

DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-3-36-42

CDK4/6-ИНГИБИТОРЫ В КОМБИНАЦИИ С ГОРМОНОТЕРАПИЕЙ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Д.А. Чекини¹, П.А. Зейналова^{1,2}, Э.К. Ибрагимов¹, А.Ю. Колесник¹, А.А. Феденко¹

¹Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Дженнет Ашировна Чекини d.chekini@mcclinics.ru

В настоящее время для лечения пациенток с распространенным или метастатическим раком молочной железы, положительным по рецепторам эстрогенов и прогестерона и отрицательным по рецептору эпидермального фактора роста 2 человека (HER2), одобрено применение ингибиторов CDK4/6 в сочетании с гормональной терапией. В данном клиническом наблюдении проанализирована эффективность лечения пациентки с метастатическим раком молочной железы люминального А подтипа. В качестве 1-й линии комбинированного лечения использованы ингибиторы CDK4/6 (рибозиклиб) в сочетании с гормонотерапией ингибиторами ароматазы (летрозол) и аналогами гонадотропин-рилизинг гормона (гозерелин) на фоне остеомодифицирующей терапии деносуабом. Проведена оценка результатов противоопухолевой лекарственной терапии продолжительностью 7 мес, а также токсичности используемого режима. Продемонстрирована эффективность выбранного комбинированного режима лечения пациентки, подтвержденная клиническими данными, а также результатами лабораторно-инструментальных исследований. Возникшие нежелательные явления оказались контролируемыми и были купированы симптоматической терапией, что позволяет продолжить лечение в соответствии с ранее выбранной тактикой.

Ключевые слова: рак молочной железы, люминальный А подтип, гормонотерапия, ингибиторы CDK4/6

Для цитирования: Чекини Д.А., Зейналова П.А., Ибрагимов Э.К. и др. CDK4/6-ингибиторы в комбинации с гормонотерапией в клинической практике. Клинический случай. MD-Onco 2022;2(3):36–42. DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-3-36-42

CDK4/6 INHIBITORS IN COMBINATION WITH HORMONE THERAPY IN CLINICAL PRACTICE. CLINICAL CASE

D.A. Chekini¹, P.A. Zeynalova^{1,2}, E.K. Ibragimov¹, A.Yu. Kolesnik¹, A.A. Fedenko¹

¹Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Contacts: Jennet Ashirovna Chekini d.chekini@mcclinics.ru

Currently, use of CDK4/6 inhibitors in combination with hormone therapy is approved for treatment of patients with advanced or metastatic breast cancer positive for estrogen and progesterone receptors and negative for human epidermal growth factor receptor 2 (HER2). In this clinical observation, analysis of the effectiveness of treatment of a patient with metastatic breast cancer of luminal A subtype is performed. The 1st line combination therapy was CDK4/6 inhibitors (ribociclib) and hormone therapy with aromatase inhibitors (letrozole) and analogues of gonadotropin-releasing hormone (goserelin) with concurrent bone-modifying denosumab therapy. Effectiveness of antitumor drug therapy administered for 7 months, and toxicity of the regimen were evaluated. Effectiveness of the selected combination treatment regimen was demonstrated and confirmed by clinical data, as well as results of laboratory and instrumental examinations. Adverse effects were controlled and managed with symptomatic therapy which allows to continue treatment using previously selected tactics.

Keywords: breast cancer, luminal A subtype, hormone therapy, CDK4/6 inhibitors

For citation: Chekini D.A., Zeynalova P.A., Ibragimov E.K. et al. CDK4/6 inhibitors in combination with hormone therapy in clinical practice. Clinical case. MD-Onco 2022;2(3):36–42. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-3-36-42

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) является одной из глобальных проблем современного здравоохранения. Заболевание чаще регистрируется в старшей возрастной группе, однако встречается и у молодых женщин. Молодые женщины (т. е. женщины в возрасте до 40 лет, согласно общепринятому определению [1]), составляют около 7 % всех пациенток с диагнозом РМЖ в развитых странах и до 20 % – в развивающихся странах. Многие авторы обращают внимание на постепенное увеличение заболеваемости РМЖ именно в этой возрастной группе [2]. РМЖ лидирует в структуре заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний у молодых женщин.

