



Практические рекомендации по лекарственному лечению первично операбельного рака молочной железы

М.Н. Лунькова¹, Е.В. Литвякова¹, С.А. Иванов^{1,3}, А.Д. Каприн²⁻⁴, М.С. Денисов^{1✉}, М.В. Киселева¹

¹ Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия;

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия;

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия;

⁴ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

✉maksim-denisov@mail.ru

Аннотация

Лечение рака молочной железы (РМЖ) подразумевает комплексный подход с включением в план лечения хирургических методик, лучевой терапии, химиотерапии (ХТ), гормонотерапии (ГТ), таргетной терапии, в ряде случаев – иммунотерапии, при этом выбор тактики лечения зависит от биологического подтипа опухоли, распространенности опухолевого процесса, соматического статуса пациента. В данной статье проанализированы российские клинические рекомендации и представлены современные схемы лекарственной терапии первично операбельного РМЖ, в основе которых лежит принцип индивидуального выбора для каждой клинической ситуации, принимая во внимание стадию заболевания, молекулярно-биологический подтип опухоли и цели, поставленные профильным специалистом.

Ключевые слова: первично операбельный рак молочной железы, химиотерапия, индивидуальный подход

Для цитирования: Лунькова М.Н., Литвякова Е.В., Иванов С.А., Каприн А.Д., Денисов М.С., Киселева М.В., Практические рекомендации по лекарственному лечению первично операбельного рака молочной железы. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (12): 10–18. DOI: 10.47407/kr2023.4.12.00324

Practical guidelines on drug treatment of primary operable breast cancer

Mariia N. Lunkova¹, Elena V. Litviakova¹, S.A. Ivanov^{1,3}, A.D. Kaprin²⁻⁴, Maksim S. Denisov^{1✉}, Marina V. Kiseleva¹

¹ Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Obninsk, Russia;

² Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

³ National Medical Research Center of Radiology, Obninsk, Russia;

⁴ Herzen Moscow Research Oncology Institute, Moscow, Russia

✉maksim-denisov@mail.ru

Abstract

Breast cancer (BC) treatment implies an integrated approach that involves inclusion of surgical techniques, radiation therapy, chemotherapy, endocrine therapy, targeted therapy, and in some cases immunotherapy in the treatment plan, while selection of treatment tactics depends on the tumor biological subtype, neoplastic process extension, and somatic status of the patient. The paper provides analysis of Russian clinical guidelines and advanced treatment regimens for primary operable BC that are based on the principle of case-by-case selection in each clinical situation considering the disease stage, tumor molecular subtype and the goals set by an expert specialist.

Key words: primary operable breast cancer, chemotherapy, case-by-case approach.

For citation: Lunkova M.N., Litviakova E.V., Ivanov S.A., Kaprin A.D., Denisov M.S., Kiseleva M.V. Practical guidelines on drug treatment of primary operable breast cancer. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (12): 10–18 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.12.00324

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) – наиболее частое злокачественное заболевание у женщин как в мире, так и в России [1]. У 3–10% больных РМЖ развитие заболевания связано с наличием мутаций в генах BRCA1, BRCA2 [2]. У остальных пациентов РМЖ имеет спорадический характер, т.к. не связан с наличием известных наследственных синдромов.

Лечение РМЖ подразумевает комплексный подход с включением в план лечения хирургических методик, лучевой терапии, химиотерапии (ХТ), гормонотерапии (ГТ), таргетной терапии, в ряде случаев – иммунотера-

пии. Выбор тактики лечения зависит от биологического подтипа опухоли, распространенности опухолевого процесса, соматического статуса пациента. План лечения должен вырабатываться при участии врача-хирурга, врача-онколога (химиотерапевта), врача-радиотерапевта и патоморфолога, что позволит достичь максимальных результатов в лечении пациента. В данной обзорной статье будут рассмотрены варианты лекарственного лечения при РМЖ.

Условно ХТ при РМЖ можно разделить на два типа, если мы говорим не о метастатическом РМЖ: неoadъювантная (предоперационная) и адъювантная (послеопе-

Таблица 1. Молекулярно-биологические подтипы РМЖ
Table 1. BC molecular subtypes

Молекулярно-биологический подтип	Клинико-патологическое (суррогатное) определение подтипа
Люминальный А	Наличие всех факторов: • РЭ положительные • HER2 отрицательный • Ki67 низкий (20)
Люминальный В HER2-отрицательный	• РЭ положительные • HER2 отрицательный • наличие одного из следующих факторов: • Ki67 высокий (>30%) • РП низкие (<20%)
Люминальный В HER2-положительный	• РЭ положительные • HER2 положительный • Ki67 любой • РП любые
HER2-положительный (не люминальный)	• HER2 положительный • РЭ и РП отрицательные
Базальноподобный	• Отрицательные РЭ, РП, HER2 (тройной негативный протоковый)

рационная). Неоадъювантная лекарственная терапия первично операбельного РМЖ позволяет:

- выполнить органосохраняющую операцию и/или улучшить косметический эффект;
- оценить эффект лекарственной терапии и своевременно прекратить ее в случае прогрессирования;
- оценить выраженность патоморфологического ответа и назначить постнеоадъювантную терапию.

