

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОК В ВОЗРАСТЕ ДО 25 ЛЕТ (ДАННЫЕ МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)

**Х. У. Меметов¹, А. А. Пароконная¹, Е. С. Макаров¹, В. А. Сураваткин², А. А. Измайлов²,
М. Я. Кузьменко³, В. И. Павлова³, Р. А. Зуков⁵, Н. М. Фёдоров³, А. В. Петровский^{1,4}**

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина»
Минздрава России, Москва

² ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава России»,
г. Уфа, Республика Башкортостан

³ ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России», г. Тюмень

⁴ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова»
Минздрава России, Москва

⁵ КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А. И. Крыжановского»
Минздрава России, г. Красноярск

Введение. Рак молочной железы у женщин в возрасте до 25 лет встречается редко, но отличается высокой агрессивностью и особой биологией, что требует индивидуального подхода к диагностике и лечению. Современные исследования указывают на значительное увеличение заболеваемости среди молодых женщин, что связано с более ранним началом заболевания, генетической предрасположенностью и высокой частотой мутаций в гене BRCA1/2. Уникальные клинико-морфологические характеристики по данной возрастной группе подчеркивают необходимость углубленного изучения этой проблемы для разработки эффективных методов профилактики, терапии и улучшения прогноза.

Цель исследования. Определить клинико-морфологические и биологические характеристики рака молочной железы у пациенток в возрасте до 25 лет.

Материалы и методы. В рамках ретроспективного многоцентрового исследования, проведенного в период с 2008 по 2020 г., изучен анамнез больных раком молочной железы в возрасте до 25 лет. Лечение данных пациенток осуществлялось в отделении опухолей молочной железы отдела онкомаммологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России (Москва), ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан (г. Уфа), ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России» (г. Тюмень), КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер» имени А. И. Крыжановского. У группы исследуемых пациенток проведена оценка клинико-морфологических особенностей рака молочной железы.

Результаты. В исследовании приняли участие 65 пациенток в возрасте от 18 до 25 лет, средний возраст составил 21,5 года. В нашем исследовании наиболее часто встречались стадии IIA (26,1 %) и IIB (20 %). По гистологическому подтипу преобладал инвазивный протоковый рак у 86,1 % пациенток. Из молекулярно-биологических подтипов преобладали люминальный B Her2-негативный подтип — у 30,7 % пациенток и трижды негативный подтип у 35,3 % пациенток. По степени злокачественности с большей частотой встречался G2 (72,3 %). Средний размер опухолевого узла составил 3,2 см по результатам маммографии, а поражение регионарных лимфатических узлов выявлено у 58,5 % пациенток. Молекулярно-генетическое тестирование провели у 55,3 % пациенток, из них у 38,8 % выявлены патогенные мутации: в гене BRCA1 — у 27,7 %, в BRCA2 — у 8,3 %, в CHEK2 — у 2,7 %. Наиболее распространенной мутацией была 5382insC в BRCA1.

Выводы. Полученные в ходе исследования результаты подчеркивают необходимость комплексного и мультидисциплинарного подхода к лечению молодых больных раком молочной железы, а также важность проведения дальнейших исследований, направленных на более глубокое изучение молекулярно-биологических механизмов, определяющих агрессивное течение заболевания в столь раннем возрасте. Особое внимание следует уделить разработке стандартизированных протоколов диагностики, лечения и мониторинга для данной возрастной группы, что позволит повысить эффективность терапевтических мероприятий и улучшить долгосрочные прогнозы.

Ключевые слова: рак молочной железы у молодых женщин до 25 лет, клинико-морфологические характеристики, биологические особенности опухолей.

CLINICAL, MORPHOLOGICAL AND BIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF BREAST CANCER IN PATIENTS UNDER 25 YEARS OF AGE. DATA OF MULTICENTER STUDY

Kh.U. Memetov¹, A. A. Parokonnaya¹, E. S. Makarov¹, V. A. Suravatkin², A. A. Izmailov², M. Ya.Kuzmenko³, V. I. Pavlova³, R. A. Zukov⁵, N. M. Fedorov³, A. V. Petrovskiy^{1,4}

¹ Federal State Budgetary Institution "N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Tyumen State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Tyumen

⁴ 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

⁵ Regional State Budgetary Healthcare Institution "Krasnoyarsk Regional Clinical Oncological Dispensary named after A. I. Kryzhanovskiy" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Krasnoyarsk

Introduction. Breast cancer in women under 25 years of age is rare, but it is marked by high aggressiveness and particular biology, which require individualized approach to diagnosis and treatment. Current research indicates a significant increase in breast cancer incidence among young women, that is associated with an earlier onset of the disease, genetic predisposition and a high rate of mutations in BRCA 1/2 gene. The unique clinical and morphological characteristics of this age group emphasize the need for in-depth study of this issue to develop effective methods of prevention, therapy and improving prognosis.

