

РЕЦИДИВ HER2-ПОЗИТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПРЕМЕНОПАУЗАЛЬНЫХ И ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫХ ПАЦИЕНТОВ, ДОСТИГШИХ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЙ ПОЛНЫЙ ОТВЕТ НА НЕОАДЬЮВАНТНУЮ СИСТЕМНУЮ ТЕРАПИЮ

RECURRENCE OF HER2-POSITIVE BREAST CANCER IN PREMENOPAUSAL AND POSTMENOPAUSAL PATIENTS WHO HAVE ACHIEVED A PATHOLOGICALLY COMPLETE RESPONSE TO NEOADJUVANT SYSTEMIC THERAPY

**N. Bekkeldieva
V. Semiglazov
P. Krivorotko
K. Zernov**

Summary. Introduction The current standard of treatment for patients with HER2-positive breast cancer who experience a pathomorphological complete response (pCR) after neoadjuvant therapy is to continue targeted adjuvant therapy with any degree of pathomorphological regression of the tumor. However, there is an ongoing debate about how different long-term outcomes are depending on RCB, i.e. the degree of pathomorphological response of the tumor.

The aim of the study was to evaluate the effectiveness of dual targeted therapy in achieving a complete pathomorphological response in premenopausal and postmenopausal patients.

Materials and methods. The study included 124 patients with breast cancer (with clinical stage II) who received treatment at the Department of breast Tumors of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Oncology named after N. N. Petrov» of the Ministry of Health of the Russian Federation from 2020 to 2022, who were divided into 2 groups depending on the age category. The first group included premenopausal patients, and the second group included postmenopausal patients. All patients received neoadjuvant systemic therapy with dual targeted therapy. After completion of neoadjuvant systemic therapy, surgical intervention of various volumes was performed, followed by a histological examination to assess the degree of pathomorphological regression of the tumor.

Results: A complete pathomorphological tumor response (csc) was achieved in 58 (75.3 %) premenopausal patients, and in 36 (76.6 %) postmenopausal patients. Partial pathomorphological regression was achieved in 19 (24.7 %) premenopausal and 11 (23.4 %) postmenopausal patients with 3-year disease-free survival of 86.8 % (95 % CI 74.1–93.5) in premenopausal patients versus 90.5 % (95% CI 73.2–96.9) in the postmenopausal group ($p = 0.476$).

Conclusions. The use of neoadjuvant chemotherapy and anti-HER2 double targeted blockade in patients with HER2-positive breast cancer

Беккелдиева Нестан Беккелдиевна
аспирант, ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова»
bekkeldiyeva.n@bk.ru

Семиглазов Владимир Федорович
доктор медицинских наук, член-корреспондент
РАН, профессор, ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова»
vsemiglazov@mail.ru

Криворотко Петр Владимирович
доктор медицинских наук, профессор,
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр онкологии им. Н.Н. Петрова»
dr.krivorotko@mail.ru

Зернов Константин Юрьевич
кандидат медицинских наук,
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр онкологии им. Н.Н. Петрова»
konstantin_zernov@hotmail.com

Аннотация. Введение. Современный стандарт лечения пациентов с HER2-позитивным раком молочной железы, у которых наблюдается патоморфологический полный ответ (pCR) после неoadъювантной терапии, заключается в продолжении таргетной терапии в адъювантном режиме при любой степени патоморфологического регресса опухоли. Однако продолжается дискуссия, насколько различаются долгосрочные результаты в зависимости от RCB, т.е. степени патоморфологического ответа опухоли.

Цель исследования: оценить эффективность двойной таргетной терапии при достижении полного патоморфологического ответа у пременопаузальных и постменопаузальных пациентов.

