

Получена: 15 июля 2016 / Принята: 26 августа 2016 / Опубликовано online: 31 августа 2016

УДК 618.19-006-036.22 (574.4)

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В СЕВЕРО-ВОСТОЧНОМ РЕГИОНЕ КАЗАХСТАНА

Айжан А. Абильтаева¹, <http://orcid.org/0000-0002-0172-9202>

Тасболат А. Адылханов¹, <http://orcid.org/0000-0002-9092-5060>

Аян О. Мысаев², <http://orcid.org/0000-0001-7332-4856>

Государственный медицинский университет города Семей, Казахстан,

¹ Кафедра онкологии и визуальной диагностики;

² Кафедра Общественного здравоохранения

Резюме

Актуальность: Рак молочной железы (РМЖ) является одним из самых распространенных в мире заболеваний среди женщин. РМЖ и ее метастазы - это неоднородная группа опухолей, отличающихся по морфологии, клиническому течению и чувствительности к лечению, что представляет собой серьезную клиническую проблему в области онкологии, тем самым вызывает интерес к данной проблеме.

Целью исследования является изучение распространенности и клинико-морфологических особенностей метастатического РМЖ.

Материалы и методы: Дизайн – ретроспективное исследование. Выборка сплошная (n=570 истории болезни). Проведен ретроспективный анализ данных метастатического РМЖ за 2004-2013 гг. по данным Регионального онкологического диспансера г. Семей и Областного онкологического диспансера г. Павлодар. Статистический анализ проведен в программе SPSS20.0.

Результаты: Средний возраст составил 55,1 лет. Русских было 319 (56,0%), казашек - 71(30,0%), другой национальности – 80(14,0%). Стороны поражения: правая молочная железа = 300(52,6%), левая = 264(46,3%), обе–6(1,1). Локализация очага в верхненаружном квадранте (50,7%), верхневнутренний квадрант (15,1%), центральной части (10,9%), остальные 7 % . По молекулярному типу: люм А — 76 (30%) , TN — 79 (31,2%), люм В негатив- 42 (16,6%), люм В позитив – 20 (7,9%) и HER2+ — 36 (14,2%). По гистологической форме: инвазивно-протоковый (57,7%) тип. Далее «другой» тип – (n=161; 28,2%) и инвазивно-дольковый (n=58; 10,2%) тип, остальные реже 2% . III стадия - занимает 43,2%, II стадия 40,8%, IV стадией - 14,2% и I – 1,8%.

Выводы: Клинико-эпидемиологическая характеристика метастатического РМЖ в Северо-Восточном регионе РК не имеет географической особенности, ей присуще общемировая тенденция черт РМЖ. Однако факт того, что среди пациенток с метастатическим РМЖ казашки более моложе, чем пациентки русской национальности, требует дополнительного углубленного изучения.

Ключевые слова: метастатический рак молочной железы, эпидемиология, клинико-биологические характеристики МРМЖ.

Summary

**CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS
OF METASTATIC BREAST CANCER
IN THE NORTH-EASTERN REGION OF KAZAKHSTAN****Aizan A. Abiltaeva**¹, <http://orcid.org/0000-0002-0172-9202>**Tasbolat A. Adylkhanov**¹, <http://orcid.org/0000-0002-9092-5060>**Ayan O. Myssayev**², <http://orcid.org/0000-0001-7332-4856>

State Medical University of Semey, Semey, Kazakhstan

¹ Department of Oncology and visual diagnostics;² Department of Public Health

Actuality: Breast cancer (BC) is one of the most common diseases in the world among women. BC and its metastasis is a heterogeneous group of tumors that differ in morphology, clinical course, and sensitivity to the treatment, which is a serious clinical problem in oncology, thereby causing interest in this problem.

The aim of the study is to investigate the prevalence and clinical and morphological features of metastatic BC.

Materials and Methods: Design is retrospective study including 570 case histories. A retrospective analysis of data metastatic BC for the 2004-2013 years according to the Regional Oncology Center of Semey and the Regional Oncology Center in Pavlodar. Statistical analysis was carried out in the SPSS20.0 program.