Отмечается ряд специфических вопросов, характерных для женщин молодого возраста с диагнозом РМЖ, таких как проблемы сохранения или восстановления фертильной функции после противоопухолевой терапии, психосоциальные и адаптивные трудности [3]. Зачастую молодые женщины с данным диагнозом нуждаются в иных диагностических и терапевтических подходах, чем женщины старшего возраста [4]. В связи с наличием ряда особенностей течения заболевания и природы опухоли молодые женщины с РМЖ выделены в особую когорту, для которой разрабатываются специальные протоколы диагностики и лечения [5]. У женщин старше 40 лет РМЖ чаще выявляют с помощью скринингового маммографического обследования, а у молодых женщин, как правило, – по клиническим симптомам. Нередко наблюдается несвоевременная диагностика рака в этой возрастной группе в связи с недостаточной осведомленностью как самих женщин, так и медицинских работников [6].

Статистика РМЖ у женщин моложе 40 лет. РМЖ – наиболее распространенное онкологическое заболевание у женщин в возрасте 15–39 лет. Около 6,6 % всех случаев РМЖ диагностируется у пациенток в возрасте до 40 лет, 2,4 % – у пациенток до 35 лет и 1 % – до 30 лет [7]. Доля РМЖ, выявляемого у молодых женщин, составляет 5–7 % в развитых странах и до 20 % в развивающихся странах. Например, по данным статистики, в Российской Федерации женщины моложе 45 лет составляют около 23 % всех женщин с впервые зарегистрированным РМЖ.

Ежегодно во всем мире диагностируется более 140 тыс. случаев РМЖ у молодых женщин. И хотя 77 % этих случаев зарегистрированы в развивающихся странах, стандартизованная заболеваемость с поправкой на возраст для женщин моложе 40 лет оказалась выше в развитых странах (8,8 случая против 5,4 случая на 100 тыс. населения). Стоит отметить, что РМЖ является наиболее распространенным

онкологическим заболеванием среди беременных и кормящих женщин и возникает в 1 случае на каждые 3–6 тыс. беременностей.

Почти 80 % молодых женщин сами обнаруживают рак. Средний возраст обнаружения РМЖ у молодых пациенток составляет 36 лет. РМЖ у женщин в молодом возрасте чаще выявляется на поздней стадии либо из-за своих биологически агрессивных свойств, либо из-за отсутствия онконастороженности врачей и позднего установления диагноза [7]. У 57 % молодых женщин заболевание диагностируется на II стадии или позднее. Показатели выживаемости при РМЖ сравнительно ниже для женщин младше 40 лет, чем для пожилых, независимо от гистологического типа опухоли и стадии процесса [8].

Биологические особенности РМЖ у молодых женщин. Многочисленные исследования подтверждают, что РМЖ, диагностируемый в молодом возрасте, имеет более агрессивное течение и худший прогноз по сравнению с РМЖ, выявляемым в старших возрастных группах [9]. РМЖ у молодых пациенток чаще демонстрирует неблагоприятные прогностические особенности: низкая экспрессия рецепторов к стероидным гормонам (эстрогену и прогестерону) или ее отсутствие, высокая степень ядерной активности (низко- или недифференцированные опухоли), больший размер опухоли, более частая вовлеченность регионарных лимфатических узлов, гиперэкспрессия эпидермального фактора роста 2 человека (HER2) и EGFR и более частая лимфоваскулярная инвазия [10, 11]. У молодых женщин чаще наблюдаются воспалительные формы РМЖ. Кроме того, выявление заболевания на более поздних стадиях еще больше ухудшает прогноз и увеличивает риск рецидива и отдаленных метастазов [8].

Гормоноположительные (люминальные) опухоли – самый распространенный тип рака у молодых женщин [12]. Среди люминальных опухолей наиболее распространенным подтипом является подтип В вследствие частой совместной экспрессии HER2 и/или высокой пролиферативной активности [13]. Однако необходимо отметить, что в данной возрастной группе чаще, чем в общей популяции больных РМЖ, встречаются более агрессивные фенотипы РМЖ – с гиперэкспрессией HER2/неу и тройной негативный (базальноподобный) фенотип, коррелирующие с более низкими показателями безрецидивной и общей выживаемости [11, 14]. Молекулярные подтипы рака молочной железы представлены в таблице [15].

