

В.Ф. Семиглазов, П.В. Криворотько, Г.А. Дашян, В.В. Семиглазов, Е.К. Жильцова, А.С. Емельянов

ГЛАВА X

Лечение рака молочной железы с полным клиническим ответом (сCR) на неоадьювантную системную терапию

Неоадьювантная системная терапия считается стандартом лечения местно-распространенных форм РМЖ, а также частым выбором терапии первично операбельного заболевания. Одной из ближайших целей неоадьювантной терапии является достижение полного клинического ответа (сCR), часто транслируемого в полный патоморфологический регресс первичной опухоли и регионарных метастазов (pCR).

Пациенты, у которых удается достичь клинический полный ответ на неоадьювантную терапию (сCR), как правило, подвергаются органосохраняющей операции. При патоморфологическом исследовании операционных материалов у значительного числа пациентов (до 60%) не выявляется остаточная инвазивная опухоль. Поэтому естественно, что в клинической онкологии в последние 10 лет обсуждается вопрос о возможности и безопасности проведения одной лучевой терапии, без хирургического вмешательства в случаях, когда достигнут полный клинический ответ (сCR), подтвержденный инструментальными диагностическими методами получения изображения опухоли (ультрасонография, маммография, МРТ, позитронно-эмиссионная томография (PET и PET/CT)).

В 2008 г. научный комитет Европейского общества хирургической онкологии (ESSO) поручил НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова провести мета-анализ рандомизированных исследований, сравнивающих ближайшие и отдаленные результаты применения одной лучевой терапии и применения хирургического вмешательства у пациентов, достигших полной клинической ремиссии (сCR) после неоадьювантной химиотерапии. Мы идентифицировали 8 таких исследований с различными подходами к локальному этапу лечения: одна лучевая терапия или хирургия

[Semiglazov V., 2008]. Среди пациентов с полным клиническим ответом (сCR), подвергшихся хирургическому вмешательству (в основном органосохраняющие операции), показатель полного патоморфологического регресса колебался от 25% до 35,8%. Таким образом, позитивное предиктивное значение (positive predictive value [PPV]) показателя сCR во всех 8 исследованиях оказалось низким (ранг от 29,9% до 35%). Была выявлена очевидная тенденция к нарастанию частоты местно-региональных рецидивов у пациентов, подвергшихся одной лучевой терапии (отличия в пользу хирургии ранжировались от 11% до 20%, RR = 1,53, 95% CI = 1,1–2,10; p = 0,02). Но, к удивлению, не наблюдалось достоверных отличий показателей 5-летней безметастатической выживаемости [DDFS, summary risk ratio [RR] = 0,94, 95% CI = 0,91–1,07] и показателей общей выживаемости [OS, RR = 1,00, 95% CI = 0,94–1,12].

Эти результаты были представлены на 14-м конгрессе Европейского общества хирургической онкологии (Гаага, Нидерланды, 10–12 сентября 2008 г.) [Semiglazov V., 2008]. Было высказано пожелание продолжить проспективные рандомизированные испытания целесообразности хирургического этапа у пациентов с полным клиническим ответом (сCR) на неоадьювантную системную терапию, но с более надежными диагностическими методами оценки сCR, такими как магнитно-резонансная и позитронно-эмиссионная томография.

Кроме диагностических проблем все прошлые исследования касались только CMF, FAC, FEC без таксанов, безотносительно биологических подтипов РМЖ, отличающихся, как теперь известно, клиническим течением, прогнозом и ответом на различные виды системной терапии

(химиотерапии, эндокринотерапии, таргетной (анти-HER2) терапии).

В связи с улучшением схем химиотерапии, таргетной терапии, а также нашего фундаментального понимания взаимосвязи биологического подтипа опухоли и полного патоморфологического ответа в последнее десятилетие наблюдается возрастающее улучшение клинических исходов, особенно при трижды негативном РМЖ и HER2+ РМЖ. Частота pCR в этих группах больных может достигать 60%, что ставит под сомнение необходимость оперативного лечения РМЖ, особенно когда пациент будет получать адъювантную местную терапию с лучевой терапией. В современной практике пациентам, у которых отмечается хороший регресс опухоли на фоне неoadъювантной химиотерапии (НХТ), выполняются те же вмешательства на молочной железе и подмышечной области, что и пациентам, которые не получили НХТ. С учетом высоких показателей ответа опухоли на НХТ в определенных подгруппах пациентов возникает уместный вопрос: является ли операция в настоящее время излишней процедурой при комплексном лечении РМЖ? Кроме того, системная терапия и облучение с операцией или без нее доказали свою эффективность в лечении других злокачественных заболеваний, включая некоторые стадии рака пищевода, прямой кишки, гортани, предстательной железы, шейки матки и рак легких. Основным фактором, сдерживающим потенциальный отказ от хирургии, было то, что предыдущие и текущие стандартные визуализирующие методы не способны точно прогнозировать исход болезни, но интеграция чрескожной биопсии опухоли молочной железы и лимфатических узлов (ЛУ) с последующей НХТ сможет устранить эту проблему. В этой главе освещаются исторические попытки отказа от операций, следующих за НХТ в ранний период, современные методы исследования молочной железы и ЛУ, используемые для прогнозирования резидуальной карциномы, а также текущие и запланированные исследования, предназначенные для определения пациентов, подходящих для клинических испытаний, анализирующих безопасность отказа от операций на молочной железе у пациентов с полным ответом опухоли на НХТ и подвергшихся чрескожной биопсии образования под наведением.

Предпосылки

Главным преимуществом НХТ является возможность оценить ответ опухоли на протяжении всего периода лечения как предиктора полного патологического ответа в конце терапии [Kueger H.M., 2016; Houssami N., 2012]. Доказано, что у некоторых пациентов достижение pCR до хирургического вмешательства является предрасполагающим фактором долгосрочной безрецидивной и общей выживаемости.

