

Получена: 10 июля 2016 / Принята: 15 августа 2016 / Опубликовано online: 31 августа 2016

УДК 618.19-006+612.086

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ТИП РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ФАКТОР МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ (Обзор литературы)

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

Тасболат А. Адылханов², <http://orcid.org/0000-0002-9092-5060>

Аян О. Мысаев³, [http:// orcid.org/0000-0001-7332-4856](http://orcid.org/0000-0001-7332-4856)

Государственный медицинский университет города Семей, Казахстан

^{1,2} Кафедра онкологии и визуальной диагностики;

³ Кафедра общественного здравоохранения

Резюме

Введение: Обзор посвящен особенностям метастазирования различных подтипов рака молочной железы (РМЖ), которая отличается гетерогенностью, злокачественностью, ранним и быстрым лимфогенным и гематогенным метастазированием. Приведены современные данные результатов связи между молекулярными типами и локализацией метастазов РМЖ.

Цель: Анализ литературных данных об особенностях метастазирования различных молекулярных подтипов РМЖ.

Материалы и методы: проведен поиск публикаций в следующих базах данных: PubMed Medline, Health star, Embase, Cochrane глубиной с 2000 по 2016 гг.

Результаты: Недавние исследования метастатического РМЖ по молекулярным типам предполагают, что стратификация риска по подтипам может обеспечить более персонализированный, индивидуальный уход для определенных групп повышенного риска метастазирования. Литературный обзор показал, что подтипы РМЖ имеют характерные особенности метастазирования и существенно отличаются по продолжительности жизни после появления локальных и отдаленных метастазов.

Выводы: Данные молекулярно-генетических исследований отражают первичный риск и предрасположенность определенных подтипов РМЖ к метастазированию в конкретные органы, что говорит о прогностической значимости определения молекулярных подтипов РМЖ для дальнейшего поиска метастазов.

Ключевые слова: рак молочной железы, метастазы, молекулярные подтипы РМЖ.

Summary

MOLECULAR TYPE OF BREAST CANCER AS PROGNOSTIC FACTOR FOR METASTASIS (Literature review)

Aizhan A. Abiltaeva¹, <http://orcid.org/0000-0002-0172-9202>

Tasbolat A. Adylhanov², <http://orcid.org/0000-0002-9092-5060>

Ayan O. Myssayev³, <http:// orcid.org/0000-0001-7332-4856>

State Medical University of Semey, Semey, Kazakhstan

^{1,2} Department of Oncology and visual diagnostics;

³ Public Health Department

Introduction: The article provides an overview of the literature data on the peculiarities of metastasis of different subtypes of breast cancer (BC), which is characterized by heterogeneity, malignancy, early and rapid lymphatic and hematogenous metastasis. Modern studies have shown about the connection between the molecular type and localization of metastatic breast cancer.

Objective: Analysis of published data about the features of different molecular subtypes of breast cancer metastasis.

Materials and Methods: publications searched in the following databases: PubMed Medline, Health star, Embase, Cochrane depth from 2000 to 2016.

Results: Recent studies about metastatic breast cancer at the molecular types suggest that risk stratification by subtypes can provide a more personalized, individual care for certain high-risk groups metastasis. A literature review showed that the breast cancer subtypes have characteristics significantly different metastasis and life expectancy after the onset of local and distant metastases.

Conclusions: These molecular genetic studies reflect the primary risk and susceptibility of certain subtypes of breast cancer to metastasize to specific organs, which means determining the prognostic significance of molecular subtypes of breast cancer metastasis to further search.

Keywords: breast cancer, metastases, molecular subtypes of breast cancer.

Түйіндеме

МЕТАСТАЗДАНҒАН СҮТ БЕЗІ ІСІГІНІҢ МОЛЕКУЛЯРЛЫҚ ТИПТЕРІНІҢ БОЛЖАУ ФАКТІРЛІРІ (ӘДЕБИЕТТЕРГЕ ШОЛУ)

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

Тасболат А. Адылханов², <http://orcid.org/0000-0002-9092-5060>

Аян О. Мысаев³, [http:// orcid.org/0000-0001-7332-4856](http://orcid.org/0000-0001-7332-4856)

Семей мемлекеттік медициналық университеті, Қазақстан

^{1,2} Онкология және визуальді диагностика кафедрасы

³ Қоғамдық денсаулық сақтау кафедрасы

Кіріспе: Әдеби шолу әртүрлі молекулярлық типті сүт безі ісігінің метастаздану ерекшеліктері және ісіктің қатерленуімен, ерте және жылдам лимфогенді және гематогенді метастаздануымен, емнен кейінгі соңғы нәтижелерінің қанағаттанарлықсыз болған метастазданған сүт безі қатерлі ісігінің өзекті мәселелеріне арналған. Шолу барысында, заманауи деректер сүт безі қатерлі ісігінің метастазы мен молекулярлық тип арасындағы байланыс болуы мүмкін екендігі анықталған.

