

Для цитирования: *Важенин А.В., Ворошина Н.В., Терешин О.С., Дубровская Н.С.* Клинический результат длительного контроля заболевания при Her-2 положительном диссеминированном раке молочной железы с метастазами в головной мозг у пациентки фертильного возраста. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(3): 158–164. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-158-164

For citation: *Vazhenin A.V., Voroshina N.V., Tereshin O.S., Dubrovskaya N.S.* Long-lasting control of Her-2 positive disseminated breast cancer in a reproductive aged patient. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(3): 158–164. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-158-164

## КЛИНИЧЕСКИЙ РЕЗУЛЬТАТ ДЛИТЕЛЬНОГО КОНТРОЛЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРИ HER-2 ПОЛОЖИТЕЛЬНОМ ДИССЕМНИРОВАННОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С МЕТАСТАЗАМИ В ГОЛОВНОЙ МОЗГ У ПАЦИЕНТКИ ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА

**А.В. Важенин<sup>1,2</sup>, Н.В. Ворошина<sup>1</sup>, О.С. Терешин<sup>1</sup>, Н.С. Дубровская<sup>1</sup>**

ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»,  
г. Челябинск, Россия<sup>1</sup>

Россия, 454087, г. Челябинск, ул. Блюхера, 42. E-mail: Natalyavoroshina67@gmail.com<sup>1</sup>

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
г. Челябинск, Россия<sup>2</sup>

Россия, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64<sup>2</sup>

### Аннотация

**Введение.** Среди злокачественных новообразований рак молочной железы в Российской Федерации занимает второе место (14,9 %), а среди онкологической патологии у женщин – первое место (20,9 %). У 11,0 % больных к моменту постановки диагноза имеются отдаленные метастазы, 10,3 % пациенток умирают в течение первого года жизни от прогрессирования заболевания. Наиболее частая причина гибели больных раком молочной железы – отдаленные метастазы, наиболее опасным считается поражение головного мозга. **Описание клинического случая.** Приводим клиническое наблюдение длительного лечения диссеминированного рака молочной железы с метастазами в головной мозг у пациентки 32 лет. Гистологическое заключение: тубулярная карцинома молочной железы, низкой степени злокачественности G1. Иммуногистохимическое исследование: ER-Ts – 4 балла, PR-Ts – 3 балла, Her-2 положительный, Ki67 – 35,0 %. Герминальная мутация BRCA1 5382ins C не обнаружена. Представлены этапы терапии, в том числе с длительным использованием препаратов лапатиниб и капецитабин. **Заключение.** Представленный случай демонстрирует возможность длительного (31 мес) контроля над Her-2 позитивным раком молочной железы с множественными метастазами в головной мозг и кости с сохранением качества жизни и социальной активности пациентки молодого возраста. При этом не отмечено когнитивных нарушений, несмотря на риски, связанные с облучением всего головного мозга. Терапия лапатинибом и капецитабином была эффективна в течение 28 мес с хорошей переносимостью.

**Ключевые слова:** диссеминированный рак молочной железы, гиперэкспрессия Her-2 пеп, метастатическое поражение головного мозга, лучевая терапия на головной мозг, таргетная терапия, качество жизни.

## LONG-LASTING CONTROL OF HER-2 POSITIVE DISSEMINATED BREAST CANCER IN A REPRODUCTIVE AGED PATIENT

A.V. Vazhenin<sup>1,2</sup>, N.V. Voroshina<sup>1</sup>, O.S. Tereshin<sup>1</sup>, N.C. Dubrovskaya<sup>1</sup>

Chelyabinsk Regional Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia<sup>1</sup>  
42, Bluhera Street, 454087, Chelyabinsk, Russia. E-mail: Natalyavoroshina67@gmail.com<sup>1</sup>  
South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia<sup>2</sup>  
64, Vorovskogo Street, 454092, Chelyabinsk, Russia<sup>2</sup>

