

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-038>

Клинико-морфологические параметры и оценка прогноза заболевания у больных раком молочной железы в возрасте до 40 лет

В. А. Комиссарова^{1,2}, И. П. Сафонцев^{1,2}, Р. А. Зуков^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1;

² КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А. И. Крыжановского»; Россия, 660133 Красноярск, ул. 1-я Смоленская, 16;

Контакты: Валерия Алексеевна Комиссарова lera21734tkd@gmail.com

Введение: За период с 2013 по 2023 гг. в Красноярском крае наблюдается тенденция к росту числа впервые выявленных случаев рака молочной железы (РМЖ) среди женского населения в возрасте до 40 лет, не входящих в скрининговую программу, направленную на раннее выявление злокачественного новообразования данной локализации. Прирост числа впервые выявленных случаев составил 63,9% (с 83 случаев в 2013 до 136 случаев в 2023 г.).

Цель исследования: Анализ клинико-морфологических параметров и оценка прогноза заболевания у молодых женщин в возрасте до 40 лет, больных РМЖ на территории Красноярского края.

Материалы и методы: Представлен ретроспективный анализ данных, полученных из Популяционного ракового регистра, Онкорегистра ТФОМС и МИС qMS, характеризующих больных РМЖ в возрасте до 40 лет в Красноярском крае за 2013–2023 гг. Статистический анализ проводился с использованием программных продуктов Microsoft Excel, Statistica 12 и StatTech 4.0.6. Анализ выживаемости проводился с использованием кривых Каплана-Мейера, для оценки различий в выживаемости использовался лог-ранговый тест. Исходами, представляющими интерес, были бессобытийная выживаемость (БСВ) и общая выживаемость (ОВ). БСВ определялась как период времени от диагноза до рецидива заболевания, прогрессирования заболевания или смерти. ОВ определялась как период времени от постановки диагноза до момента окончательного анализа (31.03.2024) или смерти. Уровень значимости критерия считался статистически значимым при $p < 0,05$.

Результаты: На территории края среди молодых женщин в возрасте до 40 лет преобладают случаи выявления РМЖ на ранних стадиях (73,0%), по морфологическому типу преобладают инвазивные карциномы (89,6%), по молекулярно-биологическому подтипу — HR(+) Her2(-) (50,6%). Пятилетняя выживаемость за исследуемый период увеличилась на 48,1%, годовичная летальность снизилась на 81,7%. ОВ и БСВ для пациентов с поздними стадиями РМЖ статистически значимо меньше по сравнению с ранними стадиями. Корреляции между ОВ и БСВ в зависимости от подтипа опухоли не наблюдается. Более низкие показатели ОВ у пациентов с HR(-) Her2(-) в сравнении с другими подтипами. Более низкие показатели БСВ у пациентов с HR(+) Her2(-), чем у пациенток с остальными молекулярно-биологическими подтипами.

Выводы: Результаты проведенного анализа показали, что рак молочной железы у молодых женщин более чем в четверти случаев (27,0%) встречается на поздних стадиях, большой процент агрессивного молекулярно-биологического подтипа HR(-) Her2(-) — 14,2%. Влияние этих факторов на ОВ и БСВ говорит о необходимости наблюдения за молодыми женщинами, не входящими в скрининговую программу по раннему выявлению РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, женщины молодого возраста, качество жизни, онкоэпидемиология, ОВ, БСВ.

Для цитирования: Комиссарова В.А., Сафонцев И.П., Зуков Р.А. Клинико-морфологические параметры и оценка прогноза заболевания у больных раком молочной железы в возрасте до 40 лет. Злокачественные опухоли 2025;15(1):17–26. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-038>

Clinical and morphological parameters and assessment of disease prognosis in patients with breast cancer under 40 years of age

V. A. Komissarova^{1,2}, I. P. Safontsev^{1,2}, R. A. Zukov^{1,2}

¹ V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk 660022, Russia;

² A. I. Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncological Dispensary; 16 1st Smolenskaya St., Krasnoyarsk 660133, Russia

Contacts: Valeriya Alekseevna Komissarova lera21734tkd@gmail.com

Background: Over 10 years from 2013 to 2023, the number of new cases of breast cancer (BC) among women under the age of 40 increased in the Krasnoyarsk region. The increase in new cases was 63.9% (from 83 cases in 2013 to 136 cases in 2023).

Aim: The analysis of clinical and morphological parameters and assessment of the prognosis of the disease in young women under 40 years old with breast cancer in the Krasnoyarsk region.

Materials and methods: We performed a retrospective analysis of data from the Population Cancer Registry, the TFOMS Oncology Registry and MIS qMS on breast cancer patients under 40 years diagnosed in the Krasnoyarsk region for the period of 2013–2023. Statistical analysis was carried out using Microsoft Excel, Statistica 12 and StatTech 4.0.6 software products. Survival analysis was performed using Kaplan-Meier curves, and the log-rank test was used to evaluate differences in survival. Outcomes of interest were event-free survival (EFS) and overall survival (OS). EFS was defined as the time period from diagnosis to disease relapse, disease progression, or death, whichever occurred first. OS was defined as the time period from diagnosis until final analysis (3/31/2024) or death, whichever occurred first. The significance level of the test was considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results: In the region, women with breast cancer were detected in the early stages predominately (73.0%), mostly invasive carcinomas by morphological type (89.6%) and HR(+) Her2(-) molecular genetic subtype (50.6)%. Five-year survival rate during the study period increased by 48.1%, one-year mortality decreased by 81.7%. OS and EFS for patients with advanced breast cancer are statistically significantly lower. There was no correlation between OS and EFS by tumor subtype. Lower OS rates in patients with HR(-) Her2(-). Lower EFS rates in patients with HR(+) Her2(-).

Conclusions: The results of the analysis to identify the clinical features of the course and assess the prognosis of the disease in patients with breast cancer under the age of 40 years indicate the need to revise the age for starting screening studies aimed at detecting breast cancer in the early stages.