Objective of the study is to determine the clinical, morphological and biological characteristics of breast cancer in patients under 25 years of age.

Materials and Methods. Case medical histories of patients with breast cancer under 25 years of age were analyzed in a multicenter retrospective study carried out for the period from 2008 to 2020. These patients underwent treatment in Breast Tumor Division of the Department of Breast Cancer of Federal State Budgetary Institution "N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow), at State Autonomous Healthcare Institution Republican Clinical Oncologic Dispensary of the Ministry of Healthcare of the Republic of Bashkortostan (Ufa), Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Tyumen State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Tyumen), Regional State Budgetary Healthcare Institution "Krasnoyarsk Regional Clinical Oncological Dispensary named after A. I. Kryzhanovskiy" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. The clinical and morphological intricacies of breast cancer in this group of patients were assessed.

Results. The study comprised 65 patients aged 18 to 25 years, the mean age was 21,5 years. Stages IIA (26,1 %) and IIB (20 %) were the most frequently identified in our study. By histologic subtype, invasive ductal carcinoma prevailed in 86,1 % of patients. Of the molecular biologic subtypes luminal B Her2-negative subtype predominated in 30,7 % of patients and triple negative subtype — in 35,3 % of patients. By the grade of malignancy G2 cancer (72,3 %) was the most common. Based on mammography results, the average size of the tumor node was 3,2 cm and regional lymph node involvement was found in 58,5 % of patients. Molecular genetic testing was performed in 55,3 % of patients, in 38,8 % of whom pathogenic mutations were identified: in BRCA1 gene — in 27,7 %, in BRCA2 gene — in 8,3 %, in CHEK 2 — in 2,7 %. Mutation 5382insC in BRCA1 was the most common.

Conclusions. The results obtained in the study emphasize the need for a comprehensive and multidisciplinary approach to the treatment of young breast cancer patients, as well as the importance of further research with a view to a more profound investigation of molecular biological mechanisms, that underlie aggressive disease course at such an early age. Particular consideration should be given to the development of standardized diagnostic, treatment and monitoring protocols for this age group, which will allow to enhance the efficacy of therapeutic measures and improve long-term prognosis.

Keywords: breast cancer in young women under 25 years of age, clinical and morphological characteristics, biological intricacies of tumors

Введение

Согласно международной статистике, каждый год регистрируется около 2,3 млн новых случаев рака молочной железы (РМЖ), который по праву считается одним из наиболее распространенных

онкологических заболеваний [1]. Несмотря на низкую заболеваемость (1 %) среди женщин в возрасте до 30 лет, рак молочной железы остается одной из основных причин смертности среди женщин в возрасте 20–49 лет [2, 3].

За последние 20 лет наблюдается тенденция к снижению возраста, в котором диагностируется рак молочной железы. В то время как наибольшая заболеваемость отмечается среди женщин в возрасте 55–65 лет, количество случаев РМЖ среди женщин моложе 40 лет также значительно возросло [4]. Результаты исследования GRELL (многоцентровое исследование в Европе) показали, что с 1990 по 2008 г. количество новых случаев РМЖ среди женщин в возрасте до 40 лет увеличивалось на 1,2 % в год [6]. В научной литературе нет единого подхода к определению возраста женщин, которые относятся к категории «молодой», что затрудняет сравнение данных: для одних исследований это женщины младше 40 лет [7, 8], для других — 30 лет [9], 35 лет [10] либо вообще все женщины в пременопаузе.

В данной работе мы акцентируем внимание на достаточно редкой, но серьезной группе: женщины в возрасте до 25 лет, у которых диагностирован рак молочной железы. Это разделение на группы обусловлено тем, что рак молочной железы в молодом возрасте имеет свои особенности биологии и требует особого подхода к лечению.

В последние два десятилетия внимание исследователей к проблеме раннего рака молочной железы значительно возросло. Это связано с тем, что данное заболевание у молодого населения имеет свои особенности течения и патоморфологии, отличающиеся от таковых у женщин более старшего возраста [8, 13]. Так, авторы G. De Bock и др. (2006) установили, что более старший возраст женщин снижает вероятность летального исхода от злокачественных новообразований, при этом риск увеличивается с каждым годом на 5 % [14].