### Abstract

**Background.** Breast cancer ranks as the second most common cancer (14.9 %) and the most common female cancer (20.9 %) in Russia. At the time of diagnosis, 11.0 % of patients have already developed metastases, and 10.3 % of patients die within the first year of diagnosis from disease progression. Distant metastasis is the leading cause of death from breast cancer, and brain metastasis is a significant prognostic factor for poor survival. **Case description.** We report the case of a long-lasting control of advanced breast cancer with brain metastases in a 32-year-old woman. Low grade tubular breast carcinoma was histologically confirmed. Immunohistochemical study: ER-Ts-4 points, PR-Ts – 3 points, Her-2 positive, Ki67 – 35.0 %. BRCA1 5382ins C mutation was not detected. The long-term use of therapy with lapatinib and capecitabine was described. **Conclusion.** This case demonstrates the feasibility of long-term (31 months) control over Her-2 positive disseminated breast cancer with multiple metastases to the brain and bones, while maintaining the quality of life and social activity of a young patient. Despite the risks associated with whole brain radiotherapy, no cognitive impairment was observed. Therapy with lapatinib and capecitabine was effective for 28 months with good tolerance.

**Key words:** disseminated breast cancer, hyperexpression Her-2 neu, brain metastases, whole brain radiotherapy, targeted therapy, quality of life.

### Введение

Среди всех злокачественных новообразований (ЗНО) рак молочной железы в Российской Федерации занимает второе место (14,9 %), среди ЗНО женского населения – первое место (20,9 %) [1]. У 11,0 % больных к моменту постановки диагноза уже имеются отдаленные метастазы, а 10,3 % пациенток умирают в течение первого года жизни от прогрессирования заболевания [2]. Наиболее частая причина гибели больных раком молочной железы (РМЖ) – отдаленные метастазы, наиболее опасным считается метастатическое поражение головного мозга [3]. Метастазирование в центральную нервную систему признано характерным признаком РМЖ, особенно тройного негативного и Her-2 положительного подтипов, при котором оно может встречаться в 30,0 % (доля метастазов в головной мозг среди других локализаций метастазов) [4]. Метастазы в головной мозг – значимый негативный фактор прогноза. При ретроспективном анализе 1 256 пациенток с метастазами РМЖ в головной мозг медиана общей выживаемости была равна 8,7 мес. При подгрупповом анализе для люминального рака этот показатель был равен 9,3 мес, для Her-2 положительного РМЖ – 16,5 мес, для тройного негативного подтипа – 4,9 мес [5].

Какую роль в этих результатах играет лекарственная блокада Her-2 сигнального пути, проникают ли препараты через гематоэнцефалический

барьер – остается предметом дискуссий и исследований. Для пациенток с диссеминированным РМЖ вторым по важности после выживаемости критерием лечения является качество жизни [6, 7]. В случае проведения лучевой терапии на метастазы в головной мозг существует риск возникновения когнитивных нарушений [3]. Наш клинический случай иллюстрирует возможность длительного контроля Her-2 положительного РМЖ с метастазами в головной мозг, с применением таргетной терапии и облучения всего головного мозга с сохранением качества жизни пациентки.

### Клинический случай

Пациентка О., 32 года, в анамнезе 3 беременности, из них 2 закончились своевременными родами, 1 медицинский аборт на сроке 8 нед. В мае 2015 г. самостоятельно обнаружила уплотнение в левой молочной железе и обратилась в ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», где проведена трепан-биопсия опухоли.

Гистологическое исследование (№№ 45375–77/15): тубулярная карцинома молочной железы, низкой степени злокачественности G1; ИГХ: ER-Ts – 4 балла, PR-Ts – 3 балла, Her-2 положительный, Ki67 – 35,0 %. Герминальная мутация BRCA1 5382ins C не обнаружена. Пациентка обследована согласно действовавшим на тот момент клиническим рекомендациям. Диагноз: Рак левой

молочной железы T4N2M0, IIIВ стадии (отечно-инфильтративная форма), люминальный В Her-2 положительный. Проведено 4 цикла химиотерапии по схеме AC (доксорубин 60 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup>, 21-дневный цикл). Отмечена выраженная положительная динамика: уменьшение размера опухоли с 3,5 до 2,0 см; отсутствие отека кожи и ареолы, а также уменьшение размеров подмышечных лимфоузлов слева.

С учетом личных обстоятельств пациентке 25.09.15 выполнена мастэктомия по Пейти слева с резекцией большой грудной мышцы. Гистологическое исследование (№№ 77036–083): инвазивная микропапиллярная карцинома молочной железы, G2, в состоянии слабого (I ст.) терапевтического патоморфоза. В 7 из 16 исследованных лимфоузлов метастазы в состоянии слабого лечебного патоморфоза I ст. Клеток опухоли по линии резекции нет.