Адъювантная лекарственная терапия проводится в дополнение к локальным (хирургическому и лучевому) методам лечения и позволяет снизить риск рецидива болезни. При планировании адъювантной лекарственной терапии необходимо оценить прогноз, ожидаемую пользу адъювантного лечения, возможные побочные эффекты и сопутствующую патологию, а также учесть предпочтения пациента. Возраст не является ограничением для лекарственной терапии при отсутствии сопутствующей патологии.

Алгоритм назначения нео-/адъювантной системной терапии зависит от молекулярно-биологического подтипа и степени распространенности РМЖ (табл. 1).

Стадирование РМЖ

Для стадирования РМЖ следует использовать TNM-8 классификацию Союза по международному противораковому контролю (Union for International Cancer Control) [3].

Выделяют клиническую и патоморфологическую стадии РМЖ, которые могут существенно различаться. Клиническое стадирование осуществляют на основании результатов клинического обследования, патоморфологическое – на основании заключения морфолога после операции.

Клиническая классификация (табл. 2):

- Т – первичная опухоль;
- Tx – недостаточно данных для оценки опухоли;
- To – нет признаков первичной опухоли;
- Tis (DCIS) – протоковый рак in situ;

Таблица 2. Группировка РМЖ по стадиям
Table 2. Allocation of BC into groups based on staging

Стадия	T	N	M
Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия IA	T1	N0	M0
Стадия IB	T0 T1	N1mi	M0
Стадия IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Стадия IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Стадия IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1 N2	M0
Стадия IIIB	T4	N0 N1 N2	M0
Стадия IIIC	Любая Т	N3	M0
Стадия IV	Любая Т	Любая N	M1

T1 включает T1mi

Tis (Paget) – рак Педжета (соска) без признаков опухоли (при наличии опухоли оценку проводят по ее размеру);

T1mic – микроинвазия ≤0,1 см в наибольшем измерении;

T1a – опухоль >1 мм, но ≤5 мм в наибольшем измерении;

T1b – опухоль >5 мм, но ≤10 мм в наибольшем измерении;

T1c – опухоль >10 мм, но ≤20 мм в наибольшем измерении.

T2 – опухоль >20 мм, но ≤50 мм в наибольшем измерении;

T3 – опухоль >50 мм в наибольшем измерении;

T4 – опухоль любого размера с прямым распространением на грудную стенку и/или кожу;

T4a – прорастание грудной стенки, исключая инвазию только в грудные мышцы;

T4b – отек (включая «апельсиновую корочку») или изъязвление кожи молочной железы либо сателлиты в коже железы;

T4c – признаки, перечисленные в пунктах T4a и T4b;

T4d – воспалительный (отечный) рак;

N – регионарные лимфатические узлы (ЛУ);

Nx – недостаточно данных для оценки поражения регионарных ЛУ;

No – нет признаков поражения метастазами регионарных ЛУ;

N1 – метастазы в смещаемых подмышечных ЛУ (на стороне поражения);

N2 – метастазы в подмышечных ЛУ на стороне поражения, спаянные между собой или фиксированные, либо клинически определяемые метастазы во внутренних маммарных (парастеральных) ЛУ при отсутствии клинически явного поражения подмышечных ЛУ;

N2a – метастазы в подмышечных ЛУ на стороне поражения, спаянные между собой или фиксированные;

N2b – клинически определяемые метастазы во внутренних маммарных (парастеральных) ЛУ при отсутствии клинически явного поражения подмышечных ЛУ;

N3 – метастазы в подключичных ЛУ на стороне поражения, либо клинически определяемые метастазы во внутренних маммарных (парастеральных) ЛУ при наличии клинически явного поражения подмышечных ЛУ, либо метастазы в надключичных ЛУ на стороне поражения (независимо от состояния подмышечных и внутренних маммарных ЛУ);

N3a – метастазы в подключичных ЛУ на стороне поражения;

N3b – метастазы во внутренних маммарных (парастеральных) ЛУ при наличии клинически явного поражения подмышечных ЛУ;

N3c – метастазы в надключичных ЛУ на стороне поражения.

M – отдаленные метастазы;

M0 – нет признаков отдаленных метастазов;

M1 – имеются отдаленные метастазы.

Патологоанатомическая классификация:

• pT – первичная опухоль:

– для патологоанатомической классификации необходимо исследование первичной опухоли; по краю производимой резекции не должно быть опухолевой ткани;

– если по краю резекции имеется лишь микроскопическое распространение опухолевой ткани, то случай может классифицироваться как pT;

– при классификации pT обязательно измеряют инвазивный компонент.

