



© А.Г. Кудайбергенова¹, Д.Г. Ульрих^{1,2}, В.О. Смирнова¹, М.М. Урезкова¹,
В.А. Кушнарев¹, Д.А. Чуглова¹, Н.И. Кутина¹, А.Р. Белова¹, Н.С. Михаськова¹,
Т.Ю. Семглазова¹, П.В. Криворотко¹

Возраст-ассоциированное распределение гистологической степени злокачественности инвазивного рака молочной железы*

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Asel G. Kudaibergenova¹, Daria G. Ulrikh^{1,2}, Victoria O. Smirnova¹, Mariia M. Urezkova¹,
Vladimir A. Kushnarev¹, Dina A. Chuglova¹, Nika I. Kutina¹, Alina R. Belova¹,
Nadezhda S. Mikhaskova¹, Tatiana Yu. Semiglazova¹, Petr V. Krivorotko¹

Age-Associated Distribution of Histological Grade in Invasive Breast Cancer**

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) чаще диагностируется у женщин старше 60 лет. Степень гистологической злокачественности (СГЗ, *grade*) является важным прогностическим маркером, однако ее распределение и клиническая интерпретация различаются в зависимости от возраста пациентки.

Цель. Оценить распределение СГЗ инвазивного РМЖ в биопсийном и операционном материале в зависимости от возрастной когорты и выявить возможные расхождения между типами материала.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены данные 16 150 случаев с инвазивным РМЖ (биопсийный материал — 5571, операционный — 10 579), пролеченных в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова в 2015–2023 гг. Оценка СГЗ проводилась по Ноттингемской системе. Статистический анализ выполнен с использованием χ^2 -теста и линейного тренда.

Результаты. В биопсийном материале доля высокой СГЗ (Grade 3) снижалась с возрастом: от 44,3 % в группе < 35 лет до 24,9 % в группе 75–89 лет ($p = 0,0003$). Умеренная СГЗ (Grade 2) доминировала во всех возрастных когортах (53,0–63,7 %). В операционном материале максимальная доля высокой СГЗ отмечена в группе < 35 лет (53,4 %), после чего произошел ранний перекрест с умеренной СГЗ в интервале 35–44 года. Обнаружены статистически значимые различия между биопсийным и операционным материалом в группах < 35 ($p < 0,001$) и 75–89 лет ($p = 0,013$). Умеренная СГЗ остается наиболее гетерогенной категорией, требующей дополнительной ИГХ и молекулярно-генетической диагностики.

Заключение. Возрастная динамика СГЗ в изученной выборке не воспроизводит классический перекрест в когорте 45–59 лет. У пациенток ≥ 60 лет интерпретация СГЗ должна сочетаться с молекулярным подтипом, геномным

Introduction. Breast cancer (BC) is most frequently diagnosed in women over 60 years of age. Histological grade (HG) is a key prognostic marker; however, its distribution and clinical interpretation vary across age groups.

Aim. To evaluate the distribution of HG in invasive BC in biopsy and surgical specimens according to patient age and to identify discrepancies between specimen types.

Materials and Methods. This retrospective study included data from 16,150 patients with invasive BC (biopsy specimens, $n = 5,571$; surgical specimens, $n = 10,579$) treated at the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology between 2015 and 2023. HG was assessed using the Nottingham grading system. Statistical analysis was performed using the χ^2 test and linear trend assessment.

Results. In biopsy specimens, the proportion of grade 3 tumors decreased with age: from 44.3 % in patients < 35 years to 24.9 % in those 75–89 years ($p = 0.0003$). Grade 2 predominated across all age cohorts (53.0–63.7 %). In surgical specimens, the highest proportion of grade 3 was observed in the < 35 years group (53.4 %), with an early crossover to grade 2 occurring in the 35–44 years interval. Statistically significant differences between biopsy and surgical specimens were found in the < 35 years ($p < 0.001$) and 75–89 years ($p = 0.013$) groups. Grade 2 remained the most heterogeneous category, warranting additional immunohistochemical and molecular genetic evaluation.

Conclusion. Age-related HG dynamics in this cohort did not reproduce the classic grade 2/3 crossover typically reported in the 45–59 years group. In patients ≥ 60 years, interpretation of histological grade should be integrated with molecular sub-

* Статья содержит онлайн-приложение, в котором размещены дополнительные материалы.

** The article contains an online application that contains additional materials.

профилем и комплексной гериатрической оценкой для обобщенной деэскалации терапии.

Ключевые слова: рак молочной железы; гистологическая степень злокачественности; *grade*; возрастные особенности; биопсия; операционный материал; персонализированное лечение

Для цитирования: Кудайбергенова А.Г., Ульрих Д.Г., Смирнова В.О., Урезкова М.М., Кушнарев В.А., Чуглова Д.А., Кутина Н.И., Белова А.Р., Михаськова Н.С., Семиглазова Т.Ю., Криворотко П.В. Возраст-ассоциированное распределение гистологической степени злокачественности инвазивного рака молочной железы. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(3): 532-541.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-3-OF-2712

✉ Контакты: Ульрих Дарья Глебовна, dashaulrikh@mail.ru

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) остается наиболее часто диагностируемым злокачественным новообразованием у женщин во всем мире. Медианный возраст установления диагноза стабильно превышает 60 лет [1]. Согласно международным демографическим и онкологическим регистрам, женщины в возрасте ≥ 60 лет составляют более 50 % всех новых случаев РМЖ, при этом доля пациенток ≥ 80 лет продолжает расти в связи с увеличением продолжительности жизни [2, 3].