Наиболее общее определение pCR включает отсутствие инвазивного заболевания в молочной железе и подмышечных ЛУ. Прогноз не зависит от наличия карциномы *in situ*. Было доказано, что частота pCR значительно варьируется в зависимости от биологического подтипа опухоли. Большой метаанализ 11 695 пациентов в 30 исследованиях показал, что pCR достигается у 8,3% пациентов с HER2-отрицательными / гормон-рецептор-положительными опухолями, у 18,7% пациентов с HER2-положительными / гормон-рецептор-положительными опухолями, у 31,1% пациентов с трижды негативным РМЖ и у 38,9% HER2-положительных / гормон-рецептор-негативных пациентов [Houssami N., 2012]. Полный патоморфологический регресс является важным прогностическим маркером для безрецидивной и общей выживаемости, особенно у пациентов из гормон-рецептор-отрицательных групп (HER2-положительных или HER2-отрицательных) [Liedtke C., 2008].

Показатели pCR возросли за последнее десятилетие, что связано с улучшением схем химиотерапии и таргетной терапии в соответствии с подтипом опухоли и статусом ЛУ (например, трастузумаб и пертузумаб), особенно при трижды негативном и HER2-положительном РМЖ. При этих подтипах рака частота pCR может достигать 60% [Dominici L.S., 2010; Giani L., 2012]. В настоящее время таким пациентам выполняют такие же хирургические вмешательства, как и пациентам, не получавшим НХТ, независимо от очевидного клинического ответа. С учетом таких высоких показателей регресса опухоли в определенных подгруппах пациентов уместен вопрос, является ли операция в настоящее время адекватной процедурой, особенно в тех случаях, когда есть возможность провести лучевую терапию вместо хирургического вмешательства.

Историческая перспектива и результаты ранних исследований отказа от хирургии на основе ответа на НХТ

Предыдущие исследования были обречены на неудачу из-за отсутствия высококачественных методов визуализации молочных желез, современных понятий о системной терапии, знаний о биологических подтипах опухоли. Лучевая терапия в комбинации с системной терапией в качестве метода лечения доказала свою эффективность при других злокачественных заболеваниях, включая некоторые стадии рака пищевода, прямой кишки, гортани, предстательной железы, шейки матки и рака легких. Ранние исследования, оценивающие эффективность радиотерапии в качестве окончательного метода лечения больных РМЖ, достигших клинически полного ответа на НХТ, показали высокую частоту местно-регионарного рецидива. На тот момент физикальное обследование (пальпация) и лучевые методы визуализации были не в состоянии идентифицировать группу пациентов с полной

регрессией опухоли или с минимальной резидуальной опухолью.

В исследовании Touboul et al. [1996], выполненном в Hospital Tenon (Париж, Франция), 97 пациентов с местно-распространенным, неметастатическим, невоспалительным РМЖ проходили лечение в период с 1982 г. по июнь 1990 г. В зависимости от реакции опухоли были предложены три различных подхода к лечению. У 37 пациентов (38%) с остаточной опухолью > 3 см в диаметре, расположенной позади соска или мультицентрично, была выполнена мастэктомия с подмышечной лимфодиссекцией. Другим 60 пациентам (62%) либо была выполнена органосохраняющая операция, либо операция вообще не проводилась. 33 пациента (34%) достигли полной ремиссии без хирургического вмешательства, но с дополнительным облучением ложа опухоли. 27 пациентам (28%), у которых остаточная опухоль была <3 см в диаметре, были выполнены широкое иссечение, лимфодиссекция и облучение ложа опухоли. 5-летний риск местно-регионарного рецидива равнялся

Таблица 1. Обзор испытаний, сравнивающих операцию и лучевую терапию после НХТ

Клиническое испытание	Период испытания	N	cCR	Местно-регионарная терапия		5-летняя общая выживаемость (%)		5-летняя безрецидивная выживаемость (%)	
				Операция	Лучевая терапия	Операция	Лучевая терапия	Операция	Лучевая терапия
De Lena et al.	1975–1980 (проспективное)	132 T3b-4 N0-2	100% RT group, 60% surgery group	65	67	49,1	51,7	29,6	31,1
Perloff et al.	1978–1983 (проспективное)	87	18%	43	44	63	50	19	27
Scholl et al.	1986–1990	200	?	36 МЭ ± ЛТ, 62 ОСО + ЛТ	102	-	-	24	
Touboulet et al.	1982–1990 (проспективное)	97	33	37 (>3 см), МЭ, 27 (<3 см), ОСО	33	83,3	75,7	16 после ОСО, 5,4 после МЭ	16
Ellis et al.	1985–1994	185	39	120, 29 МЭ, 91 ОСО	39	76	84	7	21
Mauriac et al.	1985–1989	134 T2-3		89, 40 ОСО = ЛТ, 49 МЭ	44	-	-	22,5 ОСО + ЛТ, 22,4 после МЭ	34
Ring et al.	1986–1999	453	136	67	69	74	76	10	21
Daveau et al.	1985–1999	1477 T2-3	165	65	100	82	91	12	23

16% – после одной лучевой терапии, 16% – при широком иссечении опухоли и лучевой терапии, 5,4% – после мастэктомии ($p = 0,04$), но 5-летняя и 10-летняя общая выживаемость не зависели от вида местного лечения ($p > 0,5$).

В исследование Mauriac et al. [1999] из Института Бергонье (Бордо, Франция) были включены 272 женщины с операбельными аденокарциномами молочной железы > 3 см. Из них 124 была проведена НХТ. У 44 пациентов была полная клиническая ремиссия, и затем им была проведена только лучевая терапия. 40 пациентам с остаточной опухолью (< 20 мм) были проведены лампэктомия, секторальная резекция, подмышечная лимфодиссекция и лучевая терапия. 49 пациентам с остаточной опухолью (> 20 мм) была выполнена мастэктомия. При медиане наблюдения 34 мес. наблюдалось небольшое увеличение частоты локорегионарного рецидива в группе пациентов с НХТ без хирургического вмешательства (4 из 44) по сравнению с теми пациентами, которым операция была проведена (2 из 40).

