

# РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**А. К. Загаштокова<sup>1</sup>, А. А. Пароконная<sup>2</sup>, А. В. Петровский<sup>2</sup>, И. А. Каракаптан<sup>3</sup>,  
Е. В. Артамонова<sup>2</sup>, М. А. Фролова<sup>2</sup>, М. Б. Стенина<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова  
Минздрава России, Москва

<sup>2</sup> ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова  
Минздрава России, Москва

**Цель исследования:** представление актуальной информации о диагностике и лечении рака молочной железы на фоне беременности, а также оценка влияния беременности на прогноз заболевания у пациенток с диагнозом рак молочной железы (РМЖ).

**Материалы и методы.** Обзор включает анализ данных, полученных из статей, найденных в PubMed, eLIBRARY по данной тематике, опубликованных за последние 20 лет.

**Результаты.** Диагностика и лечение рака молочной железы у беременных женщин представляет собой сложную задачу. Для определения оптимальной лечебной тактики требуется междисциплинарный подход. Молекулярно-биологический подтип опухоли, стадия и срок гестации при постановке диагноза являются главными факторами при выборе тактики лечения таких пациенток. Химиотерапия и хирургическое лечение рака молочной железы считаются безопасными методами лечения при соблюдении сроков гестации.

**Заключение.** Диагностика и лечение РМЖ во время беременности может проводиться в соответствии со стандартными хирургическими и химиотерапевтическими подходами с учетом сроков проведения терапии и срока гестации. В большинстве случаев при лечении начальных стадий рака молочной железы у беременных пациенток прогноз для матери такой же, как и для небеременных пациенток.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, химиотерапия, эндокринная терапия, иммунотерапия, беременность, беременность при раке молочной железы, лучевая терапия, операция, таргетная терапия

## BREAST CANCER DURING PREGNANCY: DIAGNOSIS AND TREATMENT. LITERATURE REVIEW

**A. K. Zagashtokova<sup>1</sup>, A. A. Parokonnaya<sup>2</sup>, A. V. Petrovskiy<sup>2</sup>, I. A. Karakaptan<sup>3</sup>,  
E. V. Artamonova<sup>2</sup>, M. A. Frolova<sup>2</sup>, M. B. Stenina<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Institution "N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology", Moscow

<sup>3</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

**Objective of the study** is to present the current information on the diagnosis and treatment of breast cancer during pregnancy, as well as to evaluate the effect of pregnancy on the prognosis of the disease in patients diagnosed with breast cancer (BC).

**Materials and Methods.** The review includes an analysis of data obtained from articles found in PubMed, eLIBRARY on the subject published over the past 20 years.

**Results.** Diagnosis and treatment of breast cancer in pregnant women is a challenging issue. A multidisciplinary approach is required to determine the optimal therapeutic strategy. The molecular-biological subtype of the tumour, stage and gestational age at diagnosis are the main factors in the choice of treatment strategy for such patients. Chemotherapy and surgical treatment of breast cancer are considered safe methods if gestational age is respected.

*Conclusion. Diagnosis and treatment of breast cancer during pregnancy can be provided according to standard surgical and chemotherapeutic approaches, with strict observance of the timing of therapy and gestational age. In most cases, when treating the early stages of breast cancer in pregnant patients, the prognosis for a mother is the same as for non-pregnant patients.*

*Keywords: breast cancer, chemotherapy, endocrine therapy, immunotherapy, pregnancy, pregnancy in breast cancer, radiation therapy, surgery, targeted therapy*

## Введение. Общие вопросы

В настоящее время количество онкологических заболеваний на фоне беременности растет из-за тенденции задержки возраста первой беременности, с одной стороны, и роста числа злокачественных заболеваний среди молодых пациенток — с другой [1, 2]. Наиболее часто на фоне беременности диагностируются рак молочной железы, рак шейки матки, лимфома, рак яичников, лейкемия, колоректальный рак и меланома [2]. Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее часто диагностируемым во время беременности злокачественным новообразованием [3, 4].

Связанный с беременностью рак молочной железы в основном определяется как рак молочной железы, диагностированный во время беременности или в первый год после рождения, хотя определение может варьироваться в зависимости от продолжительности послеродового периода [5]. Однако в настоящее время от термина «рак молочной железы», ассоциированного с беременностью, постепенно отказываются и заменяют терминами «рак молочной железы во время беременности» и «рак молочной железы после родов», что связано со значительными различиями, главным образом в применяемых диагностических и терапевтических подходах [5, 6, 7]. РМЖ у беременных выявляется на более поздних стадиях из-за трудностей в диагностике. В то время как беременность обычно является периодом интенсивного медицинского наблюдения, признаки и симптомы злокачественного новообразования могут быть пропущены или неверно истолкованы, что приводит к задержке в диагностике. В особенности это касается беременных и кормящих женщин, у которых физиологическая гипертрофия и изменение консистенции ткани молочной железы затрудняют физикальный осмотр и снижают информативность инструментальных методов диагностики [5]. Это приводит к выявлению за-

болевания на более поздних стадиях по сравнению с небеременными женщинами и ухудшает результаты лечения [6].

Рекомендации по ведению беременных пациенток с диагнозом РМЖ были впервые представлены в исследовании Berry et al., 1999 [8]. С тех пор был достигнут значительный прогресс в лечении и последующем уходе. Лечение рака молочной железы во время беременности является сложной задачей. Прерывание беременности до сих пор рассматривалось как необходимый первый этап в лечении рака молочной железы у беременных пациенток [9]. Однако в настоящее время известно, что прерывание беременности не улучшает прогноз этих пациенток [10]. Лечение должно соответствовать протоколам, представленным для небеременных пациенток того же возраста [11, 12, 13, 14].

Проведение междисциплинарного консилиума является обязательным условием при выборе тактики лечения беременных пациенток с диагнозом РМЖ.

В 2014 году была создана «Международная сеть по раку, бесплодию и беременности» (INCIP), которая предоставляет данные об акушерских и онкологических исходах у пациенток с диагнозом РМЖ во время беременности. Наиболее важным выводом промежуточного анализа 1170 пациенток было то, что за последние 20 лет большее количество пациенток начали лечение во время беременности, что привело к большему количеству рождений доношенных детей и меньшему количеству преждевременных родов [15].