Степень гистологической злокачественности (СГЗ/*grade*) опухоли сохраняет статус одного из наиболее валидированных и воспроизводимых прогностических маркеров в онкологии молочной железы [4]. Однако в реальной клинической практике существует существенное различие в восприятии данного параметра: патоморфологи оценивают СГЗ исключительно на основании микроскопических характеристик (образование железистых структур, полиморфизм ядер, митотическая активность), не принимая во внимание возраст пациентки, тогда как клиницисты интерпретируют степень злокачественности в контексте возрастных особенностей, биологии опухоли и общего состояния пациентки (рис. 1, см. приложение онлайн). Цель данного исследования — оценить распределение СГЗ инвазивного РМЖ в биопсийном и операционном материале в зависимости от возрастной когорты и выявить возможные расхождения в зависимости от типа материала.

Материалы и методы

В соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения и российскими клиническими рекомендациями [5], гериатрический возраст подразделяется на:

- 60–74 года — пожилой возраст;
- 75–89 лет — старческий возраст;
- ≥ 90 лет — долгожители.

type, genomic profiling, and comprehensive geriatric assessment to support treatment de-escalation decisions.

Keywords: breast cancer; histological grade; tumor grade; age-related features; biopsy; surgical specimen; personalized treatment

For Citation: Asel G. Kudaibergenova, Daria G. Ulrikh, Victoria O. Smirnova, Mariia M. Urezkova, Vladimir A. Kushnarev, Dina A. Chuglova, Nika I. Kutina, Alina R. Belova, Nadezhda S. Mikhaskova, Tatiana Yu. Semiglazova, Petr V. Krivorotko. Age-associated distribution of histological grade in invasive breast cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(3): 532-541.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-3-OF-2712

Для целей данного обзора мы также выделяем более молодые возрастные когорты для сравнительного анализа:

- < 35 лет — молодой возраст;
- 35–44 года — пременопауза;
- 45–59 лет — перименопауза и ранняя постменопауза.

Ноттингемская система оценки СГЗ [4]

Ноттингемская модификация системы Scarff — Bloom — Richardson (NSBR) объективизирует оценку СГЗ путем суммирования баллов (от одного до трех) по трем ключевым характеристикам:

- Структурная организация (формирование тубулярно-железистых структур).
- Полиморфизм ядер (ядерная атипия).
- Митотическая активность (количество митозов в 10 полях зрения высокого увеличения микроскопа).

Суммарный балл СГЗ позволяет разделить все инвазивные карциномы на три группы (рис. 2, см. приложение онлайн):

- низкая СГЗ: 3–5 баллов — Grade 1;
- умеренная СГЗ: 6–7 баллов — Grade 2;
- высокая СГЗ: 8–9 баллов — Grade 3.

В ретроспективное исследование включены данные 16 150 (биопсий ($n = 5571$) и операционного материала ($n = 10 579$)) случаев с инвазивным РМЖ, пролеченных в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в период с 2015 по 2023 гг. Критериями включения служили: морфологически верифицированный диагноз, наличие оценки СГЗ в первичном патологоанатомическом заключении; из анализа исключены случаи неоадьювантной терапии до операции (для операционного материала). Распределение по возрастным группам и долям по биопсиям представлено на рис. 3, по операционному материалу — на рис. 4.

Статистический анализ. Статистическую обработку данных проводили с использованием языка программирования Python 3.11 (библиотеки pandas 2.2, scipy 1.13). Для оценки связи между возрастной когортой и распределением

гистологической степени злокачественности (СГЗ) применяли χ^2 -тест Пирсона с построением таблиц сопряженности.

Анализ линейного тренда доли опухолей с высокой СГЗ по возрастным группам выполняли с помощью корреляции Пирсона между порядковым номером возрастной когорты и долей случаев высокой степени злокачественности — данный подход является валидной аппроксимацией теста Кохрана — Армидежа (Cochran — Armitage) для больших выборок [6].

Статистически значимыми считали различия при двустороннем $p < 0,05$. Для множественных попарных сравнений распределений СГЗ между биопсийным и операционным материалом в пределах каждой из пяти возрастных групп (< 35, 35–44, 45–59, 60–74, 75–89 лет) применяли поправку Бонферрони. Исходный уровень значимости $\alpha = 0,05$ корректировали делением на количество сравнений ($n = 5$), что устанавливало порог статистической значимости на уровне $p < 0,01$ для каждого попарного теста. Z- статистика получена в результате аппроксимации теста Кохрана — Армидежа через корреляцию Пирсона по формуле: $Z = r \times \sqrt{(n-2)} / \sqrt{(1-r^2)}$. Визуализацию данных и расчет процентных долей выполняли средствами библиотеки pandas.

Результаты

В материале биопсий (табл. 1) доля опухолей с высокой СГЗ (Grade 3) демонстрировала выра-

женную обратную зависимость от возраста: от 44,3 % в группе < 35 лет до 24,9 % в группе 75–89 лет (снижение на 19,4 процентных пункта, рис. 3). Тест на линейный тренд (аппроксимация теста Кохрана — Армидежа через корреляцию Пирсона) подтвердил статистически значимое снижение доли опухолей Grade 3 с увеличением возраста ($r = -0,985$; $p < 0,001$). Умеренная СГЗ (Grade 2) доминировала во всех возрастных когортах (53,0–63,7 %), что свидетельствует об отсутствии классического «перекреста» умеренной и высокой СГЗ в интервале 45–59 лет, характерного для данных международных регистров (рис. 5, см. приложение онлайн).