В исследовании Scholl et al. [1995] из Института Кюри (Париж, Франция) 45 пациентов достигли полного клинического ответа после НХТ и получили только лучевую терапию. 5-летняя безрецидивная выживаемость в этой группе пациентов была достоверно ниже, чем в группе из 23 пациентов с частичной ремиссией, перенесших операцию и получивших изначально лучевую терапию (54 Гр) (70% против 84%). Аналогичные результаты были получены в проспективном исследовании Perloff et al. [1988] и в некоторых других исследованиях, изучающих отказ от операции при РМЖ [Scholl S.M., 1995; Daveau C., 2011; De Lena M., 1981; Ellis P., 1998; Ring A., 2003].

В большом ретроспективном исследовании Daveau et al. [2011] из Института Кюри с участием пациентов, получавших в период с 1985 по 1999 г. НХТ, не было отмечено существенных различий в общей выживаемости между хирургической группой ($n = 65$) и группой, получавшей только лучевую терапию ($n = 100$). Тем не менее наблюдалась высокая частота местно-регионарных рецидивов в нехирургической группе (31% против 17% в течение 10 лет, $p = 0,06$). Проспективное исследование De Lena et al. [1981] не показало существенных различий между хирургическими и нехирургическими группами (29,6% против 31,1%). Несмотря на это, частота местных

рецидивов в диапазоне от 30% будет считаться неприемлемой в современную эпоху. Метаанализ Mauri et al. [2005] показал значительное увеличение относительного риска местно-регионарных рецидивов в случаях одной лучевой терапии, без хирургического вмешательства.

В более позднем ретроспективном исследовании Clouth et al. [2007], при котором проводилась только биопсия первичной опухоли молочной железы с последующей лучевой терапией, сообщается о местных рецидивах в 13% случаев (2 из 16) у пациентов с pCR при медиане наблюдения 33,5 мес. Основной проблемой при этом исследовании было большое количество негативных трепан-биопсий образований, находящихся в подсосковой области, во время операций на подмышечных ЛУ (ALNs). Эти результаты отражают терапевтические стратегии в предыдущую эру и необходимость использования современных методов визуализации молочных желез при биопсии.

Методы визуализации молочной железы, используемые для мониторинга и прогнозирования pCR

Все больший интерес вызывают методы визуализации, при которых определяется полный регресс опухоли после системной терапии и которые помогают определить подгруппы пациентов с возможностью безопасного лечения только с помощью лучевой терапии, без хирургического вмешательства. Безопасный отказ от хирургии у пациентов, получающих НХТ и достигших полного рентгенологического регресса (rCR), зависит от способности точно предсказать предоперационный pCR. Важно иметь в виду, что даже при самых лучших способах визуализации молочной железы и подмышечной области в настоящее время нет диагностического метода, обладающего достаточной чувствительностью и специфичностью для определения пациентов, у которых достигнут полный патоморфологический регресс опухоли. Кроме того, полный рентгенологический ответ можно увидеть только у 20% пациентов [De Los Santos J.F., 2013], несмотря на то, что у 50–60% пациентов на самом деле не будет остаточной опухоли, особенно при трижды негативном и HER2-позитивном РМЖ. Кроме того, существуют различия в методах определения и

оценки полного ответа опухоли среди визуализирующих лучевых методов исследований, несмотря на стандартные критерии, т. к. при этом не учитываются индивидуальные особенности пациента.

Большинство предыдущих исследований оценивали абсолютное измерение остаточной опухоли с помощью нескольких методов визуализации, а не достижение pCR. Для дальнейшего уточнения и количественного прогнозирования pCR с помощью различных методов визуализации (магнитно-резонансная томография (МРТ), маммография, УЗИ) проводятся исследования, оценивающие частоту ложноотрицательных ответов (FNR) и отрицательную прогностическую ценность (NPV), которые, как ожидается, будут наиболее важными для диагностического прогнозирования. Определение показателя FNR используется для количественной оценки больных, у которых не обнаружено остаточной опухоли. Показатель NPV используется для количественной оценки пациентов, правильно идентифицированных как больные с полным патоморфологическим ответом. Точность

сильно варьируется между отдельными методами визуализации молочной железы и подмышечной области, что свидетельствует о том, что в настоящее время не существует оптимального метода визуализации pCR.

Стандартные методы визуализации

Маммография и ультразвуковое исследование (УЗИ) являются наиболее часто используемыми методами визуализации молочной железы и оценки размера первичной опухоли. Тем не менее их точность оценки остаточной опухоли и опухолевых изменений, возникающих после НХТ, является переменной величиной, изменяющейся в связи с развитием фиброза опухоли, фрагментации, оставшейся карциномы *in situ* после исчезновения инвазивного компонента и/или изменения плотности опухоли.

В ретроспективном обзоре 192 пациентов не было обнаружено никаких различий в способности маммографии или УЗИ молочных желез прогнозировать pCR [Keune J.D., 2010]. Тем не менее когда

Таблица 2. Частота ложноотрицательных ответов (FNR) и отрицательная прогностическая ценность (NPV) при предсказании полного патологического ответа на маммографии, УЗИ, МРТ, ПЭТ/КТ

Испытание	Маммография		УЗИ		МРТ		ПЭТ/КТ	
	NPV (%)	FNR (%)	NPV (%)	FNR (%)	NPV (%)	FNR (%)	NPV (%)	FNR (%)
Молочная железа								
Schott et al.	91	9	91	9	94	6	-	-
Peintinger et al.	NPV 93, FNR 7				-	-	-	-
Chen et al.	-	-	-	-	74	26	-	-
Bhattacharyya et al.	-	-	-	-	96	-	-	-
Keune et al.	86	-	85	-	-	-	-	-
Croschaw et al.	30	70	33	67	44	56	-	-
De Los Santos et al.	-	-	-	-	47	-	-	-
Schaeffgen et al.	52	13	51	24	60	4	-	-
Подмышечная область								
Kuerer et al.	-	-	44	-	-	-	-	-
Vlastos et al.	-	-	49	-	-	-	-	-
Klauber-Demore et al.	-	-	52	48	-	-	-	-
Hsiang et al.					78	38	-	-
Javid et al.	-	-	-	-	81	19		-
Rousseau et al.	-	-	29	-	-	-	95	-
Hieken et al.	-	-	57	-	43	-	61	-
Koolen et al.	-	-	-	-	-	-	73	27
Boughey et al.	-	-	-	9,8	-	-	-	-

