



Миниинвазивные методы в патоморфологической оценке при полном клиническом ответе на неоадъювантную полихимиотерапию у больных раком молочной железы

К. В. Максимов¹✉, Д. В. Багдасарова¹, И. А. Леухина¹, М. Л. Мазо¹, В. С. Суркова¹,
А. Н. Герасимов², Н. И. Рожкова^{1,3}, Н. Н. Волченко¹, А. Д. Каприн^{1,3,4},
А. Д. Зирияходжаев^{1,3,5}

¹ Московский научный исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

² Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, г. Москва, Российская Федерация

³ Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

⁵ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

✉ maksimov-kv@yandex.ru

Аннотация

Цель исследования. Оценить и сравнить диагностическую значимость методов вакуум-аспирационной биопсии (ВАБ) и мультифокальной трепан-биопсии (МБ) на основании патоморфологического исследования послеоперационного материала у пациентов с диагнозом рак молочной железы (РМЖ) при всех молекулярно-биологических типах после неоадъювантной полихимиотерапии (НАПХТ) с полным клиническим ответом (cCR).

Пациенты и методы. В исследование, проведенное с 2021 по 2023 г. на базе Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, были включены 70 больных РМЖ (cT1–3N0–2M0, различные молекулярно-биологические типы) после проведенной НАПХТ. Всем пациентам до и после НАПХТ выполнялись ультразвуковое исследование (УЗИ) и цифровая маммография для оценки клинического ответа на лечение. МБ была выполнена 35 пациентам, ВАБ – 35 пациентам, после чего проводилось хирургическое лечение. Гистологические заключения по материалам биоптата, полученного при ВАБ, МБ до начала НАПХТ и после, и операционного материала после хирургического лечения сравнивались между собой для оценки патоморфологического ответа опухоли на лечение.

Результаты. По данным патоморфологического исследования биоптата после ВАБ были получены следующие результаты: 1 – истинно положительный, 29 – истинно отрицательных, 3 – ложно отрицательных, 0 – ложно положительных. Общая чувствительность методики составила 25,0 % (ДИ 6,8–60,2 %); специфичность – 100 % (ДИ 88,1–100 %); ложноотрицательный результат (наличие опухолевых клеток в операционном материале и негативный результат ВАБ) – 9,1 % (ДИ 3,4–20,2 %); ложноположительный результат (отсутствие опухолевых клеток в операционном материале и положительный результат ВАБ) – 0 % (ДИ 0–10,6 %). Общая диагностическая точность метода составила 90,9 % (ДИ 79,8–96,6 %). По данным патоморфологического исследования биоптата после МБ было получено следующее: 1 – истинно положительный, 17 – истинно отрицательных, 5 – ложно отрицательных и 0 – ложно положительных результатов. Общая чувствительность методики составила 16,7 % (ДИ: 4,3–45,9 %); специфичность – 100,0 % (ДИ: 80,5–99,9 %). Ложно отрицательный результат – 23,8 % (ДИ: 11,3–41,9 %). Ложно положительный результат – 0 %. Общая диагностическая точность метода составила 78,3 % (ДИ: 61,2–89,7 %).

Заключение. В результате исследования была выявлена большая чувствительности метода ВАБ в сравнении с МБ при оценке патоморфологического ответа больных РМЖ после противоопухолевого лекарственного лечения, что свидетельствует о необходимости проведения более масштабных проспективных исследований с использованием метода ВАБ.

Ключевые слова:

рак молочной железы, вакуум-аспирационная биопсия, мультифокальная биопсия, полный клинический ответ, полный патоморфологический ответ, неоадъювантная полихимиотерапия

Для цитирования: Максимов К. В., Багдасарова Д. В., Леухина И. А., Мазо М. Л., Суркова В. С., Герасимов А. Н., Рожкова Н. И., Волченко Н. Н., Каприн А. Д., Зирияходжаев А. Д. Миниинвазивные методы в патоморфологической оценке при полном клиническом ответе на неоадъювантную полихимиотерапию у больных раком молочной железы. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2024; 11(4): 8–22. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-4-1> EDN: WHGFUL

Для корреспонденции: Максимов Кирилл Владимирович – младший научный сотрудник отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научного исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
Адрес: 125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3
E-mail: maksimov-kv@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8783-9738>, SPIN: 6265-8170, AuthorID: 1064283, Scopus Author ID: 57990902800

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Информированное согласие получено от всех участников исследования. Исследование одобрено Независимым советом по этике при МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (выписка из протокола заседания №865 от 03.11.2022 г.).

Финансирование: часть работы была профинансирована грантом некоммерческой организации «Фонд поддержки научных исследований в онкологии» (РакФонд) на проведение научно-исследовательского проекта в области онкологии, код программы финансирования 202002. Любые представленные в работе мнения, полученные данные и выводы принадлежат авторам и не обязательно отражают мнение РакФонда.

Конфликт интересов: один из авторов, д.м.н., профессор, академик РАН А. Д. Каприн, является главным редактором журнала «Research'n Practical Medicine Journal». Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования независимыми экспертами. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Статья поступила в редакцию 17.10.2024; одобрена после рецензирования 21.11.2024; принята к публикации 03.12.2024.

© Максимов К. В., Багдасарова Д. В., Леухина И. А., Мазо М. Л., Суркова В. С., Герасимов А. Н., Рожкова Н. И., Волченко Н. Н., Каприн А. Д., Зирияходжаев А. Д., 2024

Minimally invasive methods in pathomorphological assessment with a complete clinical response to neoadjuvant polychemotherapy in breast cancer patients

K. V. Maksimov[✉], D. V. Bagdasarova¹, I. A. Leukhina¹, M. L. Mazo¹, V. S. Surkova¹, A. N. Gerasimov², N. I. Rozhkova^{1,3}, N. N. Volchenko¹, A. D. Kaprin^{1,3,4}, A. D. Zikiryakhodzhayev^{1,3,5}

¹ P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation

² Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russian Federation

³ Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation

⁴ National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation

⁵ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

✉ maksimov-kv@yandex.ru

Abstract

Purpose of the study. To evaluate and compare the diagnostic significance of vacuum-assisted biopsy (VAB) and multifocal trepan biopsy (MTB) methods based on a pathomorphological study of postoperative material in patients diagnosed with breast cancer (BC) in all molecular biological types after neoadjuvant polychemotherapy (NAPCT) with a complete clinical response (cCR).

Patients and methods. The study included 70 patients with cT1–3N0–3M0 breast cancer with different molecular biological types after NAPCT. It was conducted at the P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre from 2021 to 2023. All patients underwent ultrasound and digital mammography before and after NAPCT to assess the clinical response to treatment. MTB was performed in 35 patients, VAB in 35 patients, followed by surgical treatment. Histological findings obtained by VAB and MTB and surgical material were compared to assess the pathomorphological response of the tumor to treatment.

Results. According to the pathomorphological conclusion, the following results were obtained during the VAB: 1 – truly positive, 29 – truly negative, 3 – falsely negative, 0 – falsely positive. The overall sensitivity of the technique was 25.0 % (CI 6.8–60.2 %); specificity – 100 % (CI 88.1–100 %); false negative result (presence of tumor cells in the surgical material and negative result of VAB) – 9.1 % (CI 3.4–20.2 %); false positive result (absence of tumor cells in the surgical material and a positive result of VAB) – 0 % (CI 0–10.6 %). The overall diagnostic accuracy of the method was 90.9 % (CI 79.8–96.6 %). According to the pathomorphological study, the following was obtained during the MTB: 1 – true positive, 17 – true negative, 5 – false negative and 0 – false positive results. The overall sensitivity of the technique was 16.7 % (CI: 4.3–45.9 %); specificity – (100.0 % CI: 80.5–99.9 %). The false negative result was 23.8 % (CI: 11.3–41.9 %). The false positive result is 0 %. The overall diagnostic accuracy of the method was 78.3 % (CI: 61.2–89.7 %).