Key words: breast cancer, young women, quality of life, cancer epidemiology, OS, EFS

For citation: Komissarova V.A., Safontsev I.P., Zukov R.A. Clinical and morphological parameters and assessment of disease prognosis in patients with breast cancer under 40 years of age. *Zlokachestvennye opuholi = Malignant Tumors* 2025;15(1):17–26 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-038>

ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенным видом рака среди женского населения в возрасте до 40 лет, которые не входят в программу скрининга по раннему выявлению заболевания. Согласно рекомендациям Европейской школы онкологии и Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), молодыми женщинами считаются женщины в возрасте до 40 лет на момент постановки диагноза рак молочной железы [1]. Эпидемиологические исследования указывают на медленное, но устойчивое снижение среднего возраста, в котором выявляется заболевание, что свидетельствует о роли изменяющихся факторов окружающей среды [2].

По данным международного агентства по исследованию рака (МАИР) в 2022 году было выявлено 246 тыс. (26,2%) новых случаев РМЖ у молодых женщин в возрасте до 40 лет [3]. В Российской Федерации (РФ) данная патология также занимает первое место: в 2022 году было выявлено 6191 новых случаев РМЖ, что составляет 25,3% в структуре всех локализаций. Второе место в данной возрастной группе занимает рак шейки матки — 5253 новых случаев (21,5%), на третьем месте рак щитовидной железы — 2783 впервые выявленные случаи (11,4%). Фактически каждая четвертая опухоль, выявляемая у женщин молодого возраста, является опухолью молочной железы.

В Красноярском крае в 2022 году зарегистрировано 1649 случаев заболевания РМЖ (10 у мужчин

и 1639 у женщин), его доля в общей структуре заболеваемости составила 11,9% всех случаев ЗНО. Среди женского населения РМЖ занимает первое место — 23,3%. Максимальное число заболевших приходится на возрастной период 60–74 лет — 46,9%. При этом стоит отметить прирост за последние 10 лет числа впервые выявленных случаев среди молодых женщин в возрасте до 40 лет, которые не входят в скрининговую программу на 63,9% (с 83 случаев в 2013 году до 136 случаев в 2023) [4].

По количеству летальных исходов РМЖ занимает второе место — 776 (16,7%) случаев в 2022 году, уступая только раку шейки матки — 1150 летальных исходов (24,9%). В возрастном периоде 30–34 лет за тот же год было зарегистрировано 212 летальных случаев, в возрастном периоде 35–39 лет — 524 случая [3].

Злокачественные новообразования молочной железы, обнаруженные у молодых женщин, остаются серьезной проблемой для самих пациенток, их семей, медицинского персонала и государства. Ущерб, причиненный раком молочной железы, является весьма значительным. Это не только затраты на лечение, но и потери в экономике, связанные с инвалидностью, снижением производительности труда и преждевременной смертностью.

Цель исследования — анализ клинико-морфологических параметров и оценка прогноза заболевания у молодых женщин в возрасте до 40 лет, больных РМЖ на территории Красноярского края.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективно проанализированы данные, полученные из Популяционного ракового регистра, Онкорегистра ТФОМС и МИС qMS, характеризующие пациенток в возрастном периоде до 40 лет, больных раком молочной железы (РМЖ) в Красноярском крае за 2013–2023 гг. Клинические данные получены о 1288 пациентах, 79 из них были исключены из исследования по причине неподтвержденного диагноза ЗНО по данным иммуногистохимического исследования. Данные об этих пациентах переданы в раковый регистр и Онкорегистр ТФОМС для снятия пациентов с диспансерного наблюдения.

Эпидемиологические и клинические данные, собранные их различных источников, перечисленных выше, включали: возраст на момент постановки диагноза, гистологические и иммуногистохимические (ИГХ) подтипы опухоли и стадию заболевания. Критерии оценки эффективности лечения: показатели бессобытийной выживаемости, общей выживаемости, а также локализация отдаленных метастазов.

Статистический анализ проводился с использованием программных продуктов Microsoft Excel, Statistica 12 и StatTech 4.0.6. Анализ выживаемости проводился с использованием кривых Каплана-Мейера, для оценки различий в выживаемости использовался лог-ранговый тест. Исходами, представляющими интерес, были бессобытийная выживаемость (БСВ) и общая выживаемость (ОВ). БСВ определялась как период времени от постановки диагноза до рецидива заболевания, прогрессирования или смерти, в зависимости от того, что наступило раньше. ОВ определялась как период времени от постановки диагноза до момента летального исхода. Если летальный исход не наступал, то на момент окончания анализа (31.03.2024) наблюдение за пациентом считалось цензурированным. Уровень значимости критерия считался статистически значимым при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

За десятилетний период с 2013 по 2023 гг. в Красноярском крае наблюдается тенденция к росту числа впервые выявленных случаев рака молочной железы среди женского населения всех возрастных групп (рис. 1).

Для женщин в возрасте до 40 лет так же просматривается тенденция к росту числа впервые выявленных случаев рака молочной железы. За 10-летний период прирост числа впервые выявленных случаев составил 63,9%. Динамика отображена на рисунке 2: с 83 случаев в 2013 до 136 новых случаев РМЖ в 2023 году.