Однако серьезную проблему при лечении рака молочной железы во время беременности представляет потенциальное негативное влияние противоопухолевого лечения на здоровье плода. Химиотерапия долгое время считалась несовместимым с нормальным развитием плода методом лечения у беременных. Результаты

проведенных в последние 30 лет исследований обнадеживают, демонстрируя, что когнитивное, психологическое, неврологическое развитие, а также кардиологическая патология у детей после внутриутробного воздействия химиотерапии аналогичны таковым у детей, рожденных у здоровых женщин [16, 17, 18].

Целью настоящего обзора является обобщение и представление современных данных по лечению и диагностике рака молочной железы у беременных женщин.

### Эпидемиология

Злокачественные новообразования, возникающие на фоне беременности, создают серьезные проблемы для пациенток, врачей и систем здравоохранения. Приблизительно 0,2–2,6 % всех случаев рака молочной железы приходится на время беременности, тогда как 35–55 % всех случаев выпадают на возраст до 45 лет и возникают в течение 5–10 лет после родов [7]. Частота РМЖ значительно выше в послеродовом периоде (13,8–32,2 на 100 000 родов) по сравнению с гестационным периодом до родов (3,0–7,7 на 100 000 родов) [19]. За ним следуют другие заболевания, такие как рак шейки матки, лимфома Ходжкина, рак яичников, колоректальный рак и меланома [20].

Специфических факторов риска для РМЖ на фоне беременности не выявлено, поскольку аналогичные генетические и экологические факторы обнаруживаются при раке молочной железы в общей популяции. У женщин с мутацией в гене *BRCA1* отмечается повышенный риск развития РМЖ на фоне беременности [21]. Так, в исследовании E. Zografos et al. (2021) 30 % обследованных больных РМЖ на фоне беременности были носителями мутаций в гене *BRCA1*. Еще у 5 % была обнаружена мутация в гене *CHEK2* [22]. Таким образом, больных РМЖ на фоне беременности следует направлять на генетическое исследование. Желательно проводить расширенное секвенирование методом NGS [23].

### Диагностика

Рутинный осмотр молочной железы не является частью общих обследований беременных женщин в отличие от мазка по Папанико-

лау для раннего выявления рака шейки матки. Однако любая жалоба на неблагополучие в молочной железе требует немедленного проведения диагностических манипуляций. Известно, что задержка лишь на один месяц в постановке диагноза у беременной увеличивает частоту метастатического поражения аксиллярных лимфатических узлов на 0,9–1,8 %. Диагностические процедуры для беременных с диагнозом РМЖ не должны существенно отличаться от таковых для небеременных женщин, и первым шагом в планировании лечения является определение стадии заболевания. Ультразвуковое исследование молочных желез и регионарных лимфоузлов является предпочтительным методом визуализации из-за повышенной рентгеноплотности молочной железы у беременных или кормящих женщин. Это достаточно простой и чувствительный метод первичной диагностики рака молочной железы у беременных пациенток [24].

Маммографию можно проводить во время беременности при адекватном экранировании брюшной полости. Чувствительность метода варьирует от 70 до 90 % [25]. Хотя маммографию с экранированием живота во время беременности можно выполнять с минимальным риском, данное диагностическое исследование обладает малой информативностью, ассоциировано с трудностью в интерпретации и в 25 % случаев дает ложноотрицательный результат [24].

Ультразвуковое исследование представляет собой предпочтительный и безопасный метод визуализации для исключения отдаленных метастазов в органах брюшной полости и малого таза, а рентгенография грудной клетки с абдоминальным экранированием может быть выполнена для исключения метастазов в органах грудной клетки [26].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) молочной железы с контрастным усилением не рекомендуется из-за тератогенного воздействия контрастного вещества на основе гадолиния на плод [12]. Однако все чаще в практику зарубежных онкологических клиник входит метод «МРТ всего тела» при диагностике рака на фоне беременности. Метод не использует рентгеноконтрастный препарат и особенно эффективен при поиске отдаленных метастазов

и при оценке степени распространенности процесса [27].

Методы визуализации с ионизирующим излучением, включая КТ и ПЭТ/КТ, не рекомендованы, однако в редких случаях могут выполняться во время беременности. Например, когда польза для матери превышает риск для плода, а результаты меняют стадию и лечебные подходы и при этом не могут быть отложены до окончания беременности. Дозы облучения следует поддерживать на разумно достижимом низком уровне, и следует избегать (кумулятивного) облучения плода в дозах более 100 мГр [27]. Воздействие ионизирующего излучения на плод и связанные с ним риски для плода зависят от гестационного возраста, дозы облучения, времени воздействия и используемых радиофармпрепаратов.

Как и у небеременных женщин, патоморфологическая характеристика опухоли имеет решающее значение для принятия оптимального решения при назначении системного лечения. Для верификации диагноза РМЖ на фоне беременности «золотым» стандартом диагностики является чрескожная толстоигольная биопсия (core-биопсия) образования молочной железы с последующим гистологическим исследованием [28]. Наиболее распространенным типом опухоли при РМЖ на фоне беременности является инвазивная протоковая карцинома (встречается в 80–90 % случаев). При определении молекулярно-биологического подтипа опухоли среди случаев РМЖ на фоне беременности наиболее распространенным подтипом является трижды негативный (ТНФ), HER2-положительный, с высоким индексом пролиферации (Ki67) по сравнению с молодыми небеременными пациентками [29].

Оценка генетического риска у молодых женщин после постановки диагноза рака молочной железы может иметь значение для решения вопроса о дальнейшей тактике лечения. Так, в исследовании К. Е. Malone (2010) et al. 10-летний кумулятивный риск развития нового рака у носительниц мутаций гена *BRCA1*, у которых впервые рак молочной железы был диагностирован в возрасте от 30 до 34 лет, составил 30,7 %, а у женщин в возрасте от 35 до 39 лет — 23,7 % [30]. Согласно рекомендациям NCCN, всем па-

циенткам с диагнозом РМЖ на фоне беременности необходимо предлагать генетическое тестирование [28].

В России определение герминальных мутаций *BRCA1*, *BRCA2* методом ПЦР рекомендовано проводить, в частности, при наличии рака молочной железы в возрасте  $\leq 45$  лет; тройного негативного фенотипа, второго (синхронный или метахронный) РМЖ, отягощенного семейного анамнеза [31]. При отсутствии мутаций генов *BRCA1/2* по данным ПЦР показано выполнение высокопроизводительного секвенирования (NGS) при наличии такой возможности [31].