Материалы и методы. В исследование включены 124 пациента с РМЖ (со II клинической стадией), получавших лечение на базе отделения опухолей молочной железы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, в период с 2020 по 2022 г., которые были распределены на 2 группы в зависимости от возрастной категории. В первую группу вошли пременопаузальные пациенты, во вторую группу — постменопаузальные. Все пациенты получали неoadъювантную системную терапию с двойной таргетной терапией. После завершения неoadъювантной системной терапии, выполнялось хирургическое вмешательство различного объема, с последующим гистологическим исследованием, с оценкой степени достижения патоморфологического регресса опухоли.

Результаты. Полный патоморфологический ответ опухоли (pCR) достигнут у 58 (75,3 %) пременопаузальных пациентов, у 36 (76,6 %) — постменопаузальных.

allowed achieving a complete pathomorphological response in the majority of premenopausal and postmenopausal patients, 75.3 % and 76.6 %, respectively ($p > 0.005$). The achievement of a complete pathomorphological tumor response (pCR) to HCT in both premenopausal and postmenopausal patients was «translated» into high rates of 3-year disease-free survival.

Keywords: HER2-positive breast cancer, achievement of pCR; systemic targeted therapy, premenopausal and postmenopausal patients, disease-free survival.

Введение

HER2 — позитивный рак молочной железы (PMЖ) составляет около 20 % от всех случаев PMЖ и придает этому биологическому подтипу более агрессивное клиническое течение и худший прогноз при отсутствии лечения [1,2,3]. Однако разработка и внедрение в практику различных лекарственных агентов, воздействующих на HER2, обеспечила значительные клинические преимущества на ранних и поздних стадиях заболевания, изменив траекторию его естественного течения [4,5,6,7,8,9,10].

Этот биологический подтип опухоли, чаще выявляется у молодых пациентов [11]. Предыдущие исследования показали, что молодой возраст является независимым фактором риска рецидива заболевания и смерти [12,13]. Однако ни в одном из предыдущих исследований, оценивающих прогностическое влияние возраста, не проводился адекватный контроль молекулярного подтипа опухоли (т.е. трижды негативный PMЖ, HER2— позитивный), который оказывает явное влияние на исходы у пациентов [14]. Остается неясным, влияет ли возраст независимым фактором прогноза с учетом современных схем лечения при HER2-позитивном PMЖ.

Вместе с тем уже доказано, что после неоадъювантного лечения, включающего таргетную анти-HER2 терапию около 50–65 % пациентов с HER2-позитивным PMЖ достигают полного патоморфологического ответа (pCR), определяемого как отсутствие инвазивного рака в ткани молочной железы и лимфатических узлах в операционном материале. Патоморфологически полный ответ (pCR) продемонстрировал прогностическую ценность на уровне пациента, поскольку имеет положительную связь с безрецидивной выживаемостью (DFS) и общей выживаемостью (OS). В результате он стал использо-

уемых. Частичный патоморфологический регресс достигнут у 19 (24,7 %) пременопаузальных, у 11 (23,4 %) постменопаузальных пациентов 3-летней безрецидивная выживаемость составила 86,8 % (95 % ДИ 74,1–93,5) у пременопаузальных пациентов vs 90,5 % (95 % ДИ 73,2–96,9) в группе постменопаузальных ($p = 0,476$).

Выводы. Применение неоадъювантной химиотерапии и анти-HER2 двойной таргетной блокады, у пациентов с HER2-позитивным PMЖ, позволило достичь полный патоморфологический ответ у большинства пременопаузальных и постменопаузальных пациентов, 75,3 % и 76,6 %, соответственно ($p > 0,005$). Достижение полного патоморфологического ответа опухоли (pCR) на HCT как у пременопаузальных, так и постменопаузальных пациентов, «транслировалось» в высокие показатели 3-летней безрецидивной выживаемости.

Ключевые слова: HER2-позитивный рак молочной железы, достижение pCR; системная таргетная терапия, пременопаузальные и постменопаузальные пациенты, безрецидивная выживаемость.