Таблица 3. Обзор испытаний, сообщающих о НХТ и микрокальцинатах

Испытание	Результат
Matsuo et al.	Сильная корреляция pCR в зависимости от инвазивного и неинвазивного компонента
Эффект НХТ на микрокальцинаты	
Moskovic et al.	Резидуальные микрокальцинаты возникают в результате некроза опухоли либо после некроза жира или гематомы после биопсии
Vinnicombe et al.	Наличие микрокальцинатов не гарантирует присутствие протоковой карциномы in situ
Fadulet et al.	У пациентов, получавших НХТ, микрокальцинаты присутствовали как при инвазивных, так и при неинвазивных карциномах
Adrada et al.	Нет корреляции между изменениями кальцинатах до и после НХТ и pCR. Наличие кальцинатах на маммограммах не связано с резидуальным заболеванием у 22% пациентов

маммография и УЗИ молочных желез не выявляли остаточной опухоли, вероятность pCR составляла 80%, что аналогично результатам, сообщенным Peintinger et al. [2006] из MD Anderson Cancer Center (Хьюстон, штат Техас, США). Использование обоих методов визуализации повышает точность прогнозирования pCR при НХТ по сравнению с использованием только одного метода. В большинстве современных отчетов ни маммография, ни УЗИ (и МРТ) не могут предсказать pCR (ypT0) с такой точностью, чтобы заменить гистологическое исследование иссеченной ткани [Schott A.F., 2005; Croshaw R., 2011; Schaefgen B., 2015].

Микрокальцинаты и прогнозирование остаточной протоковой карциномы in situ и инвазивной карциномы

Наличие остаточной протоковой карциномы in situ не влияет на отдаленные результаты, но имеет клиническое влияние для хирургического лечения пациента и может привести к необходимости выполнения более обширных резекций, в т. ч. мастэктомии, несмотря на отличный ответ инвазивного компонента опухоли на НХТ. Внутрипротоковый компонент опухоли также может быть ликвидирован с помощью НХТ. Существует несколько докладов о влиянии НХТ на микрокальцинаты. Микрокальцинаты могут увеличиваться, уменьшаться или оставаться стабильными на фоне НХТ. Тем не менее в большинстве этих докладов нет связи между злокачественностью и наличием микрокальцинатах после НХТ. В теории, если нет данных о наличии остаточной карциномы, но есть

только микрокальцинаты, то их можно динамически наблюдать и проводить биопсию только при их увеличении и наличии морфологически подозрительных изменений.

Функциональная визуализация

Метаболические изменения и изменения в сосудах на фоне НХТ не могут быть оценены с помощью традиционных методов визуализации, но функциональные методы визуализации, такие как динамическая контрастная МРТ, диффузно-взвешенная визуализация и ядерная визуализация, используются с большим успехом. МРТ с контрастом позволяет оценить изменения в морфологии и перфузии, в то время как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) / компьютерная томография (КТ) оценивают изменение метаболизма глюкозы.

Магнитно-резонансная томография

Точность МРТ при оценке остаточной опухоли после НХТ варьируется в зависимости от ее подтипа. Самая высокая точность наблюдается при ER-отрицательном / HER2-положительном РМЖ и трижды негативном РМЖ, а самая низкая – при люминальных опухолях.

В метаанализ, проведенный Marinovich et al. [2013], были включены 44 исследования в период с 1990 по 2008 г., в которых приняли участие 2050 пациентов, прошедших МРТ и/или похожие методы визуализации для оценки остаточной опухоли после НХТ. Исследования выявили высокую чувствительность (точное обнаружение остаточной опухоли) и признаки неоднородности в оценках специфичности (правильная идентификация pCR). Способность МРТ

дифференцировать наличие остаточной опухоли от pCR имела общую площадь под кривой 0,88, но эта общая точность определения pCR различалась из-за разной методики определения pCR в исследуемых временных рамках. Кроме того, МРТ имеет ограничения в обнаружении рассеянных микроскопических фокусов опухоли после НХТ [Morrow M., 2011; Turnbull L.W., 2009].

Как было продемонстрировано в метаанализе Houssami et al. [2012], различные подтипы РМЖ демонстрируют разную частоту pCR. В исследовании Loo et al. [2011] обнаружено, что изменения на МРТ на фоне НХТ отлично коррелируются с патоморфологическим исходом при трижды негативном и HER2-позитивном РМЖ, но не при ER-позитивных/HER2-негативных опухолях. Данные из многоцентрового исследования De Los Santos et al. [2013], проведенного среди 746 пациентов, показали, что только 24% достигли «рентгено-радиологически» полного ответа (rCR) и 24% достигли pCR. Показатель NPV был самым высоким у пациентов с HR-негативным / HER2-позитивным и трижды негативным РМЖ, но только в пределах 60%. Эти исследования подтвердили, что среди пациентов, достигших полного клинического (рентгенологического) ответа (rCR), положительный статус гормональных рецепторов (HR) и низкая степень злокачественности опухоли чаще связаны с наличием остаточной карциномы при хирургической операции. Есть предположение, что rCR на предоперационной МРТ в этих группах пациентов следует интерпретировать с осторожностью.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)

ПЭТ после первых курсов химиотерапии может помочь изменить схему лечения путем раннего выявления не отвечающих на терапию опухолей с учетом показателей чувствительности – 84% (диапазон 78–88%) и специфичности – 66% (диапазон 62–70%) [Wang Y., 2012]. Основным недостатком ПЭТ и ПЭТ/КТ для оценки первичных очагов в молочной железе – их неспособность обнаружить очаги размером <1 см и надежно дифференцировать доброкачественную патологию от злокачественной, что приводит к относительно высокой частоте ложноположительных заключений. Точность ПЭТ/

КТ в предсказании pCR зависит от подтипа опухоли и является наиболее высокой среди ER-неактивных и трижды негативных (TN) опухолей.