### Лечение. Общие принципы

Нет никаких эпидемиологических, клинических или прогностических данных, позволяющих предположить, что беременность или ее прерывание изменят естественное течение рака молочной железы или улучшат выживаемость. Кроме того, беременность сама по себе не должна ставить под угрозу эффективное лечение рака молочной железы, хотя при выборе и последовательности методов необходимо учитывать безопасность плода [34]. Как и в общей популяции пациенток с диагнозом «рак молочной железы», главными факторами при выборе тактики лечения больных на фоне беременности являются текущая стадия заболевания, молекулярно-биологический подтип опухоли. Решение о сохранении беременности и начале лечения осуществляется междисциплинарным консилиумом, пациенткой подписывается информированное согласие с указанием возможных осложнений и рисков для плода.

С 80-х годов прошлого века в корне изменился подход к лечению пациенток с онкологическими заболеваниями на фоне существующей беременности. В настоящее время прерывание беременности уже не считается лечебным фактором и не улучшает прогноз заболевания [20], а проведенные исследования показали безопасность хирургического и системного лечения для жизни и здоровья плода [33]. Прерывание беременности или отсрочка лечения до послеродового периода не улучшают выживаемость, а даже ухудшают ее.

Диагноз РМЖ на фоне беременности представляет собой уникальную проблему как для пациенток, так и лечащих врачей и часто поднимает несколько религиозных, моральных или социальных проблем, которые следует принимать во внимание. Сложная медицинская ситуация требует привлечения многопрофильной команды, которая будет наблюдать пациентку весь период лечения [12].

### Хирургическое лечение

Хирургическое лечение рака молочной железы на фоне беременности возможно проводить на любом сроке, однако предпочтительно с 12-й недели, то есть со второго триместра. Срок гестации и размеры опухоли определяют объем оперативного вмешательства, который должен соответствовать тем же рекомендациям, что и для небеременных женщин, при возможности отдавая предпочтение органосохранной операции. А проведение лучевой терапии можно отложить до родов.

Исторически сложилось так, что радикальная мастэктомия считалась стандартом хирургического лечения РМЖ на фоне беременности, потому что этот метод не требует проведения последующей лучевой терапии. Однако недавний анализ показал, что мастэктомия не превосходит другие виды операций в плане общей и безрецидивной выживаемости беременных [34]. Если рассматривать одномоментную реконструкцию молочной железы, то возможно использование экспандеров, а аутологичные реконструкции откладываются до родов. Однако методика применения реконструктивно-пластических операций у беременных до конца не отработана.

В целом риски хирургического вмешательства во время беременности включают преждевременные роды, выкидыш и дистресс-синдром плода. Однако в неабдоминальной хирургии эти риски невелики. После 20 недель беременности положение пациентки должно быть с наклоном влево под углом 45 градусов для избежания аорто-ковальной компрессии. Необходимо проведение КТГ плода до и после операции. Другие периоперационные меры включают обезболивающую терапию, поскольку сильная боль может спровоцировать преждевременное начало

родов, и соответствующую тромбопрофилактику низкомолекулярным (НМГ) для снижения риска венозных тромбоэмболических осложнений.

### Биопсия сигнального лимфатического узла (БСЛУ)

В настоящее время известно, что лимфосцинтиграфия с биопсией сторожевого лимфатического узла (БСЛУ) может быть безопасно выполнена у беременных больных РМЖ с клиническим N0. Процедура заключается во введении относительно низких доз коллоидного раствора технеция-99m (99mTc) утром в день операции в периареолярную область молочной железы [35]. Что касается безопасности метода, то в исследовании, которое включало в себя небеременных пациенток в пременопаузе и которым была введена перитуморальная инъекция 12 МБк 99mTc, радиоактивный индикатор был обнаружен только в месте инъекции и сигнальном узле, а в брюшной полости его не было [64].

В большой международной когорте, состоящей из 145 беременных женщин с диагнозом рак молочной железы, частота определения сторожевого лимфоузла была высокой (99,3 %), а частота рецидивов в подмышечных лимфоузлах была очень низкой (0,7 %). Это свидетельствовало об онкологической безопасности проведения БСЛУ для матери. Поэтому, по мнению авторов, оснований к противопоказанию БСЛУ у беременных больных раком молочной железы нет. Основываясь на этих данных, авторы рекомендуют БСЛУ для беременных пациенток с использованием радиоактивного коллоида и однодневного протокола для лимфатического картирования [36].

Синий краситель не используется у беременных женщин из-за неизвестного потенциального риска тератогенности.

### Лучевая терапия

Лучевая терапия имеет потенциальный риск для плода. В зависимости от гестационного возраста эти риски включают прерывание беременности и аномалии развития плода, если он подвергается воздействию в первом триместре, а также внутриутробную задержку роста

и потенциальные канцерогенные риски в детском возрасте, если плод подвергается воздействию во втором или третьем триместрах [37].

Исследований по проведению лучевой терапии молочной железы во время беременности мало, а лучевая терапия в соответствии с действующими международными рекомендациями противопоказана во время беременности. Однако некоторые авторы считают, что современные подходы, такие как 3D-конформная лучевая терапия (3DKЛТ) или интраоперационная лучевая терапия, могут быть рассмотрены в течение первых двух триместров в отдельных случаях [37].

Поскольку любое облучение может подвергнуть плод риску, адъювантную лучевую терапию обычно откладывают до периода после родов.

### Системная терапия

Когда рассматривается вопрос о назначении химиотерапии для женщин с диагнозом РМЖ на фоне беременности, то необходимо учитывать срок беременности, так как риски для плода варьируют в зависимости от гестационного возраста.

Химиотерапевтическое лечение показано в большинстве случаев при РМЖ на фоне беременности в адъювантном или неoadъювантном режиме. Для беременных пациенток следует применять те же клинические рекомендации, что и для небеременных [12].

У больных РМЖ химиотерапия противопоказана в течение первого триместра беременности, в то время как ее можно безопасно назначать во втором и третьем триместрах. Первый триместр является периодом органогенеза, который характеризуется высокой чувствительностью к лекарствам и более высокой частотой возникновения серьезных врожденных пороков развития [38]. Согласно монографии Национальной токсикологической программы США, общая частота серьезных пороков развития после химиотерапии в течение первого триместра составила 14 %, при этом некоторые химиотерапевтические препараты (например, циклофосфамид и 5-фторурацил) были связаны с более высоким риском серьезных пороков развития: 18 и 31 % соответ-

ственно. Однако риски снижаются до 3 %, если проводить химиотерапию на более поздних сроках беременности [39].

