

DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-3-29-39



# Точность трепанобиопсии молочной железы под ультразвуковой навигацией после неоадьювантной системной терапии для прогнозирования полного патоморфологического регресса опухоли

П.В. Криворотько<sup>1</sup>, В.В. Мортада<sup>1</sup>, Р.С. Песоцкий<sup>1</sup>, А.С. Артемьева<sup>1</sup>, А.С. Емельянов<sup>1</sup>, С.С. Ерещенко<sup>1</sup>, Г.А. Дашян<sup>2</sup>, Н.С. Амиров<sup>1</sup>, Т.Т. Табагуа<sup>1,3</sup>, Л.П. Гиголаева<sup>1</sup>, А.В. Комахов<sup>1</sup>, К.С. Николаев<sup>1</sup>, М.М. Мортада<sup>4</sup>, К.Ю. Зернов<sup>1</sup>, Е.К. Жильцова<sup>1</sup>, В.О. Смирнова<sup>1</sup>, Я.И. Бондарчук<sup>1</sup>, Д.А. Еналдиева<sup>1</sup>, С.Н. Новиков<sup>1</sup>, Е.А. Бусько<sup>1,5</sup>, А.В. Чёрная<sup>1</sup>, П.И. Крживицкий<sup>1</sup>, Р.М. Палтуев<sup>1</sup>, Т.Ю. Семиглазова<sup>1</sup>, В.Ф. Семиглазов<sup>1</sup>, А.М. Беляев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнёва ДЗМ»; Россия, 105077 Москва, ул. 11-я Парковая, 32;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

<sup>4</sup>ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России; Россия, 191036 Санкт-Петербург, Лиговский проспект, 2–4;

<sup>5</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9

**Контакты:** Виктория Владимировна Мортада [vika-gukova@mail.ru](mailto:vika-gukova@mail.ru)

**Введение.** Достижение полного патоморфологического ответа (pCR) после проведения неоадьювантной системной терапии (НСТ) является прогностическим фактором улучшения показателей безрецидивной и общей выживаемости. При трижды негативном (ТН) и HER2-положительном раке молочной железы (РМЖ) частота pCR превышает 60 %. Пациенты с ТН и HER2-положительным РМЖ, демонстрирующие отличный ответ на НСТ, вероятно, идеальные кандидаты на уменьшение объема хирургического лечения. Условием сокращения объема оперативного вмешательства является достоверное определение полного патоморфологического регресса при помощи инструментальных методов визуализации и биопсии.

**Цель исследования** – оценка точности трепанобиопсии под визуальным контролем после НСТ для прогнозирования полного патоморфологического регресса опухоли.

**Материалы и методы.** В одноцентровое ретроспективное исследование была включена 61 пациентка с ТН или HER2-положительным РМЖ cT1–3N0–3, получавшая НСТ в отделении опухолей молочной железы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в период с 2017 по 2019 г. Перед хирургическим вмешательством пациенткам выполнялась трепанобиопсия опухолевого ложа или остаточной опухоли под ультразвуковым контролем. Результаты сравнивали с окончательным гистологическим заключением послеоперационного материала, для определения диагностической точности метода трепанобиопсии в прогнозировании pCR.

**Результаты.** После проведенной НСТ частичный клинический регресс (cPR) был диагностирован у 47 (77 %) пациенток, полный клинический регресс (sCR) – у 14 (23 %). pCR в трепаноткани опухолевого ложа и операционного материала был достигнут у 46 (75,4 %) и 37 (60,7 %) пациенток соответственно. Трепанобиопсия продемонстрировала следующие результаты: чувствительность 100 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 90,51–100), специфичность 62,5 % (95 % ДИ 40,59–81,20). Частота ложноотрицательных результатов (FNR) составила 0 %, положительное прогностическое значение (PPV) – 75,00 % (95 % ДИ 59,46–85,99), отрицательное прогностическое значение (NPV) – 100,00 %.

**Выводы.** Проведенное ретроспективное исследование показало, что трепанобиопсия молочной железы под ультразвуковым контролем у пациентов, получавших НСТ по поводу ТН или HER2-положительного биологического подтипа РМЖ, позволила подтвердить полный патоморфологический регресс опухоли (pCR) с FNR 0 %. На основании

этих результатов было начато проспективное клиническое исследование по дальнейшей деэскалации хирургического лечения первичной опухоли.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, неoadъювантная системная терапия, полный патоморфологический регресс, трепанобиопсия опухолевого ложа

**Для цитирования:** Криворотко П.В., Мортада В.В., Песоцкий Р.С. и др. Точность трепанобиопсии молочной железы под ультразвуковой навигацией после неoadъювантной системной терапии для прогнозирования полного патоморфологического регресса опухоли. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(3):29–39. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-3-29-39

## Accuracy of core biopsy image-guided post-neoadjuvant chemotherapy breast to predict pathologic complete response

P.V. Krivorotko<sup>1</sup>, V.V. Mortada<sup>1</sup>, R.S. Pesotskiy<sup>1</sup>, A.S. Artemyeva<sup>1</sup>, A.S. Emelyanov<sup>1</sup>, S.S. Ereshchenko<sup>1</sup>, G.A. Dashyan<sup>2</sup>, N.S. Amirov<sup>1</sup>, T.T. Tabagua<sup>1,3</sup>, L.P. Gigolaeva<sup>1</sup>, A.V. Komyakhov<sup>1</sup>, K.S. Nikolaev<sup>1</sup>, M.M. Mortada<sup>4</sup>, K.Yu. Zernov<sup>1</sup>, E.K. Zhiltsova<sup>1</sup>, V.O. Smirnova<sup>1</sup>, Ya.I. Bondarchuk<sup>1</sup>, D.A. Enaldieva<sup>1</sup>, S.N. Novikov<sup>1</sup>, E.A. Busko<sup>1,5</sup>, A.V. Chernaya<sup>1</sup>, P.I. Krzhivitskiy<sup>1</sup>, R.M. Paltuev<sup>1</sup>, T.Yu. Semiglazova<sup>1</sup>, V.F. Semiglazov<sup>1</sup>, A.M. Belyaev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