Чаще всего впервые выявленные случаи рака молочной железы встречаются в возрастных группах 55–59, 60–64 и 65–69 лет. Суммарно на эти три возрастные группы за 10 лет пришлось 43,8% от всех впервые выявленных случаев злокачественного новообразования молочной железы. На возрастной период до 40 лет при-

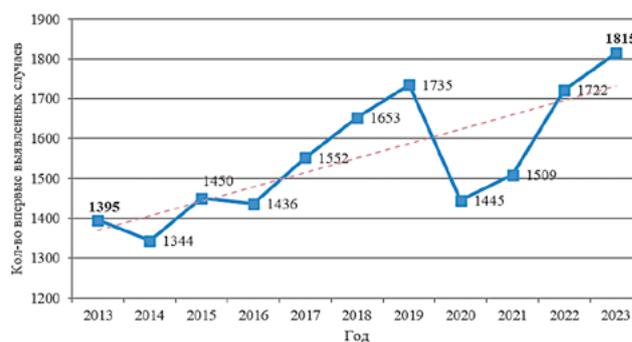


Рисунок 1. Впервые выявленные случаи РМЖ в 2013–2023 гг. в Красноярском крае

Figure 1. New cases of breast cancer in 2013–2023 in Krasnoyarsk region

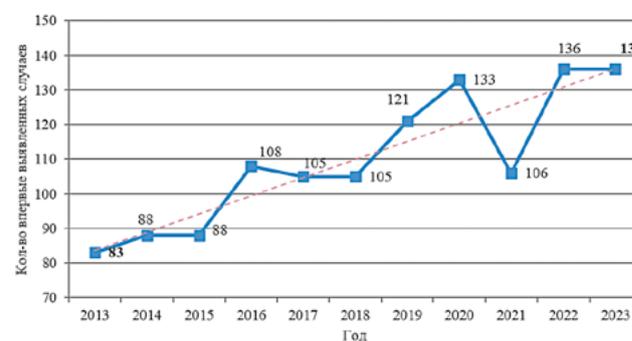


Рисунок 2. Впервые выявленные случаи РМЖ в 2013–2023 гг. в Красноярском крае для возрастной группы до 40 лет

Figure 2. New cases of breast cancer in women under 40 years of age in 2013–2023 in the Krasnoyarsk region



Рисунок 3. Впервые выявленные случаи РМЖ по возрастным группам в 2013–2023 гг.

Figure 3. New cases of breast cancer by age group in 2013–2023

ходится 7,1% случаев. Вариабельность по возрастных показателей за изучаемый период большая. Допускается, что чем больше вариабельность распространения опухоли, тем более значимо влияние факторов риска окружающей среды в развитии рака, чем меньше вариабельность, тем более весом вклад эндогенных факторов [5]. Распределение впервые выявленных случаев для

Таблица 1. Основные характеристики пациентов возрастной группы до 40 лет

Table 1. Main characteristics of patients under 40 years of age

Критерий	n	%
Сторона поражения:		
Слева	597	49,4%
Справа	573	47,4%
Двустороннее	39	3,2%
Стадия заболевания:		
in situ	44	3,6%
I	246	20,4%
II	599	49,5%
III	258	21,3%
IV	62	5,2%
T (размер первичной опухоли):		
0	44	3,6%
1	366	30,3%
2	571	47,2%
3	141	11,7%
4	83	6,9%
не установлено	4	0,3%
N (вовлечение регионарных л/у):		
0	591	48,9%
1	403	33,3%
2	109	9,1%
3	102	8,4%
не установлено	4	0,3%
M (отдаленные метастазы):		
0	1148	94,9%
1	61	5,1%
Локализация отдаленных МТС:		
кожа	1	1,6%
кости	16	26,3%
отдаленные л/у	2	3,2%
печень	12	19,8%
яичники	2	3,2%
множественные	28	45,9%

всех возрастных групп за 10-летний период представлено на рисунке 3.

Далее представлено подробное описание пациентов возрастного периода до 40 лет от общих характеристик до оценки прогноза заболевания.

Общее количество пациентов, включенных в ретроспективное исследование, составило 1209 пациентов. Медиана возраста (Me) составила 37 лет, межквартильный размах (Q1-Q3) — 34–39 лет. В таблице 1 представлены описательные данные для пациенток выбранной возрастной группы.

По соотношению выявления РМЖ на ранних стадиях к запущенным в возрастных группах, где РМЖ чаще выявляется (указаны на рис. 3), к выбранному возрастному периоду представлено в таблице 2. По результатам сравнения приведенных данных установлено, что процент впервые выявленных случаев РМЖ на поздних стадиях у женщин до 40 лет не имеет существенных различий с возрастными группами, где РМЖ обнаруживается чаще. Данная возрастная группа не входит в программу скрининга рака молочной железы, что снижает вероятность благоприят-

Критерий	n	%
Топография:		
C50.0	10	0,8%
C50.1	84	6,9%
C50.2	104	8,7%
C50.3	45	3,7%
C50.4	327	27,1%
C50.5	75	6,2%
C50.8	166	13,7%
C50.9	353	29,3%
D05.0	2	0,2%
D05.1	32	2,6%
D05.9	10	0,8%
Наличие молекулярно-генетических нарушений:		
BRCA 1,2	62	5,1%
PIK3CA	17	1,4%
Тип мутации BRCA 1,2:		(из популяции с + мутацией)
Делеция 185delAG	1	1,6%
Делеция 2080delA	4	6,5%
Делеция 3819delGTAAA	1	1,6%
Делеция 4153delA	3	4,8%
Замена 300 T > G (Cys61Gly)	4	6,5%
Инсерция 5382insC	26	41,9%
Тип мутации неизвестен	23	37,1%
Тип мутации PIK3CA:		(из популяции с + мутацией)
C420R	1	5,9%
E542K	1	5,9%
E545X	4	23,5%
H1047X	5	29,4%
N345K	1	5,9%
Q546X	1	5,9%
тип мутации неизвестен	4	23,5%
Молекулярно-биологический подтип опухоли:		
HR(-) Her2(-)	165	14,2%
HR(-) Her2(+)	71	6,1%
HR(+), Her2(-)	590	50,6%
HR(+), Her2(+)	154	13,2%
нет данных	186	16,0%

Таблица 2. Соотношение выявления РМЖ на разных стадиях

Table 2. Correlation of detection of breast cancer at different stages

Характеристика	Возрастная группа			
	до 40	55–59	60–64	65–69
Впервые выявленные случаи РМЖ	1209	2193	2706	2541
Ранние стадии (in situ, I, II)	889	1596	1990	1935
Поздние стадии (III, IV)	320	597	716	606
Распределение по стадиям ранние/поздние от общего числа, %	73/27	73/27	74/26	74/26

ного исхода заболевания и приводит к увеличению риска рецидива и уменьшению общей выживаемости у данных пациенток.