В когортном исследовании M. van Gerwen (2021), включавшем 755 беременных женщин с онкологическими заболеваниями, риск серьезных врожденных пороков развития был повышен, когда химиотерапия была проведена до 12-й недели беременности, тогда как частота серьезных врожденных пороков развития при использовании цитостатиков после 12 недель была аналогична ожидаемым показателям в общей популяции [38].

Недавний отчет показывает, что распространенность пороков развития после химиотерапии в первом триместре составляет 14 %. Если есть необходимость начать химиотерапию в этот период, то следует тщательно обсудить с пациенткой возможность прерывания беременности во избежание отсрочки начала лечения [25]. После первого триместра распространенность пороков развития плода из-за режимов химиотерапии снижается до 3 %, как и в общей популяции. Таким образом, химиотерапию можно безопасно проводить во втором и третьем триместрах при тщательном акушерском наблюдении за матерью и плодом [12].

Использование *дозоинтенсивного режима* химиотерапии считается стандартом лечения в ряде случаев у небеременных пациенток с диагнозом рак молочной железы. Имеется мало данных об использовании подобного режима у беременных. Ретроспективное когортное исследование, проведенное у 109 беременных женщин с диагнозом рак молочной железы, из которых 10 получали дозоуплотненный режим, показало безопасность этого метода [40]. Однако небольшой размер выборки ограничивает возможность консультирования пациенток по безопасности высокодозной химиотерапии во время беременности.

Как и у небеременных женщин, дозировка химиотерапии должна основываться на фактическом расчете площади поверхности тела перед каждым циклом химиотерапии [12, 25]. Однако при назначении цитостатиков необходимо учитывать как связанные с беременностью изменения в физиологии матери, так и стадию развития плода. Например, беременность связана

с резкими изменениями объема крови, метаболизма печени и почечного клиренса, все это может повлиять на адекватное проведение химиотерапии [41]. Повышенная активность ферментов, участвующих в метаболизме таксанов и антрациклинов (изоформы цитохрома P450, такие как CYP3A4 или CYP2C8), которая наблюдается во время поздних триместров беременности, может привести к снижению эффективности лечения. Кроме того, поскольку концентрация альбумина значительно отличается на протяжении всей беременности, а таксаны связываются с белками, это может привести к значительным изменениям фармакокинетики таксанов. Поэтому следует избегать уменьшения дозы химиотерапии у беременных женщин. С другой стороны, остается неясным, следует ли увеличивать дозы во время беременности, учитывая, что такое увеличение может привести к серьезным токсическим эффектам с потенциальным вредом для матери и плода.

Проведение химиотерапии следует прекратить за 2–3 нед до планируемых родов (приблизительно после 35-й недели беременности) для предотвращения гематологических осложнений во время родов [41].

В настоящее время схемы на основе антрациклинов, циклофосфида и таксанов являются стандартом в лечении больных раком молочной железы [23].

Большое проспективное исследование случай-контроль, проведенное Amant F. (2015) с коллегами, оценивало здоровье 129 новорожденных, чьи матери получали лечение во время беременности (все циклы химиотерапии проводились после первого триместра), которых сравнивали со 129 новорожденными, которые родились от здоровых женщин. В исследовании показано, что, несмотря на то что частота преждевременных родов и недоношенность были выше среди группы новорожденных, подвергшейся воздействию внутриутробно химиотерапии, развитие детей было нормальным, а химиотерапия не оказывала явных побочных эффектов на рост, когнитивные функции и сердечную функцию в раннем детстве. Это исследование лишней раз подтвердило вывод о том, что лечение РМЖ во время беременности не во всех случаях может быть показанием

к прерыванию беременности, и требуется рассматривать случай лечения рака на фоне беременности индивидуально с учетом как стадии, так и срока гестации [18].

### Антрациклины

Антрациклины являются наиболее изученными соединениями, применяемыми во время беременности. В исследовании M. Lambertini (2015) авторами сделан вывод, что схемы на основе антрациклинов могут быть приемлемым вариантом лечения беременных пациенток и могут быть безопасно использованы при лечении [42].

В нескольких исследованиях сообщалось о доклинических данных *in vivo* относительно переноса антрациклинов через плаценту у животных [43]. Сообщаемая частота переноса препарата от матери к плоду составляла в среднем от 4 до 7,5 %. Исследование показало, что введение доксорубина беременным мышам влияет на развитие мозга и поведение потомства [43]. Однако S. Passera с соавт. (2019) в эксперименте, оценивая влияние доксорубина на рост головного мозга плода, не отметили такого влияния [44].

Известно, что применение доксорубина оказывает кардиотоксическое действие на пациента, в связи с чем рекомендуется оценка сердечной функции беременной пациентки при помощи эхокардиограммы.

Учитывая все эти данные, можно сделать вывод о безопасности применения антрациклинов, а химиотерапия на их основе является предпочтительной при выборе схемы лечения у беременных [48].

### Циклофосфамид

При раке молочной железы циклофосфамид используется как часть схемы лечения на основе антрациклинов в комбинации с доксорубицином или эпирубицином. Применение циклофосфида ассоциируется с частыми мальформациями. Последствия внутриутробного воздействия циклофосфида были рассмотрены в недавнем исследовании. Побочные эффекты препарата после воздействия во втором или третьем триместре включали задержку внутриутробного развития в 24 случаях [45]. Однако

авторы другого исследования пришли к выводу, что пренатальное воздействие химиотерапии на основе циклофосфида не влияет на рост головного мозга плода [44]. В целом в настоящее время режим АС или ЕС являются первыми режимами, которые следует рассматривать при лечении РМЖ у беременных.

### **Таксаны: паклитаксел, доцетаксел**

Клинический опыт применения таксанов у больных РМЖ на фоне беременности более ограничен. Применение данной группы препаратов во время беременности рекомендуется, когда они клинически показаны или противопоказано применение антрациклинов [12, 47]. Из-за лучшего профиля токсичности и отсутствия необходимости применения гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (G-CSF) или премедикации высокими дозами стероидов, у больных РМЖ во время беременности следует отдавать предпочтение еженедельному паклитакселу [12, 47].