<sup>2</sup>D.D. Pletnev City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 32 11-ya Parkovaya St., Moscow 105077, Russia;

<sup>3</sup>I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8 Lva Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia;

<sup>4</sup>Saint Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Ministry of Health of Russia; 2–4 Ligovskiy Prospekt, Saint Petersburg 191036, Russia;

<sup>5</sup>Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia

**Contacts:** Viktoriya Vladimirovna Mortada vika-gukova@mail.ru

**Background.** Achieving a pathologic complete response (pCR) after neoadjuvant systemic therapy (NST) is a predictive factor for improving disease free and overall survival. In triple negative (TN) and HER2-positive breast cancer (BC), the pCR rate exceeds 60 %. Patients with TN and HER2-positive BC who demonstrate an excellent response to NST are likely ideal candidates for downsizing surgery. The condition for reducing the volume of surgical intervention is a reliable determination of pathologic complete response using instrumental imaging and biopsy methods.

**Aim.** To further assess the accuracy of post-NST image-guided biopsy to predict pCR.

**Materials and methods.** Sixty one patients with T1–3N0–3 triple negative or HER2-positive BC receiving NST in the Department of Breast Tumors of the NMRC of Oncology named after N.N. Petrov in the period from 2017 to 2019 were enrolled in this single-center retrospective trial. Patients underwent ultrasound-guided core-biopsy of the initial breast tumor region before surgery. Findings were compared with findings on pathologic evaluation of surgical specimens to determine the performance of biopsy in predicting pCR after NST.

**Results.** After neoadjuvant systemic therapy, clinical partial response (cPR) was diagnosed in 47 (77 %) patients, clinical complete response (cCR) in 14 (23 %) patients. pCR in the core-biopsy tissue and surgical material was achieved in 46 (75.4 %) and 37 (60.7 %), respectively. Performance of image-guided core-biopsy: sensitivity 100 % (95 % confidence interval (CI) 90.51–100), specificity 62.5 % (95 % CI 40.59–81.20), false-negative rate (FNR) 0 %, positive-predictive value (PPV) 75.00 % (95 % CI 59.46–85.99), negative predictive value (NPV) 100.00 %.

**Conclusion.** This retrospective trial showed that ultrasound-guided core biopsies are accurate enough to identify breast pCR in patients with triple-negative or HER2-positive BC with good response after NST (FNR 0 %). Based on these results, a prospective clinical trial has commenced in which breast surgery is omitted in patients with a breast pCR after NST according to image-guided biopsy.

**Keywords:** breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, pathologic complete response, core biopsy

**For citation:** Krivorotko P.V., Mortada V.V., Pesotskiy R.S. et al. Accuracy of core biopsy image-guided post-neoadjuvant chemotherapy breast to predict pathologic complete response. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of female reproductive system 2022;18(3):29–39. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-3-29-39

### Введение

Известно, что достижение полного патоморфологического ответа (pCR) после проведения неoadъювантной системной терапии (НСТ) является прогностическим фактором улучшения показателей безрецидивной

и общей выживаемости и используется в качестве сурrogатной клинической конечной точки для оценки долгосрочного результата лечения [1].

Успехи в области химиотерапии и внедрение таргетной терапии привели к увеличению частоты pCR,

особенно при трижды негативном (ТН) и HER2-положительном раке молочной железы (РМЖ). В этих подтипах сообщалось о частоте pCR, превышающей 60 % [2–4].

Предыдущие исследования продемонстрировали, что удаление остаточной опухоли, а не всего исходного ложа опухоли не снижает частоту рецидивов у пациенток, проходящих органосохраняющее лечение после НСТ [5, 6]. На основании этих данных пациенты с ТН и HER2-положительным РМЖ, демонстрирующие отличный ответ на НСТ, вероятно, идеальные кандидаты для уменьшения объема хирургического лечения. Условием сокращения объема оперативного вмешательства у этих пациентов является достоверное определение полного патоморфологического регресса при помощи инструментальных методов визуализации и биопсии [7].

Диагностическими методами визуализации молочных желез для оценки ответа на проводимое лечение, используемыми в настоящее время, являются ультразвуковое исследование (УЗИ) молочных желез, маммография, магнитно-резонансная томография, маммосцинтиграфия. Н. J. Shin и соавт. (2011) сообщили, что точность прогноза pCR в случаях с полным клиническим регрессом (сCR) после НСТ составила 38 % для маммографии, 13 % для УЗИ и 75 % для магнитно-резонансной томографии [8]. По другим данным, наибольшую эффективность в оценке клинического ответа опухоли показала маммосцинтиграфия. Основные показатели диагностической точности — чувствительность и специфичность — планарной маммосцинтиграфии достигли 94 и 97 % соответственно [9].

Несмотря на достижения в области медицинской визуализации, до сих пор не существует единого метода или комбинации методов, которые могли бы точно предсказать pCR в молочной железе, регионарных лимфатических узлах и таким образом надежно выявить исключительных респондентов, у которых можно сократить объем удаляемой ткани для подтверждения pCR.

Чрескожная биопсия ложа опухоли под визуальным контролем, выполняемая после завершения НСТ, набирает популярность в качестве прогностического инструмента, и опубликованные данные показали многообещающие результаты (табл. 1) [10].

С учетом опыта зарубежных коллег и результатов проведенных исследований в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России проведено ретроспективное исследование, основной целью которого являлась оценка точности трепанобиопсии под визуальным контролем после НСТ для выявления резидуального рака в молочной железе.