Conclusion. The results of the study indicate a higher sensitivity of the VAB method compared to MTB in assessing the pathomorphological response of breast cancer patients after antitumor drug treatment, which shows a vector for conducting large prospective studies of this method.

Keywords:

breast cancer, vacuum-aspiration biopsy, multifocal biopsy, complete clinical response, complete pathomorphological response, neoadjuvant polychemotherapy

For citation: Maksimov K. V., Bagdasarova D. V., Leukhina I. A., Mazo M. L., Surkova V. S., Gerasimov A. N., Rozhkova N. I., Volchenko N. N., Kaprin A. D., Zikiryakhodzhayev A. D. Minimally invasive methods in pathomorphological assessment with a complete clinical response to neoadjuvant polychemotherapy in breast cancer patients. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2024; 11(4): 8-22. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-4-1> EDN: WHGFUL

For correspondence: Kirill V. Maksimov – Junior Researcher, Department of Oncology and Reconstructive Plastic Surgery of the Breast and Skin, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation

Address: 125284, Russian Federation, Moscow, 2nd Botkin passage, 3

E-mail: maksimov-kv@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8783-9738>, SPIN: 6265-8170, AuthorID: 1064283, Scopus Author ID: 57990902800

Compliance with ethical standards: the study was carried out in compliance with the ethical principles set forth in the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. Informed consent was obtained from all participants in the study. The study was approved by the Independent Ethics Council at the P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre (extract from the protocol of the meeting No. 865 dated 03.11.2022).

Funding: the research was partially funded by a grant from the non-profit organization Foundation for the Support of Scientific Research in Oncology (RakFond) to conduct a research project in the field of oncology, with funding program code 202002. Any opinions presented in this study, the data obtained and the conclusions belong to the authors and do not necessarily reflect the opinion of the RakFond.

Conflict of interest: Professor Andrey D. Kaprin, MD, Academician of the Russian Academy of Sciences, is the Editor-in-Chief of the Journal «Research'n Practical Medicine Journal» and one of the authors of the article. The article has passed the review procedure accepted in the Journal by independent experts. The authors did not declare any other conflicts of interest.

The article was submitted 17.10.2024; approved after reviewing 21.11.2024; accepted for publication 03.12.2024.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак молочной железы (РМЖ) является одним из наиболее часто диагностируемых злокачественных заболеваний среди женщин во всем мире, и его лечение представляет собой важную задачу современной онкологии [1]. В России в 2023 г. доля РМЖ составила 22,5 % всех злокачественных новообразований (ЗНО) у женщин, что представляет серьезную угрозу для национальной системы здравоохранения. За последние десятилетия в стране наблюдается тенденция к увеличению ранней выявляемости заболевания. Так, в 2023 г. на I стадии было выявлено 36,3 % случаев всех онкологических заболеваний – это самый большой процент, в сравнении с другими стадиями [2]. Раннее выявление заболевания дает возможность проведения комбинированного или комплексного радикального лечения, включающего в себя хирургическое, противоопухолевое лекарственное лечение и лучевую терапию.

Неоадьювантная (НАПХТ) или периоперационная полихимиотерапия является важным компонентом комплексного/комбинированного лечения местнораспространенного РМЖ, так как позволяет значительно уменьшить размеры опухоли, а в ряде случаев достичь ее полной регрессии, и тем самым повысить вероятность выполнения органосохраняющих операций с учетом оценки ответа опухоли на лечение [3].

Известно, что полный патоморфологический ответ (pathomorphological complete response – pCR) служит важным маркером эффективности терапии, значительно влияет на выбор дальнейшей лечебной тактики, а также является предиктором общей и безрецидивной выживаемости [4].

В последние годы частота достижения pCR существенно возросла до 60 %, особенно у больных тройным негативным и HER2/neu-позитивным типами РМЖ, что связано с внедрением более эффективных режимов лекарственной терапии [5, 6].

Одним из наиболее актуальных направлений современной онкологии является поиск и разработка методов, позволяющих оценить pCR без выполнения операции. Существующие методы визуализации, такие как рентгеновская маммография (РМГ), ультразвуковое исследование (УЗИ), и магнитно-резонансная томография (МРТ), не позволяют с достаточной точностью исключить наличие остаточной опухолевой ткани после НАПХТ [7]. Это определило пути поиска миниинвазивных методов, дающих объективную информацию, таких как вакуум-аспирационная биопсия (ВАБ) и трепан-биопсия.

Большинство исследований показало, что ВАБ имеет наилучшую диагностическую точность [8–14]. Так, исследование Bennett I. C. и соавт. установлено, что

ВАБ имеет целый ряд преимуществ, позволяет получать более крупные образцы ткани, что значительно повышает диагностическую точность даже в случаях протоковой карциномы *in situ* и снижает вероятность получения ложноотрицательных результатов. В отличие от тонкоигльной аспирационной биопсии, ВАБ обеспечивает получение достаточного объема ткани для оценки таких молекулярных маркеров, как рецепторы гормонов (ER, PR) и определение статуса HER2/neu [8]. Международное исследование MICRA, проведенное в Нидерландах, выявило недостаточную точность трепан-биопсии у больных гормонозависимым HER2/neu-негативным, HER2/neu-позитивным и тройным негативным РМЖ с полным клиническим ответом после НАПХТ, что привело к высокому проценту ложноотрицательных результатов (37 %) [9].

Исследование BISUCO, проведенное в Испании в 2018–2023 гг., было направлено на оценку эффективности ВАБ для подтверждения pCR у 25 больных HER2/neu-позитивным и тройным негативным РМЖ (cT1–3N0–2M0) после НАПХТ [10]. Если диагностировали полный клинический ответ (clinical complete response – cCR) или практически полный клинический ответ по данным МРТ, то выполняли ВАБ с использованием иглы 7G под ультразвуковым или рентгенологическим стереотаксическим контролем с последующим проведением хирургического лечения. Далее сравнивали полученные результаты морфологических исследований биопсийного и операционного материала. Авторы получили 17 истинно отрицательных, 4 истинно положительных и 1 ложно положительный результат, что могло быть связано с удалением остаточной опухолевой ткани во время выполнения ВАБ [10].

Результаты многоцентрового исследования RESPONDER, проведенного в Германии, показали, что ВАБ все же имеет высокий процент ложноотрицательных результатов в отдельных клинических случаях [11]. В исследование было включено 398 женщин с диагностированным РМЖ 1–3 стадий всех молекулярно-биологических подтипов с полным или почти полным клиническим ответом после НАПХТ. Основными факторами, повышающими риск ложноотрицательного результата, были наличие сопутствующего интраэпителиального рака (DCIS) и мультицентричность поражения [11]. В результате исследования была пересмотрена система критериев отбора пациенток, что позволило снизить процент ложноотрицательных результатов с 18 % до 2,9 %. Это подчеркивает важность стандартизации методики выполнения ВАБ и необходимости учета визуальных проявлений опухоли на РМГ и УЗИ, а также биологических характеристик опухоли при выборе диагностической стратегии.

На базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация) было проведено ретроспективное одноцентровое исследование, в которое включили 61 пациентку с тройным негативным или HER2-положительным РМЖ cT1–3N0–3. На первом этапе комплексного лечения проводили НАПХТ, далее – трепан-биопсию опухолевого ложа под ультразвуковым контролем с последующим хирургическим лечением. Результаты гистологии трепанобиоптата сравнивали с окончательным гистологическим заключением послеоперационного материала. В трепанобиоптате опухолевого ложа и операционного материала pCR был достигнут у 46 (75,4 %) и 37 (60,7 %) пациенток соответственно. Таким образом, были получены следующие результаты трепан-биопсии: чувствительность 100 % (95 % ДИ: 90,5–100 %), специфичность 62,5 % (95 % ДИ 40,5–81,20 %), частота ложноотрицательных результатов составила 0 %. Данное исследование показало, что трепан-биопсия молочной железы под ультразвуковым контролем у пациентов с РМЖ, получавших НАПХТ на первом этапе лечения, позволила подтвердить полный патоморфологический регресс опухоли (pCR) с ложноотрицательным результатом в 0 % [15]. В августе 2020 г. было проведено исследование, в которое включили 20 пациенток с трижды негативным и HER2/neu-позитивным РМЖ cT1–2N0–1 с pCR, полученным после НАПХТ, подтвержденным с помощью ВАБ и биопсии сигнальных лимфоузлов без последующего стандартного хирургического вмешательства. Целью исследования являлась оценка 2-летней частоты рецидива в ипсилатеральной молочной железе у данной группы пациентов. Медиана наблюдения составила 16 мес. У одной пациентки через 15 мес. после ВАБ диагностирован рецидив в ипсилатеральной молочной железе и еще у одной пациентки через 16 мес. – рак *de novo* в контралатеральной молочной железе [16].

Несмотря на положительные результаты отдельных исследований, для полного отказа от хирургического лечения необходимо дальнейшее изучение этого подхода и получение долгосрочных данных по безрецидивной и общей выживаемости пациентов, оценки степени риска рецидива у больных, которым проводилась оценка pCR по данным миниинвазивных процедур без последующей операции.

Важно разработать четкие рекомендации по методологии выполнения миниинвазивных процедур с забором материала и показаниями для определения подгруппы больных, у которых этот метод будет наиболее эффективным и безопасным. Таким образом, вопрос о целесообразности отказа от хирургического лечения у пациенток с pCR после НАПХТ остается открытым и требует внедрения новых подходов и стандартов диа-

гностики, включающих многопанельные генетические исследования по оценке степени риска рецидива. ВАБ представляет собой перспективную микроинвазивную технологию при соблюдении определенных диагностических требований и может стать альтернативой хирургическому вмешательству в будущем.

Цель исследования: оценить и сравнить диагностическую значимость методов ВАБ и МБ на основании патоморфологического исследования послеоперационного материала у пациентов с диагнозом РМЖ при всех молекулярно-биологических типах после НАПХТ с полным клиническим ответом (cCR).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование, проходившее с 01.12.2021 г. по 31.06.2023 г. на базе Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, были включены 70 больных РМЖ (cT1–3N0–3M0, разные молекулярно-биологические типы). МБ была выполнена 35 пациентам (1-я группа), ВАБ – 35 пациентам (2-я группа). Средний возраст пациентов составил 50 лет.

Слева РМЖ был диагностирован в 38 случаях (54,3 %) (1-я группа – 22 (57,9 %); 2-я группа – 16 (42,1 %)), справа – в 32 случаях (45,7 %) (1-я группа – 13 (40,6 %); 2-я группа – 19 (59,4 %)).

Распределение больных по стадиям: IA стадия 13 случаев (18,6 %) (1-я группа – 6 случаев (17,1 %); 2-я группа – 7 случаев (20 %)), IIA стадия 43 случая (61,4 %) (1-я группа – 21 случай (60 %); 2-я группа – 22 случая (62,9 %)), IIB группа 11 пациентов 15,7 % (1-я группа – 5 (14,3 %); 2-я группа – 6 (17,1 %)), IIIA стадия 3 пациента (4,3 %) (1-я группа – 3 (8,6 %); 2-я группа – 0).

Распределение больных по молекулярно-биологическим типам: люминальный B Her2/neu-негативный тип был диагностирован в 12 (17,1 %) случаях (1-я группа – 7 (20 %); 2-я группа – 5 (14,3 %)); люминальный B Her2/neu-позитивный тип – в 11 случаях (15,7 %) (1-я группа – 8 (22,9 %); 2-я группа – 3 (8,6 %)); нелюминальный Her2/neu-позитивный тип – в 16 случаях (22,9 %) (1-я группа – 5 (14,3 %); 2-я группа – 11 (31,4 %)); тройной негативный тип – в 31 случае (44,3 %) (1-я группа – 15 (42,9 %); 2-я группа – 16 (45,7 %)). Наиболее часто встречающимся гистологическим типом являлся неспецифический РМЖ – 60 случаев (85,71 %) (1-я группа – 33 (94,29 %); 2-я группа – 27 (77,14 %)). На втором месте по частоте встречаемости был дольковый рак – 7 случаев (10 %) (1-я группа – 2 (5,71 %); 2-я группа – 5 (14,29 %)). Более редкие гистологические типы РМЖ встречались в единичных случаях. Степень дифференцировки G3

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациентов Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients				
Характеристики пациентов / Patients' characteristics		МБ / MTB	БАБ / VAB	Всего / Overall
		абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
Возраст / Age	30–39	7 (20)	7 (20)	14 (20)
	40–49	15 (42,9)	9 (25,7)	24 (34,3)
	50–59	8 (22,9)	11 (31,4)	19 (27,1)
	60–69	5 (14,3)	6 (17,1)	11 (15,7)
	70–73	0 (0)	2 (5,7)	2 (2,9)
Стадия / Stage	IA	6 (17,1)	7 (20)	13 (18,6)
	IIA	21 (60)	22 (62,9)	43 (61,4)
	IIB	5 (14,3)	6 (17,1)	11 (15,7)
	IIIA	3 (8,6)	0 (0)	3 (4,3)
Молекулярно-биологический тип / Molecular biology type	Люминальный тип В Her2/neu-негативный / Luminal type B Her2/neu-negative	7 (20)	5 (14,3)	12 (17,1)
	Люминальный тип В Her2/neu-позитивный / Luminal type B Her2/neu-positive	8 (22,9)	3 (8,6)	11 (15,7)
	Нелюминальный Her2/neu-позитивный / Non-terminal Her2/neu-positive	5 (14,3)	11 (31,4)	16 (22,9)
	Тройной негативный / Triple negative	15 (42,9)	16 (45,7)	31 (44,3)
Диагноз клинический cTN / cTN clinical diagnosis	cT1b	0 (0)	1 (2,9)	1 (1,4)
	cT1c	14 (40)	9 (25,7)	23 (32,9)
	cT2	18 (51,4)	25 (71,4)	43 (61,4)
	cT3	3 (8,6)	0 (0)	3 (4,3)
	cN0	22 (62,9)	25 (71,4)	47 (67,1)
	cN1	11 (31,4)	10 (28,6)	21 (30)
	cN2	2 (5,7)	0 (0)	2 (2,9)
Диагноз гистологический ypTN / Histological ypTN diagnosis	T0	17 (48,6)	30 (85,7)	47 (67,14)
	Tis(DCIS)	4 (11,4)	1 (2,9)	5 (7,14)
	T1a	10 (28,6)	1 (2,9)	11 (15,71)
	T1b	2 (5,7)	2 (5,7)	4 (5,71)
	T1c	2 (5,7)	1 (2,9)	3 (4,29)
	N0	30 (85,7)	33 (94,3)	63 (90)
	N1a	4 (11,4)	1 (2,9)	5 (7,14)
	N2a	1 (2,9)	1 (2,9)	2 (2,86)

была диагностирована в 46 случаях (65,7 %) (1-я группа – 22 (66,7 %), 2-я группа – 24 (68,6 %)), в остальных случаях степень дифференцировки была G2 (табл. 1).

Всем пациентам на первом этапе комплексного лечения была проведена НАПХТ согласно клиническим рекомендациям. До начала лечения всем пациентам были установлены внутритканевые маркеры в опухоль. Далее по окончании полного курса НАПХТ пациентам проводилось комплексное лучевое обследование молочных желез (УЗИ и цифровая маммография). При получении полного клинического ответа или частичного клинического ответа (clinical partial response – cPR) (при наличии гипоехогенной зоны < 2 см) по данным УЗИ и маммографии, пациентам выполнялась ВАБ или МБ. Материал направлялся на патоморфологическое исследование во флаконах с 10 % нейтральным формалином с маркировкой. Всем пациенткам выполнялось хирургическое лечение, соответствующее клинической ситуации. Данные патоморфологического исследования ВАБ, МБ и операционного материала сравнивали между собой.