Прогнозирование ответа лимфоузлов и визуализация подмышечной области

В исследованиях, посвященных отказу от хирургических вмешательств на молочной железе после НХТ, оперативное вмешательство в подмышечной зоне становится проблемой, требующей тщательного изучения. УЗИ является быстрым, неинвазивным и недорогим методом визуализации подмышечной области. Наличие коркового утолщения является основной характеристикой, используемой для определения метастатических подмышечных ЛУ. В метаанализе, проведенном Alvarez et al. [2006], оценивали точность предоперационного УЗИ для обнаружения аксиллярных метастазов. «Золотым стандартом» в девяти включенных исследованиях была либо полная лимфодиссекция, либо биопсия сигнального лимфоузла (БСЛУ). В исследованиях, которые использовали размер ЛУ в качестве критерия для метастатического ЛУ, чувствительность и специфичность равнялись 68% (диапазон 66–73%) и 88% (диапазон 44–97%) соответственно. Общая чувствительность и специфичность достигали 82% (диапазон 68–92%) и 96% (диапазон 80–97%) соответственно [Alvarez S., 2006]. Биопсия с ультразвуковым наведением из сонографически подозрительных узлов повышает специфичность до 100%. Отрицательные заключения УЗИ не исключают регионарные метастазы.

Nieken et al. [2013] ретроспективно проанализировали эффективность УЗИ, МРТ и ФДГ-ПЭТ подмышечной области в обнаружении ypN-метастатического РМЖ после НХТ. В этом исследовании у 128 из 272 пациентов оказалось ypN-метастатическое заболевание (ypN+). Пост-НХТ визуализация включала: УЗИ подмышечной области (146 пациентов), МРТ (139 пациентов) и ФДГ-ПЭТ (38 пациентов). УЗИ оказалось самым чувствительным методом для выявления ypN-метастатического РМЖ после НХТ – с чувствительностью 70% по сравнению с ФДГ-ПЭТ (63%) и МРТ (61%). Однако лучшая точность была при использовании ФДГ-ПЭТ (72%), затем при УЗИ

(65%) и МРТ (60%). Показатели NPV при УЗИ, МРТ и ФДГ-ПЭТ равнялись соответственно 56,8%, 42,5% и 61,1%. В целом точность используемых методов визуализации в прогнозировании ответа метастатических ЛУ на лечение не превышала 60–72%. Таким образом, лучевая визуализация не исключает хирургического вмешательства на подмышечной области после завершения НХТ [Hieken, 2013].

В сообщении Javid et al. [2010], касающемся 47 cN-метастатических пациентов (определенных при БСЛУ или биопсии под диагностическим (image) наведением), при выполнении МРТ молочной железы после НХТ чувствительность и специфичность для выявления остаточных (резидуальных) метастазов в подмышечных ЛУ равнялись 85,7% и 89% соответственно, в то время как положительная прогностическая ценность и показатель NPV равнялись 92% и 80,9% соответственно. У пациентов с исходно (до НХТ) метастатическими ЛУ МРТ обладала лишь умеренной чувствительностью и специфичностью предсказывать наличие остаточных (резидуальных) изменений. Таким образом, чувствительность МРТ еще недостаточна для того, чтобы заменить «золотой стандарт» патоморфологического или цитологического исследования диагностики метастазов в подмышечных ЛУ. Точность МРТ также недостаточна для исключения БСЛУ или лимфодиссекции до и после неoadъювантной терапии.

Точность ФДГ-ПЭТ при обнаружении метастазов в подмышечных ЛУ колеблется от 74 до 95%, с чувствительностью 61–95% и NPV от 79 до 95% [Bazan J.G., 2015].

Ограничение и потенциальный отказ от хирургических вмешательств у пациентов с cN0 и cN+ РМЖ после НХТ

Патоморфологический полный регресс метастазов в подмышечных ЛУ достигается у 40–75% пациентов с клинически occultными или доказанными с помощью биопсии регионарными метастазами [Dominici L.S., 2010; Boughey J.C., 2015]. Рестадирирование статуса подмышечных ЛУ с помощью ультразвука, МРТ, ПЭТ оказалось неадекватным для предсказания патоморфологического ответа на НХТ. С целью оценки безопасности БСЛУ у пациентов

с метастатическими ЛУ (cN+) до НХТ были проведены несколько исследований. В исследовании ACOSOG Z1071 [Boughey J.C., 2015] общая частота конверсии (cN+/pN0) равнялась 41,1% и зависела от подтипа опухоли. Полный регресс был достигнут у 21,1% пациентов с HR-положительным РМЖ, у 49,4% пациентов с TN РМЖ и у 64,7% больных с HER2-позитивным РМЖ. Ложноотрицательное заключение (FNR) БСЛУ после НХТ равнялось 12,6% при удалении хотя бы двух ЛУ, 10,8% – при использовании двойных трейсеров (краситель + изотоп) и 9,1% – при удалении трех и более ЛУ [Boughey J.C., 2015]. Исследование SENTINA и Канадское исследование SN FNAC показали аналогичные результаты [Boileau J.F., 2015; Kuehn T., 2013]. Будут ли эти пациенты подвержены повышенному риску рецидива, остается неясным. Преимуществом выполнения БСЛУ после НХТ является то, что она показывает состояние ЛУ после НХТ, что является лучшим прогностическим признаком, чем идентификация скрытых метастазов до НХТ. С другой стороны, лучевая терапия может быть недостаточным методом лечения у пациентов с клинически негативными ЛУ (cN0) до и после НХТ, а также тех пациентов, у которых наблюдается полный регресс первичной опухоли. Целесообразность в хирургических вмешательствах на подмышечной области (БСЛУ и/или лимфодиссекция при метастазировании в ЛУ) в этой группе пациентов нуждается в дальнейшем тестировании.