Берілген әдебиеттік шолудың **мақсаты** метастаздық сүт безінің қатерлі ісігінің заманауи молекулярлық әдістері жайлы әдебиеттерді тауып, соған талдау жасау.

Материалдар мен әдістер: қойылған мақстаттарды орындау үшін мақалалар мына көрсетілген мақалалар базасында іздестірілді: PubMed Medline, Health star, Embase, Cochrane, сонымен қатар іздеу жүйесі Google Scholar көмегімен жүргізілді.

Нәтижелері: Ғалымдар сүт безінің метастазданған қатерлі ісігінің зерттеу тәртіптері және молекулалық топтарға жіктеу науқасқа неғұрлым жекеленген, жеке күтімді қамтамасыз ете алады деп болжайды.

Қорытынды: Молекуло-генетикалық зерттеу нәтижелері метастаздың орналасу жерін айқындау немесе болжауға себебін тигізері корсетілді.

Негізгі сөздер: сүт безінің қатерлі ісігі, метастаздар.

Библиографическая ссылка:

Абилтаева А.А., Адылханов Т.А., Мысаев А.О. Молекулярный тип рака молочной железы, как прогностический фактор метастазирования (Обзор литературы) // Наука и Здоровоохранение. 2016. №4. С. 119-128.

Abiltaeva A.A., Adylhanov T.A., Myssayev A.O. Molecular type of breast cancer as prognostic factor for metastasis (Literature review). *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2016, 4, pp. 119-128.

Абилтаева А.А., Адылханов Т.А., Мысаев А.О. Метастазданған сүт безі ісігінің молекулярлық типтерінің болжау фактірлірі (Әдебиеттерге шолу) // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2016. №4. Б. 119-128.

Введение.

Метастатический рак молочной железы (МРМЖ) - это в большинстве своем, последняя стадия РМЖ, или заключительный этап развития опухоли. МРМЖ характеризуется распространением опухолевых клеток в различные органы и ткани.

В развитых странах, приблизительно у 30% пациентов с начальной стадией РМЖ развивается метастатический РМЖ [32]. Однако в развивающихся странах МРМЖ намного чаще встречается, так как РМЖ впервые диагностируется на более поздних стадиях [6]. Поэтому МРМЖ представляет собой серьезную клиническую проблему в области онкологии.

Несмотря на недавние достижения в изучении клинических и биологических аспектов, МРМЖ до сих пор не излечим для подавляющего большинства. МРМЖ и ее влияние остается недостаточно исследованным и поверхностным [13]. Причиной столь сложных вопросов является гетерогенность РМЖ. Этот факт известен очень давно, но только в последнее время стали понятны молекулярные основы этой гетерогенности.

Целью обзора является поиск и анализ литературных данных об особенностях метастазирования различных подтипов РМЖ.

Стратегия поиска: Для достижения поставленной цели был выполнен систематический поиск, анализ данных публикаций и онлайн ресурсов на тему подтипов РМЖ и ее особенностях метастазирования.

Материалы и методы.

Все принятые к формированию обзора работы были индексированы в базах данных PubMed, Medline, Cinahl, Embase, e-library,

Cochrane, Health star. Глубина поиска составила 16 лет (с 2000 по 2016 гг.).

В ключевые пункты поисковых запросов для формирования обзора литературы были представлены следующие элементы: «метастатический рак молочной железы», «особенности метастазирования РМЖ», «молекулярные типы РМЖ», «иммуногистохимическая диагностика молекулярных подтипов РМЖ».

Критерии включения публикаций в обзор:

- Публикации за последние 16 лет;
- Публикации на русском и английском языках;
- Публикации с чётко сформулированными и статистически доказанными выводами.