Мультифокальная биопсия проводилась автоматической системой с использованием игл калибром 14 G или 12 G под рентгенологическим контролем для точного контроля зон забора материала. Манипуляция проводилась под местной анестезией на стереотаксической рентгенологической системе GE Senographe Essential. Первые 2 образца забирали из центра опухоли. При полном клиническом ответе центр образования определялся положением внутритканевого маркера и сравнением первичных и контрольных цифровых маммограмм. Забор второй группы образцов осуществлялся с периферии образования. На рабочей станции устанавливался шаг вторичных целей (–x,0; y,0; x,0; –y,0). Параметр шага определялся размером первичной опухоли и соотносился с первичным изображением, далее проводился забор материала в области периферии первичной опухоли.

ВАБ проводилась системой Bard Encor с использованием одноразовых зондов калибром 7 G или 10 G под рентгенологическим контролем. Манипуляция проводилась под местной анестезией с использованием раствора анестетика Ропивакаина 2 мг/мл – 20–30 мл. Для наведения при биопсии использовался рентгеновский маммограф GE Senographe Essential со стереотаксической системой. Молочная железа располагалась на цифровой кассете таким образом, чтобы внутритканевая метка в зоне ранее определяемого опухолевого узла располагалась в апертуре для биопсии компрессионной платы маммографа. Далее выполнялись маммографические снимки под углами –150 и +150 (стереопара) для расчета локализации метки в молочной железе. После выбора

цели и необходимого зонда система рассчитывала координаты зоны биопсии (x, y, z) и направляла их на биопсийное устройство. Нажатием кнопки «мотор» на наводящем устройстве направляющие для зонда перемещались над выбранной целью. Далее проводилась местная инфильтрационная анестезия области биопсии. Кожа в месте входа зонда разрезалась остроконечным скальпелем (линейных разрез 3–5 мм). Сквозь направляющие в молочную железу устанавливался зонд и начинался забор материала путем активации зонда. Апертура зонда при заборе материала вращалась вокруг собственной оси на 360°, таким образом образцы ткани забирались вокруг внутритканевой метки, на которую осуществлялось нацеливание зонда. Количество образцов составляло от 6 до 12 штук. При необходимости в зону биопсии повторно устанавливалась внутритканевая метка или предоперационный локализационный гарпун.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.23 (разработчик – IBM Corporation). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диагностическая ценность методики ВАБ в определении патоморфологического ответа на лекарственное лечение у больных РМЖ

У 2 пациенток по техническим причинам было получено недостаточное количество материала для оценки степени патоморфологического ответа. Таким образом, в анализ эффективности методики ВАБ были включены 33 успешных случая ее выполнения.

По данным патоморфологического исследования биоптата ложа опухоли при ВАБ выявлен 1 истинно положительный (наличие опухолевых клеток в биоптате, подтвержденное результатами гистологического исследования операционного материала), 29 истинно отрицательных (отсутствие опухолевых клеток в биоптате, подтвержденное результатами гистологического исследования операционного материала), 3 ложно отрицательных (наличие опухолевых клеток в операционном материале не подтверждено результатами гистологического исследования биоптата) и 0 ложно положительных результатов (результаты гистологического исследования биоптата не показали наличие опухолевых клеток в операционном материале при их действительном отсутствии). Таким образом, общая чувствительность методики ВАБ составила 25,0 %

(ДИ: 6,8–60,2 %); специфичность – 100 % (ДИ: 88,1–100 %). Ложноотрицательный результат – 9,1 % (ДИ: 3,4–20,2 %). Ложноположительный результат – 0 % (ДИ: 0–10,6 %). Общая диагностическая точность метода составила 90,9 % (ДИ: 79,8–96,6 %) (табл. 2).

Диагностическая ценность методики МБ в определении патоморфологического ответа на лекарственное лечение у больных РМЖ

По данным МБ у 12 пациенток было получено недостаточное количество материала для оценки степени патоморфологического ответа. Это связано с особенностями визуализации проявлений РМЖ – участки скопления микрокальцинатов, локальная тяжистая перестройка структуры без плотного центра на площади менее 1 см. Таким образом, в анализ эффективности методики МБ были включены 23 успешных случая ее выполнения.

По данным патоморфологического исследования при МБ опухоли выявлен 1 истинно положительный, 17 истинно отрицательных, 5 ложно отрицательных и 0 ложно положительных результатов. Общая чувствительность методики составила 16,7 % (ДИ: 4,3–45,9 %); специфичность – 100,0 % (ДИ: 80,5–99,9 %). Ложно отрицательный результат – 23,8 % (ДИ: 11,3–41,9 %), ложно положительный результат – 0 %. Общая диагностическая точность метода составила 78,3 % (ДИ: 61,2–89,7 %) (табл. 3).

Таким образом, методика ВАБ показала достоверно лучшие результаты в определении лечебного патоморфологического ответа по сравнению с МБ как по ложноотрицательному показателю – 9,1 против 23,8 %, так и в общей диагностической точности метода – 90,9 против 78,3 % соответственно.

Сравнение эффективности методик МБ и ВАБ в определении патоморфологического ответа после лекарственного лечения больных РМЖ

Нами были проанализированы случаи неинформативной МБ и ВАБ по количеству и качеству макроскопически полученного материала по данным заключений врачей патологоанатомической службы. В группе выполнения МБ было получено недостаточно материала для последующего проведения гистологического исследования у 12 пациентов (34,29 %) (ДИ: 21,47–49,29 %), в группе выполнения ВАБ – у 2 пациентов (5,71 %) (ДИ: 1,80–14,92 %). Достоверность различия $p = 0,003$.

Условно мы разделили получаемый материал на 3 группы: 1) жир; 2) фрагменты ткани молочной железы размером до 1 см; 3) фрагменты ткани молочной железы размером более 1 см.

Данные о распределении получаемого гистологического материала были проанализированы в двух группах (рис. 1).

Таким образом, была получена статистическая значимость в группе «Жир». Чаще всего «Жир» полу-

Таблица 2. Сопоставление результатов ВАБ и гистологического исследования
Table 2. Comparison of the results of VAB and histological examination

Результат ВАБ / VAB outcome	Результат гистологического исследования / The result of the histological examination		
	положительный / positive	отрицательный / negative	всего / overall
Положительный / Positive	1	0	1
Отрицательный / Negative	3	29	32
Всего / Overall	4	29	33

Таблица 3. Сопоставление результатов МБ и гистологического исследования
Table 3. Comparison of the results of MTB and histological examination

Результат МБ / MTB outcome	Результат гистологического исследования / Histological examination outcome		
	положительный / positive	отрицательный / negative	всего / overall
Положительный / Positive	1	0	1
Отрицательный / Negative	5	17	22
Всего / Overall	6	17	23

чали в 1-й группе пациентов ($p = 0,005$). Сложности получения информативного материала были связаны с очень маленькими размерами опухоли (2–3 мм), особые трудности представляли участки скопления микрокальцинатов на площади менее 5 мм и участки локальной тяжистой перестройки структуры.

Была проанализирована взаимосвязь результатов гистологического заключения, полученного по данным методик МБ и ВАБ после НАПХТ, и макроскопических характеристик. Данные результатов гистологического исследования биоптатов при МБ и ВАБ после НАПХТ включали следующие описания: 1) опухолевых клеток не получено, но признаки пато-

морфологического ответа отсутствуют; 2) признаки лечебного патоморфологического ответа; 3) рак.