В соответствии с концепцией, что самым подходящим ЛУ для оценки эффекта химиотерапии является узел с подтвержденным биопсией метастазом до начала терапии, были проведены несколько клинических испытаний. Эти испытания основаны на гипотезе о том, что патологические изменения в пораженных до НХТ узлах должны точно отражать ответ на терапию и в других узлах. Проспективное исследование онкологического центра MD Anderson показало, что размещение клипсы в метастатическом (N+)ЛУ, доказанном при биопсии, уменьшает частоту ложноотрицательных заключений (FNR) по сравнению с одной БСЛУ [Caudle A.S., 2015]. Для того чтобы оценить возможность избирательной локализации и удаления клипированного ЛУ, была разработана новая процедура – таргетная подмышечная диссекция (TAD)

[Caudle A.S., 2015]. В клипированный узел за 1–5 дней до операции вводится радиоактивный йод (125), а затем пред- или интраоперационно вновь вводится радиоизотоп. Для удаления меченого узла и любых других сигнальных ЛУ используется ручной детектор – гамма-зонд. Голландский онкологический институт (Амстердам) внедрил в практику маркировку ЛУ с помощью йода (MARI) для оценки эффекта НХТ на подмышечные метастазы [Donker M., 2015]. Радиоизотоп, введенный в ЛУ во время первоначальной биопсии, если метастаз в нем подтвержден, оставляют на всем протяжении НХТ. Во время окончательной операции меченный узел отыскивается с помощью гамма-зонда и исследуется. «Радиоактивный» узел был идентифицирован у 97% пациентов. Подмышечная лимфодиссекция показала низкую частоту ложноотрицательных заключений (FNR 7%). Полный патоморфологический регресс метастазов в ЛУ был достигнут у 26% пациентов.

Если чрескожная биопсия может быть использована в начале терапии для подтверждения метастаза в ЛУ, то почему бы не сделать то же самое после завершения химиотерапии? Эта гипотеза в настоящее время подтверждается в исследовании онкологического центра MD Anderson, которое соотносит тонкоигольную биопсию с хирургическим иссечением ЛУ с целью оценить «уничтожение» метастаза, определявшегося до НХТ, в одном и том же ЛУ после НХТ [Caudle A.S., 2015]. Если результаты полностью подтверждаются, то пациенты с подтвержденным до НХТ метастазом в лимфоузле и достигшие его полного регресса, смогут получать только лучевую терапию.

Современные исследования, оценивающие потенциал отказа от хирургических вмешательств по поводу РМЖ после НХТ

Совсем недавно несколько групп сформировали потенциальные концепции исследований, целью которых является дальнейшее изучение возможности избегать хирургического вмешательства после НХТ [De Los Santos, 2013; Rea D., 2013]. В онкологическом центре MD Anderson недавно начался набор пациентов в исследование «Определение групп больных РМЖ, лечение которых может исключить

хирургический этап: точность чрескожной биопсии с лучевым визуализирующим (image guided) наведением по сравнению с хирургическим вмешательством для оценки эрадикации (т. е. pCR) после НХТ (Clinicaltrials.gov NCT02455791). Исследование предназначено для того, чтобы оценить, возможна ли точная идентификация остаточной после НХТ опухоли с помощью тонкоигольной биопсии под визуализирующим наведением или вакуум-ассистированной трепан-биопсии. Одним из основных отличий продолжающегося исследования онкологического центра MD Anderson является то, что у пациентов, участвующих в исследовании, необязательно должен быть полный радиологический ответ на лечение, и только пациенты с трижды негативным либо HER2-позитивным РМЖ включаются в испытание. Эти молекулярные подтипы РМЖ были выбраны потому, что при них очень часто наблюдается полный патоморфологический ответ на системную терапию. В исследование добавлены нескольких различных типов биопсий, предназначенных для идентификации пациентов без остаточной опухоли, несмотря на кажущееся наличие опухоли при визуализации молочных желез, поскольку методы визуализации часто неточны при данных подтипах РМЖ. Точность этого вмешательства будет подтверждена при помощи плановой хирургии и полного патоморфологического исследования. Это клиническое испытание служит основой для последующего, планируемого в онкологическом центре MD Anderson, исследования, гарантирующего безопасный набор группы пациентов с полным клиническим (радиологическим) ответом опухоли, которым возможно провести клиническое испытание лечения РМЖ без хирургического вмешательства.

Голландский онкологический институт, а также другие национальные и международные университетские и мультицентровые кооперативные группы разрабатывают аналогичные исследования. Пациенты с трижды негативным и HER2-позитивным РМЖ с полным патоморфологическим регрессом после НХТ, как известно, имеют меньший риск местно-регионарного рецидива и отдаленного метастазирования по сравнению с пациентами, у которых сохраняется остаточная опухоль [Liedtke C., 2008]. Для оценки риска местного рецидива,

безрецидивной выживаемости и общей выживаемости необходимы долгосрочные последующие исследования.

Заключение

Достижение полного патоморфологического регресса закономерно увеличивается, особенно при трижды негативном (TN) и HER2-позитивном РМЖ. С учетом высоких показателей полного патоморфологического регресса опухоли в указанных подгруппах уместен вопрос: не является ли хирургическое вмешательство в настоящее время избыточной процедурой в общем комплексе лечения этих подтипов РМЖ? Безопасный отказ от операции у пациентов, получающих неoadъювантную терапию (НХТ), зависит от способности точно установить полный морфологический регресс опухоли в предоперационном периоде. Но современные методы получения изображения опухоли не обладают достаточной чувствительностью и специфичностью для надежного отбора пациентов с минимальной остаточной опухолью либо с ее отсутствием. Необходимы дальнейшие исследования для определения наилучшего клинического способа предсказания полного морфологического регресса опухоли. Исследования, изучающие биопсию с современным лучевым визуализирующим наведением после НХТ, для определения потенциальной безопасности отказа от операции при РМЖ при клинически полном ответе на системную терапию (сCR), уже ведутся, а многие находятся в стадии разработки.

