

УДК:616-006.66

Жаппаров Ербол Исмаилович

врач - онколог, заведующий диспансерным отделением,
Многопрофильный медицинский центр акимата г. Нур-Султан
erbol_astana@mail.ru

Кумисбекова Раушан Кабылбековна

врач-онколог, доктор отделения химиотерапии.
Многопрофильный медицинский центр акимата г. Нур-Султан
kumisbekova.raushan@mail.ru

Шаназаров Насрулла Аблуллаевич

заместитель директора по науке и стратегическому развитию,
больница Медицинского центра Управления делами
Президента РК г. Нур-Султан
nasrulla@inbox.ru

Зинченко Сергей Викторович

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой,
Казанский (Приволжский) федеральный университет
zinchenkos.v@mail.ru

Сейдалин Назар Каримович

врач-онколог, больница
Медицинского центра Управления делами Президента РК,
г. Нур-Султан, Казахстан
nkseidalin@mail.ru

Erbol I. Zhapparov

oncologist, head of the dispensary department of the
Multidisciplinary Medical Center of the Nur-Sultan, Kazakhstan
erbol_astana@mail.ru

Raushan K. Kumisbekova

oncologist, doctor of the chemotherapy department
Multidisciplinary medical center of the Nur-Sultan
kumisbekova.raushan@mail.ru

Nasrulla A. Shanazarov

Deputy Director for Science and Strategic Development,
Medical Centre hospital of President's affairs administration
of the Republic of Kazakhstan, Nur-Sultan
nasrulla@inbox.ru

Sergey V. Zinchenko

Professor, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department,
Kazan (Volga Region) Federal University
zinchenkos.v@mail.ru

Nazar K. Seidalin

oncologist, Medical Centre hospital of President's affairs
administration of the Republic of Kazakhstan, Nur-Sultan
nkseidalin@mail.ru

КОРРЕЛЯЦИЯ КЛИНИКО-ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КАЗАХСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ РОЛЬЮ ПОЛИМОРФИЗМОВ

CORRELATION OF CLINICAL AND PATHOLOGICAL CHARACTERISTICS IN PATIENTS WITH BREAST CANCER OF THE KAZAKH POPULATION AND THE PROGNOSTIC ROLE OF POLYMORPHISMS

***Аннотация.** Рак молочной железы - один из наиболее распространенных видов рака у женщин, и восприимчивость к нему объясняется генетическими факторами, образом жизни и факторами окружающей среды. Изучение молекулярного патогенеза РМЖ и определение прогностических маркеров течения может повысить эффективность лечения. В этом исследовании проведен анализ замены однонуклеотидных оснований, ассоциированных с прогнозом течения РМЖ в казахской популяции. Полученные данные, позволили выделить замены однонуклеотидных оснований в rs2740574, rs13389423, rs616488, rs1143684, rs3803662, rs6678914 полиморфизмах, имеющих статистически значимые различия в группе больных раком молочной железы благоприятного и неблагоприятного прогноза. Обнаружение этих мутаций и изучение нарушений экспрессии и регуляции может быть полезным для формирования групп неблагоприятного течения рака молочной железы.*

***Ключевые слова:** рак молочной железы, однонуклеотидные полиморфизмы (SNP), биомаркеры, неблагоприятный прогноз.*

***Annotation.** Breast cancer is one of the most common types of cancer in women, and susceptibility to it is explained by genetic factors, lifestyle and environmental factors. The study of the molecular pathogenesis of breast cancer and the determination of prognostic markers of the course can increase the effectiveness of treatment. In this study, the replacement of single nucleotide bases associated with the prognosis of the course of breast cancer in the Kazakh population was analyzed. The obtained data allowed us to identify single-nucleotide base substitutions in rs2740574, rs13389423, rs616488, rs1143684, rs3803662, rs6678914 polymorphisms with statistically significant differences in the group of breast cancer patients with favorable and unfavorable prognosis. The detection of these mutations and the study of expression and regulation disorders may be useful for the formation of groups of unfavorable course of breast cancer.*

***Keywords:** breast cancer, single nucleotide polymorphisms (SNP), biomarkers, unfavorable prognosis.*

Введение. Во всем мире рак груди (РМЖ) является наиболее часто диагностируемым раком и основной причиной смерти от рака среди женщин [1]. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями населения Республики Казахстан в 2019 году, рак молочной железы составил 15,2% от всех заболевших, с увеличением доли в сравнении с 14,4% в 2018 году [2].