Как видно из табл. 4, в тех случаях, когда макроскопически был получен «Жир» – чаще всего наблюдалось «недостаточное количество материала» по данным гистологического заключения. В случаях получения макроскопически «фрагменты ткани молочной железы размером более 1 см» в 27 случаях было получено «признаки лечебного патоморфологического ответа». Таким образом, была отмечена связь между количеством и качеством получаемого материала и достоверностью патоморфологического заключения $p < 0,001$.

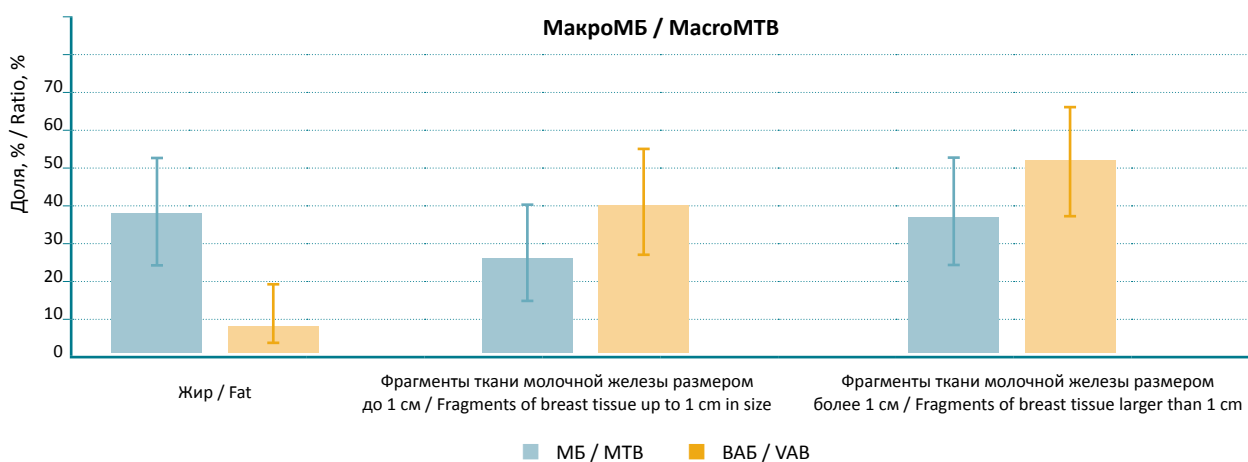


Рис. 1 Распределение по результатам макроскопически полученного материала в группах МБ и ВАБ

Fig. 1 Distribution of the macroscopically obtained material in the MTB and VAB groups based on the results

Таблица 4. Сравнение макроскопически полученного материала и гистологического заключения, полученного при проведении миниинвазивных процедур
Table 4. Comparison of macroscopically obtained material and histological conclusion obtained during minimally invasive procedures

Макро / Macro	Жир / Fat	Фрагменты ткани молочной железы размером до 1 см / Fragments of breast tissue up to 1 cm in size	Фрагменты ткани молочной железы размером более 1 см / Fragments of breast bigger than 1 cm in size	Всего / Overall
Гистологическое заключение после НАПХТ / Histological conclusion after NAPHT				
Недостаточно материала / Not enough material	11	3	0	14
Опухолевых клеток не получено, признаки патоморфологического ответа отсутствуют / No tumor cells obtained, no signs of a pathomorphological response	3	16	4	23
Признаки лечебного патоморфологического ответа / Signs of a therapeutic pathomorphological response	1	4	27	32
Рак / Cancer	1	0	0	1
Всего / Overall	16	23	31	70

Как видно из табл. 5, при ВАБ показатели информативности значительно выше, поскольку забирается значительное количество тканевого материала в отличие от одного столбика ткани при МБ, хоть и в различных точках – доля проб без гистологического заключения – 5,71 против 34,29 % при МБ, $p = 0,003$.

Зависимость степени лечебного патоморфологического ответа опухоли от стадии РМЖ

Нами был проведен анализ зависимости лечебного патоморфологического ответа опухоли по индексу остаточной опухолевой нагрузки (RCB – residual cancer burden) в зависимости от стадии заболевания.

Таблица 5. Гистологическое заключение после НАПХТ по данным ВАБ и МБ
Table 5. Histological conclusion after NAPCT according to VAB and MTB data

Гистологическое заключение после НАПХТ / Histological conclusion after NAPCT	МБ / MTB	ВАБ / VAB	Всего / Overall	Доля среди всех / Ratio among total		
				МБ / MTB	ВАБ / VAB	p
Недостаточно материала / Not enough material	12	2	14	34,29 %	5,71 %	0,003
Опухолевых клеток не получено, признаки патоморфологического ответа отсутствуют / No tumor cells obtained, no signs of a pathomorphological response	9	14	23	25,71 %	40,00 %	0,154
Признаки лечебного патоморфологического ответа / Signs of a therapeutic pathomorphological response	14	18	32	40,00 %	51,43 %	0,236
Рак / Cancer	0	1	1	0,00 %	2,86 %	0,500
Всего / Overall	35	35	70	100 %	100 %	

Таблица 6. Зависимость патоморфологического ответа по шкале оценки RCB от стадии
Table 6. Dependence of the pathomorphological response on the RCB assessment scale on the grade

	N	Полный ответ (абс., %) / Complete response (abs., %)	Частичный ответ (абс., %) / Partial response (abs., %)
IA	14	12 (85,7 %)	2 (14,3 %)
IIA	41	26 (63,4 %)	15 (36,6 %)
IIB	12	6 (50 %)	6 (50 %)
IIIA	3	0 (0 %)	3 (100 %)
Всего / Overall	70	44 (62,9 %)	26 (37,1 %)

Таблица 7. Зависимость патоморфологического ответа от молекулярно-биологического типа пациентов по шкале RCB
Table 7. Dependence of the pathomorphological response on the molecular biological type of patients on the RCB scale

	N	Полный ответ (абс., %) / Complete response (abs., %)	Частичный ответ (абс., %) / Partial response (abs., %)
Люминальный тип В Her2/neu-негативный / Luminal type B Her2/neu-negative	12	3 (25,0 %)	9 (75,0 %)
Люминальный тип В Her2/neu-позитивный / Luminal type B Her2/neu-positive	11	6 (54,5 %)	5 (45,5 %)
Нелюминальный Her2/neu-позитивный / Non-terminal Her2/neu-positive	16	14 (87,5 %)	2 (12,5 %)
Тройной негативный / Triple negative	31	21 (67,7 %)	10 (32,3 %)
Всего / Overall	70	44 (62,9 %)	26 (37,1 %)

Данные анализа лечебного патоморфологического ответа по шкале оценки RCB в зависимости от стадии представлены в табл. 6.

Из табл. 6 видно, что прослеживается тенденция к получению полного лечебного патоморфологического регресса при IA и IIA (85,7 и 63,4 % соответственно).

Методом попарного сравнения статистически достоверная разница в частоте полного лечебного патоморфологического ответа была получена при IA стадии по сравнению с IIIA стадией ($p = 0,015$), что объясняется большими размерами опухоли.

Зависимость полного и частичного патоморфологического ответа на лекарственное лечение от молекулярно-биологического типа

Результаты, полученные при анализе зависимости патоморфологического ответа от молекулярно-биологического типа пациентов по шкале RCB, представлены в табл. 7.

Из табл. 7 видно, что наиболее часто полный клинический ответ был получен при нелюминальном Her2/neu-позитивном (87,5 %) и тройном негативном (67,7 %) типах РМЖ.

При применении метода попарного сравнения нелюминального Her2/neu-позитивного и тройного негативного типов статистически значимо чаще достигали полного лечебного патоморфологического ответа, чем люминальный тип В Her2/neu-негативный ($p = 0,001$ и $p = 0,014$ соответственно).

Эти данные свидетельствуют о том, что люминальные типы Her2/neu-негативные хуже отвечают на химиотерапевтическое лечение.

