

Получена: 28 декабря 2015 / Принята: 5 февраля 2016 / Опубликовано online: 25 марта 2016

УДК: 618.19-006-614.876 (574.41)

## **КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЖЕНЩИН С РАДИОЭКОЛОГИЧЕСКИМ И СЕМЕЙНЫМ АНАМНЕЗОМ**

**Бакытбек А. Апсаликов**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-6983-9224>

**Зухра А. Манамбаева**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-2456-1166>

**Толеген К. Раисов**<sup>2</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-5859-1160>

**Данияр Т. Раисов**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-3872-1263>

**Данияр К. Алдынгуров**<sup>3</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-8148-6617>

**Адильжан С. Масадыков**<sup>4</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-2136-3735>

**Улжан Т. Толебаева**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-8451-3051>

<sup>1</sup> Государственный медицинский университет города Семей, Кафедра онкологии и визуальной диагностики, г. Семей, Республика Казахстан

<sup>2</sup> Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова Кафедра валеологии, г. Алматы, Республика Казахстан

<sup>3</sup> Областной онкологический диспансер, г. Алматы, Республика Казахстан

<sup>4</sup> Областной онкологический диспансер, г. Усть-Каменогорск, Республика Казахстан

### **Резюме**

Особенности гистоморфологической характеристики злокачественного новообразования могут быть связаны с его генезом, в том числе наличием генетических изменений в регуляторных генах. В свою очередь частота последних зависит от воздействия мутагенных факторов.

**Цель исследования** – определить морфологические особенности рака молочной железы, связанные с наличием мутации генов BRCA1 и TP53 у женщин с радиоэкологическим и семейным анамнезом.

**Материалы и методы.** В исследование включены 190 женщин в возрасте от 40 до 78 лет, больные раком молочной железы, этнические казахи, распределенные в зависимости от наличия семейного анамнеза заболевания и личного и семейного радиоэкологического анамнеза.

Основная группа - женщины с РМЖ с наличием семейного анамнеза развития злокачественной опухоли - 125 человек. Основная группа была распределена на 2 подгруппы – с наличием радиоэкологического анамнеза, в том числе семейного - 60 человек, и без такового – 65 человек. В качестве группы сравнения были обследованы 65 больных РМЖ, у которых не имелось семейного анамнеза данного заболевания и сведений об облучении. Временные промежутки включения в исследование и проспективного наблюдения в группах были аналогичными.

Наличие мутаций в генах BRCA1 и TP53 определяли методом ПЦР.

**Результаты исследования.** У женщин с радиоэкологическим и семейным анамнезом было выявлено статистически значимое относительное снижение частоты инфильтрирующего протокового рака при наличии мутаций генов BRCA1 и TP53 и особенно их сочетаний за счет повышения роли таких форм, как медуллярный, секреторный, плоскоклеточный и тубулярный рак.

**Вывод.** В исследовании было выявлено наличие взаимосвязи гистологической характеристики рака молочной железы с семейным анамнезом и наличием мутаций генов BRCA1 и TP53. У лиц с мутантным генотипом всех клинических групп выявлена повышенная частота относительно редких гистологических форм заболевания. Первое поколение с семейным анамнезом РМЖ так же может быть связано с действием излучения, поскольку большинство матерей женщин этой группы проживали в зонах радиационного риска во время проведения дозообразующих взрывов.

**Ключевые слова:** рак молочной железы; радиоэкологический анамнез; семейный анамнез; гистология; BRCA1; TP53.

## Summary

**CLINICAL AND MORPHOLOGICAL FEATURES  
OF BREAST CANCER AMONG WOMEN  
WITH RADIOECOLOGICAL AND FAMILY ANAMNESIS****Bakytbek A. Apsalikov**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-6983-9224>**Zukhra A. Manambaeva**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-2456-1166>**Tolegen K. Raisov**<sup>2</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-5859-1160>**Daniyar T. Raisov**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-3872-1263>**Daniyar K. Aldyngurov**<sup>3</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-8148-6617>**Adilzhan S. Masadykov**<sup>4</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-2136-3735>**Ulzhan T. Tolebaeva**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-8451-3051>

<sup>1</sup> Semey State Medical University, Department of Oncology and Visual diagnostics, Semey, Kazakhstan;

<sup>2</sup> Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Department of valeology, Almaty, Kazakhstan

<sup>3</sup> Regional Oncology Center of Almaty, Almaty, Kazakhstan;

<sup>4</sup> Regional Oncology Center, Ust-Kamenogorsk, Kazakhstan.

The peculiarities of histomorphological characteristics of malignant neoplasm can be linked to its genesis, including the presence of genetic changes in regulatory genes. By-turn, the frequency of the last depends from the influence of mutagenic factors.

**The aim.** The purpose of research is to determine the morphological features of breast cancer due to the presence of gene mutations BRCA1 and TP53 among women with family and radioecological anamnesis.

**Materials and methods.** The study included 190 women aged between 40 to 78 years, patients with breast cancer, ethnic Kazakhs, allocated to depending on the availability of family anamnesis of disease and personal and family radioecological anamnesis.

The main group - women with breast cancer with the presence of a family history of malignant tumor - 125 peoples. The main group was divided into 2 subgroups - with the presence of radioecological anamnesis, including a family - 60 people, and without it - 65 people. As a comparison group of 65 patients with breast cancer were examined, in which there was no family history of the disease and information about irradiation. Time intervals inclusion in the study and prospective observation in the groups were similar. The presence of mutations in BRCA1 and TP53 gene was determined by PCR.