Качество и надежность данных о пациентах с онкологическими заболеваниями отображает удельный вес



Рисунок 4. Процентное соотношение морфологических типов РМЖ для женщин до 40 лет

Figure 4. Percentage of morphological types of breast cancer for women under 40 years of age

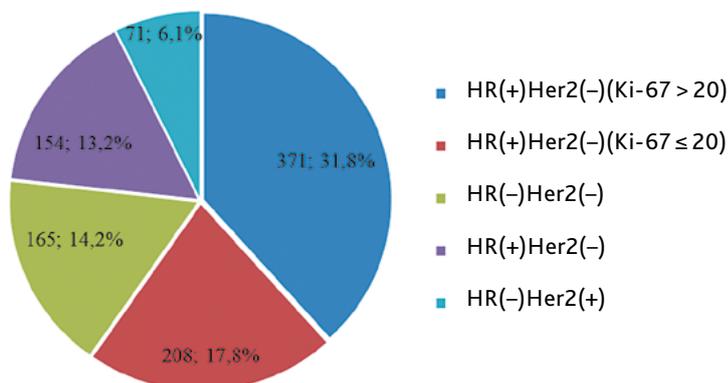


Рисунок 5. Процентное соотношение морфологических подтипов РМЖ у пациенток до 40 лет

Figure 5. Percentage ratio of morphological subtypes of breast cancer for patients under 40 years of age

морфологического подтверждения диагнозов в структуре методов верификации ЗНО. С 2013 по 2023 гг. доля данного метода подтверждения среди женщин возрастной группы до 40 лет возросла с 95,7% в 2013 до 99,7% в 2023 году. С учетом последних изменений в гистологической классификации рака молочной железы (ВОЗ, 2019) к специфическому гистологическому типу отнесены 14 пациенток, 1195 пациенток отнесены к неспецифическому типу (NST), в том числе 6 пациенток с медуллярным паттерном, который прежде был отнесен к отдельной рубрике — медуллярные типы рака.

На рисунке 4 представлены морфологические типы опухоли РМЖ по международной гистологической классификации в исследуемой возрастной группе.

Обычно рак молочной железы у молодых женщин имеет более агрессивное течение, менее благоприятный прогноз и худшие показатели выживаемости по сравнению с пациентками старшего возраста [6]. Третьи негативный РМЖ и Her2 + также чаще встречаются у молодых пациенток

по сравнению с общей популяцией [6]. Характеристика пациенток Красноярского края в возрастной группе до 40 лет по подтипам опухоли отображена на рис. 5. На долю рецептор-позитивного и HER2-негативного подтипа опухоли (HR(+) Her2(-)) приходится 50,6%. На трижды негативный подтип РМЖ, характеризующийся высокоинвазивным характером и слабым ответом на терапию, приходится 14,2% от всех случаев выявления злокачественного новообразования молочной железы у молодых женщин.

Для выбранной возрастной группы рассчитаны два основных показателя федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями», входящего в национальный проект «Здравоохранение», методики расчета которых утверждены приказом министерства здравоохранения Российской Федерации № 276 от 31.03.2021 [8]. Показатель «удельный вес больных, состоящих на учете 5 лет и более» имеет тенденцию к росту, за период с 2013 по 2019 гг. показатель увеличился на 48,7% (рис. 6). Показатель одногодичной летальности рассчитан на проме-

жуток с 2014 по 2022, так как в знаменателе для расчета показателя используется количество пациентов с впервые установленным диагнозом РМЖ, взятых под диспансерное наблюдение в предыдущем году. В целом показатель имеет тенденцию к снижению, но наблюдается скачкообразная динамика (рис. 7). С 2013 по 2021 гг. показатель снизился на 81,7%

За период с 2013 по 2023 год неблагоприятный исход (прогрессирование, рецидив, смерть) наступил у 307 пациенток из 980, у которых известны и стадия заболевания, и подтип опухоли (31,3%). Для данной группы проведена оценка времени жизни до наступления неблагоприятного исхода — бессобытийная выживаемость (БСВ) — с момента постановки диагноза в зависимости от стадии заболевания (рис. 8). Анализ показал, что медиана бессобытийной выживаемости в группе пациентов с ранними стадиями не была достигнута, медиана срока дожития в группе пациентов с поздними стадиями составила 25,0 месяцев от момента постановки диагноза РМЖ (95% ДИ: 21,0–30,0). Различия БСВ, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, были статистически значимы ($p < 0,001$).

Риск наступления неблагоприятного исхода (HR) на поздних стадиях в 5,2 раз выше, чем на ранних стадиях.

Для оценки времени наступления неблагоприятного исхода в зависимости от подтипа опухоли пациенты были разделены на 5 групп, представленных ранее на рисунке 6. Медиана БСВ была достигнута для пациентов со следующими подтипами опухоли: HR(-) Her2(+) — 53,0 месяца (95% ДИ: 29,0–114,0), HR(+) Her2(-) ($ki-67 > 20$) — 96,0 месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 73,0 — ∞). Различия в БСВ, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, были статистически значимы ($p < 0,001$). Оценка отношения рисков наступления неблагоприятного исхода в зависимости от подтипа опухоли с использованием метода регрессии Кокса дала следующий результат: риск наступления неблагоприятного исхода (HR) уменьшается при HR(+) Her2(-) ($ki-67 \leq 20$) в 2 раза в сравнении с другими подтипами. Визуализацию данных значений можно наблюдать на рисунке 9.