ОБСУЖДЕНИЕ

РМЖ сохраняет лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний во всем мире с угрожающей тенденцией к росту. Благодаря научно-техническому прогрессу активно развиваются инновационные методы лечения, включая медикаментозные и лучевые технологии, которые позволяют сократить показания к объемным хирургическим вмешательствам. С помощью противоопухолевых лекарственных препаратов на первом этапе комплексного лечения РМЖ удается уменьшить объем опухолевой ткани, что приводит к возможности выполнения органосохраняющих операций, порой даже добиться полного регресса опухоли, а также прогностически определить лучшую выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость.

В настоящей работе также была установлена связь и зависимость полных лечебных патоморфологических ответов от молекулярно-биологического типа, что со-

гласуется с данными зарубежной литературы [17–19]. Согласно нашим результатам, при нелюминальных Her2/neu-позитивных и тройных негативных типах полный патоморфологический был достигнут чаще (87,5 и 67,7 % соответственно) и статистически достоверно чаще, чем при люминальном типе В Her2/neu-негативном ($p = 0,001$ и $p = 0,014$ соответственно). Также в нашем исследовании была выявлена тенденция получения полного лечебного патоморфологического ответа при начальных стадиях заболевания. Так, статистически достоверная разница в частоте полного лечебного патоморфологического ответа была получена при IA стадии по сравнению с IIIA стадией ($p = 0,015$).

Необходимо отметить, что при использовании таких методов визуализации, как РМГ, УЗИ, МРТ невозможно получить точную объективную картину полного морфологического ответа [20]. В этой связи многие исследователи приходят к выводу о том, что наиболее точным методом оценки эффективности предоперационного лекарственного лечения является получение морфологического материала из ложа резорбированной опухоли [9, 21].

В настоящем исследовании получен ложноотрицательный результат при МБ в 23,8 %, при ВАБ – 9,1 %, что коррелирует с данными международных исследований [9, 22, 23]. Так, большинство авторов сходятся во мнении, что степень достоверности полученных результатов зависит от количества и качества получаемых образцов ткани, что в свою очередь зависит как от размера иглы, методики забора материала и от особенностей проявления опухоли. В настоящее время нет единой унифицированной методики забора материала (количества точек биопсии, их расположения, размера игл). Также сама процедура забора материала операторозависима. В работах приводятся различные размеры игл для забора материала (8–14G), расположение (центр, периферия) и количество точек его получения (4–12), а также разные методы рентгенологического и ультразвукового визуального контроля забора материала, либо комбинация двух методов, что тоже влияет на получение результатов.

Таким образом, осуществление методики миниинвазивной биопсии на сегодняшний день позволяет получать достаточно информативный материал для определения лечебного патоморфологического ответа. Однако необходимо проведение более крупных исследований с унификацией методики забора материала.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При сравнении двух диагностических миниинвазивных методов оценки патоморфологического ответа у пациентов после НАПХТ местнораспространенного РМЖ ВАБ показала лучшие результаты в общей диа-

гностической точности метода по сравнению с МБ – 90,9 против 78,3 % соответственно. Это связано с возможностью получения большего объема тканевого материала, практически не зависящему от проявлений опухоли и ее размеров. Применение ВАБ для получения данных о патоморфологическом ответе после лекарственной терапии у пациенток с РМЖ на

начальном этапе позволяет рассматривать эту малоинвазивную процедуру как возможную альтернативу объемному хирургическому вмешательству. Для продолжения изучения методики ВАБ и анализа ее показателей необходимы дальнейшие проспективные исследования с участием большого количества пациентов.

Список источников

1. Sedeta ET, Jobre B, Avezbakiyev B. Breast cancer: Global patterns of incidence, mortality, and trends. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(16 Suppl):10528–10528. https://doi.org/10.1200/jco.2023.41.16_suppl.10528
2. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2024, 276 с. Доступно по: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/08/zis-2023-elektronnaya-versiya.pdf> Дата обращения: 22.11.2024
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol*. 2018 Jan;19(1):27–39. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(17\)30777-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30777-5)
4. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014 Jul 12;384(9938):164–172. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)62422-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)62422-8) Erratum in: *Lancet*. 2019 Mar 9;393(10175):986. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)32772-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32772-7)
5. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 1998 Aug;16(8):2672–2685. <https://doi.org/10.1200/jco.1998.16.8.2672>
6. Geng C, Chen X, Pan X, Li J. 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 Sep 8;11(9):e0162605. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162605>
7. Barrett T, Bowden DJ, Greenberg DC, Brown CH, Wishart GC, Britton PD. Radiological staging in breast cancer: which asymptomatic patients to image and how. *Br J Cancer*. 2009 Nov 3;101(9):1522–1528. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605323>
8. Bennett IC, Saboo A. The Evolving Role of Vacuum Assisted Biopsy of the Breast: A Progression from Fine-Needle Aspiration Biopsy. *World J Surg*. 2019 Apr;43(4):1054–1061. <https://doi.org/10.1007/s00268-018-04892-x>
9. van Loevezijn AA, van der Noordaa MEM, van Werkhoven ED, Loo CE, Winter-Warnars GAO, Wiersma T, et al. Minimally Invasive Complete Response Assessment of the Breast After Neoadjuvant Systemic Therapy for Early Breast Cancer (MICRA trial): Interim Analysis of a Multicenter Observational Cohort Study. *Ann Surg Oncol*. 2021 Jun;28(6):3243–3253. <https://doi.org/10.1245/s10434-020-09273-0>
10. Vacuum Assisted Biopsy and Surgery Correlation in HER2 and TN Breast Cancer Subtypes MRI Responders After Neoadjuvant Therapy: BISUCO TRIAL NCT06371989. Доступно по: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06371989?a=1> Дата обращения: 27.11.2024
11. Heil J, Pfob A, Sinn HP, Rauch G, Bach P, Thomas B, et al.; RESPONDER Investigators. Diagnosing Pathologic Complete Response in the Breast After Neoadjuvant Systemic Treatment of Breast Cancer Patients by Minimal Invasive Biopsy: Oral Presentation at the San Antonio Breast Cancer Symposium on Friday, December 13, 2019, Program Number GS5-03. *Ann Surg*. 2022 Mar 1;275(3):576–581. <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000004246>
12. Максимов К. В., Багдасарова Д. В., Зикиряходжаев А. Д., Коломейцева А. А., Мазо М. Л., Суркова В. С., и др. Изучение эффективности вакуум-аспирационной биопсии молочной железы у больных с полным клиническим ответом после неoadъювантной полихимиотерапии в комплексном лечении рака молочной железы. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2023;10(4):92–103. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-4-8> EDN: EDOTQS
13. Зикиряходжаев А. Д., Волченко Н. Н., Рожкова Н. Н., Феденко А. А., Коломейцева А. А., Максимов К. В., и др. Изучение эффективности мультифокальной биопсии молочной железы у больных с полным клиническим ответом после неoadъювантной полихимиотерапии в комплексном лечении рака молочной железы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2022;11(6):5–11. <https://doi.org/10.17116/onkolog2022110615>
14. Максимов К. В., Багдасарова Д. В., Каприн А. Д., Зикиряходжаев А. Д., Суркова В. С., Мазо М. Л., и др. Сравнение промежуточных результатов эффективности мультифокальной биопсии и вакуум-аспирационной биопсии молочной железы в оценке патоморфологического ответа у больных раком молочной железы с полным клиническим ответом после неoadъювантной полихимиотерапии. *Вопросы онкологии*. 2023;69(6):1057–1064. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-6-1057-1064>
15. Криворотько П. В., Мортада В. В., Песоцкий Р. С., Артемьева А. С., Емельянов А. С., Ерещенко С. 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.
<https://doi.org/10.17650/1994-4098-2022-18-3-29-39>