В патогенезе рака груди участвуют как фенотипические, так и генетические факторы. Мутации зародышевой линии в генах-супрессорах опухолей BRCA1 и BRCA2 являются двумя основными генами, участвующими в наследственном раке груди, и объясняют около 15-20% случаев семейного рака груди [3-5], однако, менее 10% всех случаев рака груди возникают у пациентов с мутациями зародышевой линии BRCA [6]. Другие редкие варианты генов, таких как PALB2, CHEK2, ATM, NBN, TP53, CDH1, PTEN, STK11 и NF1 [7], связаны с умеренным или высоким риском развития рака груди [8].

По результатам исследований ряда авторов, риск развития РМЖ сообщалось, что он связан со многими чувствительными однонуклеотидными полиморфизмами (SNP) [9; 10]. Если влияние одного полиморфизма, на риск развития рака молочной железы невелико, комбинированный эффект всех известных ассоциированных однонуклеотидных полиморфизмов может представлять интерес для разработки программ профилактики и скрининга, а замены нуклеотидных оснований могут объяснять до 15–20% случаев семейного рака молочной железы [11 - 13]. В ряде работ была показана корреляция замен однонуклеотидных оснований с риском развития рака молочной железы в различных этнических популяциях.

Следовательно, понимание механизмов, лежащих в участии замен однонуклеотидных оснований в определении предрасположенности и прогнозу течения рака, может привести к лучшему пониманию молекулярного патогенеза заболевания. Более того, определение однонуклеотидных замен, может быть использовано в качестве биомаркеров развития и прогноза течения различных онкологических заболеваний [14].

Однако работ, связанных с оценкой прогноза течения и клинико-патологических особенностей рака молочной железы в различных этнических популяциях не так много и нет работ по изучению полиморфизмов в прогнозе течения рака молочной железы в казахской популяции.

Основные клинико – патологические прогностические критерии, используемые в рутинной практике это: стадия заболевания на момент установления диагноза, степень злокачественности опухоли и ее молекулярно-генетический подтип.

Статус рецептора эстрогена (ER), рецептора прогестерона (PR) и рецептора 2-эпидермального фактора роста человека (HER2) подтверждены как

независимые предикторы прогноза течения рака молочной железы [15 - 17]. Основываясь на рецепторном статусе, индексе пролиферации, выделяют 4 молекулярно-генетических подтипа [18; 19]: Люминальный тип А с экспрессией ER или PR и отрицательными рецепторами к эпидермальному фактору роста; Люминальный тип В - с экспрессией ER или PR и положительными рецепторами к эпидермальному фактору роста, HER2-позитивный рак молочной железы и трижды негативный рак молочной железы без экспрессии ER или PR и без сверхэкспрессии (амплификации) HER2 имеет в целом худший прогноз, чем другие подтипы [20- 24].

Нами была поставлена задача по изучению гипотезы, о корреляции генетических полиморфизмов у больных раком молочной железы с агрессивностью течения, молекулярно генетическими подтипами.

Материалы и методы. Исследование проведено в соответствии с «Правилами проведения доклинических исследований, медико-биологических экспериментов и клинических испытаний в Республике Казахстан» с приказом № 442 от 25.07.2007 г., утвержденным Министром Здравоохранения РК. В рамках программы соблюдены требования Госстандарта РК «Надлежащая лабораторная практика. Основные положения» утвержденные Министром индустрии и торговли РК приказом № 557, №575 от 29.12.2006 г.