Results: Mean age was 55.1 years. Ethnicity: Russians = 319 (56.0%), Kazakhs = 71 (30.0%), others = 80 (14.0%). Side of lesions: right -300 (52.6%), left- 264 (46.3%), both-6 (1.1%). Localization: upper outer quadrant (n = 289; 50.7%), upper inner quadrant (n = 86; 15.1%), center (n = 62; 10.9%), remaining 7%. Molecular type: lum A - 76 (30%), TN - 79 (31.2%), lum B negative 42 (16.6%), lum B positive - 20 (7.9%) and HER2 + - 36 (14.2%). Histological form: invasive ductal, (57.7%), invasive lobular (n = 58; 10.2%) type, the "other" type (n = 161; 28.2%) and the other less than 2%. Stage III - 43,2%, II stage - 40,8%, IV stage - 14.2% and I - 1,8%.

Conclusions: Conclusions: The clinical and epidemiological characteristics of metastatic breast cancer in the North-East region of Kazakhstan has no geographical features, it is inherent in a global trend of breast cancer traits. However, the fact that among patients with metastatic breast cancer Kazakhs younger than the patient's Russian nationality requires further in-depth study.

Keywords: metastatic breast cancer, epidemiology, clinical and biological characteristics of the MBC.

Түйіндеме

**СОЛТҮСТІК- ШЫҒЫС ҚАЗАҚСТАН ӨңІРІ БОЙЫНША СҮТ
БЕЗІНІҢ МЕТАСТАТИКАЛЫҚ ОБЫРЫНЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ
ЖӘНЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЯЛЫҚ СИПАТТАМАСЫ****Айжан А. Абильтәева**¹, <http://orcid.org/0000-0002-0172-9202>**Тасболат А. Адылханов**¹, <http://orcid.org/0000-0002-9092-5060>**Аян О. Мысаев**², <http://orcid.org/0000-0001-7332-4856>

Семей мемлекеттік медициналық университеті, Семей қ., Қазақстан

¹Онкология және визуальді диагностика кафедрасы;² Қоғамдық денсаулық сақтау кафедрасы

Өзектілігі: Сүт безінің обыры әйелдер арасында әлемдегі ең көп таралған аурудың бірі болып табылады. Сүт безінің қатерлі ісігі және оның метастазы күрделі клиникалық проблема болып табылады, сондықтан осы проблема қызығушылық тудырады.

Зерттеудің мақсаты: сүт безінің метастатикалық обыры таралуын, клиникалық және морфологиялық ерекшеліктерін зерттеу болып табылады.

Материалдар мен әдістер: Дизайн - ретроспективты, көлден қима зерттеу. (N = 570 деректер). Семей қаласы ӨОД және Павлодар облыстық онкологиялық диспансерінде 2004-2013 жылдар арасындағы сүт безі обыры мен метастатикалық ауырған науқастарға ретроспективті талдау жүргізілген. Статистикалық талдау SPSS20.0 бағдарламасымен жүргізілді.

Нәтижелері: Орта жасы 55,1 жас болды. Этникалық топ бойынша орыс-319 (56,0%), қазақтар - 71 (30,0%), басқалары 80 (14,0%). Орналасуы: Оң жақ -300 (52,6%), сол жақ - 264 (46,3%), екі-6 (1,1). Сүт безінің квадранты бойынша: жоғарғы шеткі бөлігі (N = 289; 50,7%), жоғарғы ішкі бөлігі (N = 86; 15,1%), орталық бөлігі (N = 62; 10,9%), қалғаны - 7%. Молекулалық түрі: Lum A - 76 (30%), TN - 79 (31,2%), Lum B negative 42(16,6%), Lum B positive- 20 (7,9%) және HER2 + - 36 (14,2%). Гистологиялық нысан бойынша: инвазиялық өзектік (57,7%) түрі, «басқа» түрі - (N = 161; 28,2%) және инвазиялық ошақтық, (N = 58; 10,2%) түрі, басқалары 2%. III ст - 43,2% II ст - , 40,8%, IV - 14,2%, I кезеңі - 1,8%.

Қорытынды: Солтүстік-Шығыс Қазақстан өңіріндегі метастатикалық сүт безі обырының клиникалық және эпидемиологиялық сипаттамасында географиялық ерекшеліктер жоқ, ол сүт безі обыры белгілерінің жаһандық трендіне тән болып табылады. Алайда, сүт безінің метастатикалық обыры орыс ұлтына қарағанда қазақ ұлтында жас науқастар жиі кездесу фактісі одан әрі терең зерттеуді қажет етеді.

Түйінді сөздер: сүт безінің метастатикалық обыры, эпидемиология, клиникалық және биологиялық сипаттамалар.

Библиографическая ссылка:

Абилтаева А.А., Адылханов Т.А., Мысаев А.О. Клинико-эпидемиологическая характеристика метастатического рака молочной железы в Северо-Восточном регионе Казахстана // Наука и Здравоохранение. 2016. №4. С. 74-83.