В операционном материале (табл. 2, рис. 4) возрастная динамика имела иной характер: максимальная доля высокой СГЗ отмечалась в группе < 35 лет (53,4 %), после чего происходил ранний «перекрест» с умеренной СГЗ в интервале 35–44 года (48,2 против 42,0 %). В старших когортах умеренная СГЗ стабильно преобладала над высокой на 5–10 процентных пунктов. Линейный тренд для высокой СГЗ не достиг статистической значимости ($r = +0,382$; $p = 0,455$), что отражает нелинейный характер зависимости (резкий спад в молодой группе с последующим выходом на плато, рис. 4, В).

При попарном сравнении распределения гистологической степени злокачественности между биопсийным и операционным материалом с применением поправки Бонферрони для множественных сравнений (скорректированный порог

Таблица 1. Распределение гистологической степени злокачественности среди пациенток с инвазивным раком молочной железы в материале биопсий (n = 5571) в зависимости от возрастной когорты

Возрастная группа	n	Низкая СГЗ (Grade 1), абс. (%)	Умеренная СГЗ (Grade 2), абс. (%)	Высокая СГЗ (Grade 3), абс. (%)
< 35 лет	264	7 (2,7)	140 (53,0)	117 (44,3)
35–44 года	1025	83 (8,1)	497 (48,5)	445 (43,4)
45–59 лет	2205	214 (9,7)	1235 (56,0)	756 (34,3)
60–74 года	1734	170 (9,8)	1072 (61,8)	492 (28,4)
75–89 лет	333	38 (11,4)	212 (63,7)	83 (24,9)
≥ 90 лет	10	0 (0,0)	8 (80,0)	2 (20,0)
Итого	5571	512 (9,2)	3164 (56,8)	1895 (34,0)

Table 1. Distribution of histological grade in biopsy specimens (n = 5,571) by age cohort

Age group	n	Grade 1, n (%)	Grade 2, n (%)	Grade 3, n (%)
< 35 years	264	7 (2.7)	140 (53.0)	117 (44.3)
35–44 years	1,025	83 (8.1)	497 (48.5)	445 (43.4)
45–59 years	2,205	214 (9.7)	1,235 (56.0)	756 (34.3)
60–74 years	1,734	170 (9.8)	1,072 (61.8)	492 (28.4)
75–89 years	333	38 (11.4)	212 (63.7)	83 (24.9)
≥ 90 years	10	0 (0.0)	8 (80.0)	2 (20.0)
Total	5,571	512 (9.2)	3,164 (56.8)	1,895 (34.0)

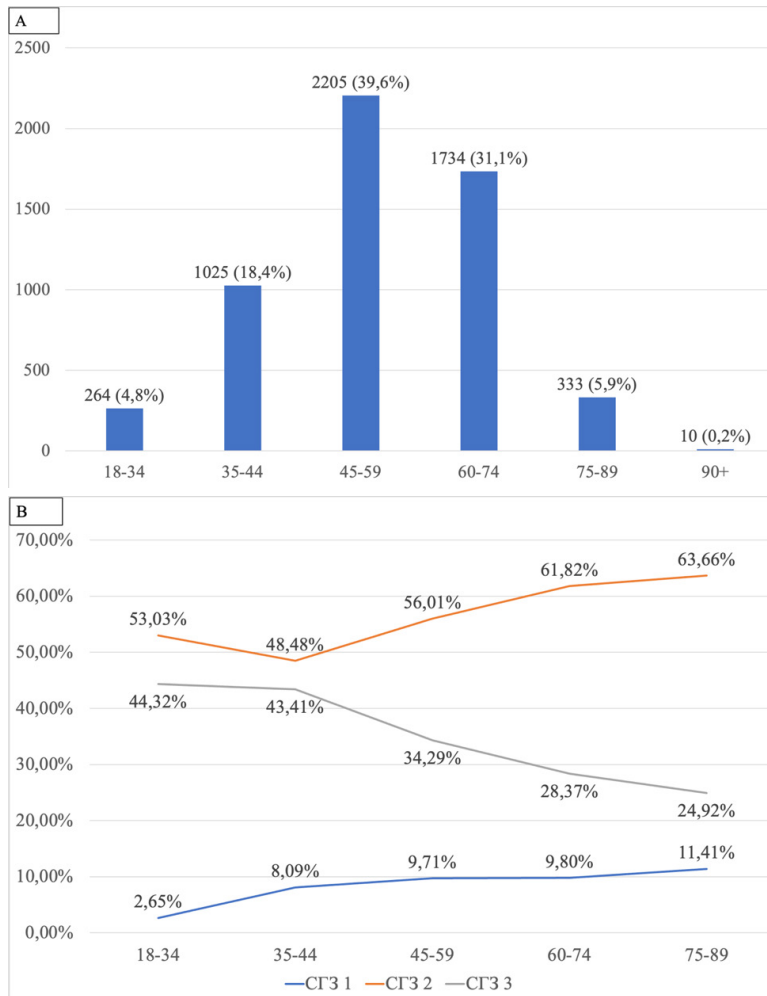


Рис. 3. Распределение гистологической степени злокачественности по материалу биопсий: А — по возрастным группам; В — сравнительное распределение гистологической степени злокачественности в зависимости от возрастных групп
 Fig. 3. Distribution of histological grade in biopsy specimens: А — by age group; В — comparative distribution of histological grade across age groups

Таблица 2. Распределение гистологической степени злокачественности среди пациенток с инвазивным раком молочной железы в операционном материале (n = 10 578) в зависимости от возрастной когорты