Литература

1. Adrada BE, Huo L, Lane DL, Arribas EM, Resetkova E, Yang W. Histopathologic correlation of residual mammographic microcalcifications after neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Ann. Surg. Oncol.*, 2015, 22: 1111-7.
2. Alvarez S, Anorbe E, Alcorta P, Lopez F, Alonso I, Cortes J. Role of sonography in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer: a systematic review. *Am. J. Roentgenol.*, 2006, 186: 1342-8.
3. Bazan JG, White J. Imaging of the axilla before preoperative chemotherapy: implications for postmastectomy radiation. *Cancer*, 2015, 121: 1187-94.

4. Bhattacharyya M, Ryan D, Carpenter R, Vinnicombe S, Gallagher CJ. Using MRI to plan breast-conserving surgery following neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Br. J. Cancer*, 2008, 98: 289-93.
5. Boileau JF, Poirier B, Basik M, Holloway CM, Gaboury L, Sideris L 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.
6. Boughy JC, Ballman KV, Hunt KK, McCall LM, Mittendorf EA, Ahrendt GM et al. Axillary ultrasound after neoadjuvant chemotherapy and its impact on sentinel lymph node surgery: results from the American College of Surgeons Oncology Group Z1071 Trial (Alliance). *J. Clin. Oncol.*, 2015. doi: 10.1200/JCO.2014.57.8401.
7. Caudle AS, Kuerer HM. Targeting and limiting surgery for patients with node-positive breast cancer. *BMC Med*, 2015, 13: 149.
8. Caudle AS, Yang WT, Mittendorf EA, Black DM, Hwang R, Hobbs B et al. Selective surgical localization of axillary lymph nodes containing metastases in patients with breast cancer: a prospective feasibility trial. *JAMA Surg*, 2015, 150: 137-43.
9. Chen JH, Feig B, Agrawal G, Yu H, Carpenter PM, Mehta RS et al. MRI evaluation of pathologically complete response and residual tumors in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*, 2008, 112: 17-26.
10. Clouth B, Chandrasekharan S, Inwang R, Smith S, Davidson N, Sauven P. The surgical management of patients who achieve a complete pathological response after primary chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Eur. J. Surg. Oncol.*, 2007, 33: 961-6.
11. Croshaw R, Shapiro-Wright H, Svensson E, Erb K, Julian T. Accuracy of clinical examination, digital mammogram, ultrasound, and MRI in determining postneoadjuvant pathologic tumor response in operable breast cancer patients. *Ann. Surg. Oncol.*, 2011, 18: 3160-3.
12. Daveau C, Savignoni A, Abrous-Anane S, Pierga JY, Reyat F, Gautier C et al. Is radiotherapy an option for early breast cancers with complete clinical response after neoadjuvant chemotherapy? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2011, 79: 1452-9.
13. De Lena M, Varini M, Zucali R, Rovini D, Viganotti G, Valagussa P et al. Multimodal treatment for locally advanced breast cancer. Result of

- chemotherapy-radiotherapy versus chemotherapy-surgery. *Cancer. Clin. Trials.*, 1981, 4: 229-36.
- 14.** De Los Santos JF, Cantor A, Amos KD, Forero A, Golshan M, Horton JK et al. Magnetic resonance imaging as a predictor of pathologic response in patients treated with neoadjuvant systemic treatment for operable breast cancer. *Translational Breast Cancer Research Consortium trial 017. Cancer*, 2013, 119: 1776-83.
- 15.** Dominici LS, Negron Gonzalez VM, Buzdar AU, Lucci A, Mittendorf EA, Le-Petross HT et al. Cytologically proven axillary lymph node metastases are eradicated in patients receiving preoperative chemotherapy with concurrent trastuzumab for HER2-positive breast cancer. *Cancer*, 2010, 116: 2884-9.
- 16.** Donker M, Straver ME, Wesseling J, Loo CE, Schot M, Drukker CA 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.
- 17.** Ellis P, Smith I, Ashley S, Walsh G, Ebbs S, Baum M et al. Clinical prognostic and predictive factors for primary chemotherapy in operable breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 1998, 16: 107-14.
- 18.** Fadul D, Rapelyea J, Schwartz AM, Brem RF. Development of malignant breast microcalcifications after neoadjuvant chemotherapy in advanced breast cancer. *Breast J*, 2004, 10: 141-5.
- 19.** Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2012, 13: 25-32.
- 20.** Hieken TJ, Boughey JC, Jones KN, Shah SS, Glazebrook KN. Imaging response and residual metastatic axillary lymph node disease after neoadjuvant chemotherapy for primary breast cancer. *Ann. Surg. Oncol.*, 2013, 20: 3199-204.
- 21.** Houssami N, Macaskill P, von Minckwitz G, Marinovich ML, Mamounas E. Meta-analysis of the association of breast cancer subtype and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Eur. J. Cancer*, 2012, 48: 3342-54.
- 22.** Hsiang DJ, Yamamoto M, Mehta RS, Su MY, Baick CH, Lane KT et al. Predicting nodal status using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in patients with locally advanced breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy with and without sequential trastuzumab. *Arch. Surg.*, 2007, 142: 855-61. discussion 860-1.
- 23.** Javid S, Segara D, Lotfi P, Raza S, Golshan M. Can breast MRI predict axillary lymph node metastasis in women undergoing neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17: 1841-6.
- 24.** Kerne JD, Jeffe DB, Schootman M, Hoffman A, Gillanders WE, Aft RL. Accuracy of ultrasonography and mammography in predicting pathologic response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Am. J. Surg.*, 2010, 199: 477-84.
- 25.** Klauber-Demore N, Kuzmiak C, Rager EL, Ogunrinde OB, Ollila DW, Calvo BF et al. High-resolution axillary ultrasound is a poor prognostic test for determining pathologic lymph node status in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Am. J. Surg.*, 2004, 188: 386-9.
- 26.** Koolen BB, Valdes Olmos RA, Wesseling J, Vogel WV, Vincent AD, Gilhuijs KG et al. Early assessment of axillary response with (18)F-FDG PET/CT during neoadjuvant chemotherapy in stage II-III breast cancer: implications for surgical management of the axilla. *Ann. Surg. Oncol.*, 2013, 20: 2227-35.
- 27.** Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G 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.
- 28.** Kuerer HM, Newman LA, Fornage BD, Dhingra K, Hunt KK, Buzdar AU et al. Role of axillary lymph node dissection after tumor downstaging with induction chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Ann. Surg. Oncol.*, 1998, 5: 673-80.
- 29.** Kuerer HM, Newman LA, Smith TL, Ames FC, Hunt KK, Dhingra K et al. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J. Clin. Oncol.*, 1999, 17: 460-9.
- 30.** Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, Andre F, Tordai A, Mejia JA et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2008, 26: 1275-81.
- 31.** Loo CE, Straver ME, Rodenhuis S, Muller SH, Wesseling J, Vrancken Peeters MJ et al. Magnetic