**Result of the studys.** Women with radioecological and family anamnesis were statistically significant relative reduction in the incidence of infiltrating ductal cancer in the presence of BRCA1 and TP53 gene mutations and combinations particularly by enhancing the role of such forms of cancer as medullary cancer, secretory cancer, squamous cell carcinoma and tubular breast cancer.

**Conclusions.** In the study found presence of interconnection histological characteristics of breast cancer with a family history and the presence of BRC1 and TP53 gene mutations. At persons with mutant genotype of all clinical groups identified an increased frequency of relatively rare histological forms of the disease. The first generation of a family history of breast cancer may also be due to the action of radiation, since the majority of mothers in this group of women living in areas of the radiation risk during the dose-forming explosions.

**Keywords:** breast cancer; radioecological anamnesis; family anamnesis; histology; BRCA1; TP53.

Түйіндеме

## РАДИОЭКОЛОГИЯЛЫҚ ЖӘНЕ ЖАНҰЯЛЫҚ АНАМНЕЗИ БАР ӘЙЕЛДЕРДЕГІ СҮТ БЕЗІ ОНЫҢ КЛИНИКО - МОРФОЛОГИЯЛЫҚ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ

**Бакытбек А. Апсаликов**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-6983-9224>

**Зухра А. Манамбаева**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-2456-1166>

**Толеген К. Раисов**<sup>2</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-5859-1160>

**Данияр Т. Раисов**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-3872-1263>

**Данияр К. Алдынгуров**<sup>3</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-8148-6617>

**Адилжан С. Масадыков**<sup>4</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-2136-3735>

**Улжан Т. Толебаева**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-8451-3051>

<sup>1</sup> Семей қаласының. Мемлекеттік медицина университеті, Онкология және визуальді диагностика кафедрасы, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті, Валеология кафедрасы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

<sup>3</sup> Алматы қаласының өңірлік онкологиялық диспансер, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

<sup>4</sup> Өңірлік онкологиялық диспансер, Өскемен қ., Қазақстан Республикасы

Қатерлі түзілістің гистоморфологиялық мінездемесінің ерекшелігі оның генезі мен реттеуші гендердегі генетикалық өзгерістерге байланысты. Сонымен қатар реттеуші гендердегі генетикалық өзгерістер мутагендік факторлардың әсеріне тәуелді.

**Зерттеу мақсаты.** радиоэкологиялық және жанұялық анамнезі бар әйелдерде BRC1 және TP53 гендерінің мутациясымен байланысты сүт безі обырының морфологиялық ерекшеліктерін анықтау.

**Материалдар мен әдістер.** Зерттеуге 40 жастан 78 жас аралығындағы сүт безі обырымен ауыратын 190 әйел қатысқан, қазақтар болып келеді, аурудың отбасылық тарихы мен және жеке отбасылық тарихымен радиологиялық болуына сәйкес бөлінеді.

Негізгі тобы - қатерлі ісік отбасылық тарихы қатысуымен сүт безінің қатерлі ісігі бар әйелдер - 125 адам. Негізгі тобы 2 топқа бөлінген – отбасылық радиологиялық медицина тарихы қатысуымен, соның ішінде отбасылары бар - 60 адам, және онсыз - 65 адам. салыстыру тобы ретінде сүт безі обырымен ауыратын ретінде 65 науқас қаралды, олардың ішінде аурудың ешқандай отбасылық тарихы және сәуле ақпарат пайда болуы туралы болғанжоқ. Топтарда зерттеу және проспективалық зерттеуге уақыт интервалдары енгізуі ұқсас болды.

**Нәтижелері.** Радиоэкологиялық және жанұялық анамнездері бар әйелдерде BRCA1 және TP53 гендерінің мутациясы болған жағдайда, инфильтрациялық өзектік обырдың кездесу жиілігінің статистикалық маңызы бар салыстырмалы азауы анықталды. Зерттелген әйелдерде гендердің мутациясы болғанда, әсіресе ол қосарланып жүрген жағдайда, медулярлы, секреторлық, жалпақ жасушалық және тубулярлы түрлерінің көбеюі есебінен, инфильтрациялық өзектік обырдың кездесу жиілігінің статистикалық маңызы бар салыстырмалы азауы анықталды.

**Қортынды.** Зерттеуде отбасылық тарихы мен BRC1 және TP53 гендік мутацияның қатысуымен сүт безі қатерлі ісігінің қарым-қатынасы бар екенің гистологиялық сипаттамалары көрінді. Барлық клиникалық топтарда мутантты генотип бар науқастарда аурудың салыстырмалы сирек гистологиялық нысандарының жиілігін өсуі туралы анықталды. Бірінші ұрпақ анамнезінде отбасы қуалайтын сүт безі обыры бар сәулелену әрекетке байланысты болуы мүмкін, өйткені олардың аналары жарылыстар құраушы радиациялық қатер аймақтарында өмір сүріп жүрген.

**Негізгі сөздер:** сүт безі обыры; радиоэкологиялық анамнез; жанұялық анамнез; гистология; BRCA1; TP53.

**Библиографическая ссылка:**

Апсаликов Б. А., Манамбаева З. А., Раисов Т. К., Раисов Д. Т., Алдынгулов Д. К., Масадьков А. С., Толебаева У. Т. Клинико-морфологические особенности рака молочной железы у женщин с радиоэкологическим и семейным анамнезом // Наука и Здоровье. 2016. №1. С. 66-76.