Далее проведено 4 цикла адъювантной химиотерапии доцетакселом (154 мг) с одновременным введением трастузумаба, химическая кастрация препаратом золадекс. По окончании химиотерапии получила послеоперационный курс дистан-

ционной гамма-терапии в СОД 44 Гр на область послеоперационного рубца и пути лимфооттока в стандартном режиме фракционирования. В дальнейшем пациентка получала таргетную терапию до 1 года, гормонотерапию ингибиторами ароматазы (литразол – 2,5 мг/сут) на фоне химической кастрации, бифосфонатотерапию с профилактической целью 1 раз в полгода.

Через 5 мес после окончания таргетной терапии трастузумабом на фоне проводимой терапии литразолом и химической кастрации имело место быстрое и значимое ухудшение состояния больной – появились боли в нижних конечностях, слабость, головокружение. При ОФЭКТ скелета (18.05.17) выявлено множественное метастатическое поражение костной системы: костей свода черепа (накопление радиофармпрепарата до 216 %), тела позвонка LIV (258 %), крестца на уровне SI (184 %). По результатам МРТ головного мозга (18.05.17) выявлено множественное метастатическое поражение левой лобной доли (очаг 32×36 мм), правой височной области, правого полушария мозжечка (12×10 мм), костей свода черепа (около 10 очагов от 0,6 до 2,5 см) (рис. 1).

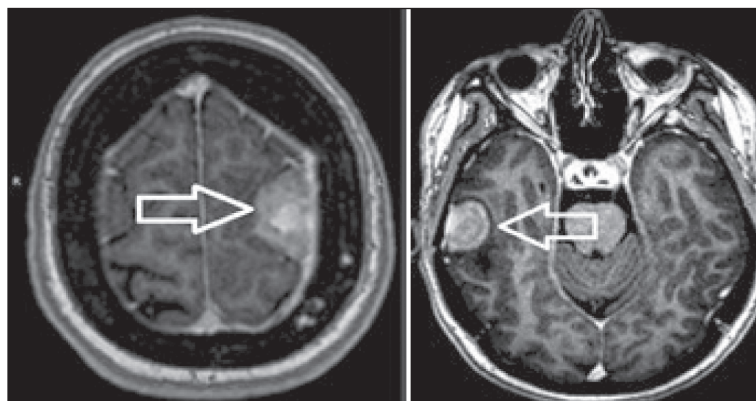


Рис. 1. МРТ (аксиальная проекция) головного мозга с контрастным усилением. В левой лобной и в правой височной долях: определяются внечерепные образования с нечеткими, неровными контурами, интенсивно, неоднородно накапливающие контрастное вещество

Fig. 1. MRI (axial projection) of the brain with contrast enhancement. In the left frontal and right temporal lobes: extracerebral lesions with indistinct, uneven contours are seen, intensively and non-uniformly accumulating contrast agent

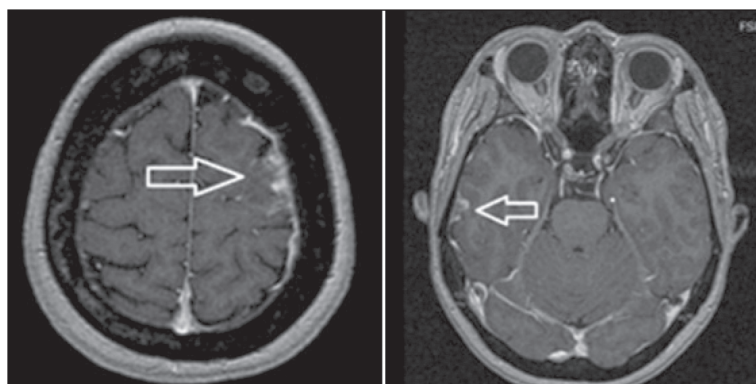


Рис. 2. МРТ (аксиальная проекция) головного мозга с контрастным усилением. В левой лобной и в правой височной долях определяются внечерепные образования с нечеткими, неровными контурами, интенсивно, неоднородно накапливающие контрастное вещество. Положительная динамика

Fig. 2. MRI (axial projection) of the brain with contrast enhancement. In the left frontal and right temporal lobes: extracerebral lesions with indistinct, uneven contours; intensively and non-uniformly accumulating contrast agent. Positive changes