В рамках проведения программы соблюдены этические принципы проведения биомедицинских исследований Республики Казахстан, национального и международных руководств по этике исследований, с участием человека в качестве испытуемого и/или животных. Соблюдены этические принципы Хельсинкской Декларации по проведению медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта.

Получено одобрение локальной этической комиссии Казахского Национального медицинского университета им. Асфендиярова № 7 от 14.03.2017 г. Всеми участниками исследования была подписана форма информированного согласия на участие в исследовании.

Данное исследование является проспективным, сравнительным, диагностическим исследованием.

В исследование включены 200 женщин идентифицирующие себя по этнической принадлежности к казахской популяции, с морфологически подтвержденным диагнозом рак молочной железы из лиц, состоящих на учете в онкологическом диспансере г. Нур-Султан, г. Кокшетау Республики Казахстан.

Критерии включения:

- Возраст ≥ 18 лет.
- Морфологически подтвержденный диагноз рак молочной железы с результатами иммуно-гистохимического исследования.
- Общее состояние по Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG): Статус ≤ 2
- Ожидаемая продолжительность жизни > 24 недель.

- Отсутствие любых психологических, семейных, социологических или географических условий, потенциально препятствующих проведению исследования согласно протоколу и плану наблюдения.

- Подписанное письменное информированное согласие.

Критерии не включения:

- Отсутствие морфологической верификации диагноза.
- Невозможность получения информированного согласия.
- Отказ пациента от участия в исследовании.
- Уязвимые группы населения.

По молекулярно-генетическому типу, степени распространенности, степени дифференцировки и пролиферативной активности пациенты были распределены на 2 группы:

- группа не благоприятного прогноза: возраст <50 лет, T3a-4 и/или N2-3 и/или M1 и/или Her2+ и/или трижды негативный и/или прогрессирование основного заболевания на фоне адьювантной химиогормонотерапии или двустороннее поражение;

- контрольная группа: прочие пациенты с установленным диагнозом рак молочной железы.

После получения информированного согласия и заполнения первичной документации «Индивидуальная карта исследуемого» и «Анкету исследуемого» осуществлялся забор биологического материала – 9 мл. периферической венозной крови. Кровь из локтевой вены собиралась в 1 вакутейнер с ЭДТА.

Транспортировка биологического материала в лабораторию для выделения ДНК осуществлялась с соблюдением «холодовой цепи» - мероприятий по хранению и транспортировке биоматериала при надлежащей температуре и в надлежащих условиях от пункта сбора до пункта их использования при температурном режиме +4+8 С.

Биологический материал центрифугировался, из клеточного остатка производилось выделение нуклеиновых кислот, их количественный и качественный анализ, последующее замораживание и хранение. Формирование банка биологического материала и хранение ДНК осуществлено в условиях ПЦР - лаборатории Больницы медицинского центра Управления делами Президента РК, г. Нур-Султан. Условия хранения биоматериала (выделенная ДНК) -20С⁰.

Генотипирование однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) в ДНК проведено с использованием сформированных на заказ чип-платформ 128 ОНП и реагентов:

1. Taq Man® Open Array® Genotyping Plate, Custom Format 128;
2. Open Array® 384-well Sample Plates;
3. Open Array® Loader Tips;
4. Taq Man® Open Array® Genotyping Master Mix.

Статистический анализ проводился с использованием программ: IBM SPSS Statistics 26.0, StatTech v. 2.2.0 (разработчик - ООО "Статтех", Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Уровень достоверности <5% ($p < 0,05$) с соответствующим ДИ 95%.

Результаты исследования. В рамках исследования выполнен анализ замен однонуклеотидных оснований в зависимости от гистологической степени злокачественности.

В зависимости от гистологической степени злокачественности, не удалось установить статистически значимых с использованием методов: Хи-квадрат Пирсона и точный критерий Фишера.