Abiltaeva A.A., Adylhanov T.A., Myssayev A.O. Clinical and epidemiological characteristics of metastatic breast cancer in the North-Eastern region of Kazakhstan. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2016, 4, pp. 74-83.

Абилтаева А.А., Адылханов Т.А., Мысаев А.О. Солтүстік- Шығыс Қазақстан өңірі бойынша сүт безінің метастатикалық обырының клиникалық және эпидемиологиялық сипаттамасы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2016. №4. Б. 74-83.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является одним из самых распространенных онкологических заболеваний в Казахстане. По данным онкологической службы Республики Казахстан (РК) за 2013 год РМЖ занимает первое место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями среди женщин, составив 22,7% на 100 тыс. женщин. Показатель смертности от РМЖ составил 8,1‰ [3]. Во всем мире, у одной трети пациентов, которые обращаются с РМЖ на ранней стадии будут развиваться метастазы. В развитых странах, приблизительно у 30% пациентов будут развиваться метастазы [15], в

то время как в развивающихся странах РМЖ часто диагностируется на более поздних стадиях, что приводит к более высоким показателям распространенности метастазов [7]. Несмотря на высокие результаты лечения, у 20–30 % больных РМЖ болезнь прогрессирует с развитием отдаленных метастазов. Вероятность прогрессирования зависит от стадии заболевания на момент диагностики и биологических характеристик опухолевого процесса. Однако характер отдаленного метастазирования до сих пор изучен недостаточно [12]. Несмотря на недавние достижения в изучении клинических и биологических аспектов, метастатический

РМЖ (МРМЖ) до сих пор не излечим для подавляющего большинства. МРМЖ и его влияние остается недостаточно исследованным и поверхностным [10]. Поэтому МРМЖ представляет собой серьезную клиническую проблему в области онкологии.

Целью данного исследования является изучение распространенности и клинико-морфологических особенностей метастатического РМЖ.

Материалы и методы:

Для достижения цели был проведен ретроспективный анализ данных МРМЖ за 2004-2013 г. по данным Регионального онкологического диспансера г. Семей (РОД г. Семей) и Областного онкологического диспансера г. Павлодар (ООД г. Павлодар).

Критерии включения больных в исследование:

1. Пациенты с верифицированным диагнозом РМЖ.
2. РМЖ с развитием метастаза (от стадии I до IV)
3. Пациенты, взятые на учет с 2004 по 2013 включительно

Критерии исключения больных из исследования:

1. двойственный процесс (наличие других видов рака и их метастазов),
2. пациенты с РМЖ без верифицированного наличия метастазов
3. пациенты, взятые на «Д» учет до или после изучаемого временного промежутка

Параметры для анализа: возраст, национальность, сторона поражения,

локализация очага по классификации МКБ, молекулярный тип (определенный при помощи иммуногистохимического анализа), гистологический тип (биопсия), стадия.

Статистическая обработка данных. Большинство параметров представлены в абсолютных числах и процентах. Переменная возраста имеет нормальное распределение, поэтому представлена в виде средней (M) и стандартного отклонения (SD). Для вычисления статистически значимой разницы возраста в зависимости от молекулярного типа опухоли был использован дисперсионный анализ (ANOVA); от национальности (казашки/русские) – t-критерий Стьюдента. Взаимосвязь локализации первичного очага РМЖ с национальностью оценена при помощи коэффициента отношения правдоподобия, со стороны поражения - точного критерия Фишера. Для внутригруппового сравнения качественных переменных использовался Хи-квадрат Пирсона. Сила взаимосвязи между исследуемым регионом и национальностью была оценена при помощи критерия V-Крамера. Разница считалась статистически значимой при $p < 0,05$. При статистическом анализе использовалось программное обеспечение SPSS 20.0.

Результаты исследования:

Средний возраст женщин, которые были включены в исследование, составил 55,1 лет (SD=11,3 года). Возраст колебался от 23 до 86 лет и имеет нормальное распределение (рисунок 1).

