

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МАММОСЦИНТИГРАФИИ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ АГРЕССИВНЫМИ БИОЛОГИЧЕСКИМИ ПОДТИПАМИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Хорошавина А.А.✉, Новиков С.Н., Крживицкий П.И., Жукова Л.А., Попова Н.С.,  
Брянцева Ж.В., Акулова И.А., Криворотко П.В., Канаев С.В.

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России;  
Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68

✉ Хорошавина Алина Алексеевна, horoshavina-lina-yan@yandex.ru, +79293341121

### РЕФЕРАТ

**Цель:** Определить возможности использования маммосцинтиграфии (МСГ) с радиофармпрепаратом  $^{99m}\text{Tc}$ -метокси-изобутил-изонитрил ( $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ) для оценки эффективности неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) рака молочной железы (РМЖ) у пациенток с трижды негативным и HER2 позитивным биологическими подтипами.

**Материалы и методы:** В исследование ретроспективно были включены 93 больные с морфологически верифицированным трижды негативным и HER2 позитивным раком молочной железы, которые получали неoadъювантную химиотерапию в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова в период с 2011 по 2018 гг. Маммосцинтиграфия была выполнена до начала лечения, после 2–3 и/или после 4–6 циклов НАХТ. Полученные данные были сопоставлены с результатами морфологического исследования операционного материала с установлением степени патоморфологического ответа опухоли по классификации Miller-Payne.

**Результаты:** В целом, чувствительность и специфичность маммосцинтиграфии при диагностике полного ответа опухоли после завершения НАХТ были равны 83 % и 92 % соответственно. У больных с трижды негативным и HER2 положительным РМЖ чувствительность и специфичность составили 87 % и 92 %; 78 % и 91 % соответственно. При достижении полного скнтиграфического ответа (V степень) после проведения 2–3 циклов НАХТ специфичность и точность положительных заключений маммосцинтиграфии достигли 100 % для обоих изученных подтипов РМЖ.

**Выводы:** Полученные результаты указывают на высокие диагностические возможности маммосцинтиграфии в определении полного патоморфологического регресса опухоли после завершения НАХТ.

**Ключевые слова:** маммосцинтиграфия, неoadъювантная химиотерапия, рак молочной железы, трижды негативный, HER2 позитивный

**Для цитирования:** Хорошавина А.А., Новиков С.Н., Крживицкий П.И., Жукова Л.А., Попова Н.С., Брянцева Ж.В., Акулова И.А., Криворотко П.В., Канаев С.В. Использование маммосцинтиграфии для оценки эффективности неoadъювантной химиотерапии у больных агрессивными биологическими подтипами рака молочной железы. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2026;9(1):33-42.

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2026-9-1-33-42>

## MAMMOSCINTIGRAPHY IN PATIENTS WITH AGGRESSIVE BIOLOGICAL SUBTYPES OF BREAST CANCER: ASSESSMENT OF RESPONSE TO NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY

Alina A. Khoroshavina✉, Sergey N. Novikov, Pavel I. Krzhivitskiy, Lyudmila A. Zhukova, Nadezhda S. Popova,  
Zhanna V. Bryantseva, Irina A. Akulova, Petr V. Krivorotko, Sergey V. Kanaev

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; 68 Leningradskaya St., Pesochny settlement, St. Petersburg, 197758, Russia

✉ Alina Alekseevna Khoroshavina, horoshavina-lina-yan@yandex.ru, +79293341121

### ABSTRACT

**Purpose:** To determine the diagnostic performance of mammoscintigraphy (SMG) with the  $^{99m}\text{Tc}$ -methoxy-isobutyl-isonitrile ( $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI) when used for assessment of the response to neoadjuvant chemotherapy (NACT) in patients with triple-negative and HER2-positive breast cancer (BC).

**Materials and methods:** This retrospective study included 93 patients with morphologically verified triple-negative and HER2-positive breast cancer who received NACT between 2011 and 2018. Mammoscintigraphy was performed before treatment, after 2–3 and/or after 4–6 cycles of NACT. Diagnostic conclusions of SMG were compared with the results of morphological examination after surgical treatment at the end of NACT. The degree of pathological response to NACT was evaluated according to the Miller-Payne classification.

**Results:** Overall, the sensitivity and specificity of SMG in predicting of complete pathologic tumor response after the completion of NACT were 83 % and 92 %, respectively. In patients with triple-negative and HER2-positive BC, sensitivity and specificity were 87 % and 92 %; 78 % and 91 %, respectively. When a complete scintigraphic response (grade V) was achieved after 2–3 cycles of NACT, the specificity and positive predictive value of SMG reached 100 % for both aggressive BC subtypes.

**Conclusions:** The obtained results indicate the high diagnostic potential of SMG in predicting complete pathological tumor response to the NACT. Exceptional specificity and positive predictive value of SMG in the middle of the NACT make it promising tool in selection of BC patients for surgery de-escalation/elimination

**Keywords:** mammoscintigraphy, neoadjuvant chemotherapy, breast cancer, surgery de-escalation

**For citation:** Khoroshavina A.A., Novikov S.N., Krzhivitskiy P.I., Zhukova L.A., Popova N.S., Bryantseva Zh.V., Akulova I.A., Krivorotko P.V., Kanaev S.V. Mammoscintigraphy in Patients with Aggressive Biological Subtypes of Breast Cancer: Assessment of Response to Neoadjuvant Chemotherapy. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2026;9(1):33-42. (In Russ.).

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2026-9-1-33-42>

**Таблица 1. Информативность различных методов диагностики ответа опухоли молочной железы на неоадьювантную химиотерапию****Table 1. Diagnostic performance various methods used for prediction of breast tumor response to neoadjuvant chemotherapy**

| Автор                    | Год  | Вид исследования | Число больных | Se, % | Sp, % | PVP, % | PVN, % |
|--------------------------|------|------------------|---------------|-------|-------|--------|--------|
| Baumgartner A, et al [6] | 2018 | УЗИ              | 124           | 60,8  | 78,0  | —      | —      |
| Park J, et al [7]        | 2018 | УЗИ              | 50            | 22,2  | 95,2  | 50,0   | 85,1   |
| Park J, et al [7]        | 2018 | МГ               | 50            | 44,7  | 97,6  | 85,7   | 93,2   |
| Park J, et al [7]        | 2018 | МРТ              | 50            | 77,8  | 97,6  | 87,5   | 95,3   |
| Kim S, et al [20]        | 2019 | МРТ              | 114           | 83,3  | 60,0  | —      | —      |
| Hunt KN, et al [23]      | 2019 | МРТ              | 90            | 82,8  | 69,4  | 81,4   | 71,4   |
| Mghanga FP, et al [8]    | 2013 | ПЭТ/КТ           | 745           | 80,5  | 78,8  | 79,8   | 79,5   |