Критерии исключения публикаций в обзор:

- Резюме докладов;
- Газетные публикации;
- Личные сообщения.

Всего было найдено 167 источников. После предварительного ознакомления для последующего анализа были отобраны 49 источников. Данный литературный обзор основывается на анализе этих публикаций.

Результаты.

Несмотря на всю серьезность и распространенность МРМЖ и ее глобальное значение, до настоящего времени известны, лишь немногочисленные исследования, сосредоточенные на МРМЖ ее влиянии на жизнь пациентов [28]. Для лучшего изучения данной неизлечимой и прогрессирующей болезни, в 2008 году был предложен международный опрос - BRIDGE (возникающие пробелы, расширения охвата), обследования предназначены для женщин с МРМЖ разных культур [9]. Цель данной программы помогает понять отношение людей, живущих с МРМЖ, и определить

пробелы в ресурсах, информации и психологической поддержки пациентов; и выявления предполагаемых барьеров для клинических испытаний [29].

Несмотря на высокие результаты лечения, у 20–30% больных ранним РМЖ болезнь прогрессирует с развитием отдаленных метастазов. Вероятность прогрессирования зависит от стадии заболевания на момент диагностики и биологических характеристик РМЖ. Однако характер отдаленного метастазирования до сих пор изучен недостаточно [19]. Отдаленные метастазы РМЖ чаще встречаются в костной системе, печени, легких и в головном мозге, которые представляют клиническую и биологическую ценность и напрямую влияют на результаты выживаемости пациентов [22, с.1630,12]. Взаимодействие клиничко-патологических факторов и закономерностей отдаленного рецидива представляет значительный клинический интерес, но пока не подтвержден полностью. Чаще всего отдаленные метастазы поражают костную систему и примерно у 50% пациентов, подверженных РМЖ, рецидив возникает именно в костной системе [22, с.1628],[25].

По данным Massidda и др. к МРМЖ стали относить опухоли не только с отдаленными метастазами, но и с метастазами в регионарные лимфоузлы. Такой РМЖ в отечественной или российской литературе обозначается как местно-распространенный рак. Тем не менее, по рекомендации меморандума 27-го международного симпозиума по РМЖ в Сан - Антонио, США с 2004 г. предложено выделять две формы опухоли - изолированный или локальный и распространенный или метастатический РМЖ [27].

Главной причиной смерти больных РМЖ является метастазирование. Наиболее часто РМЖ метастазирует в кости. Метастазы РМЖ в кости наиболее часто локализируются в грудном и поясничном отделах позвоночника, костях таза, ребрах. Важной особенностью костного метастазирования РМЖ является множественность поражения различных отделов скелета (72,5%) и одновременное поражение костной системы, других органов и систем (78,9%) [4]. Так же имеются данные,

что РМЖ является вторым по частоте источником метастазов в ЦНС и головной мозг (в18-30% наблюдений) [3]. Следует отметить, что у 20-30% больных РМЖ с метастатическим поражением костей, клинические симптомы отсутствуют [26]. По данным Peintinger F. РМЖ распространяется в кость в 70% случаев в виде отдаленных метастазов [11]. Roche H. с коллегами (2003) исследуя метастазы РМЖ в печени у 71 больной из 1179 за 1985-1997 гг. выявил, что в 20 наблюдениях печень была единственным и первым очагом локализации метастазов. Выживаемость больных при метастазах в печени оказалась значительно ниже, чем при метастазах в других органах, независимо от возраста, стадии болезни, гистологического типа опухоли [39]. Также в исследованиях Fleming F.J.с соавторами (2004) была показана роль биопсии подмышечных лимфоузлов, где проводился проспективный анализ 180 больных, которые подверглись биопсии подмышечных лимфоузлов с июля 1999 г. по ноябрь 2002 г., где 54 (30%) больных имели один и более положительных подмышечных лимфоузлов [21] и являются независимыми прогностическими факторами в оценке распространенности РМЖ.

Несмотря на улучшения лечения пациентов с МРМЖ, у 15-30% пациентов будет развиваться метастазы в головном мозге [45], что не только связано с крайне плохим прогнозом, но и с неврологическими нарушениями со стороны часто затрагивающих как когнитивных и сенсорных функций [36].

Легкие – одно из наиболее частых мест, где появляются метастазы различных злокачественных опухолей. Так при РМЖ множественные метастазы встречаются чаще (52%-82%) [1].