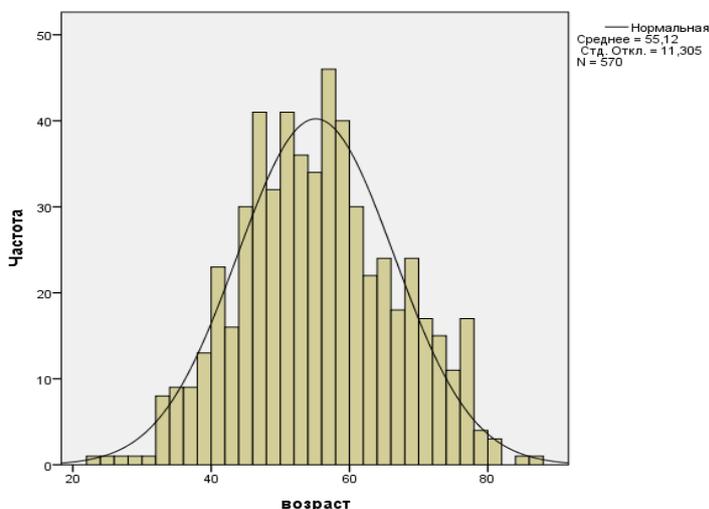


Рисунок 1. Распределение возраста.

Разделив женщин с МРМЖ на три группы согласно классификации возраста ВОЗ, то получим следующее распределение: женщины до 44 лет в количестве 95 человек (16,7%), затем возраст от 45 до 59 лет – 288 человек (50,5%), далее 60 лет и старше – 187 (32,8%).

В исследуемой выборке наибольшее количество женщин было русской национальности – 319 (56,0%), далее казашки – 171 (30,0%), другие – 80 (14,0%) ($p < 0,001$). Соотношение национальностей в зависимости от исследуемого региона представлено в таблице 1.

Таблица 1.

Распределение национальностей в зависимости от исследуемого региона.

	Казахи		Русские		Другие		p
	N	%	N	%	N	%	
РОД г. Семей	55	41,7	69	52,3	8	6,1	<0,001
ООД г. Павлодар	116	26,5	250	57,1	72	16,4	

Есть взаимосвязь между исследуемым регионом и национальностью: она статистически значима, но минимальна (критерий V-Крамера = 0,168, $p < 0,001$).

Если убрать «другие» национальности и оставить только казахов и русских, то распределение возраста будет следующим (рисунок 2).

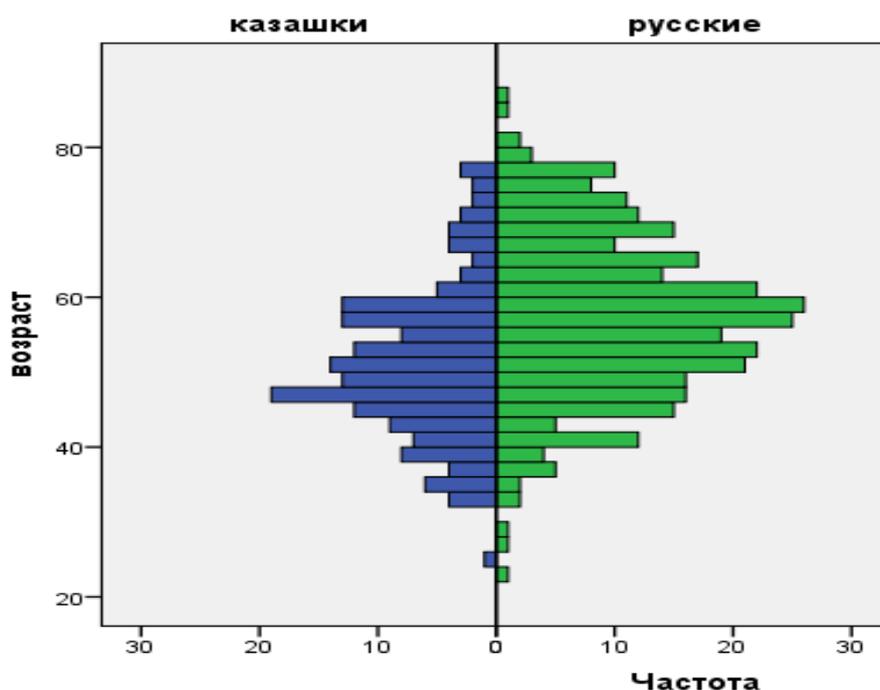


Рисунок 2. Распределение возраста среди пациенток РМЖ казахской и русской национальности.

Как видно из рисунка 3.2, казашки более моложе, чем пациентки русской национальности: средний возраст казашек равен 50,9 (SD=10,2 года), русских – 57,0 (SD = 11,1 лет) ($p < 0,001$).