В большой серии исследований, представленных Loibl и соавт. (2012), включающей в себя 197 пациенток с диагнозом рак молочной железы, получавших химиотерапию во время беременности, таксаны применялись в 14 (9 %) случаях (9 доцетаксел и 5 паклитаксел); о специфической токсичности не сообщалось [48].

Исходя из вышеизложенного, использование таксанов при лечении рака молочной железы на фоне существующей беременности представляется целесообразным во втором и третьем триместрах беременности.

### **Производные платины**

Исследование *in vitro* на эксплантатах ткани плаценты человека и клеточных линиях трофобласта, подвергшихся воздействию цисплатина или карбоплатина, показало, что оба препарата влияют на жизнеспособность клеток и тканей в клинически значимых концентрациях [49]. Следовательно, требуется больше данных о трансплацентарном переносе.

В исследовании Marnitz и соавт. (2010) авторами сделан вывод о том, что существует минимальный риск для плода при использовании цисплатина или карбоплатина у беременных [50]. Однако результаты этих исследований следует

интерпретировать с осторожностью, учитывая очень короткое время перфузии, составляющее пять минут. Недавний метаанализ Song и соавт. (2019), включающий 88 пациенток из 39 исследований, задокументировал бессимптомный трансплацентарный перенос химиотерапии на основе платины во втором и третьем триместрах [51].

Таким образом, соотношение пользы и риска для матери и плода, по-видимому, свидетельствует в пользу применения производных платины во втором и третьем триместрах беременности, при этом предпочтение отдается карбоплатину из-за его благоприятного профиля токсичности для плода. Тем не менее данная группа препаратов не часто используется в первой линии химиотерапии у больных РМЖ. И исследования более актуальны для беременных, больных раком шейки матки или раком яичников.

### **Таргетная терапия**

Трастузумаб является стандартом лечения HER2-положительного рака молочной железы у небеременных пациенток. В настоящее время при беременности таргетная терапия противопоказана в основном из-за повышенного риска развития маловодия и/или ангидрамниона, а также из-за неизвестных отдаленных осложнений для ребенка [12].

В недавнем исследовании A. Andrikopoulou (2021) было описано 30 пациенток с диагнозом РМЖ на фоне беременности, которые получали терапию трастузумабом, и 32 их новорожденных ребенка. Наиболее частым побочным эффектом было маловодие или ангидрамнион (58,1 %), о которых сообщалось во всех случаях. Интересно, что наблюдалось статистически значимое снижение частоты маловодия/ангидрамниона у пациенток, получавших трастузумаб, только в течение первого триместра. В 43,3 % случаев родились здоровые дети. 41,7 % детей, подвергавшихся «внутриутробному» воздействию трастузумаба во втором и/или третьем триместре, родились полностью здоровыми по сравнению с 75,0 % детей, получавших исключительно воздействие в первом триместре. Все матери были живы при медиане наблюдения 47,0 мес (от 9 до 100 мес) [52].



### Эндокринная терапия

Эндокринная терапия противопоказана для лечения рака молочной железы во время беременности, а прекращение приема тамоксифена рекомендовано по крайней мере за три месяца до зачатия [53]. В систематическом обзоре Вуопото В. (2020) обобщены данные о 248 беременностях у пациенток с диагнозом рак молочной железы, получавших тамоксифен. Среди 68 детей с доношенной беременностью 12 детей (18 %) родились с серьезными пороками развития, включая пороки развития половых органов и синдром Гольденхара. Два ребенка (3 %) с незначительными пороками развития ушной раковины и гиперметропией. Пятьдесят четыре ребенка (79 %) без каких-либо пороков развития. Частота серьезных пороков развития при приеме тамоксифена составила 17,6 %, в то время как в общей популяции частота пороков составила около 3 % [54]. В международных рекомендациях противопоказано применение тамоксифена во время беременности [47].

Данных о воздействии ингибиторов ароматазы во время беременности нет, хотя их тератогенный потенциал изучался на животных моделях [55].

### Прогноз для матери и плода

Исторически рак молочной железы, диагностированный во время беременности, был показанием для прерывания беременности, отчасти с ожиданием низких показателей выживаемости при пролонгировании беременности. В ретроспективном популяционном исследовании среди 984 случаев сообщалось о повышенном риске преждевременных родов и неонатальной смертности плода из-за воздействия проведенной химиотерапии. Из чего можно сделать вывод, что тщательный мониторинг за ростом плода и принятие взвешенных решений о сроках родоразрешения имеют решающее значение для снижения неонатальной заболеваемости и смертности [56].

Имеются обнадеживающие данные о долгосрочном прогнозе здоровья детей, рожденных от матерей, лечившихся от рака во время беременности [57]. При наблюдении в сроках от 18 мес до 20 лет общее состояние здоровья,

рост, поведение и слух детей не отличались от показателей населения в целом. Кроме того, размеры сердца и его функция были в пределах нормы [57]. Показатели когнитивного развития в целом находились в пределах нормы, но были ниже у детей, родившихся недоношенными, чем у детей, родившихся в срок [57].

Большинство данных о прогнозе больных РМЖ на фоне беременности основаны на небольших когортах и ограничены ретроспективными наблюдениями за результатами разрозненного лечения.

Метаанализ, опубликованный в 2016 г., показал, что риск смерти выше у женщин с диагнозом РМЖ, ассоциированным с беременностью (OR = 1,57) [58]. Метаанализ 76 исследований 2020 г. Shao С. также показал худший прогноз заболевания у беременных пациенток [59].

Однако другие недавние исследования не выявили существенной разницы в прогнозе при лечении рака молочной железы у беременных и небеременных пациенток [60, 61].

Безрецидивная и общая выживаемость существенно не отличались, когда пациентки были подобраны по возрасту, стадии и характеристикам опухоли. Таким образом, прогноз заболевания у этих пациенток существенно не отличался от прогноза небеременных пациенток аналогичного возраста [62].

Есть данные, которые показывают, что прогноз заболевания у женщин, сохранивших беременность и начавших лечение в максимально допустимые ранние сроки, не отличается от прогноза заболевания в группе, прервавших беременность [63]. Это подтверждает исследование Ploquin (2018), в котором авторами был сделан вывод, что результаты пятилетней безрецидивной выживаемости пациенток с диагнозом РМЖ на фоне беременности существенно не отличались от результатов соответствующей контрольной группы небеременных пациенток [61].