• pN – регионарные ЛУ. Для определения патологоанатомической классификации необходимо выполнение подмышечной лимфаденэктомии (уровень I). В подобном эксцизионном материале обычно около 6 ЛУ. Для уточнения патоморфологической классификации исследуют один или несколько сторожевых ЛУ. Если

классификация основывается только на данных биопсии сторожевых ЛУ без дополнительного исследования подмышечных ЛУ, то она кодируется (sn), например, pN1(sn):

pNx – недостаточно данных (не найдено ЛУ, не удалены);

pNo – нет признаков поражения метастазами регионарных ЛУ при гистологическом исследовании, дополнительные методы определения изолированных опухолевых клеток не проводились;

pNo (I-) – нет признаков поражения метастазами регионарных ЛУ при гистологическом и иммуногистохимическом исследованиях;

pNo (I+) – нет признаков поражения метастазами регионарных ЛУ при гистологическом исследовании;

pN1 – микрометастазы или метастазы в 1–3 подмышечных ЛУ и/или микроскопическое поражение внутренних маммарных (парастеральных) ЛУ, выявленное по методике исследования (клинически не определяемых) сторожевых ЛУ;

pN1mic – микрометастазы (>0,2 мм, но <2,0 мм);

pN1a – метастазы в 1–3 подмышечных ЛУ, один из которых >2 мм в наибольшем измерении;

pN1b – микроскопическое поражение внутренних маммарных (парастеральных) ЛУ, выявленное по методике исследования (клинически не определяемых) сторожевых ЛУ;

pN1c – метастазы в 1–3 подмышечных ЛУ и микроскопическое поражение внутренних маммарных (парастеральных) ЛУ, выявленное по методике исследования (клинически не определяемых) сторожевых ЛУ;

pN2 – метастазы в 4–9 подмышечных ЛУ или клинически определяемое поражение внутренних маммарных (парастеральных) ЛУ при отсутствии поражения подмышечных ЛУ;

pN2a – метастазы в 4–9 подмышечных ЛУ (как минимум одно скопление ≥ 2 мм);

pN2b – клинически определяемое поражение внутренних маммарных (парастеральных) ЛУ при отсутствии поражения подмышечных ЛУ;

pN3 – метастазы в 10 и более подмышечных ЛУ или подключичных ЛУ, или клинически определяемое поражение внутренних маммарных (парастеральных) и подмышечных ЛУ, или поражение 4 и более подмышечных ЛУ с микроскопическим поражением клинически интактных внутренних маммарных (парастеральных) ЛУ, либо поражение надключичных ЛУ;

pN3a – метастазы в 10 и более подмышечных ЛУ (>2 мм) или в подключичных ЛУ;

pN3b – клинически определяемое поражение внутренних маммарных (парастеральных) и подмышечных ЛУ или поражение более 3 подмышечных ЛУ с микроскопическим поражением клинически интактных внутренних маммарных (парастеральных) ЛУ;

pN3c – метастазы в надключичных ЛУ на стороне поражения;

Таблица 3. Рекомендуемые режимы неoadъювантной лекарственной терапии РМЖ
Table 3. Recommended neoadjuvant drug therapy regimens for breast cancer

<i>HER2-отрицательный</i>	
АС×4 → D×4	АС (доксорубин 60 мг/м ² внутривенно в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² внутривенно в 1-й день) 1 раз в 3 нед, 4 цикла → доцетаксел 75–100 мг/м ² внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед, 4 цикла [6, 8, 11, 12]
АС×4 → P×12	АС (доксорубин 60 мг/м ² внутривенно в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² внутривенно в 1-й день) 1 раз в 3 нед, 4 цикла → паклитаксел 80 мг/м ² внутривенно еженедельно, 12 введений [5, 6, 8]
АС×4 → P×4	АС (доксорубин 60 мг/м ² внутривенно в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² внутривенно в 1-й день) 1 раз в 2 нед, 4 цикла → паклитаксел 175 мг/м ² внутривенно в 1-й день 1 раз в 2 нед, 4 цикла [6]
АС×4 → P×12	АС (доксорубин 60 мг/м ² внутривенно в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² внутривенно в 1-й день) 1 раз в 2 нед, 4 цикла → паклитаксел 80 мг/м ² внутривенно еженедельно, 12 введений [4]
АС×4 → (P + карбо)×12	АС (доксорубин 60 мг/м ² внутривенно в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² внутривенно в 1-й день) 1 раз в 2 или 3 нед, 4 цикла → паклитаксел 80 мг/м ² внутривенно еженедельно 12 введений + карбоплатин АUC-6 внутривенно 1 раз в 3 нед 4 цикла [8, 13]
CMF	Циклофосфамид 100 мг/м ² внутрь в 1–14-й дни + метотрексат 40 мг/м ² внутривенно в 1 и 8-й дни + фторурацил 600 мг/м ² внутривенно в 1 и 8-й дни каждые 4 нед, 6 циклов [9]
<i>HER2-положительный</i>	
АС×4 → (D + трастузумаб)×4	АС (доксорубин 60 мг/м ² внутривенно в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² внутривенно в 1-й день) 1 раз в 3 нед, 4 курса → доцетаксел 75–100 мг/м ² внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед, 4 цикла [8, 14]
АС×4 → (P + трастузумаб)×12	АС (доксорубин 60 мг/м ² внутривенно в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² внутривенно в 1-й день) 1 раз в 3 нед, 4 курса → паклитаксел 80 мг/м ² внутривенно еженедельно, 12 введений + трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) внутривенно еженедельно 12 введений [7, 10]
DCH×6	Доцетаксел 75 мг/м ² внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед + карбоплатин АUC-6 внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед, 6 циклов [15]
АС×4 → (P + трастузумаб)×12	АС (доксорубин 60 мг/м ² внутривенно в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² внутривенно в 1-й день) 1 раз в 2 нед, 4 курса → паклитаксел 80 мг/м ² внутривенно еженедельно, 12 введений + трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) внутривенно еженедельно 12 введений [4, 8]
АС×4 → (D + трастузумаб + пертузумаб)×4	АС (доксорубин 60 мг/м ² внутривенно в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² внутривенно в 1-й день) 1 раз в 2–3 нед, 4 цикла → доцетаксел 75–100 мг/м ² внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед, 4 цикла [8, 16]
(DCH + пертузумаб)×6	Доцетаксел 75 мг/м ² внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед + карбоплатин АUC-6 внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед, 6 циклов [16, 17]