Метастатические выпоты в плевральную полость при раке молочной железы, по данным разных авторов, имеют место у 10,5–46% больных. Больные МРМЖ железы представляют в значительной степени неоднородную клиническую группу. У одних болезнь быстро прогрессирует, поражая жизненно важные органы, приводя через несколько месяцев после выявления метастазов к смерти. У других отмечается медленное прогрессирование, сопровождаю-

щееся длительными периодами стабилизации метастатического процесса. Некоторые пациенты живут без проведения активного лечения более 10 лет [2].

Поэтому изучение распространенности и прогностических факторов при РМЖ и ее метастазов является приоритетным в планировании и работе онкомаммологической службы в целом.

В последнее время во всем мире активно исследуют генную экспрессию при РМЖ методами микроанализа ДНК. Так Perou и соавторы [35] впервые в своем исследовании показали, что молекулярный фенотип РМЖ определяет временные рамки, особенности течения и исход метастатического заболевания.

В литературе молекулярные подтипы были определены на основе подтипов рецепторов и различий в экспрессии генов. Молекулярные подтипы в целом можно разделить на ER-положительных и ER-отрицательных [42].

На основании вышеуказанных данных предложено определять следующие четыре наиболее распространенных молекулярно-генетических подтипов РМЖ: Люминальный А, Люминальный В, HER2-экспрессирующий и тройной негативный (TNBC), используемые в клинической практике.

Люминальный подтип А составляет 40-55% от рака молочной железы, характеризуется ER / PR позитивности и негативности HER2 с низким индексом пролиферации клеток (Ki-67 <20%). Данный вид является эстроген-зависимым, малоагрессивным опухолем и имеет наилучший прогноз.

Люминал подтип В встречается у 10-15% больных, выражается ER / PR положительным, может быть HER2 положительным или отрицательным, и часто имеют высокий индекс клеточной пролиферации (Ki-67 > 14%). Выявляют в молодом, перименопаузальном и раннем постменопаузальном возрасте. Форма характеризуется неблагоприятным прогнозом. Часто выявляют метастазы в висцеральные органы, головной мозг, кости и мягкие ткани, кожу, лимфатические узлы [37].

HER-2 позитивный тип опухоли составляют около 12-30% от инвазивного РМЖ, и может быть ER / PR отрицательным [40]. Данный

подтип связан с увеличением клеточной пролиферации, ангиогенеза опухоли и инвазивности, имеет высокую степень. Форма наиболее часто встречается у молодых пациенток и имеет неблагоприятный прогноз. Часто выявляют метастазы в висцеральные органы и головной мозг [7].

«Тройной негативный» TNBC тип РМЖ составляет 13-25%. Является эстроген-независимым, агрессивным опухолем, без избытка экспрессии рецепторов белка HER2, имеет наихудшие показатели выживаемости. Форма часто метастазирует в висцеральные органы и головной мозг [5].

Недавние исследования метастатического РМЖ по молекулярным типам предполагают, что стратификация риска по подтипам может обеспечить более персонализированный, индивидуальный уход для определенных групп повышенного риска метастазирования. Люминал ER-положительные опухоли имеют самую низкую частоту системных рецидивов [43]. Средняя продолжительность жизни при первых метастазах у больных люминал А составляет около 2,2 лет, что статистически выше, чем другие подтипы, включая Люминальный В (1,6 года) [24]. Большинство местных рецидивов HER2-положительного рака появляются в первые 5 лет после установки диагноза [15]. HER2-положительный РМЖ без адъювантной терапии трастузумаба имеет больший риск местных рецидивов, чем Люминал А и В подтипы [20]. Средняя продолжительность жизни после появления первого метастаза в HER2 положительном раке приблизительно 0,7 лет. Тройной негативный подтип имеет самую высокую вероятность развития отдаленных метастазов по сравнению с другими подтипами. Средняя продолжительность жизни после метастазирования около 0,5 лет [18]. Частота метастазов быстро прогрессирует впервые 2 года после установления диагноза, пик наступает между вторым и третьим годами, и снижается к пятому году [17]. В отличие от других подтипов, если у пациента с TN подтипом не появляются метастазами впервые 7 лет, после установления диагноза, шансы умереть от РМЖ значительно снижаются; пациенты данного подтипа более склонны к развитию отдаленных метастазов,