В зависимости от стороны поражения результаты следующие: правая молочная железа – 300 пациенток (52,6%), левая

сторона – 264 (46,3%), обе стороны – 6 (1,1) ($p < 0,001$). Это говорит о том, что почти всегда в патологический процесс вовлечена только одна МЖ, причем нет разницы правая или левая ($p = 0,130$).

Локализация первичного очага метастатического РМЖ среди исследуемых пациенток представлена в таблице 2.

Таблица 2.

Локализация первичного очага метастатического РМЖ.

Локализация	N	%	p
сосок С50.0	40	7,0	<0,001
центральная часть С50.1	62	10,9	
верхневнутренний квадрант С50.2	86	15,1	
нижневнутренний квадрант С50.3	29	5,1	
верхненаружный квадрант С50.4	289	50,7	
нижненаружный квадрант С50.5	26	4,6	
Другое	38	6,6	
Всего	570	100,0	

Из таблицы 2 видно, что наибольшее количество первичного очага локализуется в верхненаружном квадранте молочной железы (n=289; 50,7%), далее - верхневнутренний квадрант (n=86; 15,1%), центральной части (n=62; 10,9%). Остальные локализации не более 7 % каждая (p<0,001).

Локализация первичного очага РМЖ не связана с возрастом пациентки (p=0,252), ее национальностью (p=0,236), стороной поражения (p=0,325).

Иммуногистохимическое исследование было отражено в истории болезни и

амбулаторных картах у 253 (44,4%) пациенток, у 317 (55,6) – его не было. На основе этих данных экспрессии ER, PR и Her2/neu среди 253 исследуемых пациенток было выделены следующие группы молекулярного типа РМЖ: люминальный А - 76 (30%) пациентки, TN - 79 (31,2%), люминальный В негативный - 42 (16,6%), люминальный В позитивный - 20 (7,9%) и HER2+ - 36 (14,2%) (p<0,001).

Гистологическое исследование было проведено всем пациентам, результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3.

Распределение пациенток РМЖ в зависимости от гистологического типа.

Тип	N	%	p
инвазивная протоковая	329	57,7	<0,001
инвазивная дольковая	58	10,2	
муцинозная (слизистая)	4	0,7	
медуллярная мозговая	11	1,9	
тубулярная карцинома	3	0,5	
инвазивная папиллярная	4	0,7	
другое	161	28,2	
Всего	570	100,0	

Из таблицы 3 видно, что наиболее частой гистологической формой первичной опухоли был инвазивно-протоковый (57,7%) тип. Далее «другой» тип – (n=161; 28,2%) и инвазивно-дольковый (n=58; 10,2%) тип рака. Среди «других» гистологических вариантов опухоли были железисто-солидный, скirrosный, слизистый и медуллярный типы. Остальные типы были реже 2% каждый (p<0,001).

Существующая система постановки диагноза такова, что чтобы с пациенткой впоследствии ни происходило, стадия рака не меняется. К примеру, если на момент постановки первичного диагноза (стадиро-

вания) отдаленные метастазы отсутствовали, а потом метастазы обнаружались, например, в легких, то в таком случае стадия с M0 на M1 не меняется, однако при этом диагноз обязательно дополняется такими словами как «Прогрессирование заболевания, Mts в правое легкое (указывается дата числа и дата обнаружения метастазов)». Наш отбор пациентов с метастазами начинался с N1(метастазы в подмышечных смещаемых лимфатических узлах на стороне поражения) до M1 (наблюдаются отдаленные метастазы). Поэтому стадии в нашем исследовании начинались с I и до IV (таблица 4).

Таблица 4.

Распределение стадий онкологического процесса в исследуемой группе.

Стадия / подстадия	N	% подстадий	% стадий	p
I	10	1,8	1,8	<0,001
II A	76	13,3	40,8	
B	157	27,5		
III A	101	17,7	43,2	
B	123	21,6		
C	22	3,9		
IV	81	14,2	14,2	
Всего	570	100,0	100,0	

Как видно из вышеуказанной таблицы 3.4, III стадия - занимает 43,2%, затем II стадия 40,8%, далее пациенты с IV стадией - 14,2% и I – 1,8% ($p < 0,001$).

Обсуждение

Клинико-эпидемиологическая характеристика метастатического РМЖ в Северо-Восточном регионе РК не имеет географической особенности, ей присуще общемировая тенденция черт РМЖ.