**Примечание:** Se — чувствительность; Sp — специфичность; PVP — положительная прогностическая ценность; PVN — отрицательная прогностическая ценность

**Note:** Se — sensitivity; Sp — specificity; PPV — positive predictive value; NPV — negative predictive value

## Введение

Быстрое развитие молекулярной биологии привело к созданию эффективного персонализированного подхода в онкологии, основанного на выявлении индивидуальных молекулярно-биологических характеристик злокачественной опухоли. Применение неоадьювантной химиотерапии (НАХТ), дополненной современной таргетной терапией и/или иммунотерапией, привело к существенному улучшению результатов лечения больных раком молочной железы (РМЖ). Сегодня у больных с агрессивными трижды негативным (TN) и HER2 позитивным (HER2+) подтипами РМЖ проведение современных схем НАХТ более чем в половине случаев (55–80 %) позволяет добиться полного патоморфологического ответа (pCR) как первичной опухоли, так и пораженных лимфатических узлов (категории  $ypN_0/Tis\ ypN_0$ ) [1, 2]. При этом установлено, что в случае достижения pCR у больных существенно снижается риск прогрессирования заболевания, увеличивается общая выживаемость и шансы на проведение менее инвазивных органосохраняющих оперативных вмешательств как на молочной железе, так и в подмышечной зоне [3].

Более того, в последние годы у больных РМЖ с достигнутым полным ответом все чаще предпринимаются попытки дальнейшей деэскалации и отказа от хирургического этапа лечения, который в большей степени становится ориентированным на подтверждение статуса pCR [4]. Одним из вариантов для установления pCR после завершения НАХТ является вакуум-аспирационная биопсия (ВАБ) ложа опухоли [1, 5]. Однако ограниченный объем удаленных тканей ложа опухоли, сложность в навигации после проведения НАХТ, пространственная неоднородность остаточной опухолевой ткани и затруднение морфологического анализа приводят к рискам ложноположительных результатов. По этой причине клинически важной задачей является поиск эффективных инструментальных методов неин-

вазивной диагностики полного регресса опухоли, которые помогут уменьшить риск неправильной оценки ответа опухоли при ВАБ и создадут условия для более обоснованного отказа от хирургического этапа лечения у больных РМЖ, достигнувших полного клинического ответа.

К сожалению, изучение диагностических возможностей таких инструментальных методов исследования как МРТ, УЗИ и ПЭТ-КТ с  $^{18}F$ -ФДГ указывает на высокий риск получения ложноположительных заключений при выявлении pCR у больных РМЖ после проведения НАХТ — МРТ, УЗИ или ПЭТ/КТ признаки полного ответа опухоли при наличии остаточных опухолевых клеток по данным морфологии [6–9]. Показатели информативности различных методов диагностики полного ответа опухоли молочной железы на неоадьювантную химиотерапию представлены в табл. 1.

В этой связи изучение диагностических возможностей маммосцинтиграфии (МСГ) с использованием доступного туморотропного РФП чрезвычайно актуально. Так, уже в начале XXI века были представлены исследования, показавшие перспективность использования методов радионуклидной визуализации РМЖ с помощью туморотропного препарата  $^{99m}Tc$ -метокси-изобутил-изонитрил ( $^{99m}Tc$ -МИБИ) в оценке ответа опухоли на проведенную НАХТ [10–13]. Представленные результаты этих исследований имели ряд существенных недостатков, ограничивающих возможности их клинического применения: отсутствие четких диагностических критериев полного ответа, разнородность групп, представленных больными с различными биологическими подтипами РМЖ. В то же время важным, в том числе для деэскалации хирургического лечения, является вопрос о возможностях использования маммосцинтиграфии для диагностики полного ответа агрессивных подтипов РМЖ на проводимую НАХТ [14, 15].

В связи с этим, нами был проведен ретроспективный анализ возможностей использования

маммосцинтиграфии в диагностике pCR у больных TN и HER2+ РМЖ. При этом оценку информативности метода в диагностике полного ответа проводили с помощью различных диагностических критериев после 2–3 циклов НАХТ, а также после завершения лекарственного лечения.

## Материалы и методы

В ретроспективное исследование включены данные 93 больных РМЖ с трижды негативным и HER2 позитивным молекулярно-биологическими подтипами, получивших неоадъювантную химиотерапию в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова с 2011 по 2018 годы. Средний возраст пациентов составил  $49,7 \pm 11,2$  лет. Обязательным критерием включения в исследование был морфологически верифицированный диагноз РМЖ, при этом гистологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследования проводились до начала терапии и после хирургического лечения. Биологические свойства и подтипы опухоли определялись ИГХ методом: экспрессия рецепторов к эстрогену (ER) и прогестерону (PR), статус белка HER2+, индекс пролиферативной активности Ki-67. В исследование были включены больные с наиболее агрессивными молекулярно-биологическими подтипами РМЖ: трижды негативным (отсутствие экспрессии рецепторов ER, PR и HER2) и HER2 положительным не люминальным (отсутствие рецепторов ER и PR и гиперэкспрессия HER2). Трижды негативный и HER2 положительный РМЖ был выявлен у 68 (73,1 %) и 25 (26,9 %) больных соответственно.

Распространенность злокачественной опухоли оценивали согласно международной классификации по системе TNM, а также по общепринятому стадированию опухолевого процесса. В исследуемой нами группе IIA и IIB стадии были выявлены у 24 (26,7 %) и 18 (20,0 %) больных соответственно, IIIA стадия — у 24 (26,7 %), IIIB — у 19 (21,1 %), IIIC и IV стадии — у 4 (4,4 %) и 1 (1,1 %) женщин соответственно. Больных с I стадией опухолевого процесса в исследованной группе выявлено не было.

До начала неоадъювантной химиотерапии маммосцинтиграфия была выполнена у всех 93 больных, вошедших в анализ. Из них у 54 женщин маммосцинтиграфия была выполнена после 2–3 и после 4–6 циклов НАХТ, у 19 человек — только после 2–3 циклов НАХТ и у оставшихся 20 больных — только после 4–6 циклов НАХТ. Всем пациенткам внутривенно в вену одной из стоп вводили 740 МБк туморотропного радиофармпрепарата (РФП)  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ ( $^{99m}\text{Tc}$ -технетрил, Диамед, Москва).