В разных работах изучались клинические и морфологические характеристики рака молочной железы, выявленные у более молодых пациенток. Согласно опубликованным данным, у женщин младше 35 лет рак молочной железы характеризуется большей агрессивностью по сравнению с более старшими пациентами, что выражается в больших размерах опухоли, более запущенных стадиях и высокой степени злокачественности. Большинство из этих паци-

ентов имеют отрицательные гормональные рецепторы и высокую экспрессию HER2 [7]. В проведенном EORTC и NSABP исследовании было отмечено, что вероятность рецидива рака среди женщин младше 35 лет значительно выше (43 %) [13].

Согласно данным исследования A. Bharat и др. (2009), более высокая смертность при раке молочной железы наблюдается у женщин в возрасте 35–40 лет [3]. Ранее M. Grell (1995) также указал на высокую летальность среди женщин до 40 лет с диагностированным раком молочной железы [5].

Специалисты также утверждают, что выживаемость женщин детородного возраста, больных раком молочной железы, не зависит от стадии выявления заболевания, особенно для люминального подтипа опухоли [15]. Это может быть связано с тем, что у пациенток с *BRCA1/2*-мутациями наблюдается более раннее начало заболевания, поскольку среди общего населения распространенность таких мутаций составляет лишь 0,2 % [16]. У женщин с мутациями *BRCA1* и *BRCA2* РМЖ диагностируется на 10 лет раньше, чем у других пациенток [17].

В связи с вышеизложенным возникает необходимость обсуждения вопросов, касающихся рака молочной железы у женщин молодого возраста, что подтверждается проведением регулярных международных конференций «Рак молочной железы у молодых женщин» (BREAST CANCER YOUNG) при поддержке Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) и Европейской школы онкологии (ESO). Также были разработаны рекомендации по диагностике и лечению данного заболевания у молодых пациенток, акцентированы ключевые области, требующие дальнейших исследований [18].

Согласно имеющимся данным, особые типы опухолевых заболеваний у женщин младше 25 лет имеют характерные клинические проявления и морфологические особенности, что определяет специфические подходы к лечению и профилактике. Однако необходимо отметить, что современная медицина сталкивается с недостаточностью данных по проведенным исследованиям в данной возрастной группе, что способствует росту заболеваемости и смертности

среди женщин, выходящих на репродуктивный период. Более того, согласно статистическим данным, рак молочной железы является самой распространенной онкологической патологией среди женского населения. Растущее число случаев заболевания раком среди женщин, особенно в репродуктивном возрасте, вызывает серьезную озабоченность среди специалистов в области здравоохранения. Ключевой проблемой остается недостаточная научная база, посвященная изучению клинического течения и прогноза рака, что подчеркивает необходимость более глубокого изучения вопросов, связанных с возрастной зависимостью заболеваемости онкопатологией. В то же время остается открытым вопрос о взаимосвязи возраста и распространенности опухолевых заболеваний. Неопределенность в этом вопросе подтверждается множеством исследований, предлагающих различные гипотезы о влиянии возраста на продолжительность и качество жизни; это свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения данной проблемы.

Цель исследования

Определить клинико-морфологические и биологические характеристики рака молочной железы у пациенток в возрасте до 25 лет.

Материалы и методы

В ходе проведенного исследования был осуществлен ретроспективный анализ данных 65 пациенток с установленным диагнозом «рак молочной железы», которые проходили лечение на протяжении 12 лет с 2008 по 2020 г. Информация для настоящего исследования была взята из архивов четырех медицинских учреждений, к которым относятся ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан (г. Уфа), ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город» (г. Тюмень), КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер» имени А. И. Крыжановского. В рамках данного исследования выбраны женщины в возрасте от 18 до 25 лет с под-

твержденным диагнозом инвазивного рака молочной железы (РМЖ) или ductal carcinoma in situ (DCIS) в стадиях Tis, T1–4N0–3M0. Проведен глубокий анализ следующих параметров: морфология опухоли, степень дифференцировки, гормональные рецепторы (эстрогены, прогестерон), HER2, Ki67 в целях молекулярно-генетической классификации РМЖ. Также была проведена оценка частоты мутаций в *BRCA1* и *BRCA2*.

Результаты исследования

Исходные данные всей исследуемой группы пациенток представлены в таблице 1.

Наименьший возраст среди участниц исследования с 2008 по 2020 г. (всего 65 женщин) составил 18 лет (соответствующая доля 1,5 %, одна пациентка). В возрасте 19 и 20 лет были зарегистрированы четыре пациентки (6,1 %). Далее распределение возрастных групп следующее: 21 год — четыре пациентки (6,2 %), 22 года — три пациентки (4,6 %), 23 года — 14 пациенток (21,5 %), 24 года — 15 пациенток (23,1 %), 25 лет — 24 пациентки (36,9 %).