16. Krivorotko PS, Yerechshenko S, Emelyanov A, Busko E, Tabagua T, Novikov S, et al. 125P De-escalation of breast cancer surgery after neoadjuvant systemic therapy in cCR/pCR patients confirmed by vacuum-assisted biopsy (VAB) and SLNB: A first report of the prospective non-randomized trial results. *Annals of Oncology*. 2022;33:S180–S180. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.03.142>
17. Haque W, Verma V, Hatch S, Suzanne Klimberg V, Brian Butler E, Teh BS. Response rates and pathologic complete response by breast cancer molecular subtype following neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2018 Aug;170(3):559–567. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4801-3>
18. Fowler AM, Mankoff DA, Joe BN. Imaging Neoadjuvant Therapy Response in Breast Cancer. *Radiology*. 2017 Nov;285(2):358–375. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017170180>
19. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002 Oct 17;347(16):1233–1241. <https://doi.org/10.1056/nejmoa022152>
20. van Ramshorst MS, Loo CE, Groen EJ, Winter-Warnars GH, Wesseling J, van Duijnhoven F, et al. MRI predicts pathologic complete response in HER2-positive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2017 Jul;164(1):99–106. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4254-0>
21. Sávolt Á, Péley G, Polgár C, Udvarhelyi N, Rubovszky G, Kovács E, et al. Eight-year follow up result of the OTOASOR trial: The Optimal Treatment Of the Axilla - Surgery Or Radiotherapy after positive sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: A randomized, single centre, phase III, non-inferiority trial. *Eur J Surg Oncol*. 2017 Apr;43(4):672–679. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2016.12.011>
22. Hennigs A, Riedel F, Marmé F, Sinn P, Lindel K, Gondos A, et al. Changes in chemotherapy usage and outcome of early breast cancer patients in the last decade. *Breast Cancer Res Treat*. 2016 Dec;160(3):491–499. <https://doi.org/10.1007/s10549-016-4016-4>
23. Francis A, Herring K, Molyneux R, Jafri M, Trivedi S, Shaaban A, Rea DW. NOSTRA PRELIM: A non randomised pilot study designed to assess the ability of image guided core biopsies to detect residual disease in patients with early breast cancer who have received neoadjuvant chemotherapy to inform the design of a planned trial [abstract]. In: *Proceedings of the 2016 San Antonio Breast Cancer Symposium*; 2016 Dec 6-10; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR. *Cancer Res* 2017;77(4 Suppl). <https://doi.org/10.1158/1538-7445.sabcs16-p5-16-14>

References

1. Sedeta ET, Jobre B, Avezbakiyev B. Breast cancer: Global patterns of incidence, mortality, and trends. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(16 Suppl):10528–10528. https://doi.org/10.1200/jco.2023.41.16_suppl.10528
2. Malignant neoplasms in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Edited by A.D. Kaprin. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre; 2024, 276 p. (In Russ.). Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/08/zis-2023-elektronnaya-versiya.pdf> Accessed: 22.11.2024.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol*. 2018 Jan;19(1):27–39. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(17\)30777-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30777-5)
4. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014 Jul 12;384(9938):164–172. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)62422-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)62422-8) Erratum in: *Lancet*. 2019 Mar 9;393(10175):986. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)32772-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32772-7)
5. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 1998 Aug;16(8):2672–2685. <https://doi.org/10.1200/jco.1998.16.8.2672>
6. Geng C, Chen X, Pan X, Li J. 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 Sep 8;11(9):e0162605. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162605>
7. Barrett T, Bowden DJ, Greenberg DC, Brown CH, Wishart GC, Britton PD. Radiological staging in breast cancer: which asymptomatic patients to image and how. *Br J Cancer*. 2009 Nov 3;101(9):1522–1528. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605323>
8. Bennett IC, Saboo A. The Evolving Role of Vacuum Assisted Biopsy of the Breast: A Progression from Fine-Needle Aspiration Biopsy. *World J Surg*. 2019 Apr;43(4):1054–1061. <https://doi.org/10.1007/s00268-018-04892-x>
9. van Loevezijn AA, van der Noordaa MEM, van Werkhoven ED, Loo CE, Winter-Warnars GAO, Wiersma T, et al. Minimally Invasive Complete Response Assessment of the Breast After Neoadjuvant Systemic Therapy for Early Breast Cancer (MICRA trial): Interim Analysis of a Multicenter Observational Cohort Study. *Ann Surg Oncol*. 2021 Jun;28(6):3243–3253. <https://doi.org/10.1245/s10434-020-09273-0>

10. Vacuum Assisted Biopsy and Surgery Correlation in HER2 and TN Breast Cancer Subtypes MRI Responders After Neoadjuvant Therapy: BISUCO TRIAL NCT0637198. Available by <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06371989?a=1> Accessed: 27.11.2024
11. Heil J, Pfob A, Sinn HP, Rauch G, Bach P, Thomas B, et al.; RESPONDER Investigators. Diagnosing Pathologic Complete Response in the Breast After Neoadjuvant Systemic Treatment of Breast Cancer Patients by Minimal Invasive Biopsy: Oral Presentation at the San Antonio Breast Cancer Symposium on Friday, December 13, 2019, Program Number GS5-03. *Ann Surg.* 2022 Mar 1;275(3):576–581. <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000004246>
12. Maksimov KV, Bagdasarova DV, Zikiryakhodzaev AD, Kolomeitseva AA, Mazo ML, Surkova VS, et al. Study of the effectiveness of vacuum-aspiration breast biopsy in patients with complete clinical response after neoadjuvant polychemotherapy in complex treatment of breast cancer. *Research'n Practical Medicine Journal.* 2023;10(4):92–103. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-4-8> EDN: EDOTQS
13. Zikiryakhodzaev AD, Volchenko NN, Rozhkova NN, Fedenko AA, Kolomeitseva AA, Maksimov KV, et al. Study of the efficacy of multifocal breast biopsy in patients with a complete clinical response after neoadjuvant polychemotherapy in the combination treatment of breast cancer. *P.A. Herzen Journal of Oncology.* 2022;11(6):5–11. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/onkolog2022110615>
14. Maksimov KV, Kaprin AD, Zikiryakhodzaev AD, Surkova VS, Fedenko AA, Kolomeitseva AA, et al. Assessing pathomorphological response in breast cancer patients with complete clinical response after neoadjuvant polychemotherapy: a comparison of multifocal biopsy and vacuum aspiration biopsy for interim efficacy results. *Problems in Oncology.* 2023;69(6):1057–1064. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-6-1057-1064>
15. Krivorotko PV, Mortada VV, Pesotskiy RS, Artemyeva AS, Emelyanov AS, Ereshchenko SS, et al. Accuracy of core biopsy image-guided post-neoadjuvant chemotherapy breast to predict pathologic complete response. *Tumors of female reproductive system.* 2022;18(3):29–39. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2022-18-3-29-39>
16. Krivorotko PS, Yerechshenko S, Emelyanov A, Busko E, Tabagua T, Novikov S, et al. 125P De-escalation of breast cancer surgery after neoadjuvant systemic therapy in cCR/pCR patients confirmed by vacuum-assisted biopsy (VAB) and SLNB: A first report of the prospective non-randomized trial results. *Annals of Oncology.* 2022;33:S180–S180. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.03.142>
17. Haque W, Verma V, Hatch S, Suzanne Klimberg V, Brian Butler E, Teh BS. Response rates and pathologic complete response by breast cancer molecular subtype following neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2018 Aug;170(3):559–567. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4801-3>
18. Fowler AM, Mankoff DA, Joe BN. Imaging Neoadjuvant Therapy Response in Breast Cancer. *Radiology.* 2017 Nov;285(2):358–375. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017170180>
19. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med.* 2002 Oct 17;347(16):1233–1241. <https://doi.org/10.1056/nejmoa022152>
20. van Ramshorst MS, Loo CE, Groen EJ, Winter-Warnars GH, Wesseling J, van Duijnhoven F, et al. MRI predicts pathologic complete response in HER2-positive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2017 Jul;164(1):99–106. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4254-0>
21. Sávolt Á, Péley G, Polgár C, Udvarhelyi N, Rubovszky G, Kovács E, et al. Eight-year follow up result of the OTOASOR trial: The Optimal Treatment Of the Axilla - Surgery Or Radiotherapy after positive sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: A randomized, single centre, phase III, non-inferiority trial. *Eur J Surg Oncol.* 2017 Apr;43(4):672–679. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2016.12.011>
22. Hennigs A, Riedel F, Marmé F, Sinn P, Lindel K, Gondas A, et al. Changes in chemotherapy usage and outcome of early breast cancer patients in the last decade. *Breast Cancer Res Treat.* 2016 Dec;160(3):491–499. <https://doi.org/10.1007/s10549-016-4016-4>
23. Francis A, Herring K, Molyneux R, Jafri M, Trivedi S, Shaaban A, Rea DW. NOSTRA PRELIM: A non randomised pilot study designed to assess the ability of image guided core biopsies to detect residual disease in patients with early breast cancer who have received neoadjuvant chemotherapy to inform the design of a planned trial [abstract]. In: *Proceedings of the 2016 San Antonio Breast Cancer Symposium*; 2016 Dec 6-10; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR. *Cancer Res* 2017;77(4 Suppl). <https://doi.org/10.1158/1538-7445.sabcs16-p5-16-14>