### Материалы и методы

В одноцентровое ретроспективное исследование была включена 61 пациентка с ТН или HER2-положи-

тельным РМЖ cT1–3N0–3, получавшая НСТ в отделении опухолей молочной железы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России в период с 2017 по 2019 г.

Критериями включения пациентов в это одноцентровое ретроспективное исследование выступали:

- 1) морфологически подтвержденный диагноз РМЖ I–IIIB стадии;
- 2) ТН или HER2-положительный подтип, подтвержденный биопсией под визуальным контролем (3+ балла по данным иммуногистохимического анализа или усиление HER2 при флуоресцентной гибридизации *in situ*);
- 3) проведение НСТ в зависимости от биологического подтипа опухоли;
- 4) полный либо частичный клинический регресс опухоли после НСТ;
- 5) балл ECOG 0–1;
- 6) отсутствие противопоказаний к оперативному вмешательству;
- 7) подписанное информированное согласие.

Критериями невключения пациентов в данное исследование являлись:

- 1) морфологически подтвержденный диагноз РМЖ III–IV стадии;
- 2) тяжелые неконтролируемые сопутствующие хронические или острые заболевания.

Критерии исключения пациенток из исследования:

- 1) прерывание НСТ ввиду токсичности лечения;
- 2) недостаточный ответ на проводимую НСТ (стабилизация по данным методов визуализации).

Первичная конечная точка — частота ложноотрицательных результатов (FNR). FNR определяли как отсутствие резидуального рака в материале, полученном путем трепанобиопсии под визуальным контролем (индексный тест отрицательный), но наличие резидуального рака по данным окончательного патоморфологического исследования операционного материала (эталонный тест положительный).

Вторичные конечные точки: диагностическая точность метода, чувствительность, специфичность, отрицательное и положительное прогностические значения (NPV и PPV).

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом. Все участники подписали информированное согласие.

Всем пациентам перед началом проведения системного лечения выполнялись инструментальные исследования, включавшие УЗИ молочных желез, маммографию, маммосцинтиграфию.

Пациенты с ТН РМЖ получали 4 цикла неoadъювантной полихимиотерапии по схеме CAP (паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup>, доксорубин 50,0 мг/м<sup>2</sup>, карбоплатин AUC 5) 1 раз в 21 день. После выполнялось контрольное

**Таблица 1. Завершенные и продолжающиеся испытания по изучению точности биопсии, определяющей полный патоморфологический ответ молочной железы**  
**Table 1. Completed and ongoing trials investigating the accuracy of biopsies identifying a pathological complete response of the breast**

Исследование Study	Дата начала Start date	Подтип опухоли Tumour subtype	Оценка ответа Response evaluation	Метод биопсии Biopsy method	Число пациентов Number of patients	Результаты Results	Дата окончания End date
German Breast Group Heil et al.	12.2009 Ретроспективное Retrospective	Все All	cCR по данным ФО или ММГ/УЗИ/МРТ cCR at PE or MG/US/MRI	9–11G ВАБ или 14G трепанобиопсия 9–11G VAB or 14G CC	164	FNR 49,3 % (35/71)	12.2013
NOSTRA PRELIM Rea-Francis et al.	10.2014	HER2+ & TN HER2+ & TN	Не описано None	2–6х трепанобиопсия под ультразвуковой наведением 2–6х USN CC	20	FNR 22 % (4/18)	04.2016
University of Heidelberg Heil et al. NCT02575612	07.2014	Все All	rPR или rCR по данным ММГ/УЗИ/МРТ rPR or rCR on MG/US/MRI	6–12х трепанобиопсия под ультразвуковой наведением 9G ВАБ 6–12х USN CC 9G VAB	50	FNR 25,9 % (7/27)	02.2015
RESPONDER Heil et al. NCT02948764	03.2015	Все All	rPR или rCR по данным ММГ/УЗИ/МРТ rPR or rCR on MG/US/MRI	7х УЗИ/стереотакси- ческий контроль 7–10G ВАБ 7х US/STC 7–10G VAB	398	FNR 18 % (37/208)	06.2019 оста- новлено 06.2019 stopped
MD Anderson Cancer Centre Kuerer et al. NCT02455791	06.2015	HER2+; TN HER2+; TN	<5 cm <5 cm	12х УЗИ/стереотакси- ческий контроль 9G ВАБ и ТАБ 12х US/STC 9G VAB and FNA	40	FNR 5 % (1/21)	12.2016
MICRA Trial Netherlands Cancer Institute NTR6120	04.2016	Все All	rPR или rCR по данным МРТ; ≤2 см rPR or rCR on MRI; ≤2 cm	8х ультразвуковая нави- гация 14G трепанобиопсия 8х USN 14G CC	167	FNR 37 % (29/49)	06.2019 оста- новлено 06.2019 stopped
Seoul National University Hospital NCT03273426	09.2016	Все All	rCR/почти rCR по дан- ным МРТ rCR/ near rCR on MRI	≥5х ультразвуковая нави- гация 14G трепанобиопсия или 10G ВАБ ≥5х USN 14G CC or 10G VAB	40	FNR 30,8 % (4/13)	12.2017
MD Anderson Cancer Centre Kuerer et al. NCT02945579	01.2017	HER2+; TN HER2+; TN	<5 см, после НСТ <2 см <5 cm, after NST <2 cm	12х УЗИ/стереотакси- ческий контроль 9G ВАБ 12х US/STC 9G VAB	50	LRR <7 %	Продолжается Continues