Клинический анализ заболеваний молочной железы позволяет выделить рак левой молочной железы, выявленный у 49,2 % ($n = 32$) больных, и рак правой молочной железы у 47,6 % ($n = 31$) пациенток. Двухстороннее поражение наблюдалось у 3,1 % ($n = 2$) женщин. Наиболее распространенной локализацией онкологического процесса был верхний наружный квадрант, отмеченный в 57 % ($n = 37$) случаев. В шести случаях (9,2 %) диагностированы первично-множественные опухоли, из которых два — синхронные и четыре — метасинхронные.

По данным исследования, наибольшее количество пациенток имели рак молочной железы ПА (26,1 %, $n = 17$) и ПВ (20 %, $n = 13$) стадий. Размеры опухоли определялись с использованием методов маммографии, УЗИ и МРТ, средние размеры по результатам маммографии составили 3,2 см (36,9 %, $n = 24$), по УЗИ — 2,5 см (70,7 %, $n = 46$), по МРТ — 3,0 см (12,3 %, $n = 8$). По классификации TNM размеры рака распределялись так: cTis — 3,07 % ($n = 2$), cT1 — 27,6 % ($n = 18$), cT2 — 46,1 % ($n = 30$), cT3 — 10,7 % ($n = 7$), cT4 — 12,3 % ($n = 8$).

Характеристики пациенток

Категория	Возраст 18–25	%
Число пациенток	65	100
Медиана возраста	21,5 (18–25)	
Распределение стадий заболевания		
0	2	3,07
IA	12	18,4
IB	0	0
IIA	17	26,1
IIB	13	20
IIIA	5	7,6
IIIB	8	12,3
IIIC	8	12,3
Гистологический тип		
Неинвазивный протоковый (DCIS)	2	3,7
Протоковый	56	86,1
Дольковый	7	10,7
Степень злокачественности		
G1	1	1,5
G2	47	72,3
G3	17	26,1
Молекулярно-биологические подтипы		
Люминальный A	7	10,7
Люминальный B HER2 отрицательный	20	30,7
Люминальный B HER2 положительный	10	15,3
HER2 положительный	3	4,6
Трижды негативный	23	35,3
Молекулярно-генетические исследования		
Исследование проведено	57	87,6
Мутации выявлены	14	24,6
BRCA1	10	27,7
BRCA2	3	8,3
CHEK2	1	2,7

В ходе исследования, при оценке состояния регионарных лимфатических узлов, у 58,5 % ($n = 38$) больных было установлено их поражение. Из них cN1 — у 21 (32,3 %), cN2 — у девяти (13,8 %) и cN3 — у восьми (12,3 %). Гистологическая верификация диагноза проведена у 90,7 % ($n = 59$) женщин, в 9,23 % ($n = 6$) случаях использовали только цитологические методы. Наиболее часто встречался инвазивный

протоковый рак — 86,1 % ($n = 50$), инвазивный дольковый рак — 10,7 % ($n = 7$), in situ — 3,0 % ($n = 2$). По оценке злокачественности (G) большинство составили G2 — 72,3 % ($n = 47$) и G3 — 26,1 % ($n = 17$). Иммуногистохимический анализ показал преобладание трижды негативного биологического подтипа — 35,3 % ($n = 23$) и люминального B-HER2 негативного — 30,7 % ($n = 20$).

Комбинированное лечение было проведено многим больным РМЖ. У 16,9 % ($n = 11$) женщин в анамнезе не было данных о проведении иммуногистохимического исследования материала из-за полного патоморфологического ответа на неоадъювантную химиотерапию (RCB-0/pCR). Неоадъювантная полихимиотерапия была рекомендована 53,8 % ($n = 35$) пациенткам, однако в исследовании не ставилась задача анализа вариантов предоперационного и адъювантного лечения. Сравнительный анализ иммуногистохимических показателей в биопсийном и операционном материалах показал, что различия незначительны и эти результаты не считаются для дальнейшего анализа.