### Заключение

Таким образом, следует констатировать, что, несмотря на то что рак молочной железы, диагностированный во время беременности, является редким, требующим особого подхода заболеванием, на сегодняшний день существует

широкий диапазон как диагностических, так и лечебных мероприятий, позволяющих сохранить жизнь не только матери, но и плода. Текущие рекомендации по этой теме основаны на ограниченных доказательствах. Широко проводимые исследования в этой области позволяют надеяться на получение более убедительных данных о безопасности сохранения беременности и на формирование четких и убедительных клинических рекомендаций в будущем.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. National Cancer Institute. DCCPS, S. R.P Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) U. S. Population Data—1969–2018 (accessed on 10 January 2020).
2. *de Haan J., Verheecke M., Van Calsteren K., Van Calster B., Shmakov R. G., Mhallem Gziri M., Halaska M. J., Fruscio R., Lok C. A.R., Boere I. A., et al.* Oncological management and obstetric and neonatal outcomes for women diagnosed with cancer during pregnancy: A 20-year international cohort study of 1170 patients. *Lancet Oncol.* 2018;19:337–346.
3. *Danet C., Araujo M., Bos-Thompson M.-A., Portolan G., Gautier S., Vanlemmens L., Bonenfant S., Jonville-Béra A.-P., Cottin J., Vial T., et al.* Pregnancy outcomes in women exposed to cancer chemotherapy. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2018;27:1302–1308.
4. *Sung H., Siegel R. L., Rosenberg P. S., Jemal A.* Emerging cancer trends among young adults in the USA: Analysis of a population-based cancer registry. *Lancet. Public Health.* 2019;4:e137–e147.
5. *Amant, F., Lefrère, H., Borges, V.F., Cardonick, E., Lambertini, M., Loibl, S., Peccatori, F., Partridge, A., Schedin, P.* The definition of pregnancy-associated breast cancer is outdated and should no longer be used. *Lancet Oncol.* 2021, 22, 753–754;
6. *Bajpai, J., Pathak, R., Shylasree, T., Rugo, H. S.* Management of breast cancer diagnosed during pregnancy: Global perspectives. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2022, 22, 1301–1308;
7. *Park, S., Lee, J. S., Yoon, J. S., Kim, N. H., Park, S., Youn, H. J., Lee, J. W., Lee, J. E., Lee, J., Hur, H., et al.* The Risk Factors, Incidence and Prognosis of Postpartum Breast Cancer: A Nationwide Study by the SMARTSHIP Group. *Front. Oncol.* 2022, 12, 889433;
8. *Berry, D. L.* Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. *J. Clin. Oncol.* 1999, 17, 855–861
9. *Nugent P., O'Connell T. X.* Breast cancer and pregnancy. *Arch Surg* 1985;120(11): 1221–4.
10. *E, Dougherty R., Grana G., Gilmandyar D., Ghaffar S., Usmani A.* Breast cancer during pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Cancer J.* 2010 Jan-Feb;16(1):76–82.
11. *Zemlickis D., Lishner M., Degendorfer P., Panzarella T., Burke B., Sutcliffe S. B., et al.* Maternal and fetal outcome after breast cancer in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166(3):781–7.
12. *Loibl S., Schmidt A., Gentilini O., Kaufman B., Kuhl C., Denkert C., et al.* Breast cancer diagnosed during pregnancy: adapting recent advances in breast cancer care for pregnant patients. *JAMA Oncol.* 2015;1(8):1145–53.
13. *Nissan N., Furman-Haran E., Allweis T., Menes T., Golan O., Kent V., et al.* Noncontrast breast MRI during pregnancy using diffusion tensor imaging: a feasibility study. *J Magn Reson Imaging.* 2019;49(2):508–17.
14. *Paluch-Shimon, S. et al.* ESO–ESMO fifth international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY5) *Annals of Oncology*, Volume 33, Issue 11, 1097–1118.
15. *Maggen, C., Wolters, VERA, Cardonick, E. et al.* Pregnancy and Cancer: the INCIP Project. *Curr Oncol Rep* 22, 17 (2020).
16. *Poggio, F., Tagliamento, M., Pirrone, C., Soldato, D., Conte, B., Molinelli, C., Cosso, M., Fregatti, P., Del Mastro, L., Lambertini, M.* Update on the Management of Breast Cancer during Pregnancy. *Cancers* 2020, 12, 3616.
17. *O'Laughlin A., So S. Fleischer L., Akoto S., Cardonick, E.* Safety of Taxane Chemotherapy in Breast Cancer during Pregnancy [280]. *Obstet. Gynecol.* 2019, 133, 169–170.
18. *Amant, F., Vandenbroucke, T., Verheecke, M., Fumagalli, M., Halaska, M. J., Boere, I. et al.* Pediatric Outcome after Maternal Cancer Diagnosed during Pregnancy. *N. Engl. J. Med.* 2015, 373, 1824–1834.
19. *Johansson, A. L.V., Stensheim, H.* Epidemiology of Pregnancy-Associated Breast Cancer. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2020, 1252, 75–79.
20. *Silverstein J., Post A. L., Chien A. J., Olin R., Tsai K. K., Ngo Z.* Multidisciplinary management of cancer during pregnancy. *JCO Oncol. Pract.* 2020;16:545–557.
21. *Boere I., Lok C., Poortmans P., Koppert L., Painter R., Marry M. vd Heuvel-Eibrink, Amant F.,* Breast cancer during pregnancy: epidemiology, phenotypes, presentation during pregnancy and therapeutic modalities, *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, Volume 82, 2022, Pages 46–59, ISSN 1521–6934.