перед локорегиональными рецидивами [16]. Кость является наиболее распространенным местом развития метастазов почти во всех подтипах РМЖ, за исключением ТН подтип, HER2-экспрессирующий подтип имеет тенденцию к метастазированию в печень чаще, чем гормон-зависимые типы РМЖ [24,с.3273]. По данным аутопсии, в HER2-положительном подтипе частота метастазов в головной мозг наблюдается в диапазонах от 5-30% [8]. Риск развития метастазов в головной мозг также выше при ТН подтипе. Так Hicks и др. (2006 г) изучили молекулярную гистологию [33] больных РМЖ, у которых развился метастазов в головной мозг. Они обнаружили, что наиболее распространенный подтип для развития метастазов в головной мозг является ТН [23].

Описаны определенные последовательности генов, связанные с метастазированием в легкие и кости [14], а также связь экспрессии HER2 и рецепторов эстрогенов с повышенным риском метастазирования в определенные органы [44]. Однако лишь в единичных работах показан характер метастазирования того или иного основного биологического подтипа РМЖ [41], выделенного по экспрессии генов [34] или иммуногистохимическим маркерам [30].

Доказано, что у пациентов имеющих положительные рецепторы эстрогена (ER) и прогестерона (PR), чаще наблюдаются метастазы в кости [38], тогда как у пациентов с HER2-положительным или ТН (ER-, PR- и HER2-отрицательным раком молочной железы) (TNBC) метастазы развиваются в висцеральной области, в том числе и в головном мозге [31]. Изучение молекулярных мишеней для терапии рака стала критической в стремлении к персонализированной медицине. С помощью этих исследований были выявлены множество молекулярных подтипов рака молочной железы с прогностической значимостью [10]. Что касается количественного анализа экспрессии генов и отдаленных метастаз в преференциальных органах, число пациентов с костным рецидивом значительно больше, среди тех, чьи опухоли имеют люминальный подтип [41,с.3109].

Обсуждение результатов.

Таким образом, литературный обзор показал, что подтипы РМЖ имеют характерные особенности метастазирования и существенно отличаются по продолжительности жизни после появления локальных и отдаленных метастазов. Данные молекулярно-генетических исследований отражают первичный риск и предрасположенность определенных подтипов РМЖ к метастазированию в конкретные органы, что говорит о прогностической значимости определения молекулярных подтипов РМЖ для дальнейшего поиска метастазов.

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по поводу публикации данной статьи.

Литература:

1. *Андрейшкина И.И.* Оптимизация лечения рака молочной железы с метастазами в легкие с учетом факторов прогноза: дис. ...канд.мед.наук. Ростов-на-Дону, 2013. Р. 199.
2. *Возный Э.К.* Специальные клинические ситуации: метастазы в легкие, плевру, печень, головной мозг // Практическая онкология. 2000. Vol. 2. Р. 38.
3. *Сафаров Б.И.* Метастатическое поражение головного мозга // Материалы третьего съезда нейрохирургов Украины. 2003. Р. 137.
4. *Харченко В.П.* МРТ в диагностике метастатического поражения костного скелета и оценке эффективности их лечения. Москва, 2007. Р. 334–335.
5. *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. Р. S73–S81.
6. *Anyanwu S.N.C.* Temporal trends in breast cancer presentation in the third world // J. Exp. Clin. Cancer Res. 2008. Vol. 27. Р. 19.
7. *Aziz M.H. et al.* Suppressing NRIP1 inhibits growth of breast cancer cells in vitro and in vivo // Oncotarget. Impact Journals, LLC, 2015. Vol. 6, № 37. Р. 39714–39724.
8. *Barnholtz-Sloan J.S. et al.* Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan

Detroit Cancer Surveillance System // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22, № 14. P. 2865–2872.

9. *Cardoso F.* Metastatic breast cancer patients: The forgotten heroes! // *The Breast.* 2009, Vol. 18. P. 271–272.

10. *Carey L.A. et al.* Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study // *JAMA.* 2006. Vol. 295, № 21. P. 2492.

11. *Carney W.P. et al.* HER-2/neu diagnostics in breast cancer // *Breast Cancer Res. BioMed Central,* 2007. Vol. 9, № 3. P. 207.

12. *Chang J. et al.* Survival of patients with metastatic breast carcinoma // *Cancer.* Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company, 2003. Vol. 97, № 3. P. 545–553.