Возрастная группа	n	Низкая СГЗ (Grade 1), абс. (%)	Умеренная СГЗ (Grade 2), абс. (%)	Высокая СГЗ (Grade 3), абс. (%)
< 35 лет	412	23 (5,6)	169 (41,0)	220 (53,4)
35–44 года	1878	184 (9,8)	906 (48,2)	788 (42,0)
45–59 лет	4585	626 (13,7)	2149 (46,9)	1810 (39,5)
60–74 года	3190	410 (12,9)	1558 (48,8)	1222 (38,3)
75–89 лет	508	91 (17,9)	227 (44,7)	190 (37,4)
≥ 90 лет	5	0 (0,0)	1 (20,0)	4 (80,0)
Итого	10578	1334 (12,6)	5010 (47,4)	4234 (40,0)

Table 2. Distribution of histological grade among patients with invasive breast cancer in surgical specimens (n = 10,578) by age cohort

Age group	n	Grade 1, n (%)	Grade 2, n (%)	Grade 3, n (%)
< 35 years	412	23 (5.6)	169 (41.0)	220 (53.4)
35–44 years	1,878	184 (9.8)	906 (48.2)	788 (42.0)
45–59 years	4,585	626 (13.7)	2,149 (46.9)	1,810 (39.5)
60–74 years	3,190	410 (12.9)	1,558 (48.8)	1,222 (38.3)
75–89 years	508	91 (17.9)	227 (44.7)	190 (37.4)
≥ 90 years	5	0 (0.0)	1 (20.0)	4 (80.0)
Total	10,578	1,334 (12.6)	5,010 (47.4)	4,234 (40.0)

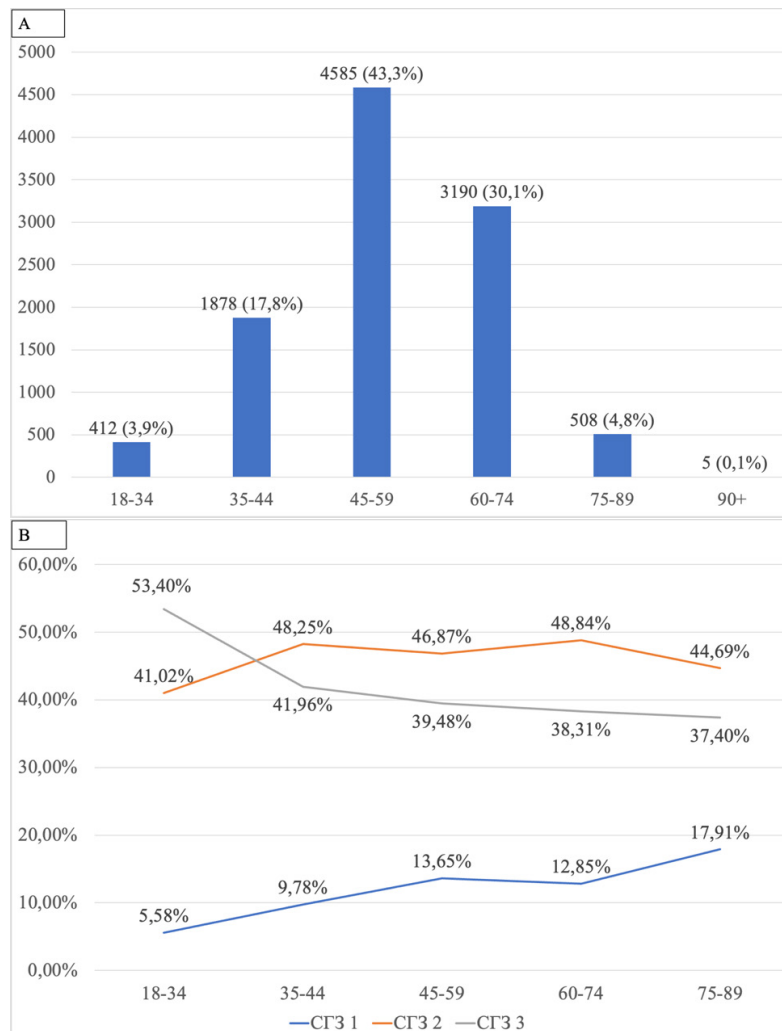


Рис. 4. Распределение гистологической степени злокачественности по операционному материалу: А — по возрастным группам; В — сравнительное распределение гистологической степени злокачественности в зависимости от возрастных групп

Fig. 4. Distribution of histological grade in surgical specimens: A — by age group; B — comparative distribution of histological grade across age groups

Таблица 3. Сравнительное распределение гистологической степени злокачественности в серии биопсий и операционного материала в зависимости от возрастной когорты. В возрастной группе ≥ 90 лет сравнение не проводилось ввиду малого числа наблюдений (биопсии $n = 10$, операции $n = 5$)

Возрастная группа	Биопсии, n	Биопсии: G3, %	Операции, n	Операции: G3, %	χ^2 (биопсия/операция)	p
< 35 лет	264	44,3	412	53,4	14,3	0,0008*
35–44 года	1025	43,4	1879	42,0	3,45	0,1782
45–59 лет	2205	34,3	4585	39,5	1,23	0,5401
60–74 года	1734	28,4	3190	38,3	0,87	0,6472
75–89 лет	333	24,9	508	37,4	8,7	0,0129*
≥ 90 лет	10	20,0	5	80,0	—	—

Table 3. Comparative distribution of histological grade between biopsy and surgical specimens by age cohort. Comparison was not performed in the ≥ 90 years age group due to the small number of observations (biopsy $n = 10$; surgical $n = 5$)

Age group	Biopsy, n	Biopsy: G3, %	Surgical, n	Surgical: G3, %	χ^2 (biopsy/surgical)	p
< 35 years	264	44,3	412	53,4	14,3	0,0008*
35–44 years	1,025	43,4	1,879	42,0	3,45	0,1782
45–59 years	2,205	34,3	4,585	39,5	1,23	0,5401
60–74 years	1,734	28,4	3,190	38,3	0,87	0,6472
75–89 years	333	24,9	508	37,4	8,7	0,0129*
≥ 90 years	10	20,0	5	80,0	—	—

значимости: $p < 0,01$) статистически значимые различия выявлены только в возрастной группе < 35 лет ($\chi^2 = 14,30$; $p = 0,0008$). В этой когорте доля опухолей высокой СГЗ была достоверно выше в серии операций по сравнению с биопсиями (53,4 против 44,3 %, табл. 3).