В настоящей статье представлен клинический случай лечения метастатического РМЖ у молодой пациентки.

Суррогатное определение молекулярно-биологических подтипов рака молочной железы

Surrogate determination of molecular subtypes of breast cancer

Молекулярно-биологический подтип рака молочной железы Molecular subtype of breast cancer	Клинико-патологическое (суррогатное) определение подтипа Clinical and pathological (surrogate) subtype definition	Комментарии Comments
Люминальный А Luminal A	ER+ PR+ HER2/neu- Низкий Ki-67 Low Ki-67	Частота 30–45 % Frequency 30–45 % Высоко- и умеренно дифференцированные опухоли Well and moderately differentiated tumors Медленный рост Slow growth Лучший прогноз Better prognosis
Люминальный В Luminal B	ER+ PR+ HER2/neu +/- Высокий Ki-67 High Ki-67	Частота 14–18 % Frequency 14–18 % Более быстрый рост Faster growth Прогноз хуже Worse prognosis
Тройной негативный (базальноподобный) Triple negative (basal-like)	ER- PR- HER2/neu-	Частота 27–39 % Frequency 27–39 % Высокая агрессивность опухоли Highly aggressive tumor Часто встречается в популяции носителей BRCA и у молодых женщин Common in BRCA-carrying population and young women Самый плохой прогноз Worst prognosis
HER2/neu-положительный HER2/neu-positive	ER- PR- HER2/neu+	Частота 8–15 % Frequency 8–15 % Низкодифференцированные опухоли Poorly differentiated tumors Чувствительны к моноклональным антителам, взаимодействующим с внеклеточным доменом рецептора эпидермального фактора роста 2 человека (HER2) Sensitive to monoclonal antibodies interacting with extracellular domain of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) Неблагоприятный прогноз Poor prognosis

Примечание. ER – эстрогеновые рецепторы; PR – прогестероновые рецепторы.

Note. ER – estrogen receptor; PR – progesterone receptor.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка О., 41 года, обратилась в Клинический госпиталь «Лапино» в декабре 2021 г. с жалобами на наличие массивной распадающейся опухоли правой молочной железы и болевого синдрома в области опухоли.

Из анамнеза известно, что впервые обратила внимание на изменения правой молочной железы в 2019 г. Периодически обращалась к маммологу, на одном из этапов обследования выполнена биопсия уплотнения в правой молочной железе, морфологический диагноз уточнен не был. При обследовании в ноябре 2021 г. по данным маммографии и ультразвукового исследования молочных желез и регионарных зон в правой молочной железе выявлено образование размерами 47 × 30 мм,

заподозрен рак правой молочной железы. Выполнена биопсия образования. Гистологическое исследование: фрагменты ткани молочной железы с инвазивным ростом опухоли, представленной солидными и тубулярными комплексами клеток с умеренным ядерным полиморфизмом и 2 митозами в 10 полях зрения диаметром 0,62 мм (5 баллов (2 + 2 + 1) по Ноттингемской системе).

Результаты иммуногистохимического исследования: 1) оценка рецепторного статуса по шкале Allred: рецепторы к эстрогенам: 5(PS) + 3(IS) = 8(TS); рецепторы к прогестерону: 5(PS) + 2(IS) = 7(TS); 2) оценка HER2-статуса по ASCO/CAP (2018): HER2-статус 1+; 3) уровень пролиферативной активности Ki-67 – 20 %.

Заключение: инвазивный неспецифицированный РМЖ I степени злокачественности, люминальный тип А.

По данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, до начала лечения: в правой молочной железе на границе верхних квадрантов определяется бугристое узловое образование, с контрастированием мягкотканного компонента и его гиперактивностью, размерами $63 \times 49 \times 66$ мм, до SUV_{max} 19,42. Образование вовлекает в процесс область соска и частично окружающие ее кожные покровы. Справа определяются патологические лимфатические узлы: субпекторальный – 6 мм по короткой оси, SUV_{max} 4,96; подмышечные – 8–10 мм по короткой оси, SUV_{max} 13,17. В правом легком определяются многочисленные очаги вторичного характера размером до 5–7 мм, SUV_{max} 2,18. Определяются очаги патологической активности фтордезоксиглюкозы в литических очагах в телах позвонков C_6 , Th_7 , Th_9 , Th_{12} , L_2 – SUV_{max} 6,31; в правом поперечном отростке Th_6 -позвонка, в рукоятке грудины – SUV_{max} 8,90; в боковом отрезке VI ребра слева – SUV_{max} 10,55 (патологический перелом с признаками консолидации); в костях таза (тело правой подвздошной кости – SUV_{max} 15,76, левая подвздошная кость в области вертлужной впадины – SUV_{max} 18,34).

Выполнен тест с использованием полимеразной цепной реакции в реальном времени на определение герминальных мутаций в генах BRCA1 и BRCA2, характерных для российской популяции (BRCA1 с.5266dupC, с.68_69delAG, с.181T>G, с.1961delA, с.3700_3704delGTAAG, с.3756_3759delGTCT, с.4035delA, BRCA2 с.5946delT). Результат: мутации генов BRCA1 и BRCA2 не обнаружены.

Осмотр при обращении в Клинический госпиталь «Лапино» (декабрь 2021 г.): правая молочная железа деформирована, ее центральные отделы занимает плотная бугристая округлая, смещаемая относительно грудной стенки опухоль без четких границ, размерами $6,4 \times 5,5 \times 6,0$ см (T4), с язвенным дефектом с неровными контурами, без отделяемого; кожа над опухолью синюшно-багровая, истончена, прорастание опухоли, кровоточивость (рис. 1). В правой подмышечной области – нечеткие плотные лимфатические узлы до 1,5 см в диаметре. Другие группы периферических лимфатических узлов четко не увеличены. Слева – без узловых образований.

При дообследовании, по данным компьютерной томографии органов грудной клетки, выявлен очаг остеолитической деструкции в теле Th_5 -позвонка. По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга выявлен очаг вторичного генеза в левой теменной кости – $16 \times 8 \times 15$ мм.

Пациентка обсуждена на междисциплинарном онкологическом консилиуме, установлен клинический диагноз: рак правой молочной железы cT4bN3M1, IV стадия, люминальный тип А; метастазы в кости, правое



Рис. 1. Локальный статус опухоли при обращении в Клинический госпиталь «Лапино» (до начала лечения)

Fig. 1. Local tumor status at admittance to the Clinical Hospital “Lapino” (prior to treatment)

легкое. С учетом распространенности болезни, морфологического варианта опухоли, начата терапия CDK4/6-ингибиторами на фоне приема ингибиторов ароматазы и овариальной супрессии в сочетании с остеомодифицирующей терапией.

С декабря 2021 г. пациентка начала лечение по схеме: рибоциклиб по 600 мг/сут внутрь в 1–21-й дни, далее 7 дней перерыв на фоне постоянного приема летрозола по 2,5 мг ежедневно внутрь и введения гозерелина 3,6 мг подкожно 1 раз в 28 дней. Также пациентке начата остеомодифицирующая терапия деносуабом – 120 мг подкожно 1 раз в 28 дней.

На фоне проводимого в течение 7 мес лечения клинически отмечается уменьшение язвенного дефекта правой молочной железы, купирование отделяемого из данного дефекта; полностью купирован болевой синдром в правой молочной железе (рис. 2).