рМ – отдаленные метастазы;
 G – степень дифференцировки ткани опухоли;
 Gx – степень дифференцировки нельзя установить;
 G1 – высокая степень дифференцировки ткани (3–5 баллов по шкале SBR);
 G2 – умеренная степень дифференцировки ткани (6–7 баллов по шкале SBR);
 G3 – низкая степень дифференцировки ткани (8–9 баллов по шкале SBR);
 G4 – недифференцированная опухоль;
 урТ – состояние первичной опухоли после лекарственного лечения;
 урN – состояние регионарных ЛУ после лекарственного лечения;
 урN – после лечения должно быть оценено так же, как и до лечения (клинически N).

Неoadъювантная лекарственная терапия

Неoadъювантная лекарственная терапия (табл. 3) рекомендована при соблюдении следующих условий:

- тройной негативный фенотип или положительный HER2-статус;

- доказанный инвазивный первично операбельный РМЖ (T₂N₀M₀, T₂N₁M₀, T₃N₀M₀, T₃N₁M₀) и наличие всех критериев, за исключением размеров опухолевого узла, свидетельствующих о возможности выполнения органосохраняющей операции;

- согласие больной на выполнение органосохраняющей операции, с пациенткой обсуждается необходимость лучевой терапии в случае выполнения органосохраняющего лечения, а также вероятность повторной операции при обнаружении резидуальной опухоли в краях резекции; - четкие показания к проведению данного вида лекарственной терапии по результатам дооперационного обследования; при отсутствии достаточной информации (например, о размерах опухолевого узла, состоянии подмышечных ЛУ, наличии инвазивного компонента при внутрипротоковом РМЖ) на первом этапе показано оперативное лечение с изучением удаленной опухоли.

Назначение неoadъювантной (предоперационной) терапии также проводится в зависимости от биологического подтипа опухоли согласно действующим клиническим рекомендациям.

АС×4	Доксорубин 60 мг/м ² внутривенно в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед, 4 цикла [19]
АС×4	Доксорубин 60 мг/м ² внутривенно в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² внутривенно в 1-й день 1 раз в 2 нед, 4 цикла [20]
АС×4 → D×4	АС (доксорубин 60 мг/м ² внутривенно в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² внутривенно в 1-й день) 1 раз в 3 нед, 4 цикла → доцетаксел 75 мг/м ² внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед, 4 цикла [21]
АС×4 → P×12	АС (доксорубин 60 мг/м ² внутривенно в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² внутривенно в 1-й день) 1 раз в 3 нед, 4 цикла → паклитаксел 80 мг/м ² внутривенно еженедельно, 12 введений [5]
АС×4 → P×4	АС (доксорубин 60 мг/м ² внутривенно в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² внутривенно в 1-й день) 1 раз в 3 нед, 4 цикла → паклитаксел 175 мг/м ² внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед, 4 цикла [21]
АС×4 → P×4	АС (доксорубин 60 мг/м ² внутривенно в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² внутривенно в 1-й день) 1 раз в 2 нед, 4 цикла → паклитаксел 175 мг/м ² внутривенно в 1-й день 1 раз в 2 нед, 4 цикла [6]
АС×4 → P×12	АС (доксорубин 60 мг/м ² внутривенно в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² внутривенно в 1-й день) 1 раз в 2 нед, 4 цикла → паклитаксел 80 мг/м ² внутривенно еженедельно, 12 введений [4, 6, 8]
DC×4	Доцетаксел 75 мг/м ² внутривенно в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед, 4 цикла [19]
CMF	Циклофосфамид 100 мг/м ² внутрь в 1–14-й дни + метотрексат 40 мг/м ² внутривенно в 1 и 8-й дни + фторурацил 600 мг/м ² внутривенно в 1 и 8-й дни каждые 4 нед, 6 циклов [9]
Капецитабин (монотерапия)	Капецитабин 2000 мг/м ² внутрь в 1–14-й дни каждые 3 нед в течение 6 мес пациентам РМЖ с тройным негативным фенотипом (отрицательные РЭ, РП и HER2), получившим неоадъювантную ХТ антрациклинами и родственными соединениями и таксанами в стандартном объеме, при наличии инвазивной резидуальной опухоли согласно приведенной рекомендации [4, 8, 18]