ваться для определения тактики постнеоадъювантного лечения с учетом величины риска [15]. Пациентов с рецидивным заболеванием после HAXT обычно рассматривают для перехода на лечение без перекрестной резистентности, тогда как в случае полного патоморфологического регресса обычно не рекомендуется интенсификация лечения [16]. Однако у части пациентов с pCR в конечном итоге может произойти рецидив заболевания: согласно большому объединенному анализу на уровне пациентов, трехлетняя бессобытийная выживаемость (EFS) достигает 95 % [17].

Патоморфологический полный ответ (pCR) связан с бессобытийной выживаемостью (EFS) и общей выживаемостью (OS) только на уровне пациента, независимо от того, каким образом он был достигнут. Однако связь на уровне клинических испытаний слабее, поскольку pCR включает в себя и другие прогностические факторы (например, исходную стадию), но не постнеоадъювантное лечение (которое оказывает влияние на показатели выживаемости) и не полностью отображает способность последующего лечения модифицировать клиническое течение заболевания [18].

Материалы и методы

Ретроспективный дизайн исследования был использован для сбора данных пациентов, закончивших лечение на базе отделения опухолей молочной железы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. В исследование включены 124 пациента с PMЖ (со II клинической стадией), получавших лечение в период с 2020 по 2022 г., которые были распределены на 2 группы в зависимости от возрастной категории. В первую группу вошли пременопаузальные пациенты, во вторую группу — постменопаузальные. Все пациенты получали неоадъювантную системную терапию по схемам:

Таблица 1.

Общая клинико-морфологическая характеристика пациентов

Характеристика		Менопаузальный статус	
		Женщины в пременопаузе	Женщины в постменопаузе
Средний возраст		40 лет	55 лет
(c)T	1	6 (7,8 %)	3 (6,4 %)
	2	71 (92,2 %)	44 (93,6 %)
(c)N	0	34 (44,2 %)	24 (51,1 %)
	1	43 (55,8 %)	23 (48,9 %)
G	2	51 (66,2 %)	17 (36,2 %)
	3	26 (33,8 %)	30 (63,8 %)
Биологический подтип	HR-/HER2+	34 (44,2 %)	28 (59,6 %)
	HR+/HER2+	43 (55,8 %)	19 (40,4 %)
Схема неоадъювантной химиотерапии	TCHP	47 (61,0 %)	28 (59,6 %)
	AC-HP	27 (35,1 %)	14 (29,8 %)
	THP	3 (3,9 %)	5 (10,6 %)
Объем операции	ОСО	27 (35,1 %)	26 (55,3 %)
	МЭ	47 (61,1 %)	15 (31,9 %)
	ВАБ	3 (3,8 %)	6 (12,8 %)
(p)T	0	47 (61,0 %)	36 (76,6 %)
	1	19 (24,7 %)	10 (21,3 %)
	is	11 (14,3 %)	1 (2,1 %)
(p)N	0	71 (92,2 %)	44 (93,6 %)
	1	5 (6,5 %)	2 (4,3 %)
	2	1 (1,3 %)	1 (2,1 %)
RCB	pCR	58 (75,3 %)	36 (76,6 %)
	RCB1	10 (13,0 %)	7 (14,9 %)
	RCB2	5 (6,5 %)	4 (8,5 %)
	RCB3	4 (5,2 %)	0 (0,0 %)
Адъювантная таргетная терапия	Кадсила	12 (15,6 %)	8 (17,0 %)
	Трастузумаб	59 (76,6 %)	36 (76,6 %)
	Трастузумаб + Пертузумаб	6 (7,8 %)	3 (6,4 %)

1. AC-T-HP [доксорубин 60 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м² 1 раз в 21 день, 4 цикла → доцетаксел 75 мг/м² + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) 1 раз в 21, 4 цикла]
2. TCHP [доцетаксел 75 мг/м² + карбоплатин AUC6 + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) 1 раз в 21 день, 6 циклов].
3. THP [доцетаксел 75 мг/м² + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) 1 раз в 21 день, 6 циклов].