Рис. 2. Локальный статус опухоли через 7 мес противоопухолевой терапии

Fig. 2. Local tumor status after 7 months of antitumor therapy

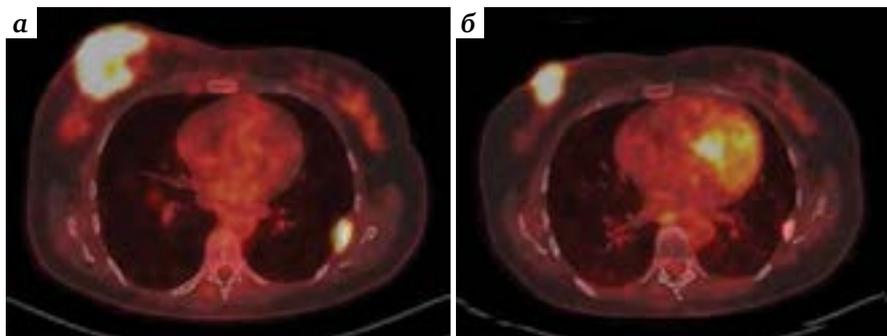


Рис. 3. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией: первичная опухоль до начала лечения (а) и через 7 мес противоопухолевой терапии (б)

Fig. 3. Positron emission tomography/computed tomography: primary tumor prior to treatment (a) and after 7 months of antitumor therapy (б)

По результатам контрольного обследования (ультразвуковое исследование и маммография) от 10.03.2022 – частичная регрессия первичного очага по критериям RECIST 1.1.

По данным контрольной позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, после 7 мес противоопухолевой терапии отмечается: уменьшение первичного очага в правой молочной железе до $41,5 \times 32 \times 42$ мм, SUV_{max} 9,5 (ранее $63 \times 49 \times 66$ мм, до SUV_{max} 19,42) (рис. 3), сохраняются вовлечение соска и инфильтрация кожи; уменьшение размеров аксиллярных лимфатических узлов со снижением реактивности до SUV_{max} 1,5 (ранее SUV_{max} 5,67), очаг в правом легком 5 мм без патологического гиперметаболизма; уменьшение степени накопления радиофармацевтического препарата в костях (рис. 4, 5).

Ультразвуковое исследование молочных желез через 7 мес терапии: в центральном отделе правой молочной железы определяется образование размерами $22,8 \times 24,6$ мм (ранее 47×30 мм). На границе нижних квадрантов – гипоэхогенное образование неправильной формы с частично четкими контурами, размерами $12,2 \times 5,7$ мм (ранее $16 \times 8,5$ мм). В верхне-наружном квадранте – вторично измененный интрамаммарный лимфатический узел размерами $4,5 \times 3,2$ мм. Подмышечные лимфатические узлы с признаками вторичных изменений и патоморфоза на фоне лечения, размерами до $6,3 \times 6$ мм (ранее $19 \times 9,5$ мм).

Пациентка удовлетворительно переносит проводимое лечение. Клинических проявлений нежелательных явлений, связанных с противоопухолевой терапией, не наблюдается. Однако стоит отметить, что на фоне

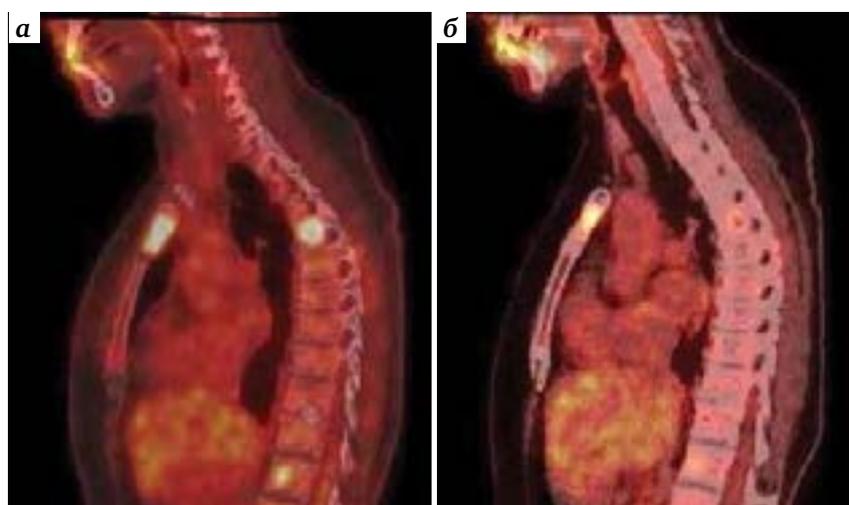


Рис. 4. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией: метастатические очаги в рюкюатке грудины и позвонках до начала лечения (а) и через 7 мес противоопухолевой терапии (б)