Планарную сцинтиграфию молочных желез проводили через 10–15 минут после введения РФП на эмиссионном компьютерном томографе Forte (Philips), с двумя детекторами, снабженными

низкоэнергетическими коллиматорами общего назначения. Во всех случаях сканирование осуществлялось в планарном режиме в передней и в боковой проекциях. При исследовании молочных желез в передней проекции пациентка располагалась лежа на спине, детекторы — горизонтально, вплотную к молочным железам. При сканировании в боковой проекции положение пациентки лежа на животе, детекторы располагались вертикально (под углом 90 и 270 градусов). Для исключения наложения изображений молочных желез друг на друга между ними была помещена специальная подушка со свинцовым вкладышем. При невозможности выполнения исследования на животе проводили сцинтиграфию каждой молочной железы в боковой проекции.

Анализ и обработку результатов проведенной маммосцинтиграфии проводили согласно основным принципам оценки сцинтиграфических изображений молочных желез, которые были изложены нами ранее [15, 16]. Оценка полученных сцинтиграмм осуществлялась на специализированной рабочей станции двумя врачами-радиологами. Критериями оценки являлись наличие или отсутствие очагов патологической гиперфиксации РФП в молочных железах и интенсивность накопления РФП. Для оценки эффективности противоопухолевой терапии была проведена визуальная оценка динамики маммосцинтиграфических изображений, по результатам которой больным присваивалась одна из следующих степеней:

- I степень (прогрессирование): увеличение сцинтиграфических размеров очага патологической гиперфиксации РФП и/или увеличение уровня накопления РФП;
- II степень (стабилизация): отсутствие выраженной динамики маммосцинтиграфической картины;
- III степень (частичный ответ): уменьшение размеров очага патологической гиперфиксации РФП и/или снижение накопления РФП;
- IV степень (выраженный регресс): сохранение незначительно повышенного накопления РФП в проекции первичного очага;
- V степень (полный регресс) отсутствие очагов патологической гиперфиксации РФП.

Полученные при маммосцинтиграфии данные сравнивали с результатами морфологического исследования операционного материала после хирургического лечения с установлением степени патоморфологического ответа опухоли по классификации Miller-Payne («золотой стандарт»). В классификации выделяли 5 степеней лечебного патоморфоза:

- I степень — малозаметные изменения отдельных опухолевых клеток, без уменьшения их количества;

- II степень — незначительное уменьшение числа опухолевых клеток (< 30 %);
- III степень — снижение количества опухолевых клеток от 30 % до 90 %;
- IV степень — выраженное снижение опухолевых клеток более чем на 90 %;
- V степень — отсутствие опухолевых клеток в ложе первичной опухоли.

При статистической обработке полученных данных формирование базы данных, обработка и графическое представление полученных результатов осуществлялось в программе Microsoft Excel. Данные возраста больных в выборке были проверены на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка, при этом распределение не отличалось от нормального ( $p > 0,05$ ). Таким образом, в качестве описательных статистик были рассчитаны среднее значение и стандартное отклонение.

Для определения возможностей использования МСГ в оценке ответа опухоли молочной железы на проведение НАХТ были рассчитаны стандартные показатели информативности метода: чувствительность, специфичность, точность, положительная и отрицательная прогностическая ценность, а также доверительные интервалы для каждого из показателей.

Истинно-положительным результатом считалось отсутствие очагов патологической гиперфиксации РФП при МСГ (V степень) или незначительное остаточное накопление РФП в проекции первичного очага при сканировании через 2–3 цикла НАХТ (IV степень) в сочетании с полным патоморфологическим регрессом опухоли по данным гистологического исследования. При истинно-отрицательном результате полный регресс опухоли не был достигнут ни по данным МСГ, ни по данным морфологического исследования операционного материала (в молочной железе сохранялась патологическая гиперфиксация РФП на сцинтиграммах, что сопровождалось наличием опухолевых клеток при патоморфологическом исследовании). В случае обнаружения в операционном материале резидуальной опухоли при сцинтиграфической картине полного ответа, ее результат признавался ложноположи-

тельным. Ложноотрицательным результатом считалось наличие патологической гиперфиксации РФП в молочной железе при отсутствии морфологических признаков остаточной опухолевой ткани после завершения НАХТ.

Для каждого показателя был рассчитан доверительный интервал (ДИ), который с заданным уровнем достоверности указывает диапазон значений, в котором находится статистический показатель в генеральной совокупности. Доверительные интервалы были рассчитаны с 95 % уровнем достоверности.

### Результаты

Из 93 изученных нами больных у 73 (78,5 %) была выполнена МСГ после 2–3 циклов НАХТ, при этом лишь в одном случае (1,4 %) была выявлена сцинтиграфическая картина прогрессирования. У большинства пациенток по данным МСГ был установлен частичный ответ или стабилизация опухолевого процесса: 33 (45,2 %) и 19 (26,0 %) случаев соответственно. При проведении МСГ после 2–3 циклов НАХТ за полный ответ были приняты IV и V степени сцинтиграфического регресса, которые были выявлены у 11 (15,1 %) и 9 (12,3 %) больных соответственно.

После 4–6 циклов НАХТ МСГ была проведена у 74 (79,6 %) больных. Ни у одной из обследованных в этой группе не было выявлено сцинтиграфической картины прогрессирования. По данным МСГ стабилизация была установлена в 16 (21,6 %) случаях, частичный ответ в 19 (25,7 %) и выраженный ответ в 16 (21,6 %) случаях. После окончания неoadъювантного лечения полный ответ устанавливался только при достижении V степени сцинтиграфического регресса, которая была диагностирована у 23 пациенток (31,1 %).

Результаты оценки эффективности неoadъювантной противоопухолевой терапии с помощью маммосцинтиграфии представлены на диаграммах (рис. 1).

По данным гистологического исследования операционного материала, полный патоморфологический регресс опухоли был выявлен у 31 (33,3 %)

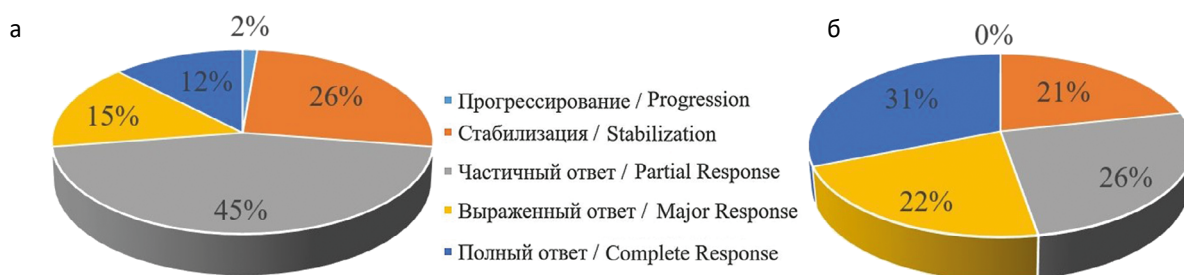


Рис. 1. Ответ опухоли по данным маммосцинтиграфии: а — после 2–3 циклов неoadъювантной химиотерапии; б — после 4–6 циклов неoadъювантной химиотерапии