В возрастной группе 75–89 лет наблюдалась тенденция к различиям в распределении СГЗ между типами материала ($\chi^2 = 8,70$; $p = 0,013$), однако данное различие не достигло порога статистической значимости после коррекции на множественные сравнения. В остальных возрастных стратах (35–44, 45–59 и 60–74 года) различия между биопсийным и операционным материалом были незначимы (все $p > 0,05$).

Таким образом, селекционный эффект отбора пациенток на неoadъювантное и хирургическое лечение, проявляющийся в различиях распределения СГЗ между биопсиями и операциями, достоверно подтвержден только для пациенток молодого возраста (< 35 лет).

Обсуждение

Анализ популяционных регистров за 2020–2024 гг. (SEER, NCDDB, европейские кадастры) подтверждает четкую обратную зависимость между возрастом и степенью злокачественности опухоли (рис. 5) [7, 8]. С увеличением возраста доля низкой и умеренной СГЗ увеличивается, тогда как частота высокой СГЗ снижается, что отражает возраст-зависимое замещение базально-подобных и HER2-обогащенных фенотипов люминальными подтипами [9]. Умеренная СГЗ занимает промежуточное положение между благоприятной низкой СГЗ и агрессивным высокой СГЗ. Однако это наиболее гетерогенная группа, что создает серьезные сложности для клинического прогнозирования. Проблема заключается в том, что внутри умеренной СГЗ могут скрываться опухоли с принципиально разным биологическим поведением: одни опухоли с умеренной СГЗ по прогнозу приближаются к низкой СГЗ (особенно при люминальных подтипах с низким Ki-67); другие — по агрессивности сопоставимы с высокой СГЗ (особенно при тройном негативном и HER2-позитивном фенотипах). Исследования показывают, что прогноз пациентов с умеренной СГЗ часто больше соответствует соседней градации (низкой или высокой), чем самой «средней» категории, что может быть обусловлено различиями в экспрессии ER/PR и HER2 (табл. 4, см. приложение онлайн) [9–11].

Глобальное старение населения приводит к увеличению доли пожилых пациенток с диагнозом РМЖ; согласно обзору Li и соавт., более 30 % всех пациенток со злокачественными новообразованиями молочной железы в настоящее

время старше 70 лет на момент диагностики [20]. Ввиду того, что пациентки старше 80 лет часто исключаются из рандомизированных клинических исследований, создавая дефицит доказательной базы, в клинической практике наблюдается выраженная тенденция к дэскалации лечения РМЖ [21]. Данный подход подразумевает селективный отказ от адъювантной химио- и лучевой терапии, а также аксиллярной диссекции у пациенток с HR-позитивными опухолями низкой и умеренной степени злокачественности (Grade 1–2), что позволяет минимизировать ятрогенную нагрузку на фоне коморбидности без ущерба для специфической выживаемости.

Расхождение в возрастной динамике СГЗ между биопсийным и операционным материалом может быть объяснено селекционным эффектом отбора пациенток на неoadъювантное и хирургическое лечение: биопсии выполняются при клинически детектируемых образованиях (включая скрининговые находки), тогда как операционный материал отражает финальный отбор пациенток, прошедших все этапы предоперационного обследования. Ранний «перекрест» умеренной и высокой СГЗ в операционной серии (35–44 года вместо ожидаемых 45–59 лет) может указывать на региональные особенности молекулярного спектра РМЖ или на влияние локальных особенностей (интерпретации рекомендаций ВОЗ и ASCO/CAP) оценки СГЗ, особенно митотической активности. Данное наблюдение подчеркивает необходимость интеграции гистологической градации с молекулярным профилированием при принятии клинических решений, особенно у пациенток старшего возраста.

Клиническая интерпретация стабильного преобладания умеренной СГЗ. Устойчивая доминанта умеренной СГЗ в старших возрастных группах имеет важные практические последствия. Согласно современным алгоритмам (St. Gallen 2023, ESMO 2024), умеренная СГЗ при HR+/HER2– является основным показанием к мультигенному тестированию (Oncotype DX, MammaPrint, Prosigna), поскольку его прогностическое значение без молекулярной верификации остается неопределенным [11, 16]. В нашей когорте это означает, что значительная доля пациенток ≥ 60 лет с умеренной степенью гистологической злокачественности может получить дополнительную стратификацию риска, что позволит безопасно отказаться от адъювантной химиотерапии при низком геномном риске.

Различия между биопсией и операционным материалом. Статистически значимые различия в распределении СГЗ между типами материала выявлены только в возрастных группах < 35 лет ($\chi^2 = 14,30$; $p < 0,001$) и 75–89 лет ($\chi^2 = 8,70$; $p = 0,013$). В группе < 35 лет доля высокой СГЗ

была выше в операционной серии (53,4 против 44,3 %), что может отражать приоритетное направление на радикальное лечение пациенток с наиболее агрессивными фенотипами. В группе 75–89 лет, напротив, доля высокой СГЗ была выше в биопсиях (37,4 против 24,9 %) [22].