За период с 2013 по 2023 год летальный исход наступил у 170 пациенток из 980, у которых известны и стадия заболевания, и подтип опухоли (17,3%). Для оценки времени наступления летального исхода в зависимости от стадии опухолевого процесса все больные были разделены на две группы: пациенты на ранних (in situ, I, II) и поздних (III, IV) стадиях. Результаты сравнительного анализа отображены на рисунке 10. Анализ показал, что медиана срока дожития в группе пациентов с ранними стадиями не была достигнута, медиана срока дожития в группе пациентов с поздними стадиями составила 59,0 месяцев от момента выявления диагноза РМЖ (95% ДИ: 47,0–87,0). Различия общей выживаемости, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, были статистически значимы ($p < 0,001$). Оценка отношения рисков наступления летального исхода в зависимости от стадии заболевания с использованием метода регрессии Кокса дала следующий результат — риск

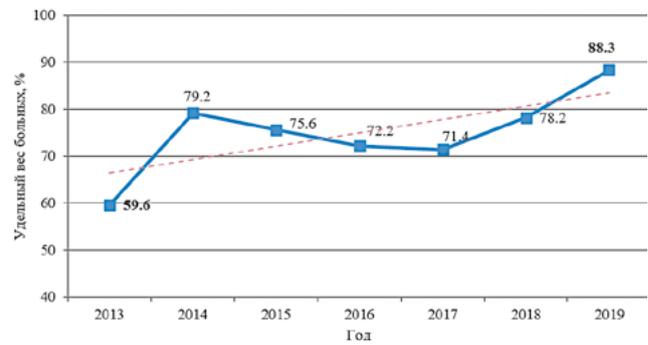


Рисунок 6. Пятилетняя выживаемость пациенток возрастной группы до 40 лет

Figure 6. Five-year survival rate of patients under 40 years of age



Рисунок 7. Одногодичная летальность пациенток возрастной группы до 40 лет

Figure 7. One-year mortality in patients under 40 years of age

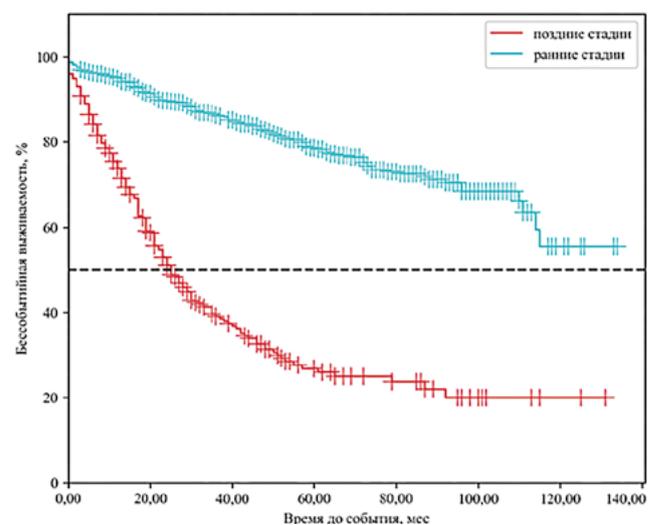


Рисунок 8. Бессобытийная выживаемость пациенток с РМЖ в зависимости от стадии заболевания

Figure 8. Event-free survival of patients with breast cancer depending on the stage of the disease

наступления летального исхода (HR) на поздних стадиях в 7,3 раз выше, чем на ранних стадиях.

Для оценки времени наступления летального исхода в зависимости от подтипа опухоли пациенты были разделены на 5 групп, представленных ранее на рисунке 6. Анализ показал, что медиана срока дожития не была достигнута ни в одной группе, поэтому сравнение произведено по 75 перцентилю. Для HR(-) Her2(-) — 44,0 месяца (95% ДИ: 34,0 — ∞), для HR(-) Her2(+) — 73,0 месяца (95% ДИ:

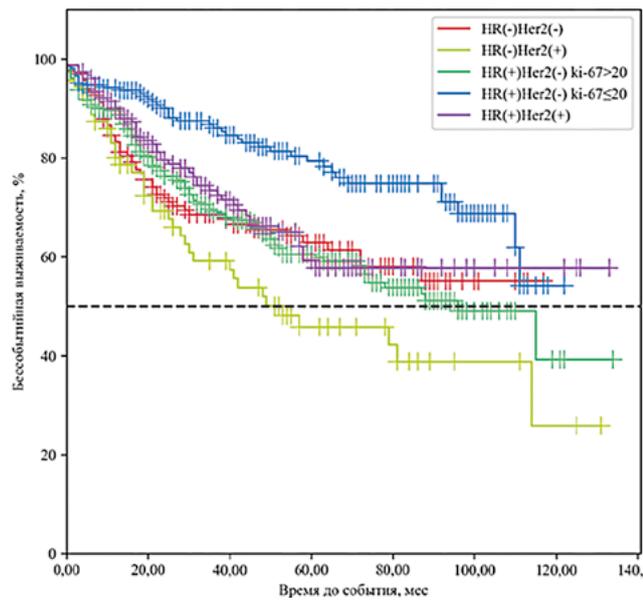


Рисунок 9. Бессобытийная выживаемость пациентов с РМЖ в зависимости от подтипов опухоли

Figure 9. Event-free survival of patients with breast cancer depending on tumor subtypes

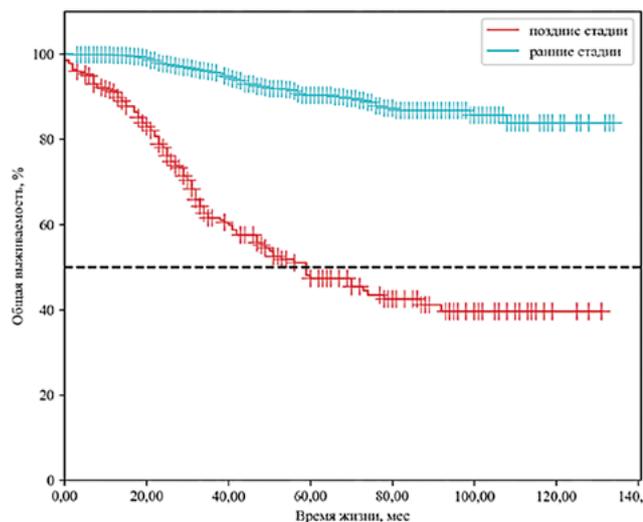


Рисунок 10. Общая выживаемость пациентов с РМЖ в зависимости от стадии заболевания