Окончание таблицы 1  
End of the table 1

Исследование Study	Дата начала Start date	Подтип опухоли Tumour subtype	Оценка ответа Response evaluation	Метод биопсии Biopsy method	Число пациентов Number of patients	Результаты Results	Дата окончания End date
NRG Oncology BR005 NCT03188393	04.2017	Все All	rCR/почти rCR по дан- ным ММГ/УЗИ/MPT rCR/near rCR on MG/US/MRI	6x стереотаксический контроль 8–11G VAB 6x STC 8–11G VAB	98	FNR 50 % (18/36)	12.2019 оста- новлено 12.2019 stopped
Memorial Sloan Kettering Cancer centre NCT03289195	09.2017	Все All	rCR по данным МРТ rCR on MRI	Биопсия под МРТ-наведением MRI-guided biopsy	25	NPV	Продолжается Continues
The Royal Marsden NHS Foundation Tasoulis et al.	01.2013 Ретроспективное Retrospective	Все All	rPR или rCR rPR or rCR	УЗИ/стереотаксический контроль VAB US/STC VAB	53	FNR 19 % (6/31)	01.2018
The Royal Marsden NHS Foundation Teoh et al.	02.2018	HER2+; TH HER2+; TN	rPR или rCR ≤2 см rPR or rCR ≤2 cm	УЗИ/стереотаксический контроль VAB US/STC VAB	28	FNR 9 % (1/11)	06.2019
Basavarakam Indo American Cancer Institute Hyderabad CTRI/2018/01/011122	05.2019	Все All	rCR/почти rCR по дан- ным ММГ/УЗИ rCR/near CR on MG/US	4x ультразвуковая навигация 14G трепанобиопсия 4x USN 14G CC	65	FNR 14,8 % (x/38)	11.2019
NeoVAB Centre Georges Francois Leclerc NCT03876951	06.2019	Все All	cCR по данным ФО или ММГ/УЗИ/MPT cCR at PE or MG/US/MRI	УЗИ/стереотаксический контроль VAB US/STC VAB	66	FNR	Продолжается Continues
Masonic Cancer Centre University of Minnesota NCT03981705	08.2019	HER2+; TH HER2+; TN	—	—	40	FNR	Продолжается Continues

**Примечание.** TH — трижды негативный; cCR — клинический полный регресс; rCR — радиологически полный регресс; rPR — радиологически частичный регресс; ФО — фи-  
зикальное обследование; ММГ — маммография; УЗИ — ультразвуковое исследование; МРТ — магнитно-резонансная томография; VAB — вакуум-ассистированная  
биопсия; FNR — ложноотрицательный результат; NST — неадекватная системная терапия; УЗН — ультразвуковая навигация; NPV — отрицательное прогности-  
ческое значение; LRR — частота местных рецидивов.

Note. TN — triple negative; cCR — clinical complete response; rCR — radiological complete response; rPR — radiological partial response; PE — physical examination; MG — mammogram; US —  
ultrasound; MRI — magnetic resonance imaging; VAB — vacuum assisted biopsy; FNR — false-negative rate; NST — neoadjuvant systemic therapy; CC — core cut biopsy; STC — stereotactic control;  
USN — ultrasound navigation; NPV — negative predictive value; LRR — local recurrence rate.



инструментальное исследование, включавшее УЗИ молочных желез, маммографию, маммосцинтиграфию. При подтвержденном полном или частичном клиническом ответе пациентам выполнялась трепанобиопсия опухолевого ложа с последующим запланированным оперативным вмешательством.

У пациентов с достигнутым pCR проводилась стандартная лучевая терапия. Пациенты с резидуальной опухолью получали стандартное лучевое и адъювантное лечение.

Пациенты с HER2+ РМЖ получали 4 цикла неоадъювантной полихимиотерапии по схеме AC (доксорубин 60 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup>) 1 раз в 21 день, затем доцетаксел 75–100 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в 1-й день, 1 раз в 21 день. После выполнялось контрольное инструментальное исследование, включавшее УЗИ молочных желез, маммографию, маммосцинтиграфию. При подтвержденном полном или частичном клиническом ответе пациентам выполнялась трепанобиопсия опухолевого ложа с последующим запланированным оперативным вмешательством.

Пациенты с достигнутым pCR получали стандартную лучевую терапию и адъювантную таргетную терапию препаратом трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в срок до 1 года и гормональную терапию антиэстрогенами (тамоксифен) или ингибиторами ароматазы при ER+/HER2+ опухолях. Пациенты с резидуальной опухолью получали стандартное лучевое и адъювантное лечение.

Резидуальный рак рассматривали как наличие остаточных инвазивных или *in situ* опухолевых клеток в образце молочной железы (ypT1 или *in situ*), тогда как pCR — как отсутствие резидуальных инвазивных и *in situ* опухолевых клеток в молочной железе (ypT0).

Трепанобиопсию после НСТ выполняли под ультразвуковой навигацией, использовалась игла калибра 14G. Удалялось минимум 12 образцов ткани. Чтобы свести к минимуму дискомфорт пациента, все биопсии были выполнены в операционной под общей анестезией. Сразу же после этого проводилась хирургическая процедура.

Оперативное лечение планировалось исходя из стандартных рекомендаций. Послеоперационный материал и ткань, полученная методом трепанобиопсии, подлежали гистопатологической и иммуногистохимической оценке в соответствии со стандартными рекомендациями.

**Статистический анализ.** Использовалась простая описательная статистика. FNR, чувствительность, специфичность, отрицательная прогностическая ценность и общая точность рассчитывались с 95 % доверительным интервалом (ДИ) с использованием точного биномиального метода. Статистическую значимость сравнения между группами определяли как  $p < 0,05$ .

Статистический анализ проводился с использованием SPSS v. 23.0.

## Результаты

Демографические данные пациентов и характеристики опухоли при постановке диагноза представлены в табл. 2.