Апсаликов B. A., Manambayeva Z. A., Raisov T. K., Raisov D. T., Aldyngulov D. K., Masadykov A. S., Tolebayeva U. T. Clinical and morphological features of breast cancer among women with radioecological and family anamnesis. *Nauka i Zdravookhraneniye* [Science & Healthcare]. 2016, 1, pp. 66-76.

Апсаликов Б. А., Манамбаева З. А., Раисов Т. К., Раисов Д. Т., Алдынгулов Д. К., Масадьков А. С., Толебаева У. Т. Радиоэкологиялық және жанұялық анамнезі бар әйелдердегі сүт безі обырынының клинико - морфологиялық ерекшеліктері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2016. №1. Б. 66-76.

**Введение**

Рак молочной железы (РМЖ) может иметь различные гистоморфологические характеристики [7]. Выделяют более десяти различных гистологических форм данной патологии, объединяемые одним клиническим диагнозом. Соответственно этиологические факторы развития каждой из этих форм могут быть в той или иной мере специфичными.

Генетический фактор относят к числу ведущих в плане развития РМЖ. Выделены несколько генов-кандидатов, мутации и полиморфизмы которых связаны с риском его развития [21, 25]. Наиболее часто в числе таковых рассматриваются гены из группы BRCA, а также другие регуляторные гены (TP53, MSH2, MLH1, MSH6, PMS2 и т.д.) [17,18].

Обычно генетически обусловленную составляющую заболеваемости РМЖ связывают с семейными формами, а также с национальными и популяционными особенностями распределения генов [20,22]. Однако воздействие неблагоприятных экологических условий может служить одним из факторов повышения частоты мутаций любого из генов в соответствующей популяции [13,15]. Наиболее опасным в генетическом плане является радиационный фактор [16,19].

Различные гистологические формы РМЖ далеко неоднозначны в плане клиники, прогноза и требуемого лечения [6]. В большинстве случаев наиболее распространенным является инфильтрирующий протоковый рак, и современные подходы к лечению соответственно наиболее адекватны для его излечения [4]. Изменения структуры гистологических форм, связанные с особенностями этиологии заболевания, в том числе с генетическим фактором, будут таковыми

могли быть выявлены, служат основанием для особого внимания к аспектам консервативного лечения и последующего наблюдения пациенток [3,14].

Территория радиологического неблагополучия Семипалатинского ядерного полигона характеризуется проживанием большого числа непосредственно облученных женщин и их потомков, находящихся в возрасте развития РМЖ [9]. Во многих случаях у них отмечено наличие семейного анамнеза [2]. Поэтому большой интерес представляет возможность наличия взаимосвязи фактора облучения, семейного радиоэкологического и опухолевого анамнеза и гистологической структуры злокачественных новообразований молочной железы.

**Цель исследования** – определить морфологические особенности рака молочной железы, связанные с наличием мутации генов BRCA1 и TP53 у женщин с радиоэкологическим и семейным анамнезом.

**Материалы и методы.**

Дизайн исследования - наблюдательное аналитическое когортное – сечевое [1].

Всего в исследование включены данные, полученные у 190 женщин в возрасте от 40 до 78 лет, этнические казахи, больных РМЖ, распределенных в зависимости от наличия семейного анамнеза заболевания и личного и семейного радиоэкологического анамнеза, связанного с СИЯП.

Принадлежность к казахской национальности устанавливали путем анкетирования и сверки с данными свидетельства о рождении, в котором указана национальность респондента и его родителей. В исследование не включали лиц, имеющих родителя или родителей не казахской национальности. Так же не включались лица, имеющие другую локализацию злокачественного новообразова-

ния (ЗН). Настоящее исследование отвечает требованиям Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>), и одобрено этическим комитетом Государственного Медицинского Университета г. Семей, протокол №1 от 13.11.2013г. Все участники исследования были информированы о целях и предстоящих процедурах, у всех было получено информированное письменное согласие на участие в исследовании.

В качестве основной группы выделены женщины с РМЖ с наличием семейного анамнеза развития злокачественной опухоли данной локализации. В группу включены 125 человек, обследованные в 2013-2015 гг., в возрасте от 40 до 78 лет (средний возраст –  $64,3 \pm 2,5$  года). Первичное выявление РМЖ у обследованных данной группы имело место в период 2007-2015 гг.

Семейный анамнез был прослежен в течение 1 предшествующего поколения у 37 женщин (29,6%), 2 поколений – у 59 женщин (47,2%) и 3 и более поколений – у 29 женщин (23,2%).

Основная группа была распределена на 2 подгруппы – с наличием радиоэкологического анамнеза, в том числе семейного, включающего воздействие излучения в средних и высоких дозах (более 500 мЗв), и без такового. В первую подгруппу вошли 60 пациенток. В категорию непосредственно облученных вошли 41,7% женщин, потомков – 58,3%. В большей части случаев наблюдались потомки облученных первого поколения в возрасте старше 50 лет.

В подгруппе женщин с семейным анамнезом, но не имеющих сведений об облучении в диапазоне доз выше 100 мЗв в личном и семейном анамнезе, были выделены две категории – первая (старше 60 лет), соответствующая непосредственно облученным, и вторая (младше 60 лет), соответствующая их потомкам. В первую вошли 38,5% обследованных, во вторую – 61,5%.

В качестве группы сравнения были обследованы 65 больных РМЖ, у которых не имелось семейного анамнеза данного заболевания и сведений об облучении в диапазоне доз выше 100 мЗв в личном и

семейном анамнезе в возрасте от 42 до 75 лет (средний возраст  $65,5 \pm 2,3$  года). Временные промежутки включения в исследование и проспективного наблюдения в группах были аналогичными.