Ранний «перекрест» умеренной и высокой СГЗ в операционной серии (смещение доминирования умеренной СГЗ в интервал 35–44 года вместо описанных в литературе 45–59 лет) является наиболее значимым оригинальным наблюдением исследования. Мы считаем, что первостепенной причиной данного феномена выступает селекционный эффект отбора пациенток на неоадъювантное и хирургическое лечение. Пациентки молодого возраста с высокоагрессивными фенотипами (тройной негативный, HER2-позитивный) в реальной практике чаще направляются на неоадъювантную системную терапию, которая являлась критерием исключения для оценки СГЗ после хирургического вмешательства [24]. В результате хирургическая когорта после 35 лет исключает пациенток после неоадъювантной терапии, что может приводить к селективному уменьшению доли опухолей высокой СГЗ в операционном материале и это смещает точку пересечения кривых в более молодую возрастную страту.

Вторичным фактором выступает влияние локальных особенностей оценки митотической активности и региональная специфика молекулярного ландшафта. Вариабельность подсчета митозов в пограничных случаях (сумма баллов 6–7) может приводить к переклассификации части истинных высоких СГЗ в умеренные, особенно в группах 35–44 и 45–59 лет, где биологическая гетерогенность максимальна.

Однако ключевым методологическим ограничением любой изолированной интерпретации СГЗ является ее клиническое рассмотрение вне иммуногистохимического контекста. В современной онкологической практике степень гистологической злокачественности никогда не используется как самостоятельный драйвер терапевтических решений. Особенно это касается умеренной СГЗ, который представляет собой промежуточную прогностическую категорию, где прогноз может колебаться от благоприятного (при люминальном А-подтипе с низким Ki-67) до агрессивного (при люминальном В, HER2+ или трижды негативном РМЖ). Выделение СГЗ как независимой переменной в данном исследовании обусловлено целью анализа эпидемиологического паттерна, однако в клинической реальности СГЗ обладает прогностической ценностью только в комплексе с ИГХ-профилем (ER/PR/HER2/Ki-67), стадией заболевания и геномным риском.

Для верификации выдвинутых гипотез в будущих исследованиях целесообразно применять следующие подходы:

– Проведение парного анализа биопсийного и резекционного материала у одних и тех же пациенток с обязательным патоморфологическим пересмотром митотического индекса.

– Корреляцию возрастной динамики СГЗ с распределением молекулярных подтипов (по результатам ИГХ или мультигенных панелей) для оценки вклада биологического сдвига против селекционного эффекта.

– Включение в проспективные когорты пациенток, получавших неоадъювантную терапию, с оценкой остаточной опухоли по системе RCB или Miller Payne, что позволит нивелировать влияние предоперационного отбора.

Таким образом, наблюдаемый ранний перекрест отражает не столько фундаментальное изменение биологии опухоли, сколько взаимодействие диагностических алгоритмов, критериев отбора на хирургический этап и неизбежной гетерогенности умеренной СГЗ, которая требует обязательной молекулярной стратификации для принятия клинических решений.

Важно понимать, что, несмотря на значительный прогресс, многие вопросы остаются открытыми. Особенно это касается пациенток в возрасте ≥ 80 лет. Они практически полностью исключены из большинства крупных клинических испытаний, поэтому многие рекомендации для этой группы основаны на экспертном мнении и данных из подгрупповых анализов [25]. Дезэскалация терапии в этой возрастной группе является реальностью, но ее долгосрочные последствия для выживаемости пока остаются неясными. Тем не менее, использование комплексного подхода, сочетающего оценку гистологической степени злокачественности, стадии заболевания, иммуногистохимического подтипа, комплексной гериатрической оценки и геномных маркеров, является текущим золотым стандартом для обеспечения безопасного и эффективного лечения пожилых женщин с диагнозом рак молочной железы.

Ограничения исследования. Настоящее исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, ретроспективный дизайн не позволяет исключить влияние селекции случаев, связанное с особенностями диагностического процесса в реальной клинической практике. Во-вторых, оценка СГЗ проводилась в рамках рутинной патоморфологической диагностики без пересмотра, что может вносить вариабельность, особенно в части подсчета митотического индекса. В-третьих, когорта сформирована на базе одного учреждения, что может ограничивать экстраполяцию полученных результатов на

другие популяции с учетом известных географических различий в эпидемиологии РМЖ. Наконец, малое число пациенток в возрасте ≥ 90 лет ($n = 10$) не позволяет делать статистически обоснованные выводы для этой возрастной группы.

Заключение

Проведенный анализ демонстрирует, что возрастная динамика гистологической степени злокачественности при РМЖ в изучаемой выборке не воспроизводит классический «перекрест» умеренной и высокой СГЗ в когорте 45–59 лет, описанный в международных регистрах. В материале биопсий умеренная СГЗ доминирует с молодого возраста, а в операционной серии смена лидера происходит уже после 35 лет, что отражает селекционный эффект отбора пациенток на неoadьювантное и хирургическое лечение. Стабильное преобладание умеренной СГЗ в старших возрастных группах подчеркивает высокую биологическую гетерогенность данной категории и ограничивает ее самостоятельное прогностическое значение. В клинической практике у пациенток ≥ 60 лет интерпретация СГЗ должна быть строго интегрирована с молекулярным подтипом, геномным профилем и комплексной гериатрической оценкой, что позволяет обоснованно применять стратегии деэскалации у пациенток с HR-позитивными опухолями низкого геномного риска и избегать избыточной токсичности без ущерба для специфической выживаемости.