У 55,3 % ($n = 36$) больных с наследственным фактором рака молочной железы был проведен молекулярно-генетический анализ. Из них 86,1 % ($n = 31$) были подвергнуты ПЦР, а 13,8 % ($n = 5$) — НГС. Анализ демонстрировал наличие патогенных мутаций у 38,8 % ($n = 14$) из обследованных. Наиболее частыми мутациями были изменения в *BRCA1* — 27,7 % ($n = 10$), в *BRCA2* — 8,3 % ($n = 3$) и в *CHEK2* — 2,7 % ($n = 1$). Патогенные изменения *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2* для рсЖК ($n = 36$) включают: в *BRCA1* — 1510delC ($n = 1$), R1751X ($n = 1$), 5382insC ($n = 5$), 4153delA ($n = 2$), 300T > G ($n = 1$); в *BRCA2* — 8935A > T ($n = 2$), c.3682_3685delAATG ($n = 1$); в *CHEK2* — del5395 ($n = 1$).

Обсуждение

Современное внимание значительной части онкологической науки сосредоточено на заболеваниях молочной железы, в частности на РМЖ у женщин в юном возрасте, что и стало причиной выбора темы нашего исследования. В научной литературе существует разница в отборе пациенток разного возрастного диапазона — 30, 35 и 40 лет и все женщины репродуктивного возраста [19]. Мы установили в качестве возрастного порога 25 лет. Сравнительно недостаточное внимание уделяется молекулярно-генетическим характеристикам злокачественных новообразований молочной железы у женщин младше 25 лет, что, вероятно, объясняется малой распространенностью этой патологии в данной возрастной категории. Литература

не содержит достаточных сведений о клиничко-морфологических особенностях, кроме того, проведенные исследования не всегда были достаточными для обоснования клиничко-морфологических характеристик РМЖ в данной возрастной категории. В результате проведенного нами исследования средний возраст женщин составил 23,5 года, а минимальный возраст — 18 лет.

Наиболее распространенными, по данным нашего исследования, являются стадии ПА (26,1 %) и ПВ (20 %) рака молочной железы. В отличие от нашей работы, мировая литература указывает на преобладание более поздних стадий заболевания (III и IV) у пациенток до 35 лет [6, 17, 21]. В исследовании А. Partridge и соавт. (2008) из 1314 пациенток в возрасте до 35 лет 26 % находились на III стадии, а 5 % — на IV стадии [22]. В аналогичном исследовании С. Anders и коллег (2009) среди 795 женщин с РМЖ 37 % были с III–IV стадией заболевания [23].

В нашем исследовании инвазивный протоковый рак выявлен у 86,1 % наблюдаемых. Это также соответствует данным о том, что инвазивный протоковый рак составляет 56–80 % [24] от общего числа больных раком молочной железы. В нашей выборке встречались лишь два случая рака *in situ* (3,07 %). Это также сопоставимо с данными исследования Р. Rosen и соавт. (1984), где в 8 % случаев наблюдали рак *in situ* протокового типа (DCIS) и 2 % — долькового типа (LCIS) [25].

В нашем исследовании среди инфильтративных тубулярных карцином не было зарегистрировано случаев верифицированного диагноза, что согласуется с литературными данными о редкости их возникновения в данной возрастной группе [26]. По степени злокачественности опухоли (72,3 % случаев — степень злокачественности G2) результаты нашего исследования не находят подтверждения в исследовании G. Cancellato и др. (2013), где в группе до 35 лет выявлено преобладание G3 (81,8 %) у больных 25–29 лет (66,7 %) и 30–34 лет (56,5 %) [20]. В нашем исследовании 17 (26,1 %) пациенток также имели степень злокачественности G3.

Высокий уровень трижды негативного фенотипа (ТНФ) у пациенток РМЖ составил 35,3 %, что соответствует данным других исследователей. Н. Azim и др. (2015) подтвердили, что у женщин до 35 лет ТНФ наблюдается чаще, чем у пациенток старше 35 лет (35 % против 15 %, $p < 0,001$) [27].

Концентрация эстрогеновых рецепторов у пациенток в возрасте до 30 лет ниже, чем у женщин старше: у 61,5 % пациенток до 25 лет и 68 % — в возрасте 46–55 лет, 75 % — в возрасте 56–65 лет [21]. В нашем исследовании положительный статус эстрогеновых рецепторов составил 64,6 % ($n = 42$), что также совпадает со многими исследованиями.

Уровень экспрессии HER2/neu в группе инвазивного рака молочной железы составил 20 % ($n = 13$), что ниже, чем в исследовании Н. Azim и др. (2015), где данный показатель составил 32,8 %.

Размер опухоли до 20 мм установлен у 16 пациенток (24,2 %), от 20 до 40 мм — у 19 (28,7 %), от 40 до 60 мм — у 17 (25,7 %), более 60 мм — у 11 (16,4 %) женщин. Значимые различия в распределении по сравнению с литературными данными отмечены только у пациенток с опухолями более 60 мм: 16 % у женщин старше 35 лет [65].