Fig. 1. Tumor response according to mammoscintigraphy: а — after 2–3 cycles of neoadjuvant chemotherapy; б — after 4–6 cycles of neoadjuvant chemotherapy

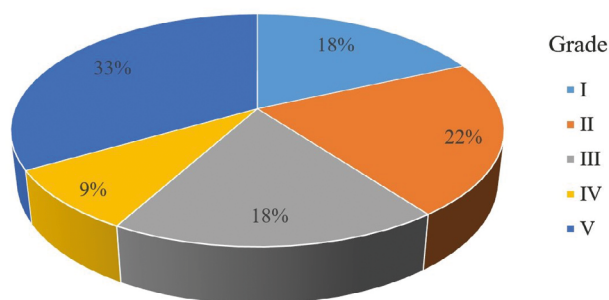


Рис. 2. Степень лечебного патоморфоза по классификации Miller-Payne у больных раком молочной железы после завершения неoadъювантной химиотерапии (n = 93)

Fig. 2. Breast cancer pathologic response to neoadjuvant chemotherapy according to the Miller-Payne classification (n = 93)

больной. Выраженность патоморфологического ответа опухоли в соответствии с полуколичественной классификацией Miller-Payne представлена на диаграмме (рис. 2).

При сопоставлении полученных результатов МСГ, проведенной после 2–3 циклов НАХТ, с результатами морфологического исследования операционного материала после завершения НАХТ, 15 случаев были истинно-положительными (20,6 %), 45 — истинно-отрицательными (61,6 %), 5 — ложноположительными (6,9 %) и 8 — ложноотрицательными (10,9 %).

При проведении МСГ после окончания неoadъювантной химиотерапии и сопоставлении полученных результатов с данными морфологического исследования, 20 случаев было истинно-положительными (27,0 %), 46 — истинно-отрицательными (62,2 %), 4 — ложноположительными (5,4 %) и 4 — ложноотрицательными (5,4 %).

Для каждой группы исследований (после 2–3 и 4–6 циклов НАХТ) нами были рассчитаны показатели чувствительности, специфичности, точности, положительной и отрицательной прогностической ценности с 95 % ДИ (табл. 2).

Важно отметить, что у больных, имевших скинтиграфическую картину прогрессирования и стабилизации на ранних этапах НАХТ (1 и 19 случаев

из 73 соответственно) после окончания лечения ни в одном случае не был обнаружен полный патоморфологический регресс опухоли. Из 33 больных с частичным ответом по данным МСГ после 2–3 циклов НАХТ, лишь у 8 женщин после окончания неoadъювантной химиотерапии в гистологическом материале отсутствовали опухолевые клетки, что составило 24,2 %. Можно предположить, что проведение МСГ на ранних этапах лечения (после 2–3 циклов НАХТ) может помочь в прогнозировании патоморфологического ответа после окончания терапии и ставит вопрос о необходимости коррекции схемы лечения.

Поскольку молекулярно-биологические подтипы РМЖ существенно различаются по своим клиничко-морфологическим характеристикам, что имеет важное значение в определении тактики лечения и прогноза исходов заболевания, нами были изучены возможности использования МСГ для оценки эффективности противоопухолевой терапии у больных с двумя наиболее агрессивными биологическими подтипами РМЖ.

Среди больных, прошедших МСГ на ранних этапах неoadъювантного лечения, 53 женщины (72,6 %) имели трижды негативный и 20 (27,4 %) — HER2 положительный нелюминальный биологический подтип РМЖ. На рисунке представлена гистограмма, демонстрирующая ответ опухоли после 2–3 циклов НАХТ по данным МСГ у больных с различными биологическими подтипами РМЖ (рис. 3). В группах больных с HER2+ и трижды негативным биологическими подтипами РМЖ доля пациентов со скинтиграфической картиной полного ответа составила 40,0 % и 22,6 % соответственно.

После окончания НАХТ скинтиграфическое исследование молочных желез выполнено у 54 (73,0 %) больных с трижды негативным и 20 (27,0 %) — с HER2 положительным нелюминальным биологическим подтипом РМЖ. Гистограмма скинтиграфического ответа опухоли после окончания НАХТ у больных с различными биологическими подтипами РМЖ представлена на рисунке (рис. 4). В группах с HER2+ и трижды негативным подтипами РМЖ доля больных, имевших скинтиграфиче-

Таблица 2. Показатели информативности маммосцинтиграфии в оценке ответа опухоли на терапию  
Table 2. Diagnostic performance of mammoscintigraphy in predicting complete pathologic response to neoadjuvant chemotherapy

| Показатель  | Проведение МСГ после 2–3 циклов НАХТ | Проведение МСГ после 4–6 циклов НАХТ |
|---|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Чувствительность (Se), % [95 % ДИ]                        | 65,2 [53,8; 75,1]                    | 83,3 [73,3; 90,1]                    |
| Специфичность (Sp), % [95 % ДИ]                           | 90,0 [81,0; 95,0]                    | 92,0 [83,6; 96,3]                    |
| Точность (Ac), % [95 % ДИ]                                | 82,2 [71,9; 89,3]                    | 89,2 [80,1; 94,4]                    |
| Положительная прогностическая ценность (PVP), % [95 % ДИ] | 75,0 [64,0; 83,5]                    | 83,3 [73,3; 90,1]                    |
| Отрицательная прогностическая ценность (PVN), % [95 % ДИ] | 84,9 [75,0; 91,4]                    | 92,0 [83,6; 96,3]                    |

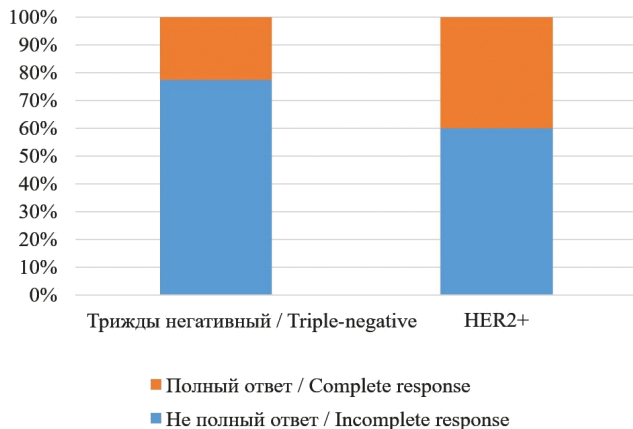


Рис. 3. Ответ опухоли после 2–3 циклов неoadъювантной химиотерапии по данным маммосцинтиграфии

Fig. 3. Tumor response after 2–3 cycles of neoadjuvant chemotherapy according to mammoscintigraphy data