АС×4 → (D + трастузумаб)×4	АС (доксорубин 60 мг/м ² внутривенно в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² внутривенно в 1-й день) 1 раз в 3 нед, 4 цикла → доцетаксел 75–100 мг/м ² внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед, 4 цикла + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед; общая длительность введения трастузумаба составляет 12 мес [22]
АС×4 → (P + трастузумаб) ×12	АС (доксорубин 60 мг/м ² внутривенно в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² внутривенно в 1-й день) 1 раз в 3 нед, 4 цикла → паклитаксел 80 мг/м ² внутривенно еженедельно, 12 введений + трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) внутривенно еженедельно 12 введений, далее – по 6 мг/кг 1 раз в 3 нед; общая длительность введения трастузумаба составляет 12 мес [23]
АС×4 → (P + трастузумаб)×4	АС (доксорубин 60 мг/м ² внутривенно в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² внутривенно в 1-й день) 1 раз в 3 нед, 4 цикла → паклитаксел 175 мг/м ² внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед, 4 цикла + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед 4 цикла; общая длительность введения трастузумаба составляет 12 мес [8, 23]
(P + трастузумаб) ×12	Паклитаксел 80 мг/м ² внутривенно еженедельно, 12 введений + трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) внутривенно еженедельно 12 введений; общая длительность введения трастузумаба составляет 12 мес [24]
(DC + трастузумаб)×4	Доцетаксел 75 мг/м ² внутривенно в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед, 4 цикла; общая длительность введения трастузумаба составляет 12 мес [25]
DCH×6	Доцетаксел 75 мг/м ² внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед + карбоплатин AUC-6 внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед, 6 циклов; общая длительность введения трастузумаба составляет 12 мес [4]
АС×4 → (P + трастузумаб)×12	АС (доксорубин 60 мг/м ² внутривенно в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² внутривенно в 1-й день) 1 раз в 2 нед, 4 курса → паклитаксел 80 мг/м ² внутривенно еженедельно, 12 введений + трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) внутривенно еженедельно 12 введений, далее – по 6 мг/кг 1 раз в 3 нед; общая длительность введения трастузумаба составляет 12 мес [10]
АС×4 → (P + трастузумаб)×4	АС (доксорубин 60 мг/м ² внутривенно в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² внутривенно в 1-й день) 1 раз в 2 нед, 4 цикла → паклитаксел 175 мг/м ² внутривенно в 1-й день 1 раз в 2 нед, 4 цикла + трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) внутривенно еженедельно; общая длительность введения трастузумаба составляет 12 мес [27]
АС×4 → (таксаны + трастузумаб + пертузумаб)×4	АС (доксорубин 60 мг/м ² внутривенно в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² внутривенно в 1-й день) 1 раз в 3 нед, 4 цикла → таксаны (доцетаксел 75–100 мг/м ² внутривенно в 1-й день каждые 3 нед 4 цикла или паклитаксел 80 мг/м ² внутривенно еженедельно, 12 введений) + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед; общая длительность введения трастузумаба и пертузумаба составляет 12 мес [4, 8, 28]
(DCH + пертузумаб)×6	Доцетаксел 75 мг/м ² внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед + карбоплатин AUC-6 внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед, 6 циклов; общая длительность введения трастузумаба и пертузумаба составляет 12 мес [4, 8, 28]
Трастузумаб эмтанзин × до 14	Трастузумаб эмтанзин 3,6 мг/кг внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед, до 14 циклов (рекомендуется пациентам, получившим неоадъювантную ХТ антрациклинами и/или таксанами и трастузумабом ± пертузумабом в стандартном объеме, при наличии инвазивной резидуальной опухоли) [29]

Таблица 6. Лекарственные препараты, рекомендуемые для адъювантной ГТ РМЖ
Table 6. Drugs recommended for adjuvant endocrine therapy of BC

Антиэстрогены	Тамоксифен 20 мг/сут внутрь ежедневно
Ароматазы ингибиторы	Летрозол 2,5 мг/сут внутрь ежедневно Анастрозол 1 мг/сут внутрь ежедневно Эксеместан 25 мг/сут внутрь ежедневно
Аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона	Гозерелин 3,6 мг подкожно 1 раз в 28 дней Трипторелин 3,75 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней [26] Бусерелин 3,75 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней Лейпрорелин 3,75 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней [30]

Таблица 7. Рекомендуемые режимы адъювантной ГТ РМЖ в зависимости от функции яичников
Table 7. Recommended adjuvant endocrine therapy regimens for BC depending on ovarian function