Проведен паллиативный курс дистанционной гамма-терапии на весь головной мозг с захватом костей черепа, РОД 3 Гр, СОД 30 Гр. Лечение проводилось на фоне противоотечной терапии дексаметазоном 8 мг/сут. Через 2 нед после лучевой терапии выполнена лапароскопическая 2-сторонняя аднексэктомия. Гистологическое заключение (№№ 42166–177): метастазы рака молочной железы в яичники. ИГХ: ERTs – 8 баллов, PR – 0 баллов, Her2 neu +++, Ki67–20,0 %. С учетом высокой эффективности антрациклинов в анамнезе вновь начата химиотерапия по схеме АС до максимальной кумулятивной дозы доксирубицина.

При обращении пациентки для проведения химиотерапии выявлена опухоль мягких тканей нижнего века левого глаза. 4.07.17 выполнена биопсия опухоли и проведен цикл химиотерапии по схеме АС (доксирубицин – 124 мг, эндоксан – 1200 мг). Гистологическое заключение по биопсийному материалу (№№ 44358–59/17): метастаз рака молочной железы, ERTs – 8 баллов, PR – 0 баллов, Her-2 neu +++, Ki67–20,0 %.

Далее больная получила 4 цикла химиотерапии по схеме АС, трастузумаб, деносумаб до сентября 2017 г. Достигнуто значимое улучшение общего

состояния, у пациентки исчезли боли, головокружения и шаткость при ходьбе. С сентября 2017 г. по решению консилиума больная переведена на следующую схему лечения: лапатиниб (1250 мг в сут) ежедневно и капецитабин (2500 мг в сут, 1–14-й день). Продолжено применение деносумаба – 120 мг, каждые 28 дней.

В первый месяц от начала терапии лапатинибом и капецитабином проведена МРТ головного мозга (27.09.17): множественные объемные образования с активным захватом контраста, предлежащие к ТМО, вероятно, внечерепные, в левой теменной доле, задней черепной ямке справа, правой височной доле. Единичные мелкие очаги накопления контраста в веществе полушарий мозжечка и в левой лобной доле. Множественные очаги в костях свода черепа. ПЭТ-КТ – исследование в режиме «все тело» с применением <sup>18</sup>F-ФДГ (17.10.17): метастатическое поражения костей скелета с умеренной активностью части очагов. Патологический перелом средней трети VII ребра справа. Метаболически неактивные образования печени, селезенки (возможно, киста). Мелкоочаговые изменения паренхимы обоих легких. Изменения верхней доли левого легкого (вероятно, постлучевого генеза).

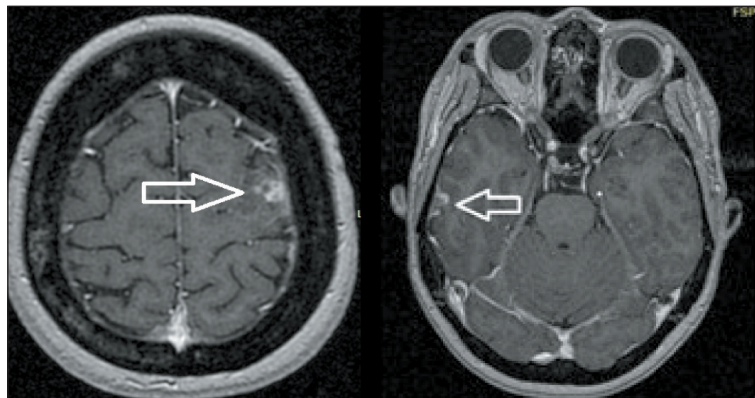


Рис. 3. МРТ (аксиальная проекция) головного мозга с контрастным усилением. В левой лобной и в правой височной долях определяются внечерепные образования с нечеткими, неровными контурами, интенсивно, неоднородно накапливающие контрастное вещество. Стабилизация

Fig. 4. MRI (axial projection) of the brain with contrast enhancement. In the left frontal and right temporal lobes: extracerebral lesions with indistinct, uneven contours; intensively and non-uniformly accumulating contrast agent. Stabilization