resonance imaging response monitoring of breast cancer during neoadjuvant chemotherapy: relevance of breast cancer subtype. *J. Clin. Oncol.*, 2011, 29: 660-6.

32. Marinovich ML, Houssami N, Macaskill P, Sardanelli F, Irwig L, Mamounas EP et al. Meta-analysis of magnetic resonance imaging in detecting residual breast cancer after neoadjuvant therap. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2013, 105: 321-33.

33. Matsuo K, Fukutomi T, Watanabe T, Hasegawa T, Tsuda H, Akashi-Tanaka S. Concordance in pathological response to neoadjuvant chemotherapy between invasive and noninvasive components of primary breast carcinomas. *Breast Cancer*, 2002, 9: 75-81.

34. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2005, 97: 188-94.

35. Mauriac L, MacGrogan G, Avril A, Durand M, Floquet A, Debléd M et al. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma larger than 3 cm: a unicentre randomized trial with a 124-month median follow-up. Institut Bergonie Bordeaux Groupe Sein (IBBGS). *Ann. Oncol.*, 1999, 10: 47-52.

36. Morrow M, Waters J, Morris E. MRI for breast cancer screening, diagnosis, and treatment. *Lancet*, 2011, 378: 1804-11.

37. Moskovic EC, Mansi JL, King DM, Murch CR, Smith IE. Mammography in the assessment of response to medical treatment of large primary breast cancer. *Clin. Radiol.*, 1993, 47: 339-44.

38. Peintinger F, Kuerer HM, Anderson K, Boughey JC, Meric-Bernstam F, Singletary SE et al. Accuracy of the combination of mammography and sonography in predicting tumor response in breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. *Ann. Surg. Oncol.*, 2006, 13: 1443-9.

39. Perloff M, Lesnick GJ, Korzun A, Chu F, Holland JF, Thirlwell MP et al. Combination chemotherapy with mastectomy or radiotherapy for stage III breast carcinoma: a Cancer and Leukemia Group B study. *J. Clin. Oncol.*, 1988, 6: 261-9.

40. Rea D, Tomlins A, Francis A. Time to stop operating on breast cancer patients with pathological complete response? *Eur. J. Surg. Oncol.*, 2013, 39: 924-30.

41. Ring A, Webb A, Ashley S, Allum WH, Ebbs S, Gui G et al. Is surgery necessary after complete clinical remission following neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer? *J. Clin. Oncol.*, 2003, 21: 4540-5.

42. Rousseau C, Devillers A, Campone M, Campion L, Ferrer L, Sagan C et al. FDG PET evaluation of early axillary lymph node response to neoadjuvant chemotherapy in stage II and III breast cancer patients. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.*, 2011, 38: 1029-36.

43. Schaeffgen B, Mati M, Sinn HP, Golatta M, Stieber A, Rauch G et al. Can routine imaging after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer predict pathologic complete response? *Ann. Surg. Oncol.*, 2015. Epub ahead of print.

44. Scholl SM, Pierga JY, Asselain B, Beuzebec P, Dorval T, Garcia-Giralt E et al. Breast tumour response to primary chemotherapy predicts local and distant control as well as survival. *Eur. J. Cancer*, 1995, 31A: 1969-75.

45. Schott AF, Roubidoux MA, Helvie MA, Hayes DF, Kleer CG, Newman LA et al. Clinical and radiologic assessments to predict breast cancer pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res. Treat.*, 2005, 92: 231-8.

46. Semiglazov V. How to handle breast cancer patients with complete response following neoadjuvant chemotherapy? *EJSO*, 2008, 34(s. 1025): 945-953.

47. Touboul E, Buffat L, Lefranc JP, Blondon J, Deniaud E, Mammar H et al. Possibility of conservative local treatment after combined chemotherapy and preoperative irradiation for locally advanced noninflammatory breast cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1996, 34: 1019-28.

48. Turnbull LW. Dynamic contrast-enhanced MRI in the diagnosis and management of breast cancer. *NMR Biomed*, 2009, 22: 28-39.

49. Van la Parra R, Kuerer H. Selective elimination of breast cancer surgery in exceptional responders: historical perspective and current trials. *Breast Cancer Research*, 2016, 18(28): 1-8.

50. Vinnicombe SJ, MacVicar AD, Guy RL, Sloane JP, Powles TJ, Knee G et al. Primary breast cancer: mammographic changes after neoadjuvant chemotherapy, with pathologic correlation. *Radiology*, 1996, 198: 333-40.

51. Vlastos G, Fornage BD, Mirza NQ, Bedi D, Lenert JT, Winchester DJ et al. The correlation of axillary ultrasonography with histologic breast cancer downstaging after induction chemotherapy. *Am. J. Surg.*, 2000, 179: 446-52.

52. Wang Y, Zhang C, Liu J, Huang G. Is 18 F-FDG PET accurate to predict neoadjuvant therapy response in breast cancer? A meta-analysis *Breast Cancer Res. Treat.*, 2012, 131: 357-69.