Fig. 4. Positron emission tomography/computed tomography: metastatic lesions in the episternum and vertebra prior to treatment (a) and after 7 months of antitumor therapy (б)

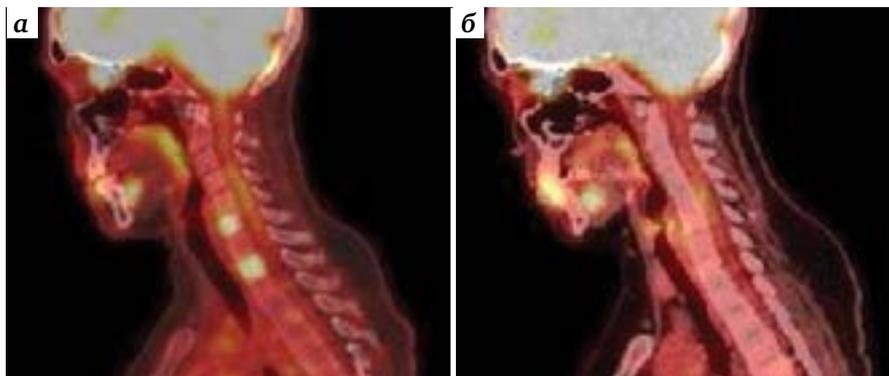


Рис. 5. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией: метастатические очаги в позвонках до начала лечения (а) и через 7 мес противоопухолевой терапии (б)

Fig. 5. Positron emission tomography/computed tomography: metastatic lesions in the vertebra prior to treatment (a) and after 7 months of antitumor therapy (b)

приема рибоциклиба (после 6 мес лечения) зафиксирована гепатотоксичность II степени в виде повышения уровня аланинаминотрансферазы (188 Ед/л), аспартатаминотрансферазы (109 Ед/л). В связи с этим прием CDK4/6-ингибиторов был отложен на 1 нед, во время которой проводилась симптоматическая дезинтоксикационная и гепатопротекторная терапия. После нормализации показателей биохимического анализа крови возобновлен прием рибоциклиба с редукцией дозы препарата до 400 мг/сут. В настоящее время пациентка продолжает лечение в Клиническом госпитале «Лапино 2» с положительной динамикой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациентки, получающие современное лечение ингибиторами CDK4/6 в сочетании с гормонотерапией,

крайне редко предъявляют жалобы, связанные с нежелательными явлениями. Это лечение позволяет им сохранять высокое качество жизни, вести активный и привычный образ жизни. Это связано не только с хорошей переносимостью препарата, но и с высоким уровнем объективного ответа на лечение, длительным контролем над симптомами болезни, а также, что немаловажно, удобством получения терапии.

Ни один режим химиотерапии не превосходит комбинацию ингибиторов CDK4/6 с гормонотерапией по частоте общего ответа и выживаемости без прогрессирования. Поэтому «золотым стандартом» 1-й линии лечения для большинства пациенток с метастатическим РМЖ стала комбинация ингибиторов CDK4/6 и гормонотерапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Cardoso F., Loibl S., Pagani O. et al. The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. *Eur J Cancer* 2012;48(18):3355–77. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.10.004
- Автомонов Д.Е., Пароконная А.А., Любченко Л.Н. и др. Клинико-морфологические характеристики и прогноз BRCA-ассоциированного рака молочной железы у женщин репродуктивного возраста. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2012;1:20–4. Avtomonov D.E., Parokonnaya A.A., Lyubchenko L.N. et al. Clinical and morphological characteristics and prognosis of BRCA-associated breast cancer in women of the reproductive age. *Opukholy zhenskoy reproductivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2012;1:20–4. (In Russ.).
- Щепотин И.Б., Зотов А.С., Лебедева О.И. Рак грудной железы и репродуктивная функция женщины: рак грудной железы у беременных и вопросы сохранения фертильности после лечения. *Клиническая онкология* 2012;1:59–63. Schepotin I.B., Zotov A.S., Lebedeva O.I. Breast cancer and woman's reproductive function: mamma cancer in pregnant women and considerations of fertility preservation after treatment. *Klinicheskaya onkologiya = Clinical Oncology* 2012;1:59–63. (In Russ.).
- Paluch-Shimon S., Pagani O., Partridge A.H. et al. Second international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY2). *The Breast* 2016;26:87–99. DOI: 10.1016/j.breast.2015.12.010
- Колядина И.В., Поддубная И.В., van de Velde C.J.H. и др. Прогностическое значение возраста больных при раннем раке молочной железы. *Современные технологии в медицине* 2012;3:31–5. Kolyadina I.V., Poddubnaya I.V., van de Velde C.J.H. et al. Prognostic value of age for patients with early breast cancer. *Sovremennyye tehnologii v meditsine = Modern Technologies in Medicine* 2012;3:31–5. (In Russ.).
- Rosenberg R., Levy-Schwartz R. Breast cancer in women younger than 40 years. *Int J Fertil Womens Med* 2003;48(5):200–5.
- Assi H.A., Khoury K.E., Dbouk H. et al. Epidemiology and prognosis of breast cancer in young women. *J Thorac Dis* 2013;5(Suppl 1):S2–8. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.05.24