Средний возраст больных составил 49,5 года. Средний начальный клинический размер опухоли составлял 26 мм (диапазон 8–61 мм) на основании объективного осмотра и результатов инструментальных методов исследований молочной железы. I (1,6 %) пациент имел I стадию заболевания, 42 (68,9 %) — II стадию, 18 (29,5 %) — III стадию. У 31 (50,8 %) пациента был ТН РМЖ, у 30 (49,2 %) — HER2-амплифицированное заболевание.

После проведенной НСТ частичный клинический регресс (cPR) был диагностирован у 47 (77 %) пациентов, полный клинический регресс (сCR) — у 14 (23 %). pCR в трепаноткани опухолевого ложа и операционного материала был достигнут у 46 (75,4 %) и 37 (60,7 %) пациентов соответственно.

Соотношение результатов гистологического исследования трепанобиоптатов и послеоперационного материала представлено в табл. 3.

С учетом полученных данных была рассчитана диагностическая точность метода: чувствительность 100 % (95 % ДИ 90,51–100), специфичность 62,5 % (95 % ДИ 40,59–81,20). Ложноотрицательный результат (FNR) составил 0 %, положительное прогностическое значение (PPV) — 75,00 % (95 % ДИ 59,46–85,99), отрицательное прогностическое значение (NPV) — 100,00 %.

## Обсуждение

Операция после НСТ по-прежнему считается стандартом лечения. Однако при использовании современной химиотерапии, таргетной, а также иммунотерапии сообщалось о высоких показателях pCR, превышающих 60 %, особенно при ТН и HER2-положительном РМЖ. Это означает, что роль хирургии ограничивается гистопатологическим подтверждением pCR для большей части пациентов. При таких условиях хирургическое вмешательство может стать нелогичным, поскольку подвергает пациентов потенциально ненужным процедурам. Тем не менее задача оперативного вмешательства состоит в том, чтобы надежно идентифицировать тех пациентов, у которых достигнут pCR и которые могут избежать хирургического вмешательства.

Отказ от операции на молочной железе и подмышечной области у пациентов без резидуального рака после НСТ может помочь снизить нагрузку на пациентов и систему здравоохранения. Даже после лампэктомии некоторые пациенты сообщают о значительном

Таблица 2. Клинико-демографические характеристики пациентов

Table 2. Patient demographics and tumor characteristics

Параметр Parameter		Значение Value
Возраст, медиана (диапазон), лет Age, median (range), years		49,5 (32–72)
Исходный наибольший медианный размер опухоли (диапазон), мм Maximum tumor size, median (range), mm		26 (8–61)
Степень дифференцировки (G), <i>n</i> Histologic grade (G), <i>n</i>	1	1 (1,6)
	2	18 (29,5)
	3	42 (68,9)
Подтип опухоли, <i>n</i> Histologic subtype, <i>n</i>	HER2 3+	30 (49,2)
	Трижды негативный Triple negative	31 (50,8)
Стадия c, <i>n</i> Tumor c-stage, <i>n</i>	1	1 (1,6)
	2	42 (68,9)
	3	18 (29,5)
Стадия p, <i>n</i> Tumor p-stage, <i>n</i>	0	38 (62,3)
	1	11 (18,0)
	2	9 (14,8)
	3	3 (4,9)
Схема неоадъювантной системной терапии, <i>n</i> Neoadjuvant chemotherapy regimen, <i>n</i>	CAP x 6	30 (49,2)
	AC x 4 + DH x 4	31 (50,8)
Клинический эффект, <i>n</i> Clinical effect, <i>n</i>	cPR	47 (77,0)
	cCR	14 (23,0)
Вид операции на молочной железе, <i>n</i> Type of breast surgery, <i>n</i>	Мастэктомия Mastectomy	37 (60,7)
	Органо-сберегающая хирургия Breast conserving surgery	24 (39,3)

снижении качества жизни [11], и около 50 % пациентов после органосохраняющей операции и биопсии сигнальных лимфатических узлов испытывают постоянную боль [12]. Таким образом, наши результаты могут коренным образом изменить и улучшить клиническую практику примерно у 10 % всех больных РМЖ, что сравнимо с последними изменениями парадигмы в хирургии РМЖ [13, 14].

Вид операции на лимфатических узлах, <i>n</i> Type of operation on the lymph nodes, <i>n</i>	БСЛУ SLNB	49 (80,3)
	ЛАЭ ALND	12 (19,7)
Гистологическое заключение после трепанобиопсии, <i>n</i> Histological conclusion after core-biopsy, <i>n</i>	pCR	46 (75,4)
	Non-pCR	15 (24,6)
Гистологическое заключение операционного материала, <i>n</i> Histological conclusion after surgery, <i>n</i>	pCR	37 (60,7)
	Non-pCR	24 (39,3)
Оценка операционного материала по системе Miller–Payne, <i>n</i> Evaluation of operational material according to the Miller–Payne system, <i>n</i>	1	1 (1,9)
	2	2 (3,8)
	3	7 (13,2)
	4	7 (13,2)
	5	36 (67,9)
Оценка операционного материала по системе RCB, <i>n</i> Evaluation of operational material according to the RCB system, <i>n</i>	0	37 (61,7)
	1	5 (8,3)
	2	15 (25,0)
Адювантная системная терапия, <i>n</i> Adjuvant systemic therapy, <i>n</i>	Не проводилась None	24 (39,3)
	Проводилась Yes	37 (60,7)
Адювантная лучевая терапия, <i>n</i> Adjuvant radio therapy, <i>n</i>	Не проводилась None	24 (39,3)
	Проводилась Yes	37 (60,7)
Прогрессирование, <i>n</i> Progression, <i>n</i>	0	53 (86,9)
	1	8 (13,1)

**Примечание.** БСЛУ – биопсия сигнального лимфатического узла; ЛАЭ – лапароскопическая аппендэктомия.

**Note.** SLNB – sentinel lymph node biopsy; ALND – axillary lymph node dissection.

Полученные данные подтверждают гипотезу о том, что можно точно идентифицировать пациентов, которые достигают полного патоморфологического регресса после проведения НСТ, с помощью биопсии под визуальным контролем и отказаться от последующего хирургического вмешательства.