Режимы ГТ	Примечания
Пременопауза	
Тамоксифен 5 мг/сут внутрь ежедневно 3 года [31]	Только при раке in situ
Тамоксифен 5 лет [32]	В том числе и при раке in situ
Тамоксифен 10 лет [33]	При наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза
Тамоксифен 5 лет → ароматазы ингибиторы 2 года [34]	Для пациентов, достигших стойкой менопаузы к моменту окончания приема тамоксифена, при наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза
Овариальная супрессия + тамоксифен или ароматазы ингибиторы 5 лет [34]	При наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза
Постменопауза	
Тамоксифен 5 лет [35]	
Тамоксифен 5 мг/сут внутрь ежедневно, 3 года [31]	Только при раке in situ
Ароматазы ингибиторы 5 лет [36]	
Ароматазы ингибиторы 2–3 года, далее – тамоксифен 2–3 года [37]	При использовании режимов переключения предпочтительно на первом этапе использовать ингибиторы ароматазы
Тамоксифен 2–3 года → ароматазы ингибиторы 2–3 года (суммарно – 5 лет) [37]	
Ароматазы ингибиторы 7 лет [38, 39]	При наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза
Тамоксифен 10 лет [35]	При наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза
Тамоксифен 5 лет → ароматазы ингибиторы 2 года	При наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза
Примечание. К факторам неблагоприятного прогноза относятся T3–4, N+, G3, гиперэкспрессия/амплификация HER2, высокий Ki67, выраженная лимфоваскулярная инвазия.	

Основные принципы неoadъювантной лекарственной терапии:

1. Следует использовать препараты и режимы с наибольшим ожидаемым положительным эффектом.
2. Все необходимые курсы ХТ рекомендуется проводить до операции, так как это повышает вероятность достижения полной морфологической регрессии.
3. Если все запланированные курсы ХТ проведены до операции, адъювантная ХТ не назначается; если по каким-либо причинам на дооперационном этапе не удалось провести все запланированные курсы ХТ, то недостающие курсы проводятся после операции; большим РМЖ с тройным негативным фенотипом (отрицательные рецепторы эстрогена, рецепторы прогестерона и HER2), получившим неoadъювантную ХТ антрациклинами и таксанами в полном объеме, при наличии резидуальной опухоли может быть назначена адъювантная

ХТ капецитабином (2000 мг/м² в 1–14-й дни каждые 3 нед в течение 6 мес).

4. Оптимальный интервал времени от начала лечения до оценки эффекта зависит от вида лечения, но не должен превышать 6–8 нед. Оценку эффекта следует производить с помощью осмотра и инструментальных методов, зафиксировавших патологические изменения в молочной железе и регионарных зонах до начала лечения; при получении «быстрого» (в результате 2–4 курсов ХТ) клинического эффекта не следует сокращать объем ХТ менее чем до 6–8 курсов.

5. При отсутствии достаточных материальных ресурсов, гарантирующих проведение оптимальной неoadъювантной лекарственной терапии (антрациклины, таксаны, трастузумаб, пертузумаб, колониестимулирующие факторы, если таковые показаны), целесообразно на первом этапе выполнить хирургическое лечение (табл. 5).

Тестовый курс ГТ

Больным в менопаузе с люминальным HER2-негативным РМЖ T1–3N0–1 стадий при планировании на первом этапе хирургического лечения на период выполнения предоперационных обследований и подготовки к операции может быть назначен короткий (в течение 2–3 нед) тестовый курс ГТ ингибиторами ароматазы. Определение Ki67 в динамике (в материале биопсии и в послеоперационном материале первичной опухоли после тестового курса предоперационной ГТ) является дополнительным фактором прогноза и предсказывающим фактором чувствительности к ГТ.

Адъювантная лекарственная терапия

Рекомендуемые режимы адъювантной ХТ HER2-отрицательного и HER2-положительного РМЖ представлены в табл. 4, 5.

Адъювантная ГТ РМЖ

Адъювантная ГТ показана всем больным гормонозависимым РМЖ независимо от возраста, функции яичников, стадии заболевания, HER2-статуса, проведения нео-/адъювантной ХТ или анти-HER2-терапии. Гормонозависимыми считаются опухоли с определяемой экспрессией РЭ в $\geq 1\%$ клеток инвазивного РМЖ. Выбор режима ГТ зависит от функции яичников (табл. 6 и 7).

Оценка эффективности лечения

Плановая оценка эффективности ХТ выполняется каждые 6–12 нед (в зависимости от вида опухоли и задач терапии), эндокринной и иммунотерапии – каждые 8–16 нед, внеплановая оценка проводится по показаниям, в частности при подозрении на прогрессирование болезни. Интервал в оценке эффективности лечения при проведении адъювантной терапии раннего РМЖ может достигать 6 мес в связи с низким риском развития рецидива. Ориентиром для оценки эффекта лечения могут служить международные критерии

оценки ответа солидных опухолей на терапию: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) последняя версия 1.1 2016 или iRECIST при использовании иммунотерапевтических препаратов, – разработанные исходно для клинических исследований и основанные на определении размера опухоли методами лучевой диагностики (компьютерная, магнитно-резонансная томография). На практике для оценки эффективности лечения допустимо применение методов ультразвуковой диагностики, планарной рентгенографии, эндоскопии и объективного физикального обследования. Для получения достоверных данных о динамике процесса необходимо использовать один и тот же диагностический метод, выбранный до начала терапии и позволяющий качественно визуализировать опухолевые очаги с подробным описанием выявленных изменений в процессе лечения.