Проведен анализ замен оснований в полиморфизмах в зависимости от молекулярного подтипа опухоли.

Результаты анализа представлены в таблице 1.

Показатели	Категории	Молекулярный подтип опухоли					p
		Люмин альный А	Люмин альный В	Her 2 позитивный	Трижды негативный	Не известен	
rs1143684	Гомозиготный ге нотип Т/Т	31 (34,4)	17 (60,7)	6 (26,1)	10 (25,6)	6 (30,0)	0,044*
	Гетерозиготный ге нотип С/Т	51 (56,7)	9 (32,1)	11 (47,8)	22 (56,4)	12 (60,0)	
	Минорный ге нотип С/С	8 (8,9)	2 (7,1)	6 (26,1)	7 (17,9)	2 (10,0)	

Таблица 1. - Анализ группы "замены однонуклеотидных полиморфизмов" в зависимости от молекулярного подтипа опухоли.

Согласно полученным данным, в полиморфизме "rs1143684" в зависимости от молекулярного подтипа опухоли, были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,044$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

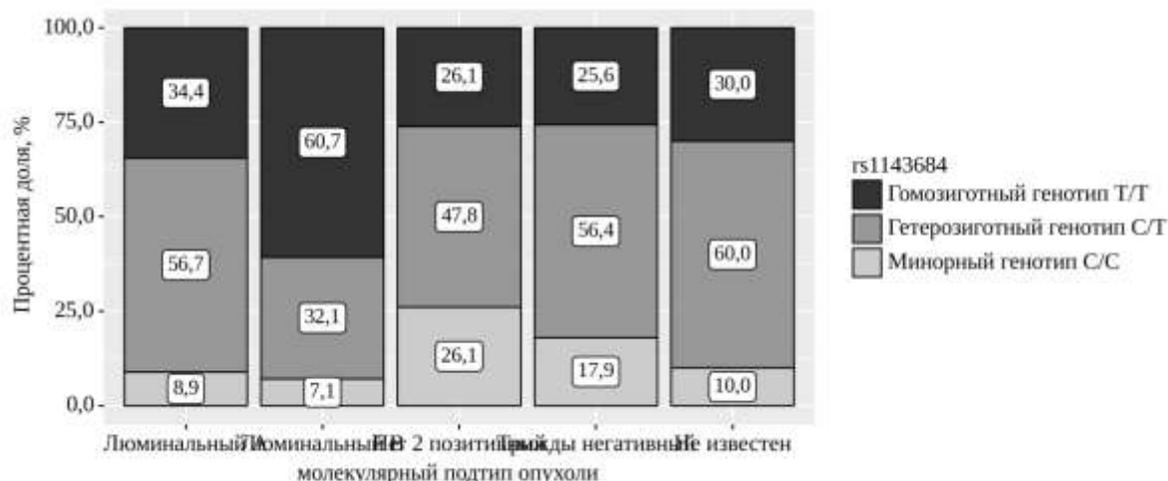


Рисунок 1. – Анализ показателя "rs1143684" в зависимости от молекулярного подтипа опухоли.

Гомозиготный генотип T/T значительно чаще встречался при люминальном типе В, а минорный генотип C/C значительно чаще был выявлен в группе больных с Her2+ подтипом опухоли.

Показателем агрессивности опухолевого процесса является индекс пролиферативной активности. Пролиферативная активность клеток опухолей человека коррелирует со степенью их гистологической и биологической злокачественности, в последние годы ИГХ-определение индекса пролиферации при исследовании экспрессии Ki-67 является необходимым рутинным исследованием при онкологических заболеваниях. При Ki-67 менее 15% опухоль считается менее агрессивной, при показателе более 30% опухоль считается высоко агрессивной.

Проведен анализ замены оснований в группах низкой пролиферативной и высокой пролиферативной активности. Результаты анализа представлены в таблице 2.