Средний возраст наших пациенток составил чуть более 55 лет. Аналогичные данные получены другими отечественными авторами [8], где средний возраст определен по областям РК и составляет от 55,7 (Атырауская область) до 62,4 лет (Алматинская область). В зарубежных исследованиях можно встретить работы, где средний возраст таких больных меньше, например, в Нидерландах (50 лет) [18], в Китае (49 лет) [16]. В тоже время более старший средний возраст отмечен в других работах [9] в Норвегии (72,5 года). Средний возраст имеет значение при МРМЖ, так как данный вид является более агрессивным нежели РМЖ без метастазов.

По данным National Cancer Intelligence Network (NCIN) [14] обращается внимание на различия в частоте РМЖ у женщин разных этносов. Среднегодовая заболеваемость у белых женщин неиспанского происхождения была самой высокой в диапазоне от 122,4 до 125,7 на 100.000 и низкой у женщин азиатского происхождения в пределах от 59,7 до 92,3 на 100.000 женщин. Аналогично в нашем исследуемом регионе МРМЖ чаще встречались у пациенток русской

национальности (56%). Возможно, что это связано еще и с тем, что в некоторых регионах Казахстана РМЖ более распространен среди жительниц славянской национальности [4].

Также как и в исследовании З.К. Мамаджановой [2] и Tan S et.al [19] у нас отмечается преимущественно одностороннее поражение молочной железы, причем нет никаких клинически и статистически значимых различий между левосторонней и правосторонней локализацией РМЖ.

В нашем исследовании онкологический процесс у более чем половины пациенток локализовался в верхненаружном квадранте молочной железы, что соответствует с зарубежными исследованиями такими как Lee A et.al [13], где исследователи сделали заключение, что чаще поражение молочной железы расположено в верхненаружном квадранте за счет того, что в данном квадранте имеется больше количество ткани молочной железы.

По гистологическому типу в нашем исследовании в 57,7% случаев встречались опухоли инвазивно-протокового типа. Аналогичные результаты получены в работе Апсаликова Б.А. [1], где есть статистически значимая разница между инфильтративно-протоковой (синоним инвазивно-протокового типа) и остальными гистологическими типами. Так же в ближнем зарубежье [5] данный гистологический тип занимает 73%. В исследованиях Savci-Heijink et.al [18, с.548] большинство опухолей (88,2%) были классифицированы как инвазивно-протоковый тип.

По стадии процесса чаще остальных встречались пациентки со II и III стадией заболевания (84% в купе). Научных публикаций по этому вопросу крайне мало, поэтому привести цифры других авторов мы не можем. Однако считаем, что это связано с тем, что I стадия РМЖ определяется лишь во время маммографии, без клинических проявлений; 4 стадия это уже запущенный процесс и обращаются за мед помощью обычно раньше. Поэтому эти стадии в меньшинстве.

Результаты настоящего исследования подтверждают гетерогенность МРМЖ. В литературе молекулярные подтипы были

определены на основе подтипов рецепторов и различий в экспрессии генов. Молекулярные подтипы в целом можно разделить на ER-положительные и ER-отрицательные [11]. В нашей работе молекулярные подтипы были разделены на четыре наиболее распространенных молекулярно-генетических подтипов РМЖ. Из них наиболее часто встречается люминальный А и TN типы РМЖ. Аналогичные данные получены в других исследованиях [17],[6].

Выводы.

Клинико-эпидемиологическая характеристика метастатического РМЖ в Северо-Восточном регионе РК не имеет географической особенности, ей присуще общемировая тенденция черт РМЖ. Интересен тот факт, что казашки с диагнозом МРМЖ были в среднем на 6 лет моложе пациенток русской национальности. Возможно, здесь есть какая-то причина, которая не изучалась в рамках нашего исследования. Считаем, что этот факт интересен и требует дополнительного углубленного изучения.

Конфликт интересов

Коллектив авторов заявляет об отсутствии конфликта интересов в определении структуры исследования, при сборе, анализе и интерпретации данных.