После завершения неоадъювантной системной терапии, выполнялось хирургическое вмешательство различного объема с последующим патоморфологическим исследованием, с оценкой степени достижения патоморфологического регресса (по системе RCB).

В качестве первичной конечной точки была оценка полного патоморфологического ответа опухоли (pCR). Вторичная конечная точка включала 3-летнюю безрецидивную выживаемость у пациентов с полным патоморфологическим регрессом, в зависимости от менопаузального статуса.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.2.6 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Показатели и кривые безрецидивной (DFS) выживаемости оценивали по методу Каплана-Мейера. Анализ выживаемости проводился также по методу регрессии Кокса, подразумевающему прогнозирование риска наступления события для рассматриваемого объекта и оценку влияния заранее определенных независимых переменных (предикторов) на этот риск. Сравнение процентных долей при анализе «четырёхпольных таблиц сопряженности» выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовался показатель отношения шансов с 95 % доверительным интервалом (OR; 95 % CI).

Результаты

Из ранее проанализированных пациентов в окончательный анализ включены 124 женщины. Клинико-морфологические характеристики пациентов приведены в табл.1. В исследуемых группах распределение было следующим. Из них 77 (62,1 %) составили женщины в пременопаузе, 47 (37,9 %) — женщины в постменопаузе. Полный патоморфологический ответ опухоли (pCR) достигнут у 58 (75,3 %) пременопаузальных пациентов, у 36 (76,6 %) — постменопаузальных (p>0,005). Частичный патоморфологический регресс достигнут у 19 (24,7 %) пременопаузальных, у 11 (23,4 %) постменопаузальных пациентов (Рис.1.).

Характеристика		Менопаузальный статус	
		Женщины в пременопаузе	Женщины в постменопаузе
Гормонотерапия	ИА	13 (16,9 %)	15 (31,9 %)
	Тамоксифен	30 (38,9 %)	4 (8,5 %)
	нет	34 (44,2 %)	28 (59,6 %)
Лучевая терапия	да	40 (51,9%)	39 (83,0 %)
	нет	37 (48,1 %)	8 (17,0 %)

3-летняя безрецидивная выживаемость составила 86,8 % (95 % ДИ 74,1–93,5) у пременопаузальных пациентов vs 90,5 % (95 % ДИ 73,2–96,9) в группе постменопаузальных. (рис. 2, табл. 2). Показатели безрецидивной выживаемости, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, не были статистически значимы ($p = 0,476$).

Обсуждение

В 2018 году было выявлено 2100000 новых случаев рака молочной железы. Согласно прогнозированию GLOBOCAN Cancer Tomorrow Международного Агентства по Изучению Рака (International Agency for Research on Cancer, IARC) ожидается, что число случаев заболевания увеличится более чем на 46 % к 2040 году [19]. Стандартизированный по возрасту показатель заболеваемости раком молочной железы в постменопаузе более чем в 10 раз выше, чем у женщин в пременопаузе. Около 645000 случаев РМЖ было выявлено у пременопаузальных женщин и 1400000 случаев у постменопаузальных женщин,

при этом в каждой менопаузальной группе произошло более 130000 и 490000 смертей соответственно [20].

Несмотря на большое количество исследований по эффективности системной терапии, исследований посвященных влиянию возрастного статуса на выживаемость ограничено. Nixon и соавт. провели ретроспективное исследование, где медиана наблюдения составила 8 лет. В группе пациентов моложе 35 лет отмечена более высокая частота местных рецидивов и худшая безрецидивная выживаемость ($p=0,03$), по сравнению с пациентами пожилого возраста [21]. Хотя есть утверждения, что у молодых пациентов заболевание протекает агрессивнее и показатели выживаемости у молодых пациентов ниже, чем у постменопаузальных, в нашем исследовании полный патоморфологический регресс при HER2-позитивном подтипе после НАХТ достигнут в равной степени в обеих группах, 75,3 % и 76,6 % соответственно. Показатели 3-летней безрецидивной выживаемости также достоверно не отличились (86,8 % и 90,5 %). Ограничениями нашего исследования является небольшое количество пациентов.