Показатели	Категории	пролиферативная активность			p
		Низкая пролиферативная активность	Высокая пролиферативная активность	Нет данных	
rs3803662	Гомозиготный генотип G/G	26 (40,0)	21 (18,9)	10 (41,7)	0,021* Низкая пролиферативная активность – Высокая пролиферативная
	Гетерозиготный генотип A/G	27 (41,5)	58 (52,3)	9 (37,5)	
	Минорный генотип A/A	12 (18,5)	32 (28,8)	5 (20,8)	

					активность = 0,025
rs6678914	Гомозиготный генотип G/G	10 (15,4)	38 (34,2)	10 (41,7)	0,035*
	Гетерозиготный генотип A/G	42 (64,6)	51 (45,9)	9 (37,5)	
	Минорный генотип A/A	13 (20,0)	22 (19,8)	5 (20,8)	

Таблица 2. – Анализ "замены однонуклеотидных полиморфизмов" в зависимости от пролиферативной активности опухоли.

Согласно полученным данным при сравнении показателя "rs3803662", показателя "rs6678914" в зависимости от пролиферативной активности, были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,021$, $p = 0,035$ соответственно) (используемые методы: Хи-квадрат Пирсона).

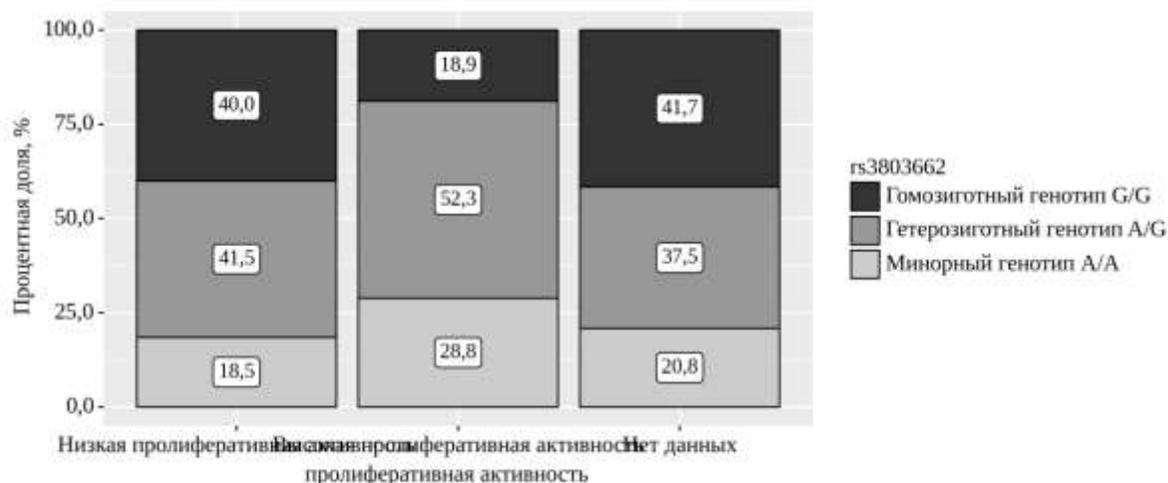


Рисунок 2. – Анализ показателя "rs3803662" в зависимости от пролиферативной активности опухоли.