В исследование были включены пациентки со всеми стадиями инвазивного РМЖ, в т.ч. с метастазирующим раком. Большинство больных основной группы на момент первичного диагностирования РМЖ имело III клин. стадию заболевания (43,3%), далее – II клин. стадию (36,7%). В относительно небольшом числе случаев диагностированы I и IV клин. стадии. Распределение пациенток группы сравнения по стадиям впервые выявленного РМЖ не имело существенных отличий.

Определяли наличие мутаций в генах BRCA1 и TP53. Генотипирование и секвенирование проводили на базе генетической лаборатории НИИ терапии СО РАМН (г.Новосибирск).

В соответствии с направлением исследования на выявление особенностей структуры РМЖ, распределение было проведено по гистологическим формам.

Определение статистической значимости различий показателей в группах осуществлялось по Манна-Уитни с использованием методики «бутстреп» [12]. Граничным значением для опровержения нулевой гипотезы принимали  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

В таблице 1 представлены данные о связях выявленных мутаций в генах BRCA1 и TP53 с гистологическим типом рака молочной железы.

Наиболее часто встречался инфильтрирующий протоковый рак, имевший место всего в 134 случаях. Однако, его частота значительно зависела от наличия мутантного генотипа. В подгруппе пациенток с отсутствием выявленных мутаций его частота составила 82,7%. В случае наличия мутантного генотипа по BRCA1 данный показатель составил 68,9%, TP53 – 53,3%. Самой низкой частота ИПР была в небольшой группе пациенток, где она составила 45,5%.

На втором месте по частоте находился медуллярный рак. Распределение его было

противоположным относительно ИПР. В меньшем числе случаев он имел место в подгруппе без мутаций (4,0%), и существенно

чаще – при наличии мутантных генотипов (8,1% - по BRC1, 10,0% - по TP53 и 9,1% - при сочетании мутаций двух генов).

Таблица 1.

**Взаимосвязи генотипа больных РМЖ по BRCA1 и TP53 и гистологического типа опухоли в общей группе.**

Форма РМЖ	Генотип							
	нет мутаций (n=75)		мутантный генотип BRCA1 (n=74)		мутантный генотип TP53 (n=30)		сочетания мутаций BRCA1 и TP53 (n=11)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Инфильтрирующий протоковый рак (n=134)	62	82,7	51	68,9	16	53,3	5	45,5
Медуллярный рак (n=13)	3	4,0	6	8,1	3	10,0	1	9,1
Папиллярный рак (n=10)	3	4,0	4	5,4	2	6,7	1	9,1
Инфильтрирующий дольковый рак (n=8)	3	4,0	2	2,7	3	10,0	0	0,0
Секреторный рак (n=8)	1	1,3	4	5,4	2	6,7	1	9,1
Плоскоклеточный рак (n=7)	0	0,0	3	4,1	2	6,7	2	18,2
Аденокистозный рак (n=6)	3	4,0	2	2,7	1	3,3	0	0,0
Тубулярный рак (n=4)	0	0,0	2	2,7	1	3,3	1	9,1

Папиллярный рак наблюдался в 10 случаях и его распределение не имело существенной зависимости от наличия мутаций. Единственному случаю данного рака при сочетании мутаций соответствовали 9,1% частоты, однако статистической значимости различий не было.

В меньшем числе случаев наблюдались инфильтрирующий дольковый, секреторный, плоскоклеточный, аденокистозный и тубулярный раки. Следует отметить высокую частоту плоскоклеточного рака в подгруппе с сочетанными мутациями, в 4 раза превышающую наблюдаемую при изолированных мутациях BRCA1 и в 3 раза - TP53.

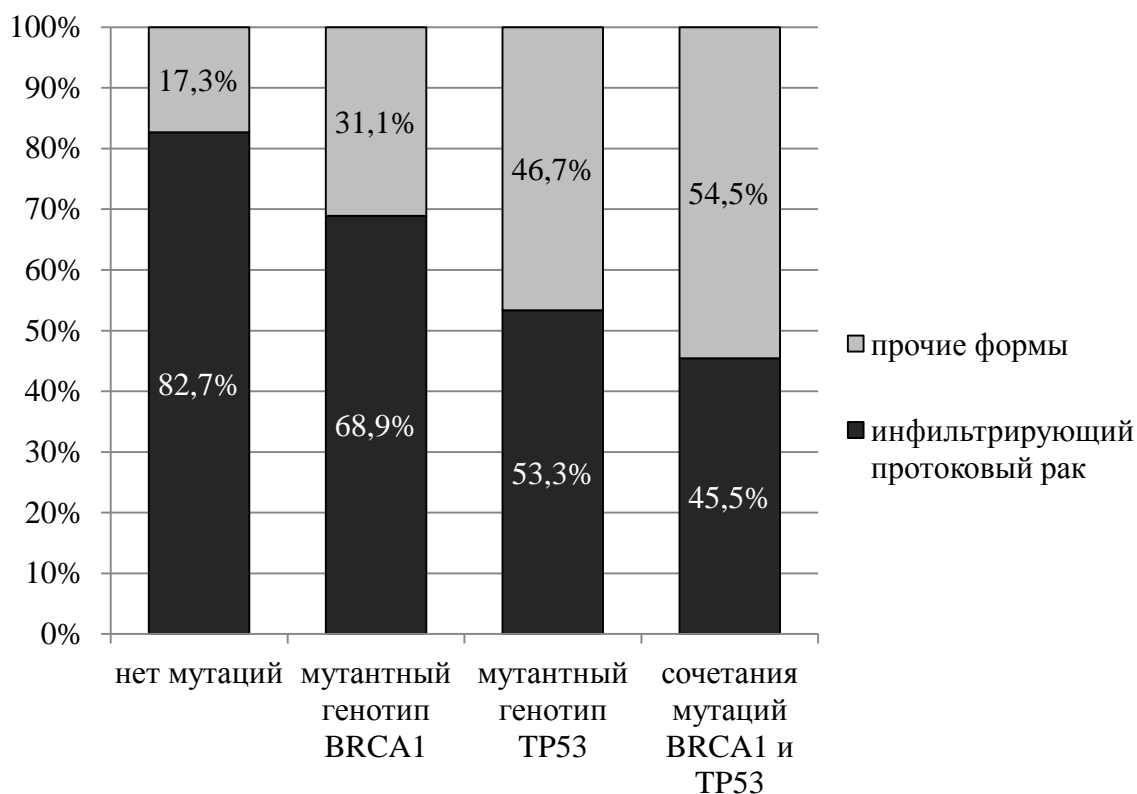
Других существенных различий в структуре отдельных гистологических форм рака не наблюдалось.