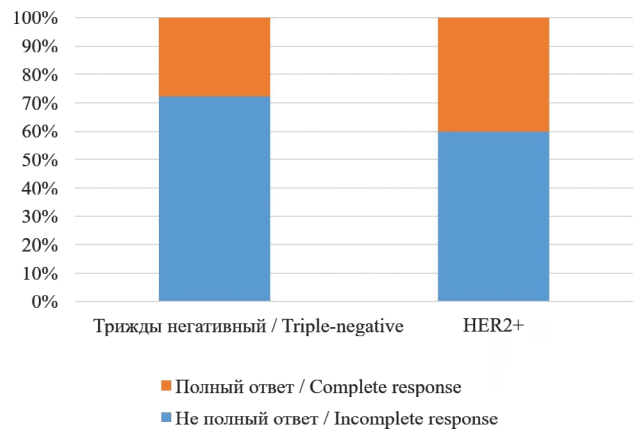


Рис. 4. Ответ опухоли после 4–6 циклов неoadъювантной химиотерапии по данным маммосцинтиграфии

Fig. 4. Tumor response after 4–6 cycles of neoadjuvant chemotherapy according to mammoscintigraphy

скую картину полного ответа, составила 40,0 % и 27,8 % соответственно.

Степень патоморфологического регресса опухоли в выборках с различными биологическими подтипами РМЖ представлена на гистограмме (рис. 5). Как видно из рисунка, доля больных с полным лечебным патоморфозом опухоли в группах с HER2+ и трижды негативным биологическими подтипами РМЖ составила 44,0 % и 29,4 % соответственно.

При сопоставлении полученных нами результатов МСГ с данными морфологического исследования удаленного материала, были рассчитаны показатели информативности метода в оценке эффективности неoadъювантной химиотерапии у пациенток с агрессивными биологическими подтипами РМЖ (табл. 3).

Как видно из представленных в табл. 3 данных, при проведении МСГ после 2–3 циклов НАХТ в тех случаях, когда за полный ответ были приняты IV и V степени скнтиграфического регресса опухоли, у больных TN и HER2+ РМЖ специфичность составила 92,1 % и 81,8 % соответственно, а положительная прогностическая ценность — 75 % в обеих

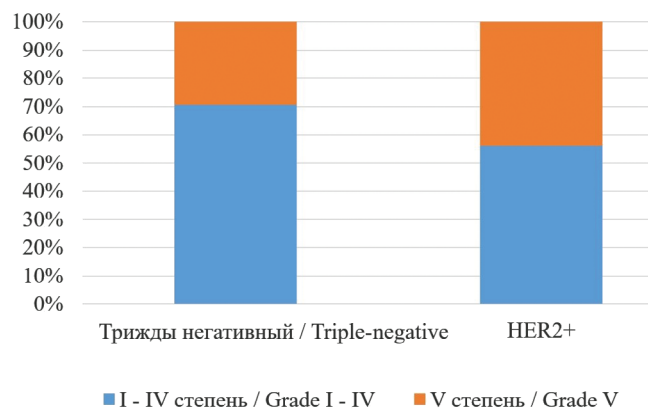


Рис. 5. Патоморфологический регресс опухоли по классификации Miller-Payne

Fig. 5. Pathomorphological tumor regression according to the Miller-Payne classification

группах. Однако, в случае принятия за полный ответ лишь V степени скнтиграфического ответа, мы наблюдали рост специфичности и положительной прогностической ценности результата до 100 %,

Таблица 3. Показатели информативности маммосцинтиграфии в оценке ответа опухоли на проведение неoadъювантной химиотерапии

Table 3. Informative value indices of mammoscintigraphy in assessing tumor response to neoadjuvant chemotherapy

| Показатель  | После 2–3 циклов НАХТ |                   | После 4–6 циклов НАХТ |                   |
|---|-----------------------|-------------------|-----------------------|-------------------|
|   | Трижды негативный     | HER2+             | Трижды негативный     | HER2+             |
| Чувствительность (Se), % [95 % ДИ]                        | 60,0 [46,6; 72,1]     | 75,0 [52,6; 89,0] | 86,7 [75,1; 93,3]     | 77,8 [56,0; 90,6] |
| Специфичность (Sp), % [95 % ДИ]                           | 92,1 [81,7; 96,8]     | 81,8 [59,8; 93,2] | 92,3 [82,1; 96,9]     | 90,9 [71,0; 97,6] |
| Точность (Ac), % [95 % ДИ]                                | 83,0 [70,8; 90,8]     | 79,0 [56,7; 91,5] | 90,7 [80,1; 96,0]     | 85,0 [64,0; 94,8] |
| Положительная прогностическая ценность (PVP), % [95 % ДИ] | 75,0 [61,9; 84,7]     | 75,0 [52,6; 89,0] | 81,3 [68,9; 89,5]     | 87,5 [66,9; 96,0] |
| Отрицательная прогностическая ценность (PVN), % [95 % ДИ] | 85,4 [73,5; 92,5]     | 81,8 [59,8; 93,2] | 94,7 [85,3; 98,2]     | 83,3 [62,1; 93,9] |

**Таблица 4. Показатели информативности маммосцинтиграфии после 2–3 циклов неoadъювантной химиотерапии при V степени скинтиграфического ответа (полное исчезновение патологической фиксации радиофармпрепарата в очаге)**

**Table 4. Diagnostic performance of mammoscintigraphy after 2–3 cycles of neoadjuvant chemotherapy for grade V scintigraphic response (complete disappearance of pathological radiopharmaceutical uptake in the lesion)**

| Показатель  | Трижды негативный   | HER2+               |
|---|---------------------|---------------------|
| Чувствительность (Se), % [95 % ДИ]                        | 33,3 [22,2; 46,8]   | 50,0 [29,5; 70,5]   |
| Специфичность (Sp), % [95 % ДИ]                           | 100,0 [93,2; 100,0] | 100,0 [83,2; 100,0] |
| Точность (Ac), % [95 % ДИ]                                | 81,1 [68,6; 89,4]   | 79,0 [56,7; 91,5]   |
| Положительная прогностическая ценность (PVP), % [95 % ДИ] | 100,0 [93,2; 100,0] | 100,0 [83,2; 100,0] |
| Отрицательная прогностическая ценность (PVN), % [95 % ДИ] | 79,2 [66,5; 87,9]   | 73,3 [50,9; 88,0]   |

при резком снижении чувствительности метода (табл. 4).

Таким образом, полное исчезновение патологической гиперфиксации РФП в первичном очаге после проведения 2–3 циклов НАХТ (V степень скинтиграфического ответа) является важным прогностическим признаком в предсказании полного патоморфологического регресса опухоли.