Заключение

Данная статья основывается на анализе клинических рекомендаций Минздрава России, рекомендациях Ассоциации онкологов России, практических рекомендациях Российского общества клинической онкологии, рекомендациях Национальной комплексной онкологической сети. Схемы лекарственной терапии первично операбельного РМЖ должны подбираться индивидуально для каждой клинической ситуации, принимая во внимание стадию заболевания, молекулярно-биологический подтип опухоли и цели, поставленные профильным специалистом. Хочется отметить, что клинические рекомендации по лекарственному лечению РМЖ практически ежегодно обновляются, появляются новые схемы ХТ и ГТ, более активно применяется таргетная и иммунотерапия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022.
- [Kaprin A.D., Starinskii V.V., Shakhzadova A.O. Zlokachestvennyye novoobrazovaniia v Rossii v 2021 godu (zabolevaemost' i smertnost'). M.: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii, 2022 (in Russian).]
- Lynch HT, Snyder C, Lynch J. Hereditary breast cancer: practical pursuit for clinical translation. *Ann Surg Oncol* 2012; 19 (6): 1723–31.
- Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition (UICC).
- Gradishar WJ et al. Breast Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2020; 18 (4): 452–78.
- Sparano JA et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2008; 358 (16): 1663–71.
- Citron ML, Berry DA, Cirincione C et al. Dose-dense (DD) AC followed by paclitaxel is associated with moderate, frequent anemia compared to sequential (S) and/or less DD Treatment: Update by CALGB on Breast Cancer Intergroup Trial C9741 with ECOG, SWOG, & NCCTG. *J Clin Oncol* 2005; 23 (Suppl. 16): 620.
- Curigliano G et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol* 2017; 28 (8): 1700–12.
- Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO. 2019; 9 (3s2): 128–63.
- [Stenina M.B., Zhukova L.G., Koroleva I.A. i dr. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu invazivnogo raka molochnoi zhelezy. Zlokachestvennyye opukholi. Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO. 2019; 9 (3s2): 128–63 (in Russian).]
- Ferreira Filho AF et al. The feasibility of classical cyclophosphamide, methotrexate, 5- fluorouracil (CMF) for pre- and post-menopausal node-positive breast cancer patients in a Belgian multicentric trial: a study of consistency in relative dose intensity (RDI) and cumulative doses across institutions. *Ann Oncol* 2002; 13 (3): 416–21.
- Perez EA, Romond EH, Suman VJ et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2011; 29 (25): 3366.