В то же время, при анализе соотношений частоты инфильтрирующего протокового рака и прочих гистологических форм (рисунок 1) было зарегистрировано наличие статистически значимых различий между всеми подгруппами, выделенными в зависимости от выявленных мутаций.

Различия общей частоты ИПР в группе с отсутствием выявленных мутаций с группой наличия мутантного генотипа BRCA1 составили RR=1,18 (p=0,05), с мутантным генотипом TP53 RR=1,55 (p=0,02) и с сочетанием мутаций BRC1 и TP53 RR=1,82 (p=0,03). Т.е. частота наиболее распространенной гистологической формы РМЖ была значимо ниже, и соответственно совокупности менее распространенных форм – выше при наличии выявленных мутаций.

Далее нами была выделена группа пациенток с семейным РМЖ и проведено соответствующее распределение (таблица 2).

Из 60 обследованных абсолютное большинство составили лица с выявленными мутациями, в т.ч. 38,3% - с мутантным генотипом BRCA1. В подгруппе с отсутствием определенных мутаций чаще всего встречался инфильтрирующий протоковый рак (81,0%), то же отмечалось при наличии мутаций BRCA1 (60,9%). Напротив, при выявлении мутантного генотипа TP53 и сочетания мутаций BRCA1 и TP53 данный гистологический тип был выявлен менее чем в половине случаев (27,3% и 20,0% соответственно).



**Рисунок 1. Роль инфильтрирующего протокового рака в структуре РМЖ в зависимости от наличия мутаций**

*Таблица 2.*

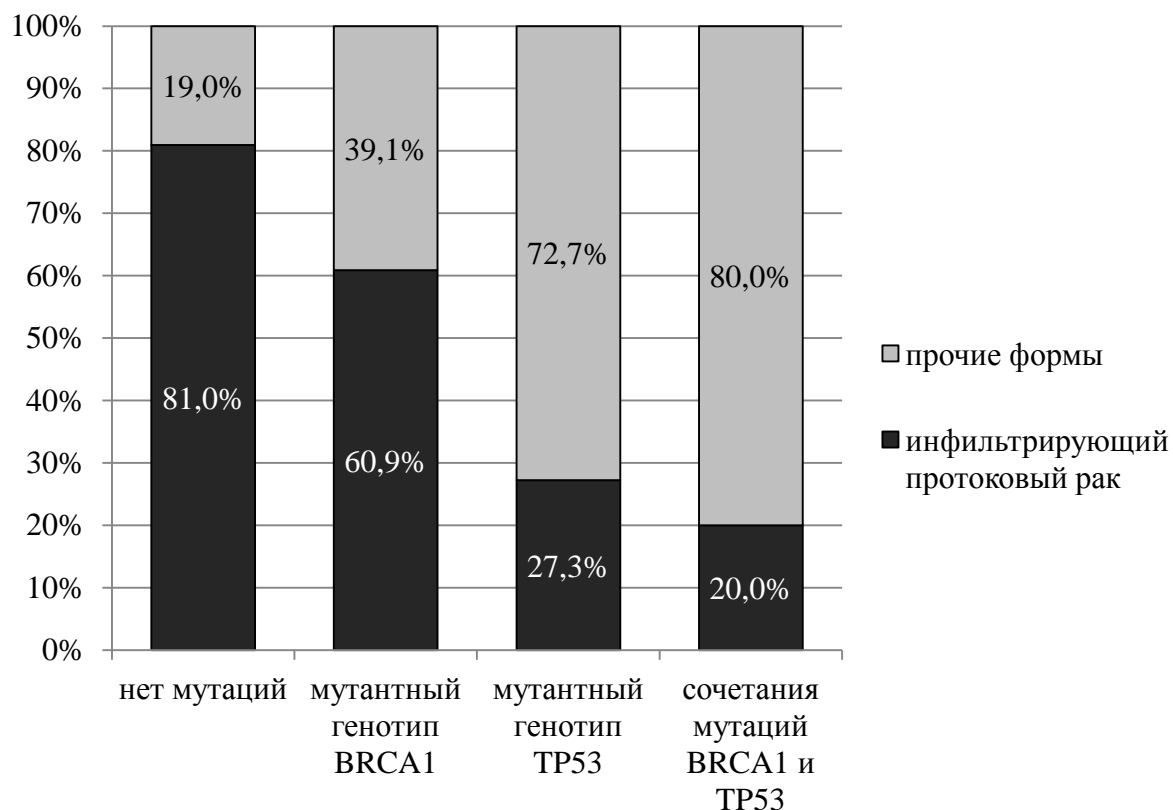
**Взаимосвязи генотипа по BRCA1 и TP53 и гистологического типа опухоли в группе обследованных с семейным РМЖ.**