Заключение

Применение неоадьювантной химиотерапии и анти-HER2 двойной таргетной блокады, у пациентов с HER2-позитивным РМЖ, позволило достичь полный патоморфологический ответ у большинства пременопаузальных и постменопаузальных пациентов, 75,3 % и 76,6 %, соответственно ($p>0,005$). Достижение полного патоморфологического ответа опухоли (pCR) на НСТ как у пременопаузальных, так и постменопаузальных пациентов, «транслировалось» в высокие показатели 3-летней безрецидивной выживаемости.

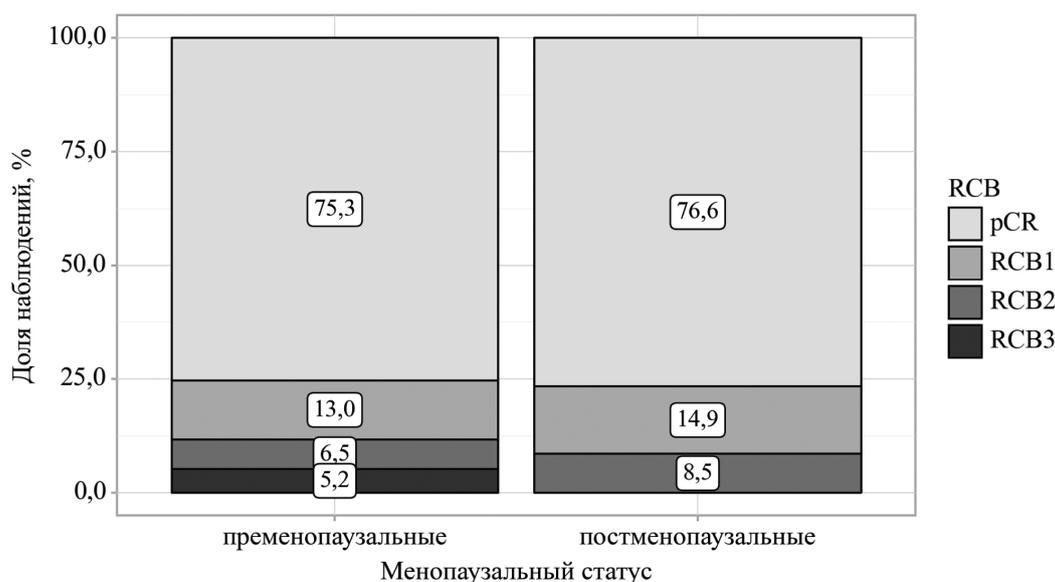
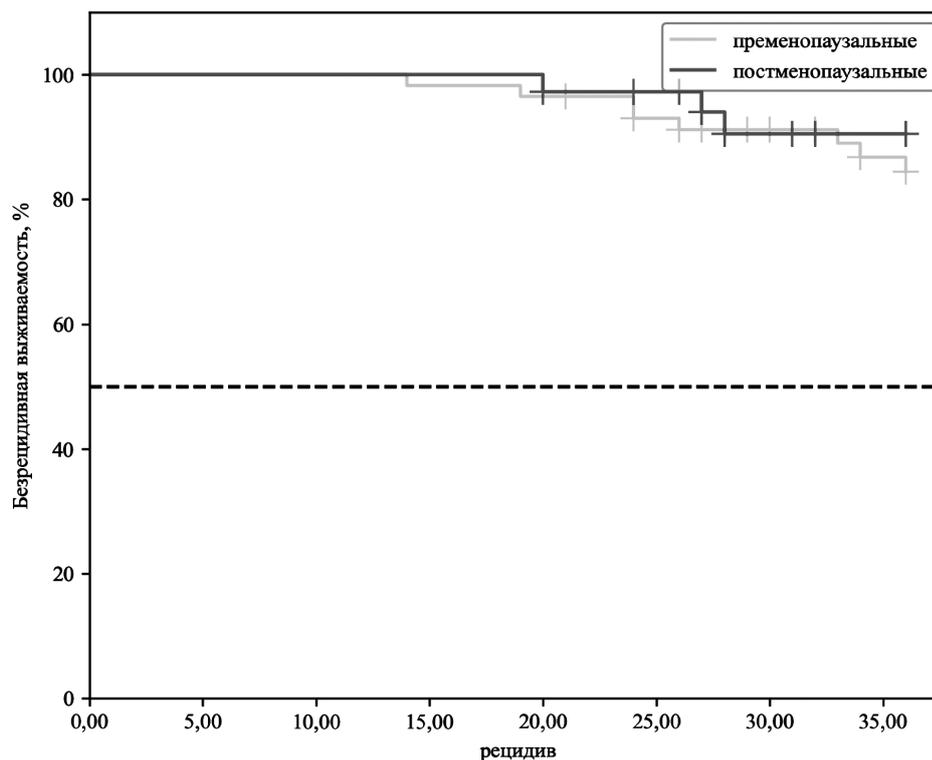