Figure 10. Overall survival of patients with breast cancer depending on the stage of the disease

32,0 — ∞), для HR(+) Her2(-) (ki-67 > 20) — 58,0 месяцев (95% ДИ: 47,0–87,0), для HR(+) Her2(-) (ki-67 ≤ 20) — 75,0 месяцев (95% ДИ: 54,0–92,0) — не был достигнут, для HR(+) Her2(+) — 78,0 месяцев (95% ДИ: 54,0 — ∞). Визуализацию данных значений можно наблюдать на рисунке 11. Различия общей выживаемости, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, были статистически значимы ($p < 0,001$). Оценка отношения рисков наступления летального исхода в зависимости от подтипа опухоли

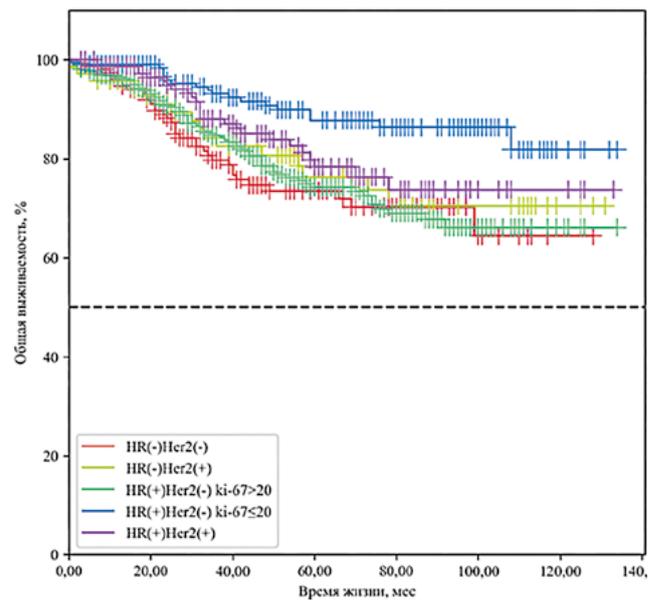


Рисунок 11. Общая выживаемость пациентов с РМЖ в зависимости от подтипов опухоли

Figure 11. Overall survival of patients with breast cancer depending on tumor subtypes

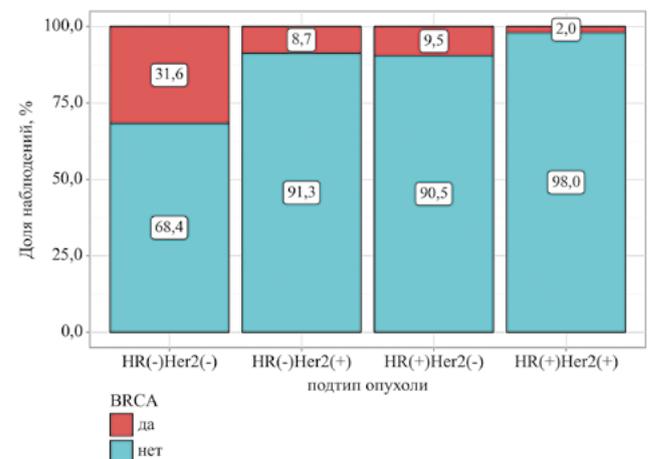


Рисунок 12. Распределение мутации BRCA у молодых пациенток

Figure 12. BRCA mutation in young patients

с использованием метода регрессии Кокса дала следующий результат: риск наступления летального исхода (HR) снижался при HR(+) Her2(-) ($ki-67 \leq 20$) в 2,8 раза в сравнении с другими подтипами.

Стоит отметить, что ОВ и БСВ для пациентов с РМЖ, обнаруженным на поздних стадиях, статистически значимо меньше для пациентов с РМЖ, обнаруженным на ранних стадиях. Корреляция между ОВ и БСВ в зависимости от подтипа опухоли не наблюдается. Более высокие показатели ОВ у пациентов с HR(+) Her2(-) при $ki-67 \leq 20$.

Для 446 (36,7%) пациенток из выбранной возрастной группы были известны данные об исследовании, проведенном методом ПЦР (полимеразная цепная реакция), на наличие мутации *BRCA1/2*. Для 62 пациенток (13,9%) результат оказался положительным. Из этих женщин чаще встречается мутация при двух молекулярно-биологических подтипов: 31 случай с HR(-) Her2(-) и 24 случая с HR(+) Her2(-). Анализ выживаемости пациентов в зависимости от наличия или отсутствия в анамнезе мутации в гене *BRCA* не дал статистически значимого результата ($p > 0,05$), графическое изображение частоты распространения мутации в зависимости от подтипа опухоли представлено на рисунке 12.

Для 54 пациенток было проведено исследование на наличие мутации *PIK3CA*. Распределение по стадиям было следующее: I — 3 пациентки (5,7%), II — 23 пациентки (42,7%), III — 18 пациенток (33,3%), IV — 10 пациенток (18,6%). Распределение по молекулярно-биологическим подтипам у пациенток, прошедших исследование на мутацию *PIK3CA*, следующее: HR(-) Her2(-) — 3 женщины (5,7%), HR(-) Her2(+) — 3 женщины (5,7%), HR(+) Her2(-) — 48 женщин (88,6%). У 17 (31,5%) результат оказался положительный, у всех при положительной мутации *PIK3CA* наблюдается отрицательный результат *BRCA1/2*. Анализ выживаемости в зависимости от наличия или отсутствия мутации *PIK3CA* не продемонстрировал статистически значимых результатов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Рак молочной железы у молодых женщин настолько актуален, что подтверждается проведением периодических международных конференций, организованных Европейской школой онкологии (ESO) и Европейским обществом медицинской онкологии (ESMO) [9,10].