Литература:

1. *Апсаликов Б.А. и др.* Клинико-морфологические особенности рака молочной железы у женщин с радиологическим и семейным анамнезом // Наука и Здоровье. 2016. №1. С.66-76 URL:<http://journal.ssmu.kz/index.php?statja=1941&lang=ru>
2. *Мамаджанов З.К.* Метастатический рак молочной железы (прогноз и результаты лечения). дис. ...канд.мед.наук. Бишкек, 2013. Р. 199.
3. *Нургазиев К.Ш. и др.* Показатели онкологической службы РК. Статистические материалы. Алматы, 2014. Р. 105.
4. *Толеутай У.К., Позднякова А.П.* Этнические особенности заболеваемости раком молочной железы в Кызылординской области Казахстана // Медицина. 2013. №9, Р.50.
5. *Щепотин И.Б. и др.* Молекулярные типы рака грудной железы, определенные на основе иммуногистохимических маркеров: клинико-биологические особенности и прогноз течения // Клиническая онкология. 2012, №8 (4). URL:
<http://www.clinicaloncology.com.ua/article/5913/molekulyarnye-tipy-raka-grudnoj-zhelezy-opredelennye-na-osnove-immunogistoximicheskix-markerov-kliniko-biologicheskie-osobennosti-i-prognoz-techeniya>
6. *Anders C.K., Carey L.A.* Biology, metastatic patterns, and treatment of patients with triple-negative breast cancer // Clin. Breast Cancer. NIH Public Access, 2009. Vol. 9 Suppl 2, № Suppl 2. P. S73–S81.
7. *Anyanwu S.N.C.* Temporal trends in breast cancer presentation in the third world // J. Exp. Clin. Cancer Res. 2008. Vol. 27. P. 19.
8. *Beysbayev E. et al.* Spatial and Temporal Epidemiological Assessment of Breast Cancer Incidence and Mortality in Kazakhstan, 1999–2013 // Asian Pac. J. Cancer Prev. 2015. Vol. 16, № 15. P. 6795–6798.
9. *Engström M. J. et al.* Molecular subtypes, histopathological grade and survival in a historic cohort of breast cancer patients // Breast Cancer Res Treat. 2013; 140(3): 463–473.
10. *Gennari A. et al.* Survival of metastatic breast carcinoma patients over a 20-year period: a retrospective analysis based on individual patient data from six consecutive studies // Cancer. 2005. Vol. 104, № 8. P. 1742–1750.
11. *Kennecke H. et al.* Metastatic behavior of breast cancer subtypes // J. Clin. Oncol. 2010. Vol. 28, № 20. P. 3274.
12. *Kriege M. et al.* Distant disease-free interval, site of first relapse and post-relapse survival in BRCA1- and BRCA2-associated compared to sporadic breast cancer patients // Breast Cancer Res. Treat. Springer US, 2008. Vol. 111, № 2. P. 303–311.
13. *Lee A et al.* Why is carcinoma of the breast more frequent in the upper outer quadrant? A case series based on needle core biopsy diagnoses // The Breast. 2005. Vol. 14, № 2.P. 151
14. National Cancer Intelligence Network (NCIN) and Cancer Research UK. Cancer Incidence and Survival by Major Ethnic Group, England, 2002–2006 (link is external). London: NCIN; 2009.URL:<http://www.cancerresearchuk.org/health>

-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/breast-cancer/incidence-invasive#ref-8

15. O'Shaughnessy J. Extending survival with chemotherapy in metastatic breast cancer // *Oncologist*. 2005. Vol. 10, № 3. P. 21.

16. Qi-Dong Ge et al. Clinical Characteristics and Survival Analysis of Breast Cancer. Molecular Subtypes with Hepatic Metastases // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2012. Vol. 13.P.5081

17. Robbins, S.L., Kumar, V., Cotran R.S. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. 8th ed. Saunders, Philadelphia, PA, 2010. P. 1368.

18. Savci-Heijink et al. Retrospective analysis of metastatic behavior of breast cancer subtypes // *Breast cancer research and treatment*. 2015. Vol. 150, № 3 .P. 547-57

19. Tan S. et. al. Comparison of readers' detection of right-sided and left-sided breast cancers and microcalcifications // *Journal of medical imaging and radiation oncology*.2011, Vol. 55, №4.P. 353-61

References:

1. Apsalikov B.A. i dr. Kliniko-morfologicheskie osobennosti raka molochnoj zhelezy u zhenshin s radiologicheskimi i semejnym anamnezom [Clinical and morphological features of breast cancer among women with radiological and family anamnesis] *Nauka i Zdravoohranenie* [Science and health]. 2016. №1. pp. 66-76
URL:<http://journal.ssmu.kz/index.php?statja=1941&lang=ru>

2. Mamadzhanov Z.K. *Metastaticheskii rak molochnoi zhelezykh (prognoz i rezul'taty lecheniya)* [Metastatic breast cancer (prognosis and treatment outcomes)]. dis. ...kand.med.nauk. Bishkek, 2013. P. 199.