В 2020 г. М.К. Tasoulis и соавт. опубликовали исследование, в котором анализировались многоцентровые

**Таблица 3.** Соотношение результатов гистологического исследования трепанобиоптатов и послеоперационного материала, n  
**Table 3.** The ratio of the results of histological conclusion of core-biopsy and after surgery, n

Гистологическое заключение после трепанобиопсии Histological conclusion after core-biopsy	Гистологическое заключение после оперативного вмешательства Histological conclusion after surgery	
	pCR	Non-pCR
pCR	37	9
Non-pCR	0	15

данные 166 пациенток с РМЖ, которые получали НСТ с последующей вакуум-ассистированной биопсией (ВАБ) под ультразвуковым контролем перед операцией [15]. Частота ложноотрицательных результатов данного метода во всей когорте составила 18,7 % (95 % ДИ 10,6–29,3). Анализ подгрупп пациентов с полным/частичным клиническим ответом и остаточной опухолью при визуализации опухоли размером 2 см или меньше с использованием не менее 6 образцов ткани, полученной путем ВАБ (76 (45,8 %)), продемонстрировал частоту ложноотрицательного результата 3,2 % (95 % ДИ 0,1–16,7), отрицательную прогностическую ценность 97,4 % (95 % ДИ 86,5–99,9) и общую точность 89,5 % (95 % ДИ 80,3–95,3). Этот крупный многоцентровой анализ объединенных данных предполагает, что стандартизованный протокол, использующий ВАБ с навигацией при ложе остаточной опухоли размером 2 см или меньше с 6 или более репрезентативными образцами, позволяет надежно прогнозировать остаточное заболевание.

В исследовании A. Ring и соавт. пациенты, у которых был достигнут полный клинический ответ на фоне НСТ, не подвергались хирургическому вмешательству и сразу получали лучевую терапию [16]. В этой группе отмечен статистически незначимо более высокий риск развития локорегионального рецидива (LRR) по сравнению с пациентами, пролеченными хирургическим путем, но не было различий в безрецидивной и общей выживаемости. В более позднем исследовании не было выявлено различий в общей выживаемости между пациентами с полным клиническим ответом, которым не было проведено хирургическое вмешательство, и теми, кто перенес операцию с подтвержденным pCR. В том же исследовании не наблюдалось различий в общей выживаемости у пациентов, получавших лучевую терапию, но не подвергавшихся хирургическому вмешательству, а также у пациентов, подвергавшихся как хирургическому вмешательству, так и лучевой терапии [17].

На основании результатов нашего исследования, а также данных предыдущих мировых исследований по деэскалации хирургического лечения спланировано проспективное исследование по отказу от хирурги-

ческих вмешательств на молочной железе после НСТ с использованием ВАБ под ультразвуковой навигацией в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Первичной конечной точкой стала оценка безрецидивной выживаемости. Вторичные конечные точки включают оценку общей выживаемости, качества жизни пациентов и общих расходов, связанных со здравоохранением (время операции, число койко-дней).

Критериями включения пациентов в это одноцентровое проспективное исследование стали:

1. Морфологически подтвержденный диагноз рака молочной железы I–IIb стадии.
2. ТН или HER2-положительный РМЖ, подтвержденный биопсией под визуальным контролем (3+ балла по данным иммуногистохимического анализа или усиление HER2 при флуоресцентной гибридизации *in situ*).
3. Проведение НСТ в зависимости от биологического подтипа опухоли.
4. Полный клинический регресс опухоли после НСТ.
5. Балл ECOG 0–1.
6. Отсутствие противопоказаний к оперативному вмешательству.
7. Отсутствие противопоказаний для проведения лучевой терапии после операции.
8. Подписанное информированное согласие.

Критериями невключения пациентов в данное исследование являлись:

1. Проведение ранее любой системной терапии РМЖ.
2. Морфологически подтвержденный диагноз РМЖ IIIA–IV стадии.
3. Носительство мутаций гена *BRCA1/2*.
4. Мультифокальность и мультицентричность первичной опухоли.
5. Тяжелые неконтролируемые сопутствующие хронические заболевания или острые заболевания.

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. Прерывание НСТ ввиду токсичности лечения.
2. Недостаточный ответ на проводимую НСТ (частичный клинический ответ по данным методов визуализации).

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом. Все участники подписали информированное согласие. Исследование было зарегистрировано на ClinicalTrials.gov с идентификатором NCT04293796.

Включенные в исследование пациенты получали стандартную НСТ в соответствии с биологическим подтипом опухоли. После выполнялось контрольное инструментальное исследование, включавшее УЗИ молочных желез, маммографию, маммосцинтиграфию. При подтвержденном полном или частичном клиническом ответе пациентам выполнялись ВАБ и биопсия сигнального лимфатического узла. Пациентки с резидуальной