Исследование, проведенное на ретроспективных данных, предназначено для получения представления о клинических особенностях течения и оценки прогноза заболевания РМЖ и направлено на планирование дальнейших этапов исследования — определение факторов риска возникновения рака молочной железы среди женщин, которые не включены в программу по скринингу, направленному на раннее выявление патологий молочной железы.

Рак молочной железы у женщин до 40 лет ассоциирован с неблагоприятными патологическими факторами, вклю-

чая опухоли высокой степени злокачественности, негативность гормональных рецепторов и гиперэкспрессию Her2. Это влияет на частоту местных рецидивов и общую выживаемость.

Несмотря на эти особенности, возраст является признанным независимым прогностическим фактором риска, но его относительная важность среди молекулярных подтипов рака молочной железы имеет большое значение [11,12]. Согласно данным Европейского института онкологии, рак молочной железы, возникающий у более молодых пациенток, характеризуется более агрессивным фенотипом, имеет более высокий процент рецептор-отрицательных подтипов, а также немаловажный фактор — у молодых женщин рак молочной железы выявляется на поздних стадиях у каждой четвертой пациентки [13]. В Красноярском крае на трижды негативный подтип РМЖ приходится 14,1% всех случаев выявления РМЖ у молодых женщин. Доля впервые выявленных случаев РМЖ на III–IV стадиях составляет 27%. Это влечет за собой более агрессивные методы лечения и необходимость более тщательного мониторинга и дальнейшего диспансерного наблюдения.

В исследовании Дженифера Гнерлиха на тему смертности от рака молочной железы у женщин моложе 40 лет представлены данные о вероятности наступления летального исхода у пациенток данной возрастной группы на 39,0% выше, чем у пациенток в возрасте 40 лет и старше. Большой процент объясняется неблагоприятными прогностическими особенностями и более поздней стадией при верификации диагноза [14]. Среди пациенток с РМЖ в Красноярском крае также найдены статистически значимые различия времени до наступления летального исхода с ранними и поздними стадиями рака молочной железы.

Результаты, опубликованные Американским институтом рака по данным регистров SEER [15–17] в рамках программы «Наблюдение, эпидемиология и конечные результаты», о пятилетней выживаемости женщин с диагнозом рак молочной железы в различных возрастных группах, сопоставимы с данными о пятилетней выживаемости пациенток на территории края. По данным SEER, пятилетняя выживаемость пациенток возрастной группы 35–39 лет составляет 80%, в Красноярском крае — 88,3%.

К настоящему времени приведено подробное описание нескольких мутаций в генах, ответственных за генетически детерминированный РМЖ. Наиболее известными являются мутации *BRCA1/2*. Дисфункция в данных генах приводит к хромосомной нестабильности и злокачественной трансформации клеток молочной железы. По патоморфологическим характеристикам *BRCA1*-ассоциированные опухоли чаще, чем спорадические, соответствуют трижды-негативному молекулярному подтипу [18]. Коллектив авторов, опубликовавших свою работу в журнале Springer Nature, показал, что пациенты с HR(-) Her2(-) в 17% случаев имеют мутацию в гене *BRCA*, в то время как пациенты с HR(+) Her2(-) только в 6% случаев являются носителями данной мутации [19]. В Красноярском крае среди

пациенток в возрасте до 40 лет при HR(-) Her2(-) подтипе мутация BRCA выявлена в 31,6% случаев, у женщин с HR(+) Her2(-) распространённость мутации составляет 9,5%. Положительная мутация PIK3CA выявляется у пациенток с РМЖ в зависимости от молекулярно-генетического подтипа в следующем соотношении: на долю HR(+) — 40–50%, Her2(+) — 20–30%, HR(-) Her2(-) — 6–12% [20]. Среди молодых женщин в Красноярском крае распределение получилось в следующее: HR(+) — 82,4%, Her2(+) — 0,0%, HR(-) Her2(-) — 11,7%.