Информация об авторах:

Максимов Кирилл Владимирович ✉ – младший научный сотрудник отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научного исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8783-9738>, SPIN: 6265-8170, AuthorID: 1064283, Scopus Author ID: 57990902800

Максимов К. В.[✉], Багдасарова Д. В., Леукина И. А., Мазо М. Л., Суркова В. С., Герасимов А. Н., Рожкова Н. И., Волченко Н. Н., Каприн А. Д., Зикирходжаев А. Д. Миниинвазивные методы в патоморфологической оценке при полном клиническом ответе на неадьювантную полихимиотерапию у больных раком молочной железы

Багдасарова Дарья Валерьевна – к.м.н., врач-онколог дневного стационара лекарственного лечения опухолей Московского научного исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9195-4181>, SPIN: 6237-2159, AuthorID: 1037840, Scopus Author ID: 57216872953

Леукина Ирина Алексеевна – аспирант, врач-онколог Московского научного исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4073-0679>

Мазо Михаил Львович – к.м.н., старший научный сотрудник отделения комплексной диагностики и интервенционной радиологии в маммологии Московского научного исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1313-6420>, SPIN: 1792-7270, AuthorID: 672204, Scopus Author ID: 25623348800, Web of Science ResearcherID: S-9895-2017

Суркова Виктория Сергеевна – врач-патологоанатом патологоанатомического отделения Московского научного исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2674-0416>, SPIN: 2191-3876, AuthorID: 1019118, Scopus Author ID: 57220130576

Герасимов Андрей Николаевич – д.ф.-м.н., ведущий научный сотрудник научной группы математических методов и эпидемиологического прогнозирования ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4549-7172>, SPIN: 4742-1459, AuthorID: 141741, Scopus Author ID: 8203895400

Рожкова Надежда Ивановна – д.м.н., профессор, заведующая Национальным центром онкологии репродуктивных органов Московского научного исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация; профессор кафедры клинической маммологии, лучевой диагностики и лучевой терапии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0920-1549>, SPIN: 8478-1840, AuthorID: 506174, Scopus Author ID: 7006577356

Волченко Надежда Николаевна – д.м.н., профессор, заведующая отделом онкоморфологии Московского научного исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0421-4172>, AuthorID: 290657, Scopus Author ID: 7004119203

Каприн Андрей Дмитриевич – д.м.н., профессор, академик РАН, академик РАО, директор Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация; генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация; заведующий кафедрой онкологии и рентгенодиагностики им. В. П. Харченко Медицинского института ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>, SPIN: 1759-8101, AuthorID: 96775, Scopus Author ID: 6602709853, ResearcherID: K-1445-2014

Зикирходжаев Азиз Дильшодович – д.м.н., заведующий отделением онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация; доцент кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института клинической медицины ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация; профессор кафедры онкологии и рентгенодиагностики ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7141-2502>, SPIN: 8421-0364, AuthorID: 701248, Scopus Author ID: 57188717273

Information about authors:

Kirill V. Maksimov ✉ – Junior Researcher, Department of Oncology and Reconstructive Plastic Surgery of the Breast and Skin, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8783-9738>, SPIN: 6265-8170, AuthorID: 1064283, Scopus Author ID: 57990902800

Daria V. Bagdasarova – Cand. Sci. (Medicine), Oncologist at a Day Hospital for the Drug Treatment of Tumors, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9195-4181>, SPIN: 6237-2159, AuthorID: 1037840, Scopus Author ID: 57216872953

Irina A. Leukhina – PhD Student, Oncologist, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4073-0679>

Mikhail L. Mazo – Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher at the Department of Complex Diagnostics and Interventional Radiology in Mammology, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1313-6420>, SPIN: 1792-7270, AuthorID: 672204, Scopus Author ID: 25623348800, Web of Science ResearcherID: S-9895-2017

Viktoria S. Surkova – Pathologist in the Pathology Department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2674-0416>, SPIN: 2191-3876, AuthorID: 1019118, Scopus Author ID: 57220130576

Andrey N. Gerasimov – Dr. Sci. (in Physical and Mathematical Sciences), Lead Research Associate of the Scientific Group for Mathematical Methods and Epidemiological Forecasting, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4549-7172>, SPIN: 4742-1459, AuthorID: 141741, Scopus Author ID: 8203895400

Nadezhda I. Rozhkova – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the National Center for Oncology of Reproductive Organs, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation; Professor of the Department of Clinical Mammology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy of the Faculty of Advanced Training of Medical Workers, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0920-1549>, SPIN: 8478-1840, AuthorID: 506174, Scopus Author ID: 7006577356

Nadezhda N. Volchenko – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Oncomorphology, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0421-4172>, AuthorID: 290657, Scopus Author ID: 7004119203

Andrey D. Kaprin – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Academician of the Russian Academy of Education, Director of P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; General Director of National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation; Head of the Department of Oncology and Radiology named after V.P. Kharchenko at the Medical Institute. V.P. Kharchenko Medical Institute of Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>, SPIN: 1759-8101, AuthorID: 96775, Scopus Author ID: 6602709853, ResearcherID: K-1445-2014

Aziz D. Zikiryakhodzhayev – Dr. Sci. (Medicine), Head of the Department of Oncology and Reconstructive Plastic Surgery of the Breast and Skin of P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation; Associate Professor, Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, Institute of Clinical Medicine of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation; Professor of the Department of Oncology and Radiology, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7141-2502>, SPIN: 8421-0364, AuthorID: 701248, Scopus Author ID: 57188717273

Участие авторов:

Максимов К. В. – сбор и обработка материала, написание текста, редактирование;
Багдасарова Д. В. – сбор и обработка материала, написание текста, редактирование;
Леухина И. А. – написание текста, редактирование;
Мазо М. Л. – сбор и обработка материала;
Суркова В. С. – сбор и обработка материала;
Герасимов А. Н. – статистическая обработка;
Рожкова Н. И. – концепция и дизайн исследования;
Волченко Н. Н. – концепция и дизайн исследования;
Каприн А. Д. – концепция и дизайн исследования;
Зикиряходжаев А. Д. – концепция и дизайн исследования.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Maksimov K. V. – collecting and processing material, writing text, editing;
Bagdasarova D. V. – collecting and processing material, writing text, editing;
Leukhina I. A. – writing text, editing;
Mazo M. L. – collecting and processing material;
Surkova V. S. – collecting and processing material;
Gerasimov A. N. – statistical processing;
Rozhkova N. I. – the concept and design of the study;
Volchenko N. N. – the concept and design of the study;
Kaprin A. D. – the concept and design of the study;
Zikiryakhodzhayev A. D. – the concept and design of the study.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.