22. Zografos E., Korakiti A. M., Andrikopoulou A., Rellias I., Dimitrakakis C., Marinopoulos S. et al. Germline mutations in a clinic-based series of pregnancy associated breast cancer patients. *BMC Cancer*. 2021 May 19;21(1):572. doi: 10.1186/s12885-021-08310-9. PMID: 34011307; PMCID: PMC8132440.
23. Cardoso F., Kyriakides S., Ohno S., Penault-Llorca F., Poortmans P., Rubio I. T. et al.; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: [clinicalguidelines@esmo.org](mailto:clinicalguidelines@esmo.org). Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2019 Aug 1;30(8):1194–1220.
24. Vashi R., Hooley R., Butler R., Geisel J., Philpotts L. Breast imaging of the pregnant and lactating patient: imaging modalities and pregnancy-associated breast cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;200:321–8.
25. Peccatori F. A., Lambertini M., Scarfone G., Del Pup L., Codacci-Pisanelli G. Biology, staging, and treatment of breast cancer during pregnancy: Reassessing the evidences. *Cancer Biol. Med*. 2018;15:6–13.
26. Han S. N., Amant F., Michielsen K., De Keyzer F., Fieuws S., Van Calsteren K., Dresen R. C. et al. Feasibility of whole-body diffusion-weighted MRI for detection of primary tumour, nodal and distant metastases in women with cancer during pregnancy: a pilot study. *Eur Radiol*. 2018 May;28(5):1862–1874. doi: 10.1007/s00330-017-5126-z. Epub 2017 Dec 7. PMID: 29218610.
27. Vandecaveye V., Amant F., Lecouvet F., Van Calsteren K., Dresen R. C. Imaging modalities in pregnant cancer patients. *Int J Gynecol Cancer*. 2021 Mar;31(3):423–431.
28. Национальная комплексная онкологическая сеть [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf).
29. Bae S. Y., Jung S. P., Jung E. S., Park S. M., Lee S. K., Yu J. H. et al. Clinical characteristics and prognosis of pregnancy-associated breast cancer: Poor survival of luminal b subtype. *Oncology*. 2018;95:163–169.
30. Malone K. E., Begg C. B., Haile R. W., et al. Population-based study of the risk of second primary contralateral breast cancer associated with carrying a mutation in BRCA1 or BRCA2. *J Clin Oncol*. 2010;28(14):2404–2410.
31. Клинические рекомендации «Ассоциации онкологов России» по лечению рака молочной железы, стр 27–28. <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/02/rak-molochnoj-zhelezy-2021.pdf>
32. Silverstein J., Post A. L., Chien A. J., Olin R., Tsai K. K., Ngo Z., Van Loon K. Multidisciplinary Management of Cancer During Pregnancy. *JCO Oncol Pract*. 2020 Sep;16(9):545–557.
33. Amant F., Halaska M. J., Fumagalli M., et al. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of a second international consensus meeting [published correction appears in *Int J Gynecol Cancer*. 2014 May;24(4):819]. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(3):394–403.
34. Rojas K. E., Bilbro N., Manasseh D. M., et al. A Review of Pregnancy-Associated Breast Cancer: Diagnosis, Local and Systemic Treatment, and Prognosis. *J Womens Health (Larchmt)* 2019.
35. Paris I., Di Giorgio D., Carbognin L., Corrado G., Garganese G., Franceschini G. et al. Pregnancy-Associated Breast Cancer: A Multidisciplinary Approach. *Clin Breast Cancer*. 2021 Feb;21(1):e120-e127. doi: 10.1016/j.clbc.2020.07.007. Epub 2020 Jul 20.
36. Han S. N., Amant F., Cardonick E. H., et al. Axillary staging for breast cancer during pregnancy: feasibility and safety of sentinel lymph node biopsy. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;168(2):551–557.
37. Mazzola R., Corradini S., Eidemueller M., Figlia V., Fiorentino A., Gijaj-Levra N. Modern radiotherapy in cancer treatment during pregnancy. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019;136:13–9.
38. Van Gerwen M., Maggen C., Cardonick E., Verwaaijen E. J., Van Den Heuvel-Eibrink M., Shmakov R. G., et al. Association of chemotherapy timing in pregnancy with congenital malformation *JAMA Netw Open*, 4 (6) (2021).
39. National Toxicology Program. NTP monograph: developmental effects and pregnancy outcomes associated with cancer chemotherapy use during pregnancy. *NTP Monogr*. 2013;2013:i–21.
40. Cardonick E., Gilmandyar D., Somer R. A. Maternal and Neonatal Outcomes of Dose-Dense Chemotherapy for Breast Cancer in Pregnancy. *Obstet. Gynecol*. 2012; 120:1267–1272.
41. Alfasi A., Ben-Aharon I. Breast Cancer during Pregnancy—Current Paradigms, Paths to Explore. *Cancers*. 2019; 11:1669.
42. Lambertini M., Kamal N. S., Peccatori F. A., Del Mastro L., Azim Jr H. A. Exploring the safety of chemotherapy for treating breast cancer during pregnancy. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14:1395–408.
43. Van Calsteren K., Verbesselt R., Beijnen J., Devlieger R., De Catte L., Chai D. C. et al. Transplacental transfer of anthracyclines, vinblastine, and 4-hydroxy-cyclophosphamide in a baboon model. *Gynecol. Oncol*. 2010, 119, 594–600.
44. Passera S., Contarino V., Scarfone G., Scola E., Fontana C., Peccatori F., Cinnante C., Counsell S., Ossola M., Pisoni S., et al. Effects of in-utero exposure to chemotherapy on fetal brain growth. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2019, 29, 1195–1202.
45. Safi N., Anazodo A., Dickinson J. E., Lui K., Wang A. Y., Li Z., Sullivan E. A. In utero exposure to breast cancer treatment: A population-based perinatal outcome study. *Br. J. Cancer* 2019.