Результаты исследования I.F. Eiriz с соавторами продемонстрировали важность и необходимость более ранней диагностики РМЖ для обеспечения лучшего ухода и лечения пациентов [21]. Авторы выделяют главную причину диагностики на более поздних стадиях — отсутствие скрининга в данной возрастной группе. Коллектив авторов Американского колледжа радиологов опубликовал исследование, в котором обсуждается выбор метода скрининга молодых женщин в зависимости от оценки риска развития рака молочной железы, основанной на факторах риска [22]. Специалисты из научно-исследовательского университета Торонто выделяют оценку факторов риска в качестве перспективного направления не только для поиска оптимального метода диагностики, но и для улучшения прогноза бессобытийной и общей выживаемости [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рак молочной железы у молодых женщин часто диагностируется на поздних стадиях, у таких пациенток хуже клинические исходы и осложнения лечения по сравнению с пациентами старшего возраста. РМЖ у молодых характеризуется плохой дифференцировкой опухоли, повышенной экспрессией ki-67 и большим количеством гормонорезистентных опухолей по сравнению с женщинами старше 50 лет [21]. Несмотря на все эти различия, РМЖ у молодых женщин остается малоизученным. В исследованиях, посвященных факторам риска, диагностике, прогнозированию и лечению имеются пробелы. На сегодняшний день выделено много факторов, способствующих развитию РМЖ. Однако для целенаправленного осуществления профилактических мер этого недостаточно. Сложность и многоаспектность этой по сути социальной проблемы требует глубокого раскрытия причин, которые способствуют росту заболеваемости. Результаты проведенного анализа по выявлению клинических особенностей течения и оценки прогноза заболевания у пациенток, больных раком молочной железы, в возрастной группе до 40 лет говорят о необходимости пересмотра возраста начала скрининговых исследований, направленных на обнаружение РМЖ на ранних стадиях.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kataoka A., Iwamoto T., Tokunaga E., et al. Young adult breast cancer patients have a poor prognosis independent of prognostic clinicopathological factors: a study from the Japanese Breast Cancer Registry. *Breast Cancer Res Treat* 2016;160(1):163–172. <https://doi.org/10.1007/s10549-016-3984-8>
2. Kumisbekova R.K., Shanazarov N.A., Bimbetov B.R., et al. Current view on the epidemiology of breast cancer: a literature review. *Oncology and Radiology of Kazakhstan* 2022;65(3):37–41. <https://doi.org/10.52532/2663-4864-2022-3-65-37-41>
3. CANCER TODAY. Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2022. International Agency for Research on Cancer: [site. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/home> (accessed: 27.04.2024)]
4. Состояние онкологической помощи населению Красноярского края в 2023 году. Зуков Р.А., Сафонцев И.П., Наумова Т.Н. и др. Красноярск: тип. КрасГМУ, 2024. – 233 с.
5. Gnerlich J.L., Deshpande A.D., Jeffe D.B., et al. Elevated breast cancer mortality in women younger than age 40 years compared with older women is attributed to poorer survival in early-stage disease. *J Am Coll Surg* 2009;208(3):341–347. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2008.12.001>
6. 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. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2020.100029>
7. Erić I., Erić A.P., Kristek J., et al. Breast cancer in young women: pathologic and immunohistochemical features. *Acta Clin Croat* 2018;57(3):497–502. <https://doi.org/10.20471/acc.2018.57.03.13>
8. Приложение №2: приказ Министерства здравоохранения РФ от 31.03.2021 № 276. Доступно по: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/400547974/> (дата обращения 15.04.20024)
9. Assi H.A., Houry K.E., Dbouk H., et al. Epidemiology and prognosis of breast cancer in young women. *J Thorac Dis* 2013;5 Suppl 1(Suppl 1):S2–8. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2013.05.24>
10. Luen S.J., Viale G., Nik-Zainal S., et al. Genomic characterisation of hormone receptor-positive breast cancer arising in very young women. *Ann Oncol* 2023;34(4):397–409. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.01.009>
11. Anastasiadi Z., Lianos G.D., Ignatiadou E., et al. Breast cancer in young women: an overview. *Updates Surg* 2017;69(3):313–317. <https://doi.org/10.1007/s13304-017-0424-1>
12. Liu Z., Sahli Z., Wang Y., et al. Young age at diagnosis is associated with worse prognosis in the Luminal A breast cancer subtype: a retrospective institutional cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2018;172(3):689–702. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4950-4>

13. Liu K.H., Zhang L., Chen J.X., et al. Should women with early breast cancer under 40 years of age have a routine 21-gene recurrence score testing: A SEER database study. *Breast* 2020;49:233–241. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2019.12.013>
14. Ruddy K.J., Vierkant R.A., Jahan N., et al. Reproductive risk factors associated with breast cancer in young women by molecular subtype. *Breast* 2022;66:272–277. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.11.004>
15. Maliko N., Bijker N., Bos M.E., et al. Patterns of care over 10 years in young breast cancer patients in the Netherlands, a nationwide population-based study. *Breast* 2022;66:285–292. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.11.002>
16. 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. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.007>
17. Reyna C., Lee M.C. Breast cancer in young women: special considerations in multidisciplinary care. *J Multidiscip Healthc* 2014;7:419–429. <https://doi.org/10.2147/JMDH.S49994>
18. Гиголаева Л.П. Роль статуса гена BRCA в выборе неoadьювантной терапии больных раком молочной железы. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Санкт-Петербург, 2019
19. Aleskandarany M., Caracappa D., Nolan C.C., et al. DNA damage response markers are differentially expressed in BRCA-mutated breast cancers. *Breast Cancer Res Treat* 2015;150(1):81–90. <https://doi.org/10.1007/s10549-015-3306-6>
20. Gampenrieder S.P., Rinnerthaler G., Greil R. SABCS 2016: systemic therapy for metastatic breast cancer. *Memo* 2017;10(2):86–89. <https://doi.org/10.1007/s12254-017-0326-4>
21. Colleoni M., Rotmensz N., Robertson C., et al. Very young women (< 35 years) with operable breast cancer: features of disease at presentation. *Ann Oncol* 2002;13(2):273–9. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdf039>
22. Ribnikar D., Ribeiro J.M., Pinto D., et al. Breast cancer under age 40: a different approach. *Curr Treat Options Oncol* 2015;16(4):16. <https://doi.org/10.1007/s11864-015-0334-8>
23. Zhu J.W., Charkhchi P., Adekunle S., Akbari M.R. What is known about breast cancer in young women? *Cancers* 2023;15(6):1917. <https://doi.org/10.3390/cancers15061917>

ВКЛАД АВТОРОВ

- В.А. Комиссарова:** сбор и обработка статистических данных, написание текста статьи;
- И.П. Сафонцев:** сбор и обработка материалов, редактирование текста статьи;
- Р.А. Зуков:** концепция и дизайн исследования, редактирование текста статьи.

ORCID АВТОРОВ

- Комиссарова Валерия Алексеевна:**
<https://orcid.org/0000-0002-5862-1761>
- Сафонцев Иван Петрович:**
<https://orcid.org/0000-0002-8177-6788>
- Зуков Руслан Александрович:**
<https://orcid.org/0000-0002-7210-3020>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Статья поступила в редакцию 21.01.2025,
прошла рецензирование 17.02.2025,
принята в печать 25.02.2025.

AUTHORS' CONTRIBUTION

- V. A. Komissarova:** collection and processing of statistical data, article writing;
- I. P. Safontsev:** collection and processing of materials, editing article text;
- R. A. Zukov:** concept and design of the study, editing article text

ORCID OF AUTHORS

- Komissarova Valeriya Alekseevna:**
<https://orcid.org/0000-0002-5862-1761>
- Safontsev Ivan Petrovich:**
<https://orcid.org/0000-0002-8177-6788>
- Zukov Ruslan Aleksandrovich:**
<https://orcid.org/0000-0002-7210-3020>

Conflict of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

Funding. The study was conducted as part of a clinical trial.