Форма РМЖ	Генотип							
	нет мутаций (n=21)		мутантный генотип BRCA1 (n=23)		мутантный генотип TP53 (n=11)		сочетания мутаций BRCA1 и TP53 (n=5)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Инфильтрирующий протоковый рак (n=35)	17	81,0	14	60,9	3	27,3	1	20,0
Медуллярный рак (n=4)	1	4,8	1	4,3	1	9,1	1	20,0
Папиллярный рак (n=3)	0	0,0	2	8,7	0	0,0	1	20,0
Инфильтрирующий дольковый рак (n=3)	1	4,8	1	4,3	1	9,1	0	0,0
Секреторный рак (n=6)	1	4,8	2	8,7	2	18,2	1	20,0
Плоскоклеточный рак (n=7)	1	4,8	3	13,0	2	18,2	1	20,0
Тубулярный рак (n=2)	0	0,0	0	0,0	2	18,2	0	0,0

В подгруппе с отсутствием мутаций было также выявлено по одному случаю плоскоклеточного, секреторного, долькового и тубулярного рака, при наличии мутаций BRCA1 наблюдался плоскоклеточный, медуллярный, папиллярный, инфильтрирующий дольковый и секреторный рак. Все

формы, принятые в рассмотрение, кроме папиллярного рака, имели место при мутациях генотипа TP53, а при сочетании мутаций двух генов имелось по 1 случаю различных гистологических форм.

На рисунке 2 показана относительная частота ИПР и прочих форм новообразования.



**Рисунок 2. Роль ИПР в структуре РМЖ у больных с семейным анамнезом.**

Различия по частоте ИПР между группой без выявленных мутаций обоих генов и мутантным генотипом по гену BRCA1 не были статистически значимыми (RR=1,33). Меньшая частота данной гистологической формы была выявлена при мутациях гена TP53 (RR=2,97, p=0,02), а самая низкая при сочетаниях мутаций обоих генов (RR=4,05, p=0,02).

**Обсуждение**

Гистологическая структура злокачественных новообразований, развивающихся в любых органах, может быть связана с любой из составляющих их тканей [10,24]. Кроме того, возможны различные изменения степени дифференцировки каждой из них.

Особенности гистологической структуры зачастую сопряжены с различиями реакции новообразования на лечение [8]. Это обуславливает необходимость учета данных особенностей, как в каждом конкретном случае, так и при организации медицинской помощи в отношении конкретных нозологий [5]. Рак молочной железы не является исключением.

В нашем исследовании было выявлено наличие определенных взаимосвязей гистологической характеристики РМЖ с

семейным анамнезом и наличием мутаций генов BRCA1 и TP53. Весьма существенным оказался тот факт, что у лиц с мутантным генотипом всех клинических групп была выявлена повышенная частота относительно редких гистологических форм заболевания.

Для обследованных 1 поколения семейный анамнез РМЖ, как мы полагаем, также мог быть связан с действием излучения, поскольку большинство матерей женщин этой группы также проживали в зонах радиационного риска во время проведения дозообразующих взрывов.

С этим может быть связано уменьшение эффективности лечения и повышение риска негативных результатов [11,23]. Проверке этой гипотезы посвящается дальнейшее исследование в данном направлении.

**Вывод.** В исследовании было выявлено наличие взаимосвязи гистологической характеристики рака молочной железы с семейным анамнезом и наличием мутаций генов BRCA1 и TP53. У лиц с мутантным генотипом всех клинических групп выявлена повышенная частота относительно редких гистологических форм заболевания. Первое поколение с семейным анамнезом РМЖ так же



может быть связано с действием излучения, поскольку большинство матерей женщин этой группы проживали в зонах радиационного риска во время проведения дозообразующих взрывов.

#### **Конфликт интересов**

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

#### **Вклад исследователей:**

1. Апсаликов Б. А. – подбор пациентов для включения в исследование, обеспечение информированного согласия, набор и подготовка первичного материала, обеспечение транспортировки в лабораторию, получение результатов генетического исследования, анализ радиоэкологического и семейного анамнеза, подготовка базы данных, статистическая обработка, основное написание статьи (50%).

2. Манамбаева З. А. – формирование идеи, дизайна, цели и задач исследования, непосредственное научное руководство, обеспечение информированного согласия пациенток, участие в статистической обработке, участие в написании статьи (20%).

3. Раисов Т. К., Раисов Д. Т. – подбор пациентов для включения в исследование, обеспечение информированного согласия, набор и подготовка первичного материала, анализ радиоэкологического и семейного анамнеза, участие в написании статьи (10%).

4. Алдынгуров Д. К. – подбор пациентов для включения в исследование, обеспечение информированного согласия, набор и подготовка первичного материала, анализ радиоэкологического и семейного анамнеза (10%).

5. Масадыков А. С. - подбор пациентов для включения в исследование, набор и подготовка первичного материала, участие в написании статьи (5%).

6. Толебаева У. Т. – набор и подготовка первичного материала, подготовка базы данных (5%).