46. Passera, S., Contarino, V., Scarfone, G., Scola, E., Fontana, C., Peccatori, F., Cinnante, C., Counsell, S., Ossola, M., Pisoni, S., et al. Effects of in-utero exposure to chemotherapy on fetal brain growth. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2019, 29, 1195–1202.
47. Peccatori F. A., Azim Jr H. A., Orecchia R., Hoekstra H. J., Pavlidis N., Kesic V., et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24 Suppl 6:vi160–70.
48. Loibl S., Han S. N., von Minckwitz G., et al. Treatment of breast cancer during pregnancy: an observational study. *Lancet Oncol* 2012;13(9):887–96.
49. Eliesen G. A.M., van Hove H., Meijer M. H., van den Broek P. H.H., Pertijs J., Roeleveld N., van Drongelen J., Russel F. G.M., Greupink R. Toxicity of anticancer drugs in human placental tissue explants and trophoblast cell lines. *Arch. Toxicol.* 2020.
50. Marnitz S., Köhler C., Oppelt P., et al. Cisplatin application in pregnancy: first in vivo analysis of 7 patients. *Oncology.* 2010;79(1–2):72–77.
51. Song Y, Liu Y, Lin M, Sheng B, Zhu X. Efficacy of neoadjuvant platinum-based chemotherapy during the second and third trimester of pregnancy in women with cervical cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther.* 2018;13:79–102. Published 2018 Dec 19.
52. Andrikopoulou A., Apostolidou K., Chatzinikolaou S., Bletsas G., Zografos E., Dimopoulos M. A., Zagouri F. Trastuzumab administration during pregnancy: an update. *BMC Cancer.* 2021 Apr 26;21(1):463. doi: 10.1186/s12885-021-08162-3. Erratum in: *BMC Cancer.* 2021 Dec 17;21(1):1340.
53. Lambertini M., Peccatori F. A., Demeestere I., et al. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines<sup>†</sup>. *Ann Oncol.* 2020;31(12):1664–1678.
54. Buonomo B., Brunello A., Noli S., Miglietta L., Del Mastro L., Lambertini M., Peccatori F. A. Tamoxifen Exposure during Pregnancy: A Systematic Review and Three More Cases. *Breast Care.* 2020; 15:148–156.
55. Tiboni G. M. Aromatase inhibitors and teratogenesis. *Fertil. Steril.* 2004;81:1158–1159.
56. Lu D., Ludvigsson J. F., Smedby K. E., et al. Maternal Cancer During Pregnancy and Risks of Stillbirth and Infant Mortality. *J Clin Oncol.* 2017;35(14):1522–1529.
57. Amant F., Van Calsteren K., Halaska M. J., Gziri M. M., Hui W., Lagae L., et al. Long-term cognitive and cardiac outcomes after prenatal exposure to chemotherapy in children aged 18 months or older: an observational study. *Lancet Oncol.* 2012;13:256–64.
58. Hartman E. K., Eslick G. D. The prognosis of women diagnosed with breast cancer before, during and after pregnancy: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;160(2):347–60.
59. Shao C., Yu Z., Xiao J., et al. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer: a meta-analysis. *BMC Cancer.* 2020;20(1):746. Published 2020 Aug 10.
60. Choi M., Han J., Yang B. R., Jang M. J., Kim M., Kim T. Y., Im S. A., Lee H. B., Moon H. G., Han W., et al. Prognostic impact of pregnancy in Korean patients with breast Cancer. *Oncologist.* 2019;24(12):e1268–76.
61. Ploquin A., Pistilli B., Tresch E., Frenel J. S., Lerebours F., Lesur A., Loustalot C., Bachelot T., Provansal M., Ferrero J. M., et al. 5-year overall survival after early breast cancer diagnosed during pregnancy: a retrospective case-control multicentre French study. *Eur J Cancer.* 2018;95:30–7.
62. Amant F., von Minckwitz G., Han S. N., et al. Prognosis of women with primary breast cancer diagnosed during pregnancy: Results from an international collaborative study. *J Clin Oncol* 2013;31:2532–2539.
63. Petrek J. A., Dukoff R., Rogatko A. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer. *Cancer* 1991;67:869–872.
64. Gentilini O., Cremonesi M., Trifirò G., Ferrari M., Baio S. M., Caracciolo M., et al. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer *Ann Oncol*, 15 (9) (2004), pp. 1348–1351.

## АВТОРЫ

Загаштокова Альбина Кахуновна, аспирант кафедры онкологии и лучевой терапии ФДПО ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России. 127006, Москва, Россия, улица Долгоруковская, дом 4, a.zagashtokova@mail.ru  
Zagashtokova Albina K., post-graduate student of the Department of Oncology and Radiation Therapy of the FDPO of the Moscow State Medical University named after A. I. Evdokimov of the Ministry of Health of Russia. 4 Dolgoroukovskaya Street, Moscow, 127006, Russia, e-mail: a.zagashtokova@mail.ru

Пароконная Анастасия Анатольевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения № 15 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, 115522, Москва, Россия, Каширское ш., 24., anapar1@yandex.ru

*Parokonnaya Anastasia A.*, MD, Ph.D, Senior Researcher at the Oncological Department of Surgical Methods of Treatment №15 of the «N. N. Blokhin National Research Medical Center of Oncology» of the Ministry of Health of Russia, 24 Kashirskoe sh., Moscow, 115522, Russia, e-mail: anapar1@yandex.ru

*Петровский Александр Валерьевич*, кандидат медицинских наук, заместитель директора ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России по образовательной деятельности, заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения № 15, Москва, Россия, Каширское ш., д. 24, 115522; доцент кафедры онкологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), alexpetrovsky@hotmail.com

*Petrovsky Aleksandr V.*, MD, Ph.D., Deputy Director, The Head of the Breast Cancer Surgical Department of Federal State Budgetary Institution «N. N. Blokhin Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 115522, Moscow, Kashirskoye sh., 24; Associate professor in oncology I. M. Sechenov Moscow Medical State University, e-mail: alexpetrovsky@hotmail.com

*Каракатан Ирина Александровна*, студентка 6-го курса факультета ИКМ «ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России» (Сеченовский университет), 119048, Москва, Россия, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, dr.karakaptan7@gmail.com

*Karakaptan Irina A.*, 6th year student of the Faculty of ICM “Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia” (Sechenov University), Moscow, Trubetskaya str., 8, p. 2, 119048, e-mail: dr.karakaptan7@gmail.com

*Артамонова Елена Владимировна*, доктор медицинских наук, заведующая химиотерапевтическим отделением № 1 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, 115522 Москва, Россия, ул. Каширское ш., д. 24, artamonovae@mail.ru

*Artamonova Elena V.*, M. D., Head of the Chemotherapeutic Department № 1 of Federal State Budgetary Institution «N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115522 Moscow, Russia, Kashirskoye sh., 24, e-mail: artamonovae@mail.ru

*Фролова Мона Александровна*, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник химиотерапевтического отделения № 1 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, 115522, Москва, Россия, ул. Каширское ш., д. 24, dfrolova@yandex.ru

*Frolova Mona A.*, MD, Leading Researcher of the Chemotherapeutic Department No. 1 of the N. N. Blokhin National Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, 24 Kashirskoe sh., Moscow 115522, Russia, e-mail: dfrolova@yandex.ru

*Стенина Марина Борисовна*, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник химиотерапевтического отделения № 1 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, 115522 Москва, Россия, Каширское ш., д. 24, mstenina@mail.ru

*Stenina Marina B.*, MD, Leading Researcher of the Chemotherapeutic Department No. 1 of the N. N. Blokhin National Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation? 24 Kashirskoe sh., Moscow 115522, Russia, e-mail: mstenina@mail.ru