13. *Chia S.K. et al.* The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer // *Cancer.* 2007. Vol. 110, № 5. P. 973–979.

14. *Chiang A.C., Massagué J.* Molecular basis of metastasis // *N. Engl. J. Med.* NIH Public Access, 2008. Vol. 359, № 26. P. 2814–2823.

15. *Colzani E. et al.* Time-dependent risk of developing distant metastasis in breast cancer patients according to treatment, age and tumour characteristics // *Br. J. Cancer.* Nature Publishing Group, 2014. Vol. 110, № 5. P. 1378–1384.

16. *Dent R. et al.* Pattern of metastatic spread in triple-negative breast cancer // *Breast Cancer Res. Treat.* 2009. Vol. 115, № 2. P. 423–428.

17. *Dent R. et al.* Time to disease recurrence in basal-type breast cancers // *Cancer.* Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company, 2009. Vol. 115, № 21. P. 4917–4923.

18. *Dent R. et al.* Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence // *Clin. Cancer Res.* 2007. Vol. 13, № 15 Pt 1. P. 4429–4434.

19. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) K. et al.* Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials // *Lancet (London, England).* Elsevier, 2015. Vol. 386, № 10001. P. 1353–1361.

20. *Figueroa-Magalhães M.C. et al.* Treatment of HER2-positive breast cancer // *The Breast.* 2014. Vol. 23, № 2. P. 128–136.

21. French Adjuvant Study Group. Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial // *J. Clin. Oncol.* 2001. Vol. 19, № 3. P. 602–611.

22. *Hess K.R. et al.* Metastatic patterns in adenocarcinoma // *Cancer.* Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company, 2006. Vol. 106, № 7. P. 1628.

23. *Hicks D.G. et al.* Breast cancers with brain metastases are more likely to be estrogen receptor negative, express the basal cyokeratin CK5/6, and overexpress HER2 or EGFR // *Am. J. Surg. Pathol.* 2006. Vol. 30, № 9. P. 1097–1104.

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

25. *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.

26. *Lecouvet F.E. et al.* Magnetic resonance imaging of the axial skeleton for detecting bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: diagnostic and cost-effectiveness and comparison with current detection strategies // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25, № 22. P. 3281–3287.

27. *Lin N.U., Winer E.P.* Advances in Adjuvant Endocrine Therapy for Postmenopausal Women // *J. Clin. Oncol.* American Society of Clinical Oncology, 2008. Vol. 26, № 5. P. 798–805.

28. *Mayer M. et al.* Evaluating the needs of women living with metastatic breast cancer: A global survey // *The Breast.* 2009. Vol. 18. P. 70.

29. *Mayer M. et al.* Importance of Providing Tailored Resources to Patients with Metastatic Breast Cancer: Results of the Global BRIDGE Survey // *Cancer Res.* American Association for Cancer Research, 2009. Vol. 69, № 24 Supplements. P. 3085–3085.

30. *Nielsen T.O. et al.* Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma // *Clin. Cancer Res.* 2004. Vol. 10, № 16. P. 5367–5374.

31. *Niwińska A., Murawska M., Pogoda K.* Breast cancer brain metastases: differences in

survival depending on biological subtype, RPA RTOG prognostic class and systemic treatment after whole-brain radiotherapy (WBRT) // *Ann. Oncol.* 2010. Vol. 21, № 5. P. 942–948.

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

33. Olson E.M. et al. Clinical outcomes and treatment practice patterns of patients with HER2-positive metastatic breast cancer in the post-trastuzumab era // *The Breast. NIH Public Access*, 2013. Vol. 22, № 4. P. 525–531.

34. Parker J.S. et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27, № 8. P. 1160–1167.

35. Perou C.M. et al. Molecular portraits of human breast tumors // *Nature.* 2000. Vol. 406, № 6797. P. 747–752.

36. Quigley M.R. et al. The shifting landscape of metastatic breast cancer to the CNS // *Neurosurg. Rev.* 2013. Vol. 36, № 3. P. 377–382.

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

38. Savci-Heijink C.D. et al. Retrospective analysis of metastatic behaviour of breast cancer subtypes // *Breast Cancer Res. Treat. Springer*, 2015. Vol. 150, № 3. P. 547–557.