Благодарность

Данная рукопись была подготовлена с помощью Perplexity AI Inc., Consensus AI search engine (Consensus Inc., <https://consensus.app>), Python 3.11 (библиотеки pandas 2.2, scipy 1.13) для первичного анализа и статистической обработки полученных данных. Весь сгенерированный ИИ контент был независимо проверен и значительно переработан авторами.

Acknowledgments

This manuscript was prepared with the assistance of Perplexity AI Inc., the Consensus AI search engine (Consensus Inc., <https://consensus.app>), and Python 3.11 (pandas 2.2, scipy 1.13) for primary data analysis and statistical processing. All AI-generated content was independently verified and substantially revised by the authors.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Conflict of interest

The authors declare no potential or actual conflicts of interest related to the publication of this article.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Financing

The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Все процедуры с вовлечением больных были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека в редакции 2013 г. Все пациенты подписали письменное информированное согласие на публикацию данных в медицинском журнале, включая его электронную версию.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

All procedures involving patients were performed in accordance with the Declaration of Helsinki (2013 revision). All patients provided written informed consent for the publication of their data in a medical journal, including its online version.

Участие авторов

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Наибольший вклад распределен следующим образом:

Кудайбергенова А.Г., Ульрих Д.Г. — написание текста рукописи, сбор, статистическая обработка полученных данных и разработка дизайна исследования;

Смирнова В.О., Урезкова М.М., Кушнарев В.А., Чуглова Д.А., Кутина Н.И., Белова А.Р. — анализ полученных данных и разработка дизайна исследования;

Кудайбергенова А.Г., Ульрих Д.Г., Смирнова В.О. — написание текста рукописи;

Семиглазова Т.Ю., Криворотко П.В. — консультативная помощь, редактирование;

Кудайбергенова А.Г., Ульрих Д.Г., Михаськова Н.С. — обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

All authors confirm that their contributions meet the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) criteria for authorship (all authors made substantial contributions to the study concept, conduct, and manuscript preparation; read and approved the final version prior to publication).

Contributions were distributed as follows:

Kudaibergenova A.G., Ulrich D.G. — manuscript writing, data collection, statistical processing, and study design development;

Smirnova V.O., Urezkova M.M., Kushnarev V.A., Chuglova D.A., Kutina N.I., Belova A.R. — data analysis and study design development;

Kudaibergenova A.G., Ulrich D.G., Smirnova V.O. — manuscript writing;

Semiglazova T.Yu., Krivorotko P.V. — advisory support, editing;

Kudaibergenova A.G., Ulrich D.G., Mikhaskova N.S. — literature review on the topic of the article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Syed B.M., Green A.R., Rakha E.A., et al. Age-related biology of early-stage operable breast cancer and its impact on clinical outcome. *Cancers*. 2021; 13(6): 1417.-DOI: 10.3390/cancers13061417.
2. Jackson E., Gondara L., Speers C., et al. Does age affect outcome with breast cancer? *The Breast*. 2023; 70: 25-31.-DOI: 10.1016/j.breast.2023.06.001