Таблица 4. Клинико-демографические характеристики пациентов

Table 4. Patient demographics and tumor characteristics

Показатель Parameter		Значение Value
Возраст, медиана (диапазон), лет Age, median (range), years		47,5 (32–68)
Исходный наибольший медианный размер опухоли (диапазон), мм Maximum tumor size, median (range), mm		20,5 (7–35)
Степень дифференцировки (G), n Histologic grade (G), n	2	10 (41,7)
	3	14 (58,3)
Подтип опухоли, n Histologic subtype, n	HER23+	14 (53,8)
	Трижды негативный Triple negative	12 (46,2)
Стадия c, n Tumor c-stage, n	1	7 (26,9)
	2	18 (69,2)
	3	1 (3,8)
cN, n	N0	19 (73,1)
	N+	7 (26,9)
Стадия p, n Tumor p-stage, n	0	20 (76,9)
	1	6 (23,1)
Клинический эффект, n Clinical effect, n	Частичный Partial	3 (11,5)
	Полный Complete	23 (88,5)
Гистологическое заключение после ВАБ, n Histological conclusion after VAB, n	pCR	20 (76,9)
	Non-pCR	6 (23,1)
pN после БСЛУ, n pN after SLNB, n	N+	1 (3,8)
	N0	25 (96,2)
Гистологическое заключение после органосохраняющей операции (у пациентов с резидуальной опухолью по данным ВАБ), n Histological conclusion after surgery (non-pCR after VAB), n	pCR	3 (50,0)
	Non-pCR	3 (50,0)
Местный рецидив за период наблюдения, n Local recurrence, n	Нет No	25 (96,2)
	Да Yes	1 (3,8)

**Примечание.** БСЛУ – биопсия сигнального лимфатического узла; ВАБ – вакуум-ассистированная биопсия.

**Note.** SLNB – sentinel lymph node biopsy; VAB – vacuum assisted biopsy.

опухолью проходили стандартное оперативное, лучевое и адъювантное лечение.

Резидуальный рак рассматривали как наличие остаточных инвазивных или *in situ* опухолевых клеток в образце молочной железы (ypT1 или *in situ*), тогда как pCR – как отсутствие резидуальных инвазивных и *in situ* опухолевых клеток в молочной железе (ypT0).

Всем пациентам до начала НСТ устанавливалась метка в центр опухоли при помощи трепаноиглы калибра 14G. ВАБ после НСТ выполняли под сонографическим контролем для обнаружения клип-маркера, использовалась игла калибра 7G. Удалялось минимум 6 образцов ткани (3 по внешнему контуру и 3 по наружному), затем образцы были оценены интраоперационно при помощи цифровой двухпозиционной секторографии (FaxitronBioVision) с целью обнаружения метки в удаленных тканях, что являлось гарантией забора ложа опухоли. После удаленные образцы подлежали гистопатологической и иммуногистохимической оценке в соответствии со стандартными рекомендациями.

В период с 2020 по 2022 г. в исследование было включено 29 пациентов, 26 из которых соответствовали критериям отбора, 3 пациента не достигли полного или частичного клинического регресса по данным инструментальных методов исследований и были исключены из исследования. Демографические данные пациентов и характеристики опухоли при постановке диагноза представлены в табл. 4.

Средний возраст больных составил 47,5 года. Средний начальный клинический размер опухоли составлял 20,5 мм (диапазон 7–35 мм) на основании объективного осмотра и результатов инструментальных методов исследований молочной железы. 7 (26,9 %) пациентов имели I стадию заболевания, 18 (69,2 %) – II стадию, 1 (3,8 %) – III стадию. У 7 (26,9 %) пациентов были метастазы в подмышечных лимфатических узлах, подтвержденные пункционной/трепанобиопсией. У 12 (46,2 %) пациентов был ТН РМЖ, а у 14 (53,8 %) – HER2-амплифицированное заболевание. Полный патоморфологический регресс был подтвержден у 20 (76,9 %) пациентов. 6 (23,1 %) пациентам было выполнено повторное хирургическое вмешательство по поводу наличия опухолевых клеток по данным окончательного патоморфологического исследования ткани, полученной после ВАБ.

### Выводы

Проведенное ретроспективное исследование показало, что трепанобиопсия молочной железы под ультразвуковым контролем у пациентов, получавших НСТ по поводу ТН или HER2-положительного биологического подтипа РМЖ, позволила подтвердить полный патоморфологический регресс опухоли (pCR) с FNR 0 %.

Полученные результаты стали основанием для проведения проспективного исследования по деэскалации хирургического лечения.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Von Minckwitz G., Untch M., Blohmer J.U. et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2012;30(15):1796–804. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.8595
2. Semiglazov V.F. Neoadjuvant systemic therapy for breast cancer. *Voprosy Onkologii* 2015;61(2):162–8.
3. 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
4. Schneeweiss A., Chia S., Hickish T. et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol* 2013;24(9):2278–84. DOI: 10.1093/annonc/mdt182
5. Mieog J.S., van der Hage J.A., van de Velde C.J. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;2007(2):CD005002. DOI: 10.1002/14651858.CD005002.pub2
6. Shin H.C., Han W., Moon H.G. et al. Breast-conserving surgery after tumor downstaging by neoadjuvant chemotherapy is oncologically safe for stage III breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2013;20(8):2582–9. DOI: 10.1245/s10434-013-2909-6
7. Morrow M., Khan A.J. Locoregional management after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2020;38(20):2281–9. DOI: 10.1200/JCO.19.02576
8. Shin H.J., Kim H.H., Ahn J.H. et al. Comparison of mammography, sonography, MRI and clinical examination in patients with locally advanced or inflammatory breast cancer who underwent neoadjuvant chemotherapy. *Br J Radiol* 2011;84(1003):612–20. DOI: 10.1259/bjr/74430952
9. Криворотко П.В., Новиков С.Н., Канаев С.В. и др. К вопросу об интерпретации результатов сцинтиграфии с <sup>99m</sup>Tc-техне-трилом у больных РМЖ. Эффективная фармакотерапия 2013(6):24–31.
10. Krivorotko P.V., Novikov S.N., Kanaev S.V. Interpretation of <sup>99m</sup>Tc-scintigraphy results in breast cancer patients. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy* 2013(6):24–31. (In Russ.)
11. Tasoulis M.K., Heil J., Kuerer H.M. De-escalating surgery among patients with ER2+ and triple negative breast cancer. *Curr Breast Cancer Rep* 2022;1–7. DOI: 10.1007/s12609-022-00453-3
12. Gartner R., Jensen M.B., Nielsen J. et al. Prevalence of and factors associated with persistent pain following breast cancer surgery. *JAMA* 2009;302:1985–92.
13. Giuliano A.E., Ballman K.V., McCall L. et al. Effect of axillary dissection vs no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:918–26.
14. Hennigs A., Kopke M., Feißt M. et al. Which patients with sentinel node-positive breast cancer after breast conservation still receive completion axillary lymph node dissection in routine clinical practice? *Breast Cancer Res Treat* 2019;173:429–38.
15. 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
16. 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):4540–5. DOI: 10.1200/JCO.2003.05.208
17. 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):3260–8. DOI: 10.1245/s10434-019-07534-1