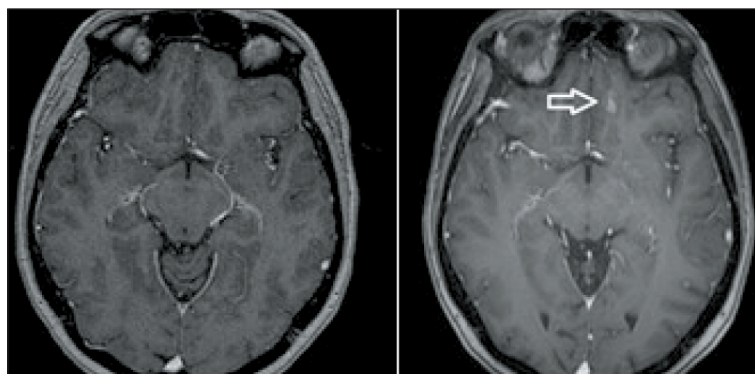


Рис. 4. МРТ (аксиальная проекция) головного мозга с контрастным усилением. В левой лобной доле появилось образование с нечеткими, неровными контурами, интенсивно, неоднородно накапливающее контрастное вещество. Прогрессирование

Fig. 4. MRI (axial projection) of the brain with contrast enhancement. In the left frontal lobe: a lesion with indistinct and uneven contours; intensively, non-uniformly accumulating contrast agent. Progression

Через 5 мес от начала данной линии терапии 16.01.18 проведена МРТ головного мозга, выявлена положительная динамика в виде частичной резорбции метастатических очагов: в левой теменной области с 32×36 мм до 6×12 мм, 6×9 мм, 15×12 мм, 8×12 мм; в правой височной области без динамики 10×15×16 мм (рис. 2). При ПЭТ-КТ-контроле (18.01.18): положительная динамика за счет снижения уровня метаболической активности в большинстве метастатических очагов.

При следующем контрольном обследовании в апреле 2018 г. по данным МРТ (4.04.18) головного мозга и ПЭТ-КТ (5.04.18) без отрицательной динамики. Нежелательные явления терапии капецитабин + лапатиниб + эксджива не отмечены. При контрольном МРТ головного мозга (26.11.18) в левой теменной области очаги до 11×24×23 мм, 3×8×8 мм, 6×13×12 мм, в правой височной области уменьшение очага с 10×15 мм до 7×13 мм, отмечается уменьшение количества очаговых образований; по данным ПЭТ-КТ (13.12.18) – стабилизация процесса.

Осенью 2018 г., после 15 мес терапии отмечена периферическая полинейропатия I ст., купируемая терапией сопровождения. На фоне лечения пациентка чувствовала себя удовлетворительно, ECOG – 0, продолжала работать. При контрольной МРТ головного мозга с контрастным усилением (27.06.19): в левой лобной и в правой височной долях определяются немозговые образования с нечеткими, неровными контурами, интенсивно, неоднородно накапливающие контрастное вещество. Стабилизация (рис. 3).

В ноябре 2019 г. вновь появилось образование нижнего века слева, при биопсии (11.11.19) получено гистологическое заключение (№№ 130264–73/19): метастаз рака молочной железы, ИГХ: ERTs – 0 баллов, PR – 0, HER2+++ , Ki67 – 45,0 %. В связи с прогрессированием заболевания и изменением рецепторного статуса назначена следующая линия терапии: трастузумаб–эмантанзин, запланирована МРТ головного мозга. Первое введение препаратов (23.12.19) перенесла удовлетворительно, продолжается терапия деносуабом. МРТ головного мозга с контрастным усилением (9.01.20): множественные образования, появились 2 новых очага, в правой и левой лобных долях – 5 и 12 мм соответственно. Констатировано прогрессирование (рис. 4).

### Обсуждение

Пациентки с Her-2 положительным и базальноподобным РМЖ имеют в 3,6–5,3 раза более вы-

сокий риск развития метастазов в головной мозг, чем при люминальном А подтипе [8]. Несмотря на выраженное неблагоприятное влияние метастазов в головной мозг на прогноз, в реальной клинической практике все чаще встречаются пациентки с длительным периодом стабилизации заболевания при Her-2 положительном РМЖ, что может свидетельствовать об эффективности соответствующей терапии.