3. Johansson A., Trewin C., Hjerkind K., et al. Breast cancer-specific survival by clinical subtype after 7 years follow-up of young and elderly women in a nationwide cohort. *Int J Cancer*. 2018; 144(6): 1234-1243.-DOI: 10.1002/ijc.31950.
4. Galea M.H., Blarney R.W., Elston C.E., Ellis I.O. The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1992; 22(3): 207-219. DOI: 10.1007/BF01840834.
5. Ткаченко Е.В., Алексеева Ю.В., Бриш Н.А., et al. Комплексная гериатрическая оценка пациентов онкологического профиля: учебное пособие. Санкт-Петербург: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. 2021: 120.-ISBN 978-5-6045023-3-4. [Comprehensive geriatric assessment of cancer patients: a textbook. Saint-Petersburg: N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology. 2021: 120.-ISBN 978-5-6045023-3-4 (In Rus)].
6. Armitage P. Tests for linear trends in proportions and frequencies. *Biometrics*. 1955; 11(3): 375-386.-DOI: 10.2307/3001775.
7. Plichta J.K., Thomas S.M., Vernon R., et al. Breast cancer tumor histopathology, stage at presentation, and treatment in the extremes of age. *Breast Cancer Res Treat*. 2020; 180(1): 227-235.-DOI: 10.1007/s10549-020-05542-4.
8. Kim H., Kim S., Freedman R., Partridge A. The impact of young age at diagnosis (age <40 years) on prognosis varies by breast cancer subtype: A U.S. SEER database analysis. *The Breast*. 2021; 61: 77-83.-DOI: 10.1016/j.breast.2021.12.008.
9. Crolley V.E., Marashi H., Rawther S., et al. The impact of Oncotype DX breast cancer assay results on clinical practice: a UK experience. *Breast Cancer Res Treat*. 2020; 180: 809-817.-DOI: 10.1007/s10549-020-05578-6.
10. Bari S., Li J., Kang D. et al. A Real-World Data Retrospective Cohort Study of HER2-positive, Early-Stage Breast Cancer in Patients 70 Years of Age or Older: Natural History, Treatment Patterns, and Outcomes. *Clin Breast Cancer*. 2023; 23(4): 378-387.-DOI: 10.1016/j.clbc.2023.01.013
11. Bottosso M., Miglietta F., Vernaci G.M., et al. Gene Expression Assays to Tailor Adjuvant Endocrine Therapy for HR+/HER2- Breast Cancer. *Clin Cancer Res*. 2024; 30(14): 2884-2894.-DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-23-4020.
12. Kramp L.-J., Mathiak M., Behrens H.-M., et al. The age specific differences in histopathological tumor characteristics and TNM classification of breast carcinomas in Quality assured mammary diagnostic (QuaMaDi) program in the state of Schleswig Holstein in Germany. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2022; 148(2): 387-400.-DOI: 10.1007/s00432-021-03841-x.
13. Battisti N.M.L., Wildiers H., Brain E., et al. Chemotherapy and gene expression profiling in older early luminal breast cancer patients: An International Society of Geriatric Oncology systematic review. *Eur J Cancer*. 2022; 172: 158-170.-DOI: 10.1016/j.ejca.2022.05.025
14. Escott C.E., Zaenger D., Switchenko J.M., et al. The influence of histologic grade on outcomes of elderly women with early stage breast cancer treated with breast conserving surgery with or without radiotherapy. *Clin Breast Cancer*. 2020; 20(6): e701-e710.-DOI: 10.1016/j.clbc.2020.05.010
15. Wildiers H., Decoster L., Hurria A., et al. International Society of Geriatric Oncology (SIOG) consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2014; 15(13): 1258-1260 (Updated 2022).-DOI: 10.1200/jco.2013.54.8347.
16. Noordhoek I., Bastiaannet E., de Glas N.A., et al. Validation of the 70-gene signature test (MammaPrint) to identify patients with breast cancer aged ≥ 70 years with ultralow risk of distant recurrence. *Breast Cancer Res Treat*. 2023; 198(2): 345-356.-DOI: 10.1016/j.jco.2022.07.006.
17. Brain E., Mir O., Bourbouloux E., et al. Adjuvant chemotherapy and hormone therapy versus adjuvant hormone therapy alone for women aged 70 years and older with high-risk breast cancer based on the genomic grade index (ASTER 70s): a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2025; 406(10502): 489-500.-DOI: 10.1016/S0140-6736(25)00832-3.
18. Whelan T.J., Julian T.B., Mukherjee R.M., et al. LUMINA: a prospective trial omitting radiotherapy following breast-conserving surgery in T1N0 luminal A breast cancer. *Lancet Oncol*. 2023; 24(4): 389-400.-DOI: 10.1056/nejmoa2302344.
19. Kunkler I.H., Williams L.J., Steele R.J.C., et al.; PRIME II Investigators. Radiotherapy or not after breast-conserving surgery in elderly women with early breast cancer: 10-year follow-up. *Lancet Oncol*. 2015; 16(3): 266-273.-DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71221-5.
20. Li C., Lei S., Xu Y., et al. Global, regional, national incidence, and mortality of breast cancer in older women: A population-based cancer registry data analysis. *Chinese Medical Journal (English Edition)*. 2025; 138(22): 2917-2924.-DOI: 10.1097/CM9.00000000000003667.
21. Penel-Page M., Sun X., Savreux L., et al. Triple-negative and Her2-positive breast cancer in women aged 70 and over: prognostic impact of age according to treatment. *Front Oncol*. 2023; 13: 1287253.-DOI: 10.3389/fonc.2023.1287253.
22. Sanchez D.N., Spook S.K.B., de Boer A.H., et al. Frequency of use and characterization of frailty assessments in observational studies on older women with breast cancer: a systematic review. *BMC Geriatr*. 2024; 24: 555.-DOI: 10.1186/s12877-024-05152-5.
23. Dotan E., Hurria A., Browner I., et al. NCCN Guidelines® Insights: Older Adult Oncology, Version 1.2021. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021; 19(2): 123-134.-DOI: 10.6004/jnccn.2021.0013.
24. Hjorth S., Vandraas K.F., Trewin-Nybråten C.B. et al. Anti-HER2 treatment in everyday practice: how we treat older women with breast cancer differently. *Breast Cancer Res Treat*. 2026; 215(2): 54.-DOI: 10.1007/s10549-025-07888-z.
25. Chadha M., White J., Swain S.M., et al. Optimal adjuvant therapy in older (≥ 70 years of age) women with low-risk early-stage breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2023; 9: 99.-DOI: 10.1038/s41523-023-00591-6.

Поступила в редакцию / Received / 27.05.2026
 Прошла рецензирование / Reviewed / 14.06.2026
 Принята к печати / Accepted for publication / 18.06.2026

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Асель Галимовна Кудайбергенова / Asel G. Kudaibergenova / ORCID ID: 0000-0001-7797-088X.
 Дарья Глебовна Ульрих / Daria G. Ulrikh / ORCID ID: 0000-0002-1346-933X; eLibrary SPIN: 8231-5996.
 Виктория Олеговна Смирнова / Victoria O. Smirnova / ORCID ID: 0000-0002-4528-9720; eLibrary SPIN: 8106-5706; Author ID (Scopus): 57196442271.

Мария Михайловна Урезкова / Mariia M. Urezkova / ORCID ID: 0000-0002-4242-2629.

Владимир Андреевич Кушнарев / Vladimir A. Kushnarev / ORCID ID: 0000-0003-4608-9349.

Дина Александровна Чуглова / Dina A. Chuglova / ORCID ID: 0009-0004-3541-3515.

Ника Игоревна Кутина / Nika I. Kutina / ORCID ID: 0000-0001-8478-6650.

Алина Рустемовна Белова / Alina R. Belova / ORCID ID: 0000-0001-9779-6823.

Надежда Сергеевна Михаськова / Nadezhda S. Mikhaskova / ORCID ID: 0009-0000-7635-2502.

Татьяна Юрьевна Семиглазова / Tatiana Yu. Semiglazova / ORCID ID: 0000-0002-4305-6691; SPIN-code: 9773-3759.

Петр Владимирович Криворотко / Petr V. Krivorotko / ORCID ID: 0000-0002-4898-9159; eLibrary SPIN: 2448-7506.