Пример полного скинтиграфического ответа первичной опухоли после 2 циклов НАХТ представлен на рис. 6.

На рисунке представлены результаты МСГ больной К., 31 год. ИГХ методом у больной установлен трижды негативный молекулярно-биологический подтип РМЖ (ER — 0 баллов, PR — 0 баллов, HER2 — 0 баллов, Ki67 — 80 %). До начала терапии (а) в верхненаружном квадранте правой молочной железы визуализируется очаг патологической ги-

перфиксации размерами 22×16 мм, индекс очаг/фон до 2,4. После 2 циклов НАХТ (6) препаратами митомицин медак + карбоплатин отмечается регресс ранее определяемого очага патологической гиперфиксации РФП, что соответствует полному скинтиграфическому ответу (V степень). Согласно гистологическому исследованию операционного материала, после окончания НАХТ был достигнут полный патоморфологический регресс опухоли (pCR), V степень лечебного патоморфоза по классификации Miller-Payne.

### Обсуждение

Внедрение в клиническую практику протоколов дескалации хирургического лечения у больных трижды негативным и HER2+ РМЖ с полным патоморфологическим ответом после завершения НАХТ ставит новые задачи перед инструментальными методами оценки динамики опухолевого процесса. При всем внимании, которое уделяется вопросам чувствительности и общей точности инструментальных методов диагностики полного ответа опухоли на проводимое лечение, особое значение приобретают такие показатели как специфичность предсказания полного патоморфологического ответа и прогностическая точность положительных заключений. Так, при высоких показателях специфичности и положительной прогностической ценности можно с уверенностью утверждать, что достигнут полный патоморфологический ответ.

Подтверждением клинической значимости решения этого вопроса является недавно опубликованные результаты проспективного многоцентрового скандинавского исследования TRAIN-3, в котором авторами изучается возможность использования данных МРТ молочных желез о степени выраженности ответа HER2+ РМЖ на проводимую НАХТ с целью последующей индивидуализации интенсивности и продолжительности лекарственного лечения [17]. Кроме того, при отборе больных трижды негативным и HER2+ РМЖ для дескалации хи-

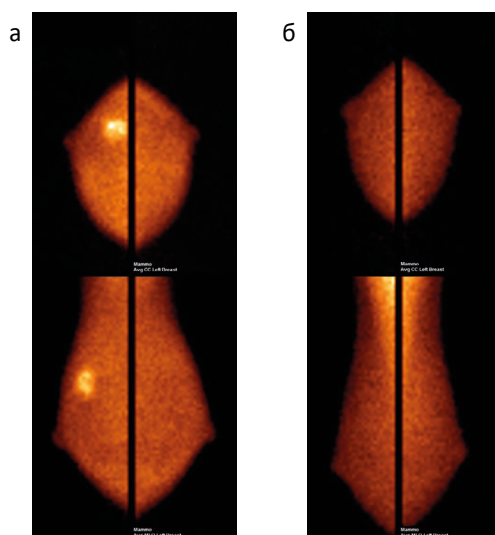


Рис. 6. Пример полного скинтиграфического ответа первичной опухоли: а — маммосцинтиграммы до начала терапии; б — маммосцинтиграммы после 2 циклов неoadъювантной химиотерапии

Fig. 6. Example of a complete scintigraphic response of primary tumor: а — mammoscintigrams before the start of therapy; б — mammoscintigrams after 2 cycles of neoadjuvant chemotherapy

рургического лечения активно исследуются возможности радионуклидных методов диагностики полного ответа на проведенную НАХТ [2, 12].

Полученные нами результаты указывают на высокие диагностические возможности маммосцинтиграфии в определении полного патоморфологического ответа опухоли после завершения НАХТ. Чувствительность и специфичность метода составили 83 % и 92 %, что соответствует результатам других исследователей [18–20].

По данным Kim et al [20], которые провели сравнительный анализ возможностей молекулярной визуализации (МВ) и МРТ в диагностике остаточной опухоли после НАХТ, чувствительность МВ при выявлении резидуальной опухоли в общей группе составила 70,2 %, специфичность — 83,3 %; для МРТ эти показатели составили 90 % и 60 % соответственно. Примечательно, что исследование было выполнено в группе из 114 женщин, 10 из которых имели HER2+ и 25 — трижды негативный подтипы РМЖ. Чувствительность МСГ при выявлении полного ответа у больных трижды негативным РМЖ по данным этих авторов увеличилась до 83 %, а при HER2+ — до 100 % [20].

Как уже обсуждалось выше, для оценки возможностей использования инструментальных методов диагностики при выявлении больных с полным патоморфологическим ответом после проведения НАХТ особое внимание должно уделяться не столько высокой чувствительности при прогнозировании полного патоморфологического ответа, сколько высокой специфичности и положительной прогностической ценности, которые позволяют надежно идентифицировать больных с минимальным риском наличия остаточной опухоли.

В настоящее время минимально-инвазивной альтернативой хирургическому способу оценки ответа опухоли после окончания НАХТ является тотальная биопсия опухоли молочной железы или вакуум-аспирационная биопсия (ВАБ). Согласно данным литературы, при диагностике полного патоморфологического ответа вероятность ложноположительных заключений при проведении ВАБ находится в широком диапазоне от 2,4 до 18,7 %, что говорит о необходимости совершенствования подходов к проведению этой процедуры [5, 21, 22].

Так, ранее нами было высказано предположение, что наличие на сцинтиграммах выраженного ответа опухоли (IV–V степень) в середине программы НАХТ не позволяет с высокой чувствительностью прогнозировать pCR к моменту завершения терапии, но может использоваться в качестве надежного и высокоспецифичного предиктора pCR. Интересно, что результаты представленного нами исследования не подтвердили это предположение.

Специфичность и прогностическая точность положительных заключений (IV–V степень ответа) при выполнении МСГ после 2–3 циклов НАХТ составили 90 % и 75 % и оказались ниже возможностей МСГ после 4–6 циклов — 92 % и 83 % соответственно. Эта закономерность проявилась и при изучении возможностей метода отдельно у больных трижды негативным и HER2 положительным РМЖ.

Однако изменение критериев интерпретации результатов МСГ, выполненной после 2–3 циклов НАХТ, которое предполагало достижение pCR после завершения лечения только при наличии V степени сцинтиграфического ответа, привело к резкому увеличению специфичности и прогностической точности положительных заключений при предсказании pCR — оба показателя достигли 100 % как в группе в целом, так и по отдельности у больных трижды негативным и HER2+ РМЖ.