8. Anders C.K., Johnson R., Litton J. et al. Breast cancer before age 40 years. *Semin Oncol* 2009;36(3):237–49. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2009.03.001
9. Kim I., Park S., Hwang H. et al. Clinical significance of age at the time of diagnosis among young breast cancer patients. *J Breast Cancer* 2011;14(4):314–21. DOI: 10.4048/jbc.2011.14.4.314
10. Bharat A., Aft R.L., Gao F., Margenthaler J.A. Patient and tumor characteristics associated with increased mortality in young women (≤40 years) with breast cancer. *J Surg Oncol* 2009;100(3):248–51. DOI: 10.1002/jso.21268
11. Sidoni A., Cavaliere A., Bellezza G. et al. Breast cancer in young women: clinicopathological features and biological specificity. *The Breast* 2003;12(4):247–50. DOI: 10.1016/s0960-9776(03)00095-x
12. Aebi S., Gelber S., Castiglione-Gertsch M. et al. Is chemotherapy alone adequate for young women with oestrogen-receptor-positive breast cancer? *The Lancet* 2000;355(9218):1869–74. DOI: 10.1016/s0140-6736(00)02292-3
13. Collins L.C., Marotti J.D., Gelber S. et al. Pathologic features and molecular phenotype by patient age in a large cohort of young women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012;131(3):1061–6. DOI: 10.1007/s10549-011-1872-9
14. Chollet-Hinton L., Anders C.K., Tse C.-K. et al. Breast cancer biologic and etiologic heterogeneity by young age and menopausal status in the Carolina Breast Cancer Study: a case-control study. *Breast Cancer Res.* 2016;18(1):79. DOI: 10.1186/s13058-016-0736-y
15. Тюляндин С.А., Жукова Л.Г., Королева И.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO 2021;11(3s2):119–57. Доступно по: <https://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2021/2021-09.pdf>. DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-09

Вклад авторов

Д.А. Чекини: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
 П.А. Зейналова, Феденко А.А.: организация лечебного процесса, редактирование статьи;
 Э.К. Ибрагимов: подготовка иллюстрационного материала статьи;
 А.Ю. Колесник: выполнение диагностических процедур, оценка данных.
 Authors' contributions
 D.A. Chekini: review of publications on the topic of the article, article writing;
 P.A. Zeynalova, A.A. Fedenko: organization of the treatment process, editing of the article;
 E.K. Ibragimov: preparation of the illustrative material of the article;
 A.Y. Kolesnik: performing diagnostic procedures, assessment of the data.

ORCID авторов / ORCID of authors

П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>
 А.А. Феденко / A.A. Fedenko: <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>
 Э.К. Ибрагимов / E.K. Ibragimov: <https://orcid.org/0000-0002-8361-6200>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 15.08.2022. Принята к публикации: 06.09.2022.

Article submitted: 15.08.2022. Accepted for publication: 06.09.2022.