39. Schrama J.G. et al. Randomized trial of high-dose chemotherapy and hematopoietic progenitor-cell support in operable breast cancer with extensive lymph node involvement: final analysis with 7 years of follow-up // *Ann. Oncol. Oxford University Press*, 2002. Vol. 13, № 5. P. 689–698.

40. Slamon D.J. et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2 // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 344, № 11. P. 783–792.

41. Smid M. et al. Subtypes of breast cancer show preferential site of relapse // *Cancer Res.* 2008. Vol. 68, № 9. P. 3109.

42. Sørlie T. et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2001. Vol. 98, № 19. P. 10869–10874.

43. Voduc K.D. et al. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28, № 10. P. 1684–1691.

44. Weil R.J. et al. Breast cancer metastasis to the central nervous system // *Am. J. Pathol. Elsevier*, 2005. Vol. 167, № 4. P. 913–920.

45. Witzel I. et al. Breast cancer brain metastases: biology and new clinical perspectives // *Breast Cancer Res. BioMed Central*, 2016. Vol. 18, № 1. P. 8.

References:

1. Andreyashkina I.I. *Optimizatsiya lecheniya raka molochnoi zhelezy s metastazami v legkie s uchetom faktorov prognoza: dis. ...kand.med.nauk* [Optimization of treatment of breast cancer with metastases in the lungs, taking into account the forecast factors: Cand. Diss.]. Rostov-na-Donu, 2013. P. 199.

2. Voznyi E.K. *Cpetsial'nye klinicheskie situatsii: metastazy v legkie, plevru, pechen', golovnoi mozg* [Special clinical situations: metastases to the lung, pleura, liver, brain]. *Prakticheskaya onkologiya* [Practical Oncology]. 2000, Vol. 2. P. 38.

3. Safarov B.I. *Metastaticheskoe porazhenie golovnogo mozga* [Metastatic brain damage]. *Materialy tret'ego s"ezda neirokhirurgov Ukrainy* [Materials of III congress of neurosurgeon of Ukraine]. 2003. P. 137.

4. Kharchenko V.P. *MRT v diagnostike metastaticheskogo porazheniya kostnogo skeleta i otsenke effektivnosti ikh lecheniya* [MRI in the diagnosis of metastatic skeletal lesions and evaluating the effectiveness of their treatment]. *Materialy Vserossiiskogo kongressa luchevelykh diagnostov* [Materials of All-Russian congress of Radiologists] Moscow, 2007. P. 334–335.

5. Weil R.J. et al. Breast cancer metastasis to the central nervous system. *Am. J. Pathol. Elsevier*, 2005. Vol. 167, № 4. P. 913–920.

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. Aziz M.H. et al. Suppressing NRIP1 inhibits growth of breast cancer cells in vitro and

in vivo. *Oncotarget. Impact Journals*, LLC, 2015. Vol. 6, № 37. P. 39714–39724.

9. Barnholtz-Sloan J.S. et al. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22, № 14. P. 2865–2872.

10. Cardoso F. Metastatic breast cancer patients: The forgotten heroes! *The Breast*. Vol. 18. P. 271–272.

11. Carey L.A. et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA*. 2006. Vol. 295, № 21. P. 2492.

12. Carney W.P. et al. HER-2/neu diagnostics in breast cancer. *Breast Cancer Res. BioMed Central*, 2007. Vol. 9, № 3. P. 207.

13. Chang J. et al. Survival of patients with metastatic breast carcinoma. *Cancer. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company*, 2003. Vol. 97, № 3. P. 545–553.

14. Chia S.K. et al. The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer. *Cancer*. 2007. Vol. 110, № 5. P. 973–979.

15. Chiang A.C., Massagué J. Molecular basis of metastasis. *N. Engl. J. Med. NIH Public Access*, 2008. Vol. 359, № 26. P. 2814–2823.

16. Colzani E. et al. Time-dependent risk of developing distant metastasis in breast cancer patients according to treatment, age and tumour characteristics. *Br. J. Cancer. Nature Publishing Group*, 2014. Vol. 110, № 5. P. 1378–1384.

17. Dent R. et al. Pattern of metastatic spread in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat. Springer US*, 2009. Vol. 115, № 2. P. 423–428.

18. Dent R. et al. Time to disease recurrence in basal-type breast cancers. *Cancer. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company*, 2009. Vol. 115, № 21. P. 4917–4923.