В ходе нашего исследования 55 % ($n = 36$) молодых женщин прошли молекулярно-генетическое тестирование, выявив 38,8 % носителей генных мутаций. Важность анализа семейного анамнеза и молекулярно-генетического тестирования для выявления мутаций в данной возрастной группе подтверждается. Наибольшая частота среди выявленных мутаций — 27,7 % ($n = 10$) — наблюдалась для *BRCA1*, 8,3 % ($n = 3$) — для *BRCA2* и 2,7 % ($n = 1$) — для *CHEK2*.

Данные, полученные исследователями А. Н. Partridge и соавт. (2008) [22], свидетельствуют о том, что среди 472 молодых женщин (до 35 лет), страдающих раком молочной желе-

зы, отмечена высокая частота мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2* — 26,5 %. Подобные результаты были получены в ходе исследования, проведенного С. К. Anders (2009) [23], где среди 1860 женщин в возрасте до 40 лет частота мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2* составила 23,4 %. Исследование G. Cancelli и соавт. (2018) [28] показало, что среди 1010 обследованных больных раком молочной железы в возрасте до 35 лет частота мутаций достигала 25,4 %. У одной из пациенток с диагнозом «рак молочной железы» было выявлено одно изменение в гене *CHEK2*. Частота мутаций в этом гене в группе из 1828 больных раком молочной железы в возрасте до 40 лет составила 2,9 % [29].

Заключение

В нашем исследовании, проведенном среди 36 больных раком молочной железы в возрасте до 25 лет, было выявлено, что такие молодые пациентки имеют клинко-морфологические характеристики, схожие с аналогичными в группе более старших пациенток, однако с более агрессивным течением заболевания. В данной группе наблюдается преобладание инвазивного протокового рака, более высокая Т-стадия заболевания и распространенность опухоли, пониженная экспрессия прогестероновых рецепторов, высокая экспрессия белка HER2, наличие мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*. Таким образом, выявленный более высокий риск заболевания раком молочной железы в данной группе объясняется генетической предрасположенностью и типичными для данной группы белковыми паттернами. Кроме того, агрессивный морфологический профиль опухоли у очень молодых больных раком молочной железы часто связан с наследственными факторами.