Рис. 1. Степень патоморфологического ответа по шкале оценки RCB, у пациентов с HER2-позитивным РМЖ после двойной таргетной терапии, в зависимости от менопаузального статуса



пременопаузальные								
Наблюдений	58	58	58	57	56	51	42	38
Цензурировано	0	0	0	0	0	3	11	13
Событий	0	0	0	1	2	4	5	7
постменопаузальные								
Наблюдений	36	36	36	34	31	24	24	22
Цензурировано	0	0	0	0	1	4	9	11
Событий	0	0	0	0	1	1	3	3

Рис. 2. Кривые безрецидивной выживаемости по Kaplan-Meier (3-летняя DFS) у пременопаузальных и постменопаузальных пациентов, достигших полный патоморфологический ответ (pCR) (p = 0,476)

Таблица 2.

Показатели 3-летней безрецидивной выживаемости у пременопаузальных и постменопаузальных пациентов, достигших полный патоморфологический ответ (pCR)

Время (месяцы)	пременопаузальные		постменопаузальные	
	DFS	95 % ДИ	DFS	95 % ДИ
10,0	100,0	100–100	100	100,0–100
15,0	98,3	88,4–99,8	100	100,0–100
20,0	96,6	86,9–99,1	97,2	81,9–99,6
25,0	93,0	82,5–97,3	97,2	81,9–99,6
30,0	91,2	80,2–96,2	90,5	73,2–96,9
35,0	86,8	74,1–93,5	90,5	73,2–96,9