19. Dent R. et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin. Cancer Res.* 2007. Vol. 13, № 15 Pt 1. P. 4429–4434.

20. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) K. et al. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet* (London, England).

Elsevier, 2015. Vol. 386, № 10001. P. 1353–1361.

21. Figueroa-Magalhães M.C. et al. Treatment of HER2-positive breast cancer. *The Breast*. 2014. Vol. 23, № 2. P. 128–136.

22. French Adjuvant Study Group. Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. *J. Clin. Oncol.* 2001. Vol. 19, № 3. P. 602–611.

23. Hess K.R. et al. Metastatic patterns in adenocarcinoma. *Cancer. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company*, 2006. Vol. 106, № 7. P. 1628.

24. Hicks D.G. et al. Breast cancers with brain metastases are more likely to be estrogen receptor negative, express the basal cytokeratin CK5/6, and overexpress HER2 or EGFR. *Am. J. Surg. Pathol.* 2006. Vol. 30, № 9. P. 1097–1104.

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

26. 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.

27. Lecouvet F.E. et al. Magnetic resonance imaging of the axial skeleton for detecting bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: diagnostic and cost-effectiveness and comparison with current detection strategies. *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25, № 22. P. 3281–3287.

28. Lin N.U., Winer E.P. Advances in Adjuvant Endocrine Therapy for Postmenopausal Women. *J. Clin. Oncol. American Society of Clinical Oncology*, 2008. Vol. 26, № 5. P. 798–805.

29. Mayer M. et al. 0203 Evaluating the needs of women living with metastatic breast cancer: A global survey. *The Breast*. 2009. Vol. 18. P. 70.

30. Mayer M. et al. Importance of Providing Tailored Resources to Patients with Metastatic Breast Cancer: Results of the Global BRIDGE Survey. *Cancer Res. American Association for Cancer Research*, 2009. Vol. 69, № 24 Supplements. P. 3085–3085.

31. Nielsen T.O. et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 2004. Vol. 10, № 16. P. 5367–5374.
32. Niwińska A., Murawska M., Pogoda K. Breast cancer brain metastases: differences in survival depending on biological subtype, RPA RTOG prognostic class and systemic treatment after whole-brain radiotherapy (WBRT). *Ann. Oncol.* 2010. Vol. 21, № 5. P. 942–948.
33. O’Shaughnessy J. Extending survival with chemotherapy in metastatic breast cancer. *Oncologist.* 2005. Vol. 10, № 3. P. 21.
34. Olson E.M. et al. Clinical outcomes and treatment practice patterns of patients with HER2-positive metastatic breast cancer in the post-trastuzumab era. *The Breast. NIH Public Access,* 2013. Vol. 22, № 4. P. 525–531.
35. Parker J.S. et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27, № 8. P. 1160–1167.
36. Perou C.M. et al. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature.* 2000. Vol. 406, № 6797. P. 747–752.
37. Quigley M.R. et al. The shifting landscape of metastatic breast cancer to the CNS. *Neurosurg. Rev.* 2013. Vol. 36, № 3. P. 377–382.
38. Robbins, S.L., Kumar, V., Cotran R.S. *Robbins and Cotran pathologic basis of disease.* 8th ed. Saunders, Philadelphia, PA, 2010. P. 1368.
39. Savci-Heijink C.D. et al. Retrospective analysis of metastatic behaviour of breast cancer subtypes. *Breast Cancer Res. Treat. Springer,* 2015. Vol. 150, № 3. P. 547–557.
40. Schrama J.G. et al. Randomized trial of high-dose chemotherapy and hematopoietic progenitor-cell support in operable breast cancer with extensive lymph node involvement: final analysis with 7 years of follow-up. *Ann. Oncol. Oxford University Press,* 2002. Vol. 13, № 5. P. 689–698.
41. Slamon D.J. et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 344, № 11. P. 783–792.
42. Smid M. et al. Subtypes of breast cancer show preferential site of relapse. *Cancer Res.* 2008. Vol. 68, № 9. P. 3109.
43. Sørlie T. et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2001. Vol. 98, № 19. P. 10869–10874.
44. Voduc K.D. et al. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28, № 10. P. 1684–1691.
45. Witzel I. et al. Breast cancer brain metastases: biology and new clinical perspectives. *Breast Cancer Res. BioMed Central,* 2016. Vol. 18, № 1. P. 8.

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