Следует отметить, что полученные нами показатели существенно отличаются от данных других авторов. В частности, Hunt et al [23] провели сравнительный анализ МСГ и МРТ в диагностике остаточной опухоли после НАХТ у 91 больной РМЖ и показали, что у 34 больных с полным ответом в 23 случаях (70,6 %) наблюдалась «нормализация» картины на МРТ и в 28 случаях (82,4 %) выявлена сцинтиграфическая картина полного ответа. Напротив, у 56 женщин с остаточной опухолью в молочной железе результаты МРТ и МСГ указывали на наличие резидуальных опухолевых изменений только в 46 (82,1 %) и 33 (58,9 %) случаях соответственно [23].

Menes et al [24] изучили возможности МСГ в диагностике остаточной опухоли у 51 больной РМЖ [24]. При относительно небольшой чувствительности метода в группе в целом (83 %), авторы отметили существенные различия возможностей метода радионуклидной визуализации РМЖ при выявлении остаточной опухоли при различных биологических подтипах: при люминальном РМЖ она составила 69 %, а при HER2+ и трижды негативном РМЖ увеличивалась до 75 % и 83 % соответственно. Lee et al [25] предположили, что основной причиной невысокой чувствительности МСГ при диагностике неполного ответа РМЖ после завершения НАХТ является низкая клеточность остаточной опухоли [25]. Можно предположить, что при наличии признаков полного сцинтиграфического ответа в середине НАХТ, даже при условии сохранения многочисленных опухолевых клеток, оставшихся 4 и более циклов лекарственной терапии, будет достаточно для достижения полной эрадикации или полного патоморфоза РМЖ.

Интересно, что в мета-анализе Collarino et al [18] отмечено, что показатели чувствительности и

специфичности МСГ для предсказания отсутствия ответа после завершения всех циклов НАХТ составляют 70 % и 90 % соответственно и увеличиваются до 93 % и 87 % при выполнении этого исследования в середине НАХТ [18].

## Заключение

Полученные нами результаты подтверждают высокую чувствительность и специфичность сцинтиграфии молочных желез с помощью препарата <sup>99m</sup>Tc-метокси-изобутил-изонитрил в диагностике полного патоморфологического ответа у больных трижды негативным и HER2+ раком молочной железы.

При проведении МСГ после завершения НАХТ показатели чувствительности и специфичности метода в диагностике полного патоморфологического ответа у больных трижды негативным и HER2+ раком молочной железы сопоставимы между собой: 87 % и 92 %; 78 % и 91 % соответственно.

При достижении полного сцинтиграфического ответа (V степень) через 2–3 цикла неoadъювантной химиотерапии МСГ обладает высокой специфичностью и точностью положительных заключений (100 % и 100 %) для обоих изученных подтипов рака молочной железы. Выполнение МСГ и выявление на сцинтиграммах полного ответа уже после 2–3 циклов НАХТ позволяет более точно отбирать больных для проведения ВАБ и диктует необходимость дальнейшего продолжения исследований.

## Список литературы / References

1. Kuerer HM, Valero V, Smith BD, et al. Selective Elimination of Breast Surgery for Invasive Breast Cancer: A Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2025;11(5):529-34. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2025.0207>. PMID: 40152443.
2. Novikov SN, Krivorotko P, Bryantseva Z, et al. Different approaches to target volume definition and boost delivery in surgery de-escalation clinical trial in breast cancer patients with pathological complete response. *Radiat Oncol J.* 2023;41(4):267-73. <https://doi.org/10.3857/roj.2023.00528>. PMID: 38185931.
3. I-SPY2 Trial Consortium, Yee D, DeMichele AM, et al. Association of Event-Free and Distant Recurrence-Free Survival With Individual-Level Pathologic Complete Response in Neoadjuvant Treatment of Stages 2 and 3 Breast Cancer: Three-Year Follow-up Analysis for the I-SPY2 Adaptively Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(9):1355-62. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.2535>. PMID: 32701140.
4. Shubeck SP, Morrow M, Dossett LA. De-escalation in breast cancer surgery. *NPJ Breast Cancer.* 2022;8(1):25. <https://doi.org/10.1038/s41523-022-00383-4>. PMID: 35197478.
5. Heil J, Schaefgen B, Sinn P, et al. Can a pathological complete response of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy be diagnosed by minimal invasive biopsy? *Eur J Cancer.* 2016;69:142-50. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.09.034>. PMID: 27821317.
6. Baumgartner A, Tausch C, Hosch S, et al. Ultrasound-based prediction of pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Breast.* 2018;39:19-23. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2018.02.028>. PMID: 29518677.
7. Park J, Chae EY, Cha JH, et al. Comparison of mammography, digital breast tomosynthesis, automated breast ultrasound, magnetic resonance imaging in evaluation of residual tumor after neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Radiol.* 2018;108:261-8. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2018.09.032>. PMID: 30396666.
8. Mghanga FP, Lan X, Bakari KH, et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography in monitoring the response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis. *Clin Breast Cancer.* 2013;13(4):271-9. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2013.02.003>. PMID: 23714689.
9. Romeo V, Accardo G, Perillo T, et al. Assessment and Prediction of Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: A Comparison of Imaging Modalities and Future Perspectives. *Cancers (Basel).* 2021;13(14):3521. <https://doi.org/10.3390/cancers13143521>. PMID: 34298733.
10. Mankoff DA, Dunnwald LK, Gralow JR, et al. Monitoring the response of patients with locally advanced breast carcinoma to neoadjuvant chemotherapy using [technetium 99m]-sestamibi scintimammography. *Cancer.* 1999;85(11):2410-23. PMID: 10357412.
11. Guo C, Zhang C, Liu J, et al. Is Tc-99m sestamibi scintimammography useful in the prediction of neoadjuvant chemotherapy responses in breast cancer? A systematic review and meta-analysis. *Nucl Med Commun.* 2016;37(7):675-88. <https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000000502>. PMID: 26974314.
12. Канаев СВ, Новиков СН, Криворотко ПВ и др. Клиническое значение результатов маммосцинтиграфии у больных раком молочной железы, получающих неoadъювантную полихимиотерапию. *Вопросы онкологии.* 2016;62(4):479-84. Kanaev SV, Novikov SN, Krivorotko PV, et al. Clinical significance of mammoscintigraphy results in breast cancer patients receiving neoadjuvant polychemotherapy. *Problems in Oncology.* 2016;62(4):479-84. (In Russ.). <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2016-62-4-479-484>.
13. Тицкая АА, Чернов ВИ, Синилкин ИГ и др. Стандартизованные методики радионуклидной диагностики. *Маммосцинтиграфия. Библиотека практического радиолога.* Москва, Зеленоград: ООО «НТЦ Амплитуда», 2014. 32 с. Titskaya AA, Chernov VI, Sinilkin IG, et al. Standardized methods of radionuclide diagnostics. *Mammoscintigraphy. Library of practical radiologist.* Moscow, Zelenograd: LLC "NTC Amplituda", 2014. 32 p. (In Russ.).
14. Тицкая АА, Чернов ВИ, Слонимская ЕМ и др. Маммосцинтиграфия с <sup>99m</sup>Tc-МИБИ в диагностике рака молочной железы. *Сибирский медицинский журнал.* 2010;25(4-1):92-5. Titskaya AA, Chernov VI, Slonimskaya EM, et al. Mammoscintigraphy with <sup>99m</sup>Tc-MIBI in the Diagnosis of Breast Cancer. *The Siberian Medical Journal.* 2010;25(4-1):92-5. (In Russ.).
15. Канаев СВ, Криворотко ПВ, Новиков СН и др. К вопросу о возможности применения маммосцинтиграфии для контроля эффективности неoadъювантной полихимиотерапии больных раком молочной железы. *Вопросы онкологии.* 2013;59(3):328-33. Kanaev SV, Krivorotko PV, Novikov SN, et al. About efficiency of mammoscintigraphy to determine the results of neoadjuvant polychemotherapy in breast cancer patients. *Problems in Oncology.* 2013;59(3):328-33. (In Russ.).
16. Novikov SN, Kanaev SV, Krivorotko PV, et al. Technetium-99m methoxyisobutylisonitrile scintimammography for monitoring and early prediction of breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy. *Nuclear Medicine Communications.* 2015;36(8):795-801. <https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000000331>. PMID: 26011586.
17. van der Voort A, Louis FM, van Ramshorst MS, et al. MRI-guided optimisation of neoadjuvant chemotherapy duration in stage II-III HER2-positive breast cancer (TRAIN-3): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2024;25(5):603-13. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(24\)00104-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(24)00104-9). PMID: 38588682.
18. Collarino A, de Koster EJ, Valdés Olmos RA, et al. Is Technetium-99m Sestamibi Imaging Able to Predict Pathologic Nonresponse to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer? A Meta-analysis Evaluating Current Use and Shortcomings. *Clin Breast Cancer.* 2018;18(1):9-18. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2017.06.008>. PMID: 28728876.
19. Zhang A, Li P, Liu Q. Breast-specific gamma camera imaging with <sup>99m</sup>Tc-MIBI has better diagnostic performance than magnetic resonance imaging in breast cancer patients: a meta-analysis. *Hell J Nucl Med.* 2017;20(1):26-35. <https://doi.org/10.1967/s002449910503>. PMID: 28315905.
20. Kim S, Plemmons J, Hoang K, et al. Breast-Specific Gamma Imaging Versus MRI: Comparing the Diagnostic Performance in Assessing Treatment Response After Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Breast Cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2019;212(3):696-705. <https://doi.org/10.2214/AJR.17.18930>.