ЛИТЕРАТУРА

1. Семиглазов В.Ф., Криворотко П.В., Беккелдиева Н.Б. и др. Трастузумаб дерукстекан в лечении рака молочной железы. 2023;11:109–112. <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2023.11.109-112>
2. Seshadri R, Firgaira FA, Horsfall DJ, et al: Clinical significance of HER-2/neu oncogene amplification in primary breast cancer. *J Clin Oncol* 11:1936–1942, 1993
3. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al: Human breast cancer: Correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 235:177–182, 1987
4. Pondé N, Brandão M, El-Hachem G, et al: Treatment of advanced HER2-positive breast cancer: 2018 And beyond. *Cancer Treat Rev* 67:10–20, 2018
5. Semiglazov V, Eiermann W, Zambetti M, et al. Surgery following neoadjuvant therapy in patients with HER2-positive locally advanced or inflammatory breast cancer participating in the NeOAdjuvant Herceptin (NOAH) study. *Eur J Surg Oncol*. 2011;37(10):856–863. doi:10.1016/j.ejso.2011.07.003
6. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet*. 2010;375(9712):377–384. doi:10.1016/S0140-6736(09)61964-4
7. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Laslo Roman, MD., V.Semiglazov. et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(1):25–32. doi:10.1016/S1470-2045(11)70336-9
8. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer [published correction appears in *N Engl J Med*. 2017 Aug 17;377(7):702] [published correction appears in *N Engl J Med*. 2018 Oct 18;379(16):1585]. *N Engl J Med*. 2017;377(2):122–131. doi:10.1056/NEJMoa1703643
9. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, Pegram M, Oh DY, Diéras V, Guardino E, Fang L, Lu MW, Olsen S, Blackwell K; EMILIA Study Group. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012 Nov 8;367(19):1783–91. doi: 10.1056/NEJMoa1209124. Epub 2012 Oct 1. Erratum in: *N Engl J Med*. 2013 Jun 20;368(25):2442. PMID: 23020162; PMCID: PMC5125250.
10. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(7):617–628. doi:10.1056/NEJMoa1814017
11. Adami H.O., Malher B., Holmberg L., Persson I., Stone B. The relation between survival and age at diagnosis in breast cancer. *N Engl J Med*. Aug 28 1986;315(9):559–563. doi: 10.1056/nejm198608283150906.
12. SH Ahn, BH Son, SW Kim, et al: Poor outcome of hormone receptor-positive breast cancer at very young age is due to tamoxifen resistance: Nationwide survival data in Korea—A report from the Korean Breast Cancer Society *J Clin Oncol* 25: 2360–2368,2007
13. RR Love, NB Duc, NV Dinh, et al: Young age as an adverse prognostic factor in premenopausal women with operable breast cancer *Clin Breast Cancer* 2: 294–298,2002
14. CM Perou, T Sørlie, MB Eisen, et al: Molecular portraits of human breast tumours *Nature* 406: 747–752,2000
15. C. Fabio. et al. Evaluation of pathological complete response as surrogate endpoint in neoadjuvant randomised clinical trials of early stage breast cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2021 Dec 21;375:e066381. doi: 10.1136/bmj-2021-066381. PMID: 34933868; PMCID: PMC8689398.
16. Valenza C, Trapani D, Loibl S, Chia SKL, Burstein HJ, Curigliano G. Optimizing Postneoadjuvant Treatment in Patients With Early Breast Cancer Achieving Pathologic Complete Response. *J Clin Oncol*. 2024 Jul 10;42(20):2372–2376. doi: 10.1200/JCO.23.01935. Epub 2024 Apr 3. PMID: 38569132.
17. Huober J. et al. Identifying breast cancer patients at risk of relapse despite pathological complete response after neoadjuvant therapy. *NPJ Breast Cancer*. 2023 Apr 7;9(1):23. doi: 10.1038/s41523-023-00525-2. PMID: 37029138; PMCID: PMC10082019.
18. Squifflet P, Saad ED. et al. CTNeoBC Project. Re-Evaluation of Pathologic Complete Response as a Surrogate for Event-Free and Overall Survival in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive, Early Breast Cancer Treated With Neoadjuvant Therapy Including Anti-Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Therapy. *J Clin Oncol*. 2023 Jun 1;41(16):2988–2997. doi: 10.1200/JCO.22.02363. Epub 2023 Mar 28. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2024 Feb 1;42(4):486. doi: 10.1200/JCO.23.02620. PMID: 36977286.
19. Sung H. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209–249
20. Bray F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394–424. doi: 10.3322/caac.21492. Epub 2018 Sep 12. Erratum in: *CA Cancer J Clin*. 2020 Jul;70(4):313. doi: 10.3322/caac.21609. PMID: 30207593
21. Nixon AJ. et al. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. *JCO*. 1994;12(5):888–94.

© Беккелдиева Нестан Беккелдиевна (bekkeldiyeva.n@bk.ru); Семиглазов Владимир Федорович (vsemiglazov@mail.ru); Криворотко Петр Владимирович (dr.krivorotko@mail.ru); Зернов Константин Юрьевич (konstantin_zernov@hotmail.com)
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»