11. Vriens BEPJ et al. Improved survival for sequentially as opposed to concurrently delivered neoadjuvant chemotherapy in non-metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 165 (3): 593–600.
12. Von Minckwitz G, Raab G, Caputo A et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: The GEPARDOUO study of the German breast group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2676–85.
13. Sikov WM, Berry DA, Perou CM et al. Impact of the Addition of Carboplatin and/or Bevacizumab to Neoadjuvant Once per Week Paclitaxel Followed by Dose Dense Doxorubicin and Cyclophosphamide on Pathologic Complete Response Rates in Stage II to III Triple Negative Breast Cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol* 2014; 33 (1): 13–21.
14. Spring L, Niemierko A, Comander AH et al. Tolerability and effectiveness of pertuzumab containing neoadjuvant (NA) regimens vs. AC TH for HER2 positive (+) localized breast cancer (BC) [ASCO abstr. 586]. *J Clin Oncol* 2016; 34.
15. Sugitani I et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab, docetaxel, and carboplatin administered every 3 weeks for Japanese women with HER2-positive primary breast cancer: efficacy and safety. *Int J Clin Oncol* 2017; 22 (5): 880–6.
16. Schneeweiss A et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol* 2013; 24 (9): 2278–84.
17. Hussain N et al. Safety Assessment of Neoadjuvant Pertuzumab Combined with Trastuzumab in Nonmetastatic HER2-Positive Breast Cancer in Postmenopausal Elderly Women of South Asia. *Int J Breast Cancer* 2018; 2018: 6106041.
18. Lluch A et al. Phase III trial of adjuvant capecitabine after standard neo-/adjuvant chemotherapy in patients with early triple-negative breast cancer (GEICAM/2003-11_CIBOMA/2004-01). *J Clin Oncol* 2020; 38 (3): 203–13.
19. Jones SE et al. Phase III Trial Comparing Doxorubicin Plus Cyclophosphamide With Docetaxel Plus Cyclophosphamide As Adjuvant Therapy for Operable Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24 (34): 5381–7.
20. Van Rossum AGJ et al. Adjuvant dose-dense doxorubicin-cyclophosphamide versus docetaxel-doxorubicin-cyclophosphamide for high-risk breast cancer: First results of the randomised MATADOR trial (BOOG 2004-04). *Eur J Cancer* 2018; 102: 40–8.
21. Watanabe T et al. Comparison of an AC-taxane versus AC-free regimen and paclitaxel versus docetaxel in patients with lymph node-positive breast cancer: Final results of the National Surgical Adjuvant Study of Breast Cancer 02 trial, a randomized comparative phase 3 study. *Cancer* 2017; 123 (5): 759–68.
22. Slamon D, Eiermann W, Robert N et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 365 (14): 1273–83. DOI: 10.1056/NEJMoa0910383
23. Romond EH et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353 (16): 1673–84.
24. Tolane SM et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372 (2): 134–41.
25. Jones SE et al. Adjuvant docetaxel and cyclophosphamide plus trastuzumab in patients with HER2-amplified early stage breast cancer: a single-group, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013; 14 (11): 1121–8.
26. Myers RE et al. Baseline staging tests in primary breast cancer: a practice guideline. *Can Med Assoc J* 2001; 164 (10): 1439–44.
27. Dang C et al. The safety of dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with trastuzumab in HER-2/neu over-expressed/amplified breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26 (8): 1216–22.
28. Von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2 Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377 (2): 122–31.
29. Von Minckwitz G et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019; 380 (7): 617–28.
30. Boccardo F et al. Endocrinological and clinical evaluation of two depot formulations of leuprolide acetate in pre- and perimenopausal breast cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999; 43 (6): 461–6.
31. DeCensi A, Puntoni M, Guerrieri-Gonzaga A et al. Randomized Placebo Controlled Trial of Low-Dose Tamoxifen to Prevent Local and Contralateral Recurrence in Breast Intraepithelial Neoplasia. *J Clin Oncol* 2019; 37 (19): 1629–37.
32. Cluze C, Rey D, Huiart L et al. Adjuvant endocrine therapy with tamoxifen in young women with breast cancer: determinants of interruptions vary over time. *Ann Oncol* 2012; 23: 882–90.
33. Davies C et al. Adjuvant tamoxifen: longer against shorter (ATLAS) collaborative group. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013; 381 (9869): 805–16.
34. Regan MM, Francis PA, Pagani O et al. Absolute benefit of adjuvant endocrine therapies for premenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative early breast cancer: TEXT and SOFT trials. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2221–31.
35. Gray R et al. aTTom Collaborative Group (2013) aTTom: long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31 (Suppl. 18): 5.
36. Janni W, Hepp P. Adjuvant aromatase inhibitor therapy: outcomes and safety. *Cancer Treat Rev* 2010; 36 (3): 249–61.
37. Cuzick J, Sasieni P, Howell A. Should aromatase inhibitors be used as initial adjuvant treatment or sequenced after tamoxifen? *Br J Cancer* 2006; 94 (4): 460–4.
38. Mamounas E et al. NSABP B-42: a clinical trial to determine the efficacy of five years of letrozole compared with placebo in patients completing five years of hormonal therapy consisting of an aromatase inhibitor (AI) or tamoxifen followed by an AI in prolonging disease-free survival in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2006; 7 (5): 416–21.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Лунькова Мария Николаевна – врач отд-ния новых медицинских технологий с группой лечения заболеваний молочной железы МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: m.evyukhina2010@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9205-0317

Литвякова Елена Викторовна – врач отд-ния новых медицинских технологий с группой лечения заболеваний молочной железы МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: el.lit95@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9146-2603.

Иванов Сергей Анатольевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, дир. МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», проф. каф. онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: oncurolog@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7689-6032

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Mariia N. Lunikova – Doctor, Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology. E-mail: m.evyukhina2010@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9205-0317

Elena V. Litviakova – Doctor, Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology. E-mail: el.lit95@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9146-2603

Sergey A. Ivanov – Corr. Memb. RAS, D. Sci. (Med.), Professor, Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: oncurolog@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7689-6032

Каприн Андрей Дмитриевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ген. дир. ФГБУ «НМИЦ радиологии», дир. МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», зав. каф. онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко Медицинского института ФГАОУ ВО РUDН. ORCID: 0000-0001-8784-8415

Денисов Максим Сергеевич – науч. сотр. отд-ния новых медицинских технологий с группой лечения заболеваний молочной железы МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: maksim-denisov@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3125-7362

Киселева Марина Викторовна – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием новых медицинских технологий с группой лечения заболеваний молочной железы МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: kismarvic@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8464-1726

Поступила в редакцию: 12.07.2023

Поступила после рецензирования: 27.07.2023

Принята к публикации: 03.08.2023

Andrey D. Kaprin – Acad. RAS, D. Sci. (Med.), Professor, National Medical Research Center of Radiology, Herzen Moscow Research Oncology Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. ORCID: 0000-0001-8784-8415

Maksim S. Denisov – Doctor, Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology. E-mail: maksim-denisov@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3125-7362

Marina V. Kiseleva – D. Sci. (Med.), Professor, Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology. E-mail: kismarvic@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8464-1726

Received: 12.07.2023

Revised: 27.07.2023

Accepted: 03.08.2023