В исследовании 2 фазы LANDSCAPE комбинация липитиниб + капецитабин, назначенная до облучения всего головного мозга у пациенток с впервые выявленными метастазами РМЖ в головной мозг, продемонстрировала частоту ответа – 67,0 % [9]. Является ли это преимуществом малой молекулы лапатиниба и лучшего проникновения препарата через гематоэнцефалический барьер, остается предметом дискуссии. По данным X. Pivot et al., эффективность комбинаций лапатиниб – капецитабин и трастузумаб – капецитабин различается весьма незначительно [10]. Увеличение показателей общей выживаемости повышает важность вопроса о сохранении качества жизни, работоспособности и социальной адаптации пациенток.

При множественных метастазах в головной мозг лучевая терапия на весь головной мозг остается стандартом лечения, несмотря на риски когнитивных нарушений. При 1–3 метастазах (до 4 в некоторых исследованиях) применимы локальные методы – хирургия (особенно в ситуациях, требующих декомпрессии или при необходимости гистологической верификации) и стереотаксическая радиотерапия. После хирургического удаления метастазов рекомендуется лучевая терапия [11].

В нашем клиническом наблюдении мы достигли сохранения высокого качества жизни пациентки. После резкого ухудшения состояния в момент генерализации заболевания, на фоне лечения пациентка смогла вернуться к полноценному образу жизни, продолжала работать.

### Выводы

Представленный клинический случай демонстрирует возможность длительного (31 мес) контроля при раке молочной железы с множественными метастазами в головной мозг, кости. Не отмечено когнитивных нарушений, несмотря на риски, связанные с облучением всего головного мозга. Терапия по схеме лапатиниб + капецитабин была эффективна в течение 28 мес с хорошей переносимостью.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 г. (Заболеваемость и смертность). М., 2019. 4–25. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (Morbidity and mortality). Moscow, 2019. 4–25. (in Russian)].

2. Andres R., Mayordomo J., Isla D. Capecitabine plus gemcitabine is an active combination for patients with metastatic breast cancer refractory to anthracyclines and taxanes. Proc Am Soc Clin Oncol. 2003; 22: 89.

3. Бакланов А.С., Петрушина Н.Н. Особенности метастазирования в головной мозг пациенток с люминальным подтипом рака молочной железы; Альманах клинической медицины. 2016; 44(5): 635–639.

[Balkanov A.S., Petrushkina N.N. Features of brain metastasis in patients with luminal subtype of breast cancer. Almanac of Clinical Medicine. 2016; 44(5): 635–639. (in Russian)].

4. Witzel I., Oliveira-Ferrer L., Pantel K., Müller V., Wikman H. Breast cancer brain metastases: biology and new clinical perspectives. Breast Cancer Res. 2016 Jan 19; 18(1): 8. doi: 10.1186/s13058-015-0665-1.

5. Niikura N., Hayashi N., Masuda N., Takashima S., Nakamura R., Watanabe K., Kanbayashi C., Ishida M., Hozumi Y., Tsuneizumi M., Kondo N., Naito Y., Honda Y., Matsui A., Fujisawa T., Oshitanai R., Yasojima H., Tokuda Y., Saji S., Iwata H. Treatment outcomes and prognostic factors for patients with brain metastases from breast cancer of each subtype: a multicenter retrospective analysis. Breast Cancer Res Treat. 2014 Aug; 147(1): 103–12. doi: 10.1007/s10549-014-3090-8.

6. Квиникадзе Р.Д. Современное направление лекарственной терапии диссеминированного рака молочной железы (Обзор литературы). Вестник РНЦПР. 2012; 12. [Kvinikadze R.D. Modern direction of drug therapy of disseminated breast cancer (literature Review). Vestnik RAMS. 2012; 12. (in Russian)].

7. О А.С., Дьяченко В.Г. Таргетная терапия и качество жизни пациенток, страдающих раком молочной железы. Дальневосточный медицинский журнал. 2014; 4: 31–34. [O.A.S., Dyachenko V.G. Targeted therapy and oflifein patients suffering from breast cancer. Far East Medical Journal. 2014; 4: 31–33. (in Russian)].

8. Kennecke H., Yerushalmi R., Woods R., Cheang M.C., Voduc D., Speers C.H., Nielsen T.O., Gelmon K. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. J Clin Oncol. 2010 Jul 10; 28(20): 3271–7. doi: 10.1200/JCO.2009.25.9820.