#### **Литература:**

1. Гржибовский А. М., Иванов С. В. Поперечные (одномоментные) исследования в

здравоохранении // Наука и Здравоохранение. 2015. № 2. С. 5-18.

2. Карпова М.С., Корженкова Г.П., Любченко Л.Н., Долгушин Б.И. Лучевая диагностика рака молочной железы у женщин с генетической предрасположенностью и отягощенным семейным анамнезом // Российский онкологический журнал. 2013. №2. С. 46-54.

3. Любченко Л.Н. Генетическое тестирование при наследственном раке молочной железы // Практическая онкология. 2014. Т.15, №3. С. 107-117.

4. Пак Д.Д., Болотина Л.В., Сухотько А.С. Современные принципы комплексного лечения генерализованного рака молочной железы // Сибирский онкологический журнал. 2013. №5(59). С. 54-58.

5. Программа развития онкологической помощи в Республике Казахстан на 2012-2016 годы: Министерство здравоохранения Республики Казахстан, 2011. URL:[http://online.zakon.kz/Document/?doc\\_id=31151446](http://online.zakon.kz/Document/?doc_id=31151446).

6. Иванов В. Г. и др. Критерии оценки эффективности неoadъювантных и адъювантных методов лечения рака молочной железы // Злокачественные опухоли. 2013. № 3(7). С. 35-41.

7. Туганова Т. Н. и др. Диагностический алгоритм цитологического исследования фиброаденом и рака молочной железы. // Онкология. 2007. №4. С.21

8. Ali Z., Deng Y., Ma C. Progress of research in gastric cancer // J Nanosci Nanotechnol. 2012. 12(11). 8241-8248.

9. Bilyalova Z.A. Ecological epidemiology of a breast cancer in Kazakhstan: diss. PhD (6D110200). Astana, 2012.

10. Bosman F.T., Yan P. Molecular pathology of colon cancer // Pol J Pathol. 2014. 65 (4 Suppl 1): P.1-11.

11. Chapman C.H., Jagsi R. Postmastectomy Radiotherapy After Neoadjuvant Chemotherapy: A Review of the Evidence // Oncology (Williston Park). 2015. 29(9). 657-666.

12. Efron B., Tibshirani R.J. An introduction to the bootstrap. New York: Chapman & Hall, Software, 1993. 277 p.

13. Engel C., Fischer C. Breast cancer risks and risk prediction models // *Breast Care (Basel)*. 2015. 10(1). 7-12.
14. Ford D., Easton D.F., Stratton M. et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families // *Am. J. Hum. Genet.* 1998. 62. 676-689.
15. Gewefel H., Salhia B. Breast cancer in adolescent and young adult women // *Clin Breast Cancer*. 2014. 14(6). 390-395.
16. Goodson W.H. 3rd, Lowe L., Carpenter D.O. et al. Assessing the carcinogenic potential of low-dose exposures to chemical mixtures in the environment: the challenge ahead // *Carcinogenesis*. 2015. 36 Suppl 1:P.254-96.
17. Li X., Wang Q., Fu L., Liu M., Yu X. Expression of PTEN, p53 and EGFR in the molecular subtypes of breast carcinoma and the correlation among them // *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2015. 40(9). 973-978.
18. Mersch J. Jackson M.A., Park M. et al. Cancers associated with BRCA1 and BRCA2 mutations other than breast and ovarian // *Cancer*. 2015. 121(2). 269-275.
19. Nakashima E. Radiation dose response estimation with emphasis on low dose range using restricted cubic splines: application to all solid cancer mortality data, 1950-2003, in atomic bomb survivors. // *Health Phys.* 2015. 109(1). 15-24.
20. National Collaborating Centre for Cancer (UK). Familial Breast Cancer: Classification and Care of People at Risk of Familial Breast Cancer and Management of Breast Cancer and Related Risks in People with a Family History of Breast Cancer. Cardiff (UK): National Collaborating Centre for Cancer (UK); 2013 Jun.
21. Renwick A., Thompson D., Seal S., Kelly P., Chagtai T. et al. ATM mutations that cause ataxia-telangiectasia are breast cancer susceptibility alleles // *Nat. Genet.* 2006. 38. 873-875.
22. Shirley M.H., Barnes I., Sayeed S. et al. Incidence of breast and gynaecological cancers by ethnic group in England, 2001-2007: a descriptive study // *BMC Cancer*. 2014. 14. 979.
23. Syvak L.A., Hubareva H.O., Filonenko K.S., et al. Modern approaches to the diagnosis and treatment of chemotherapy toxicity in patients with breast cancer // *Lik Sprava*. 2015. 3-4. 3-15.
24. O'Toole D., Delle Fave G, Jensen RT. Gastric and duodenal neuroendocrine tumours // *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012. 26(6). 719-735.
25. Vogelstein B., Kinzler K.W. Cancer genes and the pathways they control // *Nat. Med.* 2004;10:789-799.