## Вклад авторов

V.V. Мортада: написание текста рукописи, сбор полученных данных и разработка дизайна исследования;  
П.В. Криворотко, Р.С. Песоцкий, А.С. Емельянов, С.С. Ерещенко, Н.С. Амиров: сбор полученных данных и разработка дизайна исследования;  
Т.Т. Табагуа, Л.П. Гиголаева, А.В. Комяхов, К.С. Николаев, М.М. Мортада, К.Ю. Зернов, Е.К. Жильцова, Я.И. Бондарчук, Д.А. Еналдиева: написание текста рукописи;  
С.Н. Новиков, Г.А. Дашян, Е.А. Бусько, А.В. Чёрная, П.И. Крживицкий, Р.М. Палтуев, Т.Ю. Семиглазова, А.М. Беляев: консультативная помощь;  
А.С. Артемьева, В.О. Смирнова: получение и анализ данных патоморфологического исследования;  
В.Ф. Семиглазов: обзор публикаций по теме статьи.

## Authors' contributions

V.V. Mortada: writing the article, developing the study design, performing data collection;  
P.V. Krivorotko, R.S. Pesotskiy, A.S. Emelyanov, S.S. Ershchenko, N.S. Amirov: developing the study design, performing data collection;  
T.T. Tabagua, L.P. Gigolaeva, A.V. Komyakhov, K.S. Nikolaev, M.M. Mortada, K.Yu. Zernov, E.K. Zhiltsova, Ya.I. Bondarchuk, D.A. Enaldieva: writing the article;  
S.N. Novikov, G.A. Dashyan, E.A. Busko, A.V. Chernaya, P.I. Krzhivitskiy, R.M. Paltuev, T.Yu. Semiglazova, A.M. Belyaev: providing consulting assistance;  
A.S. Artemyeva, V.O. Smirnova: collecting and analyzing pathomorphological data;  
V.F. Semiglazov: reviewing relevant publications.

## ORCID авторов / ORCID of authors

П.В. Криворотко / P.V. Krivorotko: <https://orcid.org/0000-0002-4898-9159>  
В.В. Мортада / V.V. Mortada: <https://orcid.org/0000-0002-1982-5710>  
Р.С. Песоцкий / R.S. Pesotskiy: <https://orcid.org/0000-0002-2573-2211>  
А.С. Артемьева / A.S. Artemyeva: <https://orcid.org/0000-0002-2948-397X>

А.С. Емельянов / A.S. Emelyanov: <https://orcid.org/0000-0002-0528-9937>  
С.С. Ерещенко / S.S. Ereshchenko: <https://orcid.org/0000-0002-5090-7001>  
Г.А. Дашян / G.A. Dashyan: <https://orcid.org/0000-0001-6183-9764>  
Н.С. Амиров / N.S. Amirov: <https://orcid.org/0000-0002-2421-3284>  
Т.Т. Табагуа / T.T. Tabagua: <https://orcid.org/0000-0003-1471-9473>  
Л.П. Гиголаева / L.P. Gigolaeva: <https://orcid.org/0000-0001-7654-4336>  
А.В. Комяхов / A.V. Komyakhov: <https://orcid.org/0000-0002-6598-1669>  
К.С. Николаев / K.S. Nikolaev: <https://orcid.org/0000-0003-3377-6369>  
М.М. Мортада / M.M. Mortada: <https://orcid.org/0000-0002-5838-686>  
К.Ю. Зернов / K.Yu. Zernov: <https://orcid.org/0000-0002-2138-3982>  
Е.К. Жильцова / E.K. Zhiltsova: <https://orcid.org/0000-0002-2029-4582>  
Я.И. Бондарчук / Ya.I. Bondarchuk: <https://orcid.org/0000-0002-6442-0106>  
Д.А. Еналдиева / D.A. Enaldieva: <https://orcid.org/0000-0002-2773-3111>  
С.Н. Новиков / S.N. Novikov: <https://orcid.org/0000-0002-7185-1967>  
Е.А. Бусько / E.A. Busko: <https://orcid.org/0000-0002-0940-6491>  
А.В. Черная / A.V. Chernaya: <https://orcid.org/0000-0002-7975-3165>  
П.И. Крживицкий / P.I. Krzhivitskiy: <https://orcid.org/0000-0002-6864-6348>  
Р.М. Палтуев / R.M. Paltuev: <https://orcid.org/0000-0002-0871-9453>  
Т.Ю. Семиглазова / T.Yu. Semiglazova: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>  
В.Ф. Семиглазов / V.F. Semiglazov: <https://orcid.org/0000-0003-0077-9619>  
А.М. Беляев / A.M. Belyaev: <https://orcid.org/0000-0001-5580-4821>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.  
**Funding.** The study was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. All patients signed written informed consent to participate in the study.