9. Bachelot T., Romieu G., Campone M., Diéras V., Cropet C., Dalenc F., Jimenez M., Le Rhun E., Pierra J.Y., Gonçalves A., Leheurteur M., Domont J., Gutierrez M., Curé H., Ferrero J.M., Labbe-Devilliers C. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study. Lancet Oncol. 2013; 14(1): 64–71. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70432-1.

10. Pivot X., Manikhas A., Żurawski B., Chmielowska E., Karaszewska B., Allerton R., Chan S., Fabi A., Bidoli P., Gori S., Ciruelos E., Dank M., Hornyak L., Margolin S., Nusch A., Parikh R., Nagi F., DeSilvio M., Santillana S., Swaby R.F., Semiglazov V. CEREBEL (EGF11438): A Phase III, Randomized, Open-Label Study of Lapatinib Plus Capecitabine Versus Trastuzumab Plus Capecitabine in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer. J Clin Oncol. 2015 May 10; 33(14): 1564–73. doi: 10.1200/JCO.2014.57.1794.

11. Brown P.D., Ballman K.V., Cerhan J.H., Anderson S.K., Carrero X.W., Whitton A.C., Greenspoon J., Parney I.F., Laack N.N.I., Ashman J.B., Bahary J.P., Hadjipanayis C.G., Urbanic J.J., Barker F.G. 2nd, Farace E., Khuntia D., Giannini C., Buckner J.C., Galanis E., Roberge D. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC-3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017 Aug; 18(8): 1049–1060. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30441-2.

Поступила/Received 01.02.2020

Принята в печать/Accepted 03.06.2020

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Важенин Андрей Владимирович**, доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, главный врач, ГБУЗ «Челябинский областной центр онкологии и ядерной медицины», заведующий кафедрой онкологии, лучевой диагностики, лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Челябинск, Россия). ORCID: 0000-0002-7807-8479.

**Ворошина Наталья Владимировна**, заместитель главного врача по поликлинической части, ГБУЗ «Челябинский областной центр онкологии и ядерной медицины» (г. Челябинск, Россия). ORCID: 0000-0003-0793-6867.

**Терешин Олег Станиславович**, заведующий онко-маммологического отделения, ГБУЗ «Челябинский областной центр онкологии и ядерной медицины» по поликлинической части (г. Челябинск, Россия). ORCID: 0000-0002-2906-6391.

**Дубровская Надежда Сергеевна**, врач отделения РКТ, ГБУЗ «Челябинский областной центр онкологии и ядерной медицины» (г. Челябинск, Россия). ORCID: 0000-0002-7387-8311.

#### ВКЛАД АВТОРОВ

**Важенин Андрей Владимирович**: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Ворошина Наталья Владимировна**: разработка концепции научной работы, статистическая обработка, составление черновика рукописи.

**Терешин Олег Станиславович**: статистическая обработка, составление черновика рукописи.

**Дубровская Надежда Сергеевна**: участие в составлении черновика рукописи, обработка данных.

#### Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

#### Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

#### ABOUT THE AUTHORS

**Andrey V. Vazhenin**, MD, DSc, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Chief Physician of Chelyabinsk Regional Center of Oncology and Nuclear Medicine; Head of the Department of Oncology, Radiology, Radiation Therapy, South Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Chelyabinsk, Russia). ORCID: 0000-0002-7807-8479.

**Natalia V. Voroshina**, MD, Deputy Chief Physician of Chelyabinsk Regional Center of Oncology and Nuclear Medicine (Chelyabinsk, Russia). ORCID: 0000-0003-0793-6867.

**Oleg S. Tereshin**, MD, Head of Breast Cancer Department, Chelyabinsk Regional Center of Oncology and Nuclear Medicine (Chelyabinsk, Russia). ORCID: 0000-0002-2906-6391.

**Nadezhda S. Dubrovskaya**, MD, Chelyabinsk Regional Center of Oncology and Nuclear Medicine (Chelyabinsk, Russia). ORCID: 0000-0002-7387-8311.

**AUTHOR CONTRIBUTION**

**Andrey V. Vazhenin:** study analysis, critical revision of manuscript for important intellectual content.

**Natalia V. Voroshina:** study conception, statistical analysis, drafting of the manuscript.

**Oleg S. Tereshin:** statistical analysis, drafting of the manuscript.

**Nadezhda S. Dubrovskaya:** drafting of the manuscript, data collection and analysis.

***Funding***

*This study required no additional funding.*

***Conflict of interest***

*The authors declare that they have no conflict of interest.*