В дальнейшем необходимо исследовать влияние выявленных клинко-морфологических и биологических характеристик на терапию рака молочной железы у очень молодых женщин.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Bray F., Laversanne M., Sung H. et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74:229–63. DOI: 10.3322/caac.21708.
2. Azim H. A., Partridge A. H. Biology of breast cancer in young women. *Breast Cancer Res.* 2014;16:1–9. DOI: 10.1186/bcr3609.
3. Bharat A. et al. Patient and tumor characteristics associated with increased mortality in young women (≤ 40 years) with breast cancer. *J Surg Oncol.* 2009;100(3):248–251. DOI: 10.1002/jso.21344.
4. Deo S., Sharma J., Kumar S. GLOBOCAN 2020 report on global cancer burden: challenges and opportunities for surgical oncologists. *Ann Surg Oncol.* 2022;29(11):6497–6500. DOI: 10.1245/s10434-022-12431-4.
5. Douni E., Wajant H. et al. The transmembrane form of tumor necrosis factor is the prime activating ligand of the 80 kDa tumor necrosis factor receptor. *Cell.* 1995;83(5):793–802. DOI: 10.1016/0092-8674(95)90192-5.
6. Eckardt N.-K. et al. Tumor characteristics, therapy, and prognosis in young breast cancer patients ≤ 35 years. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2023;149(2):709–719. DOI: 10.1007/s00432-022-04523-4.
7. Brenner D. R. et al. Breast cancer survival among young women: a review of the role of modifiable lifestyle factors. *Cancer Causes Control.* 2016;27:459–472. DOI: 10.1007/s10552-016-0743-4.
8. Cathcart-Rake E. J. et al. Breast cancer in adolescent and young adult women under the age of 40 years. *JCO Oncol Pract.* 2021;17(6):305–313. DOI: 10.1200/OP.20.00853.
9. Eiriz I. F., Batista M. V., Tomás T. C. et al. Breast cancer in very young women—a multicenter 10-year experience. *ESMO Open.* 2021;6(1):100029. DOI: 10.1016/j.esmoop.2020.100029.
10. Elkum N., Dermime S., Ajarim D. Being 40 or younger is an independent risk factor for relapse in operable breast cancer patients: the Saudi Arabia experience. *BMC Cancer.* 2007;7:222. DOI: 10.1186/1471-2407-7-222.
11. Mankanjuola D., Alkushi A., Alzaid M. Breast cancer in women younger than 30 years: prevalence rate and imaging findings in a symptomatic population. *Pan Afr Med J.* 2014;19:35–44. DOI: 10.11604/pamj.2014.19.35.4541.
12. Nichols H. B., Schoemaker M. J., Wright L. B. The premenopausal breast cancer collaboration: a pooling project of studies participating in the National Cancer Institute Cohort Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017;26(9):1360–1369. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-17-0346.
13. Giaquinto A. N. et al. Breast cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022;72(6):524–541. DOI: 10.3322/caac.21734.
14. De Bock G. H. et al. Isolated loco-regional recurrence of breast cancer is more common in young patients and following breast conserving therapy: long-term results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer studies. *Eur J Cancer.* 2006;42(3):351–356. DOI: 10.1016/j.ejca.2005.09.031.
15. Azim H. A. Jr, Botteri E., Renne G. et al. The biological features and prognosis of breast cancer diagnosed during pregnancy: a case-control study. *Acta Oncol.* 2012;51:653–661. DOI: 10.3109/0284186X.2012.689363.
16. Grell M., Becke F. M., Wajant H. et al. Tumor necrosis factor (TNF) receptor type 2 mediates thymocyte proliferation independently of TNF receptor type 1. *Eur J Immunol.* 1998;28(1):257–263. DOI: 10.1002/(SICI)1521-4141(199801)28:01<257::AID-IMMU257>3.0.CO;2-#
17. Han W., Kang S. Y., Society K. B. C. Relationship between age at diagnosis and outcome of premenopausal breast cancer: age less than 35 years is a reasonable cut-off for defining young age-onset breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;119:193–200. DOI: 10.1007/s10549-009-0463-4.
18. Paluch-Shimon S., Cardoso F., Partridge A. H. et al. ESO-ESMO fifth international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY5). *Ann Oncol.* 2022;33(11):1097–1118. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.07.007.
19. Eiriz I. F. et al. Breast cancer in very young women – a multicenter 10-year experience. *ESMO Open.* 2021;6(1):100029. DOI: 10.1016/j.esmoop.2020.100029.
20. Cancellato G. et al. Pathological features and survival outcomes of very young patients with early breast cancer: how much is “very young”? *The Breast.* 2013;22(6):1046–1051. DOI: 10.1016/j.breast.2013.07.011.
21. Kothari A. S. et al. Breast carcinoma in women age 25 years or less. *Cancer.* 2002;94(3):606–614. DOI: 10.1002/cncr.10241.
22. Partridge A. H., Hughes M. E., Pinder S. E. et al. Breast cancer in very young women (aged ≤ 35 years): a population-based study from the UK National Cancer Data Repository. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2008;20(7):523–532. DOI: 10.1016/j.clon.2008.04.007.
23. Anders C. K., Johnson R., Litton J. et al. Breast cancer in young women: an analysis of the young women’s committee of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol.* 2009;27(16):2600–2606. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.5014.

24. Rakha E. A., Putti T. C., Abd El-Rehim D. M. et al. Morphological and immunophenotypic analysis of breast carcinomas with basal and myoepithelial differentiation. *J Pathol.* 2006;208(4):495–506. DOI: 10.1002/path.1929.
25. Rosen P. P., Lesser M. L., Kinne D. W. et al. Breast carcinoma in women 35 years of age or younger. *Ann Surg.* 1984;199(2):133–142. DOI: 10.1097/0000658-198402000-00005.
26. Kim S. H., Simkovich-Heerdt A., Tran K. et al. Women 35 years or younger have higher locoregional relapse rates after undergoing breast conservation therapy. *J Am Coll Surg.* 1998;187:1–8. DOI: 10.1016/S1072-7515(98)00092-4.
27. Azim H. A. Jr, Eliassen A. H., Couch F. J. et al. Tumor biology and prognosis of HER2-negative breast cancer in women diagnosed at age 40 years or younger: a population-based study. *J Clin Oncol.* 2015;33(34):4048–4054. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.5725.
28. Canello G., Maisonneuve P., Rotmensz N. et al. Prognosis and adjuvant treatment effects in selected breast cancer subtypes of very young women (<35 years) with operable breast cancer. *Ann Oncol.* 2010;21(10):1974–1981. DOI: 10.1093/annonc/mdq217.
29. Schmidt M. K. et al. Age- and Tumor Subtype-Specific Breast Cancer Risk Estimates for CHEK2*1100delC Carriers. *J Clin Oncol.* 2016;34(23):2750–2760. DOI: 10.1200/JCO.2016.66.5844.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Меметов Хусан Усмон угли, аспирант отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, 115478 Россия, Москва, Каширское ш., д. 24, e-mail: xusan_memetov77@mail.ru