#### References:

1. Grijbovski A. M., Ivanov S. V. Poperechnye (odnomomentnye) issledovaniya v zdravookhraneni [Cross-sectional studies in health sciences]. *Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]*. 2015, 2, pp. 5-18.
2. Karpova M.S., Korzhenkova G.P., Lyubchenko L.N., Dolgushin B.I. Luchevaya diagnostika raka molochnoi zhelezy u zhenshchin s geneticheskoi predispozitsionnoy i otyagoshchennym semeinym anamnezom [Detection of Breast Cancer in Women with a Genetic Predisposition or Family History]. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal [Russian oncology journal]*. 2013. 2. pp. 46-54.
3. Lyubchenko L.N. Geneticheskoe testirovanie pri nasledstvennom rake molochnoi zhelezy [Genetic testing for hereditary breast cancer]. *Prakticheskaya onkologiya [Practical Oncology]*. 2014. T.15, 3. pp. 107-117.
4. Pak D.D., Bolotina L.V., Sukhot'ko A.C. Sovremennye printsipy kompleksnogo lecheniya generalizovannogo raka molochnoi zhelezy [Current Aspects of Comprehensive Treatment for Advanced Breast Cancer]. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal [Siberian Journal Of Oncology]*. 2013. №5(59). pp. 54-58.
5. Programma razvitiya onkologicheskoi pomoshchi v Respublike Kazakhstan na 2012-2016 gody: Ministerstvo zdravookhraneniya Respubliki Kazakhstan, 2011. [http://online.zakon.kz/Document/?doc\\_id=31151446](http://online.zakon.kz/Document/?doc_id=31151446)
6. Ivanov V. G. et al. Kriterii otsenki effektivnosti neoad'yuvantnykh i ad'yuvantnykh metodov lecheniya raka molochnoi zhelezy [Criteria For Evaluating The Effectiveness Of Neoadjuvant And Adjuvant Therapies For Breast Cancer]. *Zlokachestvennye opukholi [Malignant Tumors]*. 2013. 3 (7). pp. 35-41.
7. Tuganova T. N. et al. Diagnosticheskii algoritm tsitologicheskogo issledovaniya fibroadenom i raka molochnoi zhelezy [Diagnostic Algorithm of Cytologic Examination of Fibroadenomas and Breast Cancer]. *Onkologiya [Oncology]*. 2007. №4. pp. 21

8. Ali Z., Deng Y., Ma C.. Progress of research in gastric cancer. *J Nanosci Nanotechnol.* 2012. 12(11). pp. 8241-8248.
9. Bilyalova Z.A. Ecological epidemiology of a breast cancer in Kazakhstan: diss. PhD (6D110200). Astana, 2012.
10. Bosman F.T., Yan P. Molecular pathology of colon cancer. *Pol J Pathol.* 2014. 65(4 Suppl 1):S1-11.
11. Chapman C.H., Jagsi R. Postmastectomy Radiotherapy After Neoadjuvant Chemotherapy: A Review of the Evidence. *Oncology (Williston Park).* 2015. 29(9). pp. 657-666.
12. Efron B., Tibshirani R.J. *An introduction to the bootstrap.* New York: Chapman & Hall, Software, 1993. pp. 277.
13. Engel C., Fischer C. *Breast cancer risks and risk prediction models.* Breast Care (Basel). 2015. 10(1). pp. 7-12.
14. Ford D., Easton D.F., Stratton M. et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. *Am. J. Hum. Genet.* 1998. 62. pp. 676-689.
15. Gewefel H., Sahlia B. Breast cancer in adolescent and young adult women. *Clin Breast Cancer.* 2014. 14(6). pp. 390-395.
16. Goodson W.H. 3rd, Lowe L., Carpenter D.O. et al. Assessing the carcinogenic potential of low-dose exposures to chemical mixtures in the environment: the challenge ahead. *Carcinogenesis.* 2015. 36 Suppl 1:S254-96.
17. Li X., Wang Q., Fu L., Liu M., Yu X. Expression of PTEN, p53 and EGFR in the Molecular Subtypes Of Breast Carcinoma And The Correlation Among Them. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2015. 40(9). pp. 973-978.
18. Mersch J. Jackson M.A., Park M. et al. Cancers associated with BRCA1 and BRCA2 mutations other than breast and ovarian. *Cancer.* 2015. 121(2). pp. 269-275.
19. Nakashima E. Radiation dose response estimation with emphasis on low dose range using restricted cubic splines: application to all solid cancer mortality data, 1950-2003, in atomic bomb survivors. *Health Phys.* 2015. 109(1). pp. 15-24.
20. National Collaborating Centre for Cancer (UK). Familial Breast Cancer: Classification and Care of People at Risk of Familial Breast Cancer and Management of Breast Cancer and Related Risks in People with a Family History of Breast Cancer. Cardiff (UK): National Collaborating Centre for Cancer (UK); 2013 Jun.
21. Renwick A., Thompson D., Seal S., Kelly P., Chagtai T. et al. ATM mutations that cause ataxia-telangiectasia are breast cancer susceptibility alleles. *Nat. Genet.* 2006. 38. pp. 873-875.
22. Shirley M.H., Barnes I., Sayeed S. et al. Incidence of breast and gynaecological cancers by ethnic group in England, 2001-2007: a descriptive study. *BMC Cancer.* 2014. 14. pp. 979.
23. Syvak L.A., Hubareva H.O., Filonenko K.S., et al. Modern approaches to the diagnosis and treatment of chemotherapy toxicity in patients with breast cancer. *Lik Sprava.* 2015. 3-4. pp. 3-15.
24. O'Toole D., Delle Fave G., Jensen R.T. Gastric and duodenal neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2012. 26(6). pp. 719-735.
25. Vogelstein B., Kinzler K.W. Cancer Genes and the Pathways They Control. *Nat. Med.* 2004;10: pp. 789-799.

**Контактная информация:**

**Апсаликов Бакытбек Асылбекович** - PhD докторант по специальности «Медицина» Государственного медицинского университета города Семей, Казахстан.

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

**E-mail:** baxa\_doc@mail.ru

**Телефон:** +7(705)2252524.