3. Nurgaziev K.Sh. i dr. Pokazateli onkologicheskoi sluzhby RK [Indicators of oncology service of RK]. *Statisticheskie materialy* [Statistical materials]. Almaty, 2014. P. 105.

4. Toleutai U.K., Pozdnyakova A.P. Etnicheskie osobennosti zaboлеваemosti rakom molochnoi zhelezy v Kyzylordinskoj oblasti Kazakhstana [Ethnic peculiarities of the incidence of breast cancer in the Kyzylorda region of Kazakhstan]. *Medicina* [Medicine]. 2013. №9, P.50.

5. Schepotin I.B i dr. Molekulyarnye tipy raka grudnoi zhelezy, opredelennye na osnove immunogistokhimicheskikh markerov: kliniko-biologicheskie osobennosti i prognoz techeniya [The molecular types of breast cancer, defined on the basis of immunohistochemical markers: clinical and biological characteristics and prognosis of clinical]. *Klinicheskaya onkologiya* [Clinical oncology]. 2012, №8 (4). URL: <http://www.clinicaloncology.com.ua/article/5913/molekulyarnye-tipy-raka-grudnoj-zhelezy-opredelennye-na-osnove-immunogistoximicheskix-markerov-kliniko-biologicheskie-osobennosti-i-prognoz-techeniya>

6. Anders C.K., Carey L.A. Biology, metastatic patterns, and treatment of patients with triple-negative breast cancer. *Clin. Breast Cancer*. NIH Public Access, 2009. Vol. 9 Suppl 2, № Suppl 2. P. S73–S81.

7. Anyanwu S.N.C. Temporal trends in breast cancer presentation in the third world. *J. Exp. Clin. Cancer Res*. 2008. Vol. 27. P. 19.

8. Beysebayev E. et al. Spatial and Temporal Epidemiological Assessment of Breast Cancer Incidence and Mortality in Kazakhstan, 1999-2013. *Asian Pac. J. Cancer Prev*. 2015. Vol. 16, № 15. P. 6795–6798.

9. Engström M. J et al. Molecular subtypes, histopathological grade and survival in a historic cohort of breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2013; 140(3): 463–473.

10. Gennari A. et al. Survival of metastatic breast carcinoma patients over a 20-year period: a retrospective analysis based on individual patient data from six consecutive studies. *Cancer*. 2005. Vol. 104, № 8. P. 1742–1750.

11. Kennecke H. et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J. Clin. Oncol*. 2010. Vol. 28, № 20. P. 3274.

12. Kriege M. et al. Distant disease-free interval, site of first relapse and post-relapse survival in BRCA1- and BRCA2-associated compared to sporadic breast cancer patients. *Breast Cancer Res. Treat*. Springer US, 2008. Vol. 111, № 2. P. 303–311.

13. Lee A. et al. Why is carcinoma of the breast more frequent in the upper outer quadrant? A case series based on needle core biopsy diagnoses. *The Breast*. 2005. Vol. 14, № 2. P. 151

14. National Cancer Intelligence Network (NCIN) and Cancer Research UK. Cancer Incidence and Survival by Major Ethnic Group, England, 2002-2006 (link is external). London: NCIN; 2009. URL: <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/breast-cancer/incidence-invasive#ref-8>
15. O'Shaughnessy J. Extending survival with chemotherapy in metastatic breast cancer. *Oncologist*. 2005. Vol. 10, № 3. P. 21.
16. Qi-Dong Ge et.al. Clinical Characteristics and Survival Analysis of Breast Cancer Molecular Subtypes with Hepatic Metastases. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2012. Vol. 13. P.5081
17. Robbins, S.L., Kumar, V., Cotran R.S. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. 8th ed. Saunders, Philadelphia, PA, 2010. P. 1368.
18. Savci-Heijink et.al. Retrospective analysis of metastatic behavior of breast cancer subtypes. *Breast cancer research and treatment*. 2015. Vol. 150, № 3 . P. 547-57
19. Tan S et.al. Comparison of readers' detection of right-sided and left-sided breast cancers and microcalcifications. *Journal of medical imaging and radiation oncology*. 2011, Vol. 55, №4. P. 353-61.

Контактная информация:

Абильтаева Айжан Асылбековна - PhD докторант кафедры онкологии и визуальной диагностики по специальности «Медицина» Государственного медицинского университета города Семей.

Почтовый адрес: Казахстан, Восточно-Казахстанская область, 071400, г. Семей, ул. Абая 103.

E-mail: ai_samina@mail.ru

Телефон: 8-702-107-21-25