Memetov Khusan U., Graduate Student, Department of Breast Tumors, Federal State Budgetary Institution «N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Russia, Moscow, Kashirskoye sh., 24, e-mail: xusan_memetov77@mail.ru

Пароконная Анастасия Анатольевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, 115478 Россия, Москва, Каширское ш., д. 24, e-mail: anapar1@yandex.ru

Parokonnaya Anastasia A., M. D., Ph.D. in Medical Sciences, Federal State Budgetary Institution «Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Russia, Moscow, Kashirskoye sh., 24, e-mail: anapar1@yandex.ru

Макаров Евгений Сергеевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, 115478 Россия, Москва, Каширское ш., д. 24, e-mail: evgenimakarov@yandex.ru

Makarov Evgeny S., Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Breast Tumors, Federal State Budgetary Institution «N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Russia, Moscow, Kashirskoye sh., 24, e-mail: evgenimakarov@yandex.ru

Сураваткин Виталий Анатольевич, врач-онколог ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава России, 450054 Россия, г. Уфа, Проспект Октября, д. 73/1, e-mail: pulss89@gmail.com

Suravatkin Vitaly A., Oncologist, State Autonomous Healthcare Institution «Republican Clinical Oncology Dispensary» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 450054, Russia, Ufa, Oktyabrya Prospect 73/1, e-mail: pulss89@gmail.com

Измайлов Адел Альбертович, доктор медицинских наук, главный врач ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава России, 450054 Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, Проспект Октября, д. 73/1, e-mail: Izmailov75@mail.ru

Izmailov Adel A., M. D., Ph.D. in Medical Sciences, Chief Physician, State Autonomous Healthcare Institution «Republican Clinical Oncology Dispensary» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 450054, Russia, Ufa, Oktyabrya Prospect 73/1, e-mail: Izmailov75@mail.ru

Кузьменко Мария Яковлевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением онкогинекологии ГАУЗ ТО «МКМЦ „Медицинский город“», доцент кафедры онкологии, радиологии и радиотерапии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России», 625023 Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54, e-mail: maria.72.tmn@mail.ru

Kuzmenko Maria Y., Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Oncogynecology, State Autonomous Healthcare Institution of Tyumen Oblast «Multidisciplinary Clinical Medical Center „Medical City“», Associate Professor, Department of Oncology, Radiology and Radiotherapy, Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 625023 Russia, Tyumen, Odesskaya st., 54, e-mail: maria.72.tmn@mail.ru

Павлова Валерия Игоревна, кандидат медицинских наук, доцент, директор, главный врач ГАУЗ ТО «МКМЦ “Медицинский город”», заведующая кафедрой онкологии, радиологии и радиотерапии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России», 625023 Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54, e-mail: pavlova.valeria@mail.ru

Pavlova Valeria I., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Director-Chief Physician, State Autonomous Healthcare Institution of Tyumen Oblast «Multidisciplinary Clinical Medical Center „Medical City“», Head of the Department of Oncology, Radiology and Radiotherapy, Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 625023, Russia, Tyumen, Odesskaya st., 54, e-mail: pavlova.valeria@mail.ru

Зуков Руслан Александрович, доктор медицинских наук, профессор, главный врач КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А. И. Крыжановского» Минздрава России; 660004 Россия, г. Красноярск, ул. 1-я Смоленская, д. 16, e-mail: zukov_rus@mail.ru

Zukov Ruslan A., M. D., Ph.D. in Medical Sciences, Professor, Chief Physician, State Budgetary Healthcare Institution «A. I. Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 660004, Russia, Krasnoyarsk, 1st Smolenskaya st., 16, e-mail: zukov_rus@mail.ru

Фёдоров Николай Михайлович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии, радиологии и радиотерапии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России; 625023 Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54.

Fedorov Nikolai M., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Oncology, Radiology and Radiotherapy, Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 625023, Russia, Tyumen, Odesskaya st., 54.

Петровский Александр Валерьевич, заместитель директора по научной и образовательной деятельности, заведующий отделом онкомамологии, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, 115478 Россия, Москва, Каширское ш., д. 24, e-mail: alexpetrovsky@hotmail.com

Petrovsky Alexander V., Deputy Director for Research and Education, Head of the Department of Oncological Mammology, M. D., Ph.D. in Medical Sciences, Professor, Department of Oncology, Faculty of Medicine, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Russia, Moscow, Kashirskoye sh., 24, e-mail: alexpetrovsky@hotmail.com