21. Koelbel V, Pfob A, Schaeffgen B, et al. Vacuum-Assisted Breast Biopsy After Neoadjuvant Systemic Treatment for Reliable Exclusion of Residual Cancer in Breast Cancer Patients. *Ann Surg Oncol*. 2022;29(2):1076-84. <https://doi.org/10.1245/s10434-021-10847-9>.
22. Tasoulis MK, Lee HB, Yang W, et al. Accuracy of Post-Neoadjuvant Chemotherapy Image-Guided Breast Biopsy to Predict Residual Cancer. *JAMA Surg*. 2020;155(12):e204103. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2020.4103>.
23. Hunt KN, Conners AL, Goetz MP, et al. Comparison of 99mTc-Sestamibi Molecular Breast Imaging and Breast MRI in Patients With Invasive Breast Cancer Receiving Neoadjuvant Chemotherapy. *AJR Am J Roentgenol*. 2019;213(4):932-43. <https://doi.org/10.2214/AJR.18.20628>.
24. Menes TS, Golan O, Vainer G, et al. Assessment of Residual Disease With Molecular Breast Imaging in Patients Undergoing Neoadjuvant Therapy: Association With Molecular Subtypes. *Clin Breast Cancer*. 2016;16(5):389-95. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2016.05.015>.
25. Lee HS, Ko BS, Ahn SH, et al. Diagnostic performance of breast-specific gamma imaging in the assessment of residual tumor after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;145(1):91-100. <https://doi.org/10.1007/s10549-014-2920-z>.

#### Information about the authors

Alina A. Khoroshavina, <https://orcid.org/0000-0001-9732-7920>  
 Sergey N. Novikov, <https://orcid.org/0000-0002-7185-1967>  
 Pavel I. Krzhivitskiy, <https://orcid.org/0000-0002-6864-6348>  
 Nadezhda S. Popova, <https://orcid.org/0000-0002-3130-3624>  
 Zhanna V. Bryantseva, <https://orcid.org/0000-0002-9189-6417>  
 Irina A. Akulova, <https://orcid.org/0000-0003-0018-7197>  
 Petr V. Krivorotko, <https://orcid.org/0000-0002-4898-9159>  
 Sergey V. Kanaev, <http://orcid.org/0000-0002-1753-7926>

#### Вклад авторов

Хорошавина А.А.: получение данных для анализа, анализ полученных данных, статистическая обработка данных, написание текста статьи.

Новиков С.Н.: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, написание текста статьи.

Крживицкий П.И.: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

Жукова Л.А., Попова Н.С.: получение данных для анализа, анализ полученных данных, редактирование статьи.

Брянцева Ж.В., Акулова И.А.: получение данных для анализа, анализ полученных данных.

Крivorotko П.В., Канаев С.В.: разработка дизайна исследования; редактирование статьи.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Соответствие принципам этики.** Одобрение этического комитета не требовалось.

**Информированное согласие.** Не требовалось подписания информированного согласия на публикацию данных.

**Поступила:** 12.01.2025.

**Принята к публикации:** 05.02.2026.

**Опубликована online:** 26.03.2026.

#### Authors' contributions

Alina A. Khoroshavina: data acquisition for analysis, analysis of obtained data, statistical data processing, writing the article text.

Sergey N. Novikov: study design development, literature review on the article topic, data acquisition for analysis, writing the article text.

Pavel I. Krzhivitskiy: study design development, literature review on the article topic, writing the article text.

Lyudmila A. Zhukova, Nadezhda S. Popova: data acquisition for analysis, analysis of obtained data, article editing.

Zhanna V. Bryantseva, Irina A. Akulova: data acquisition for analysis, analysis of obtained data.

Petr V. Krivorotko, Sergey V. Kanaev: study design development; article editing.

**Funding.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interests.** Not declared.

**Ethical compliance.** Ethical committee approval was not necessary.

**Informed consent.** Not required.

**Received:** 12.01.2025.

**Accepted for publication:** 05.02.2026.

**Published online:** 26.03.2026.