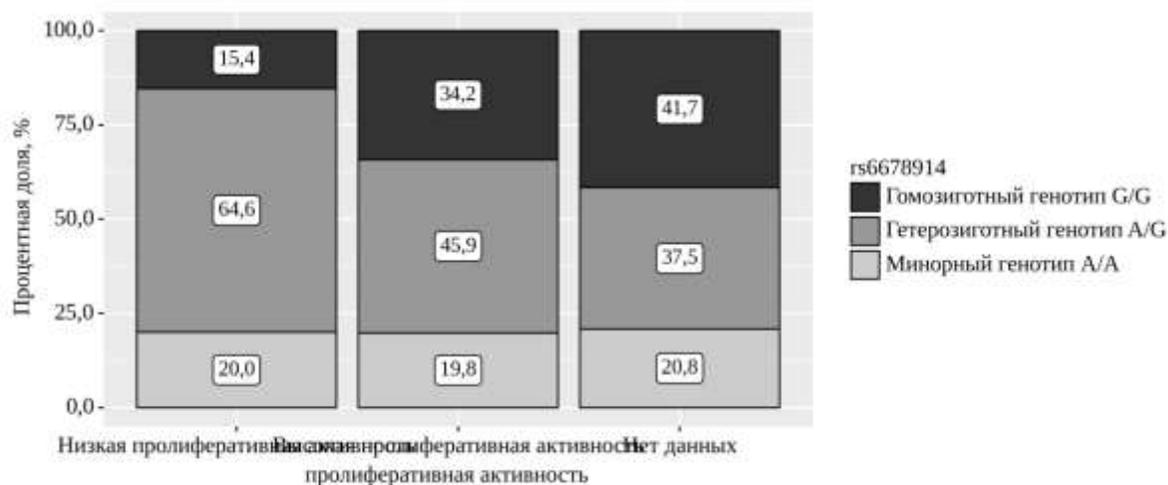


Рисунок 3. – Анализ показателя "rs6678914" в зависимости от пролиферативной активности опухоли.

Гомозиготный генотип G/G в полиморфизме rs3803662 значительно реже встречался в опухолях с высокой пролиферативной активностью. В свою очередь гетерозиготный генотип A/G полиморфизма rs6678914 был наиболее характерен для опухолей с низкой пролиферативной активностью.

Обсуждение. В рамках исследования выполнен анализ замен однонуклеотидных оснований в зависимости от гистологической степени злокачественности.

В зависимости от гистологической степени злокачественности, не удалось установить статистически значимых с использованием методов: Хи-квадрат Пирсона и точный критерий Фишера.

Анализ замен оснований в полиморфизмах в зависимости от молекулярного подтипа опухоли показал, что в полиморфизме "rs1143684" в зависимости от молекулярного подтипа опухоли, были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,044$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). Гомозиготный генотип Т/Т значительно чаще встречался при люминальном типе В, а минорный генотип С/С значительно чаще был выявлен в группе больных с Her2+ подтипом опухоли.

Показателем агрессивности опухолевого процесса является индекс пролиферативной активности. При сравнении показателя "rs3803662", показателя "rs6678914" в зависимости от пролиферативной активности, были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,021$, $p = 0,035$ соответственно) (используемые методы: Хи-квадрат Пирсона). Гомозиготный генотип G/G в полиморфизме rs3803662 значительно реже встречался в опухолях с высокой пролиферативной активностью. В свою очередь гетерозиготный генотип A/G полиморфизма rs6678914 был наиболее характерен для опухолей с низкой пролиферативной активностью.

Заключение. Панель из однонуклеотидных полиморфизмов состоящих из набора: rs2740574, rs13389423, rs616488, rs1143684, rs3803662, rs6678914, позволяет определить группу неблагоприятного прогноза течения больных раком молочной железы по молекулярно-генетическому профилю и степени пролиферативной активности опухоли у больных казахской популяции.

Работа выполнена в рамках научно-технической программы «Новые молекулярно-генетические способы досимптомной диагностики и методы лечения ряда значимых заболеваний» в рамках бюджетной программы «Программно-целевое финансирование научных исследований» на 2017-2019 гг. Министерства образования и науки Республики Казахстан.

Литература.

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68:394–424. doi: 10.3322/caac.21492.*

2. *Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2019 год (статистические и аналитические материалы), Алматы, 2020 г., под редакцией Д.Р. Кайдаровой.*

3. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*. 1994;266:66–71.
4. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, Quirk Y, Ford D, Collins N, et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science*. 1994; 265:2088–90.
5. Mavaddat N, Antoniou AC, Easton DF, Garcia-Closas M. Genetic susceptibility to breast cancer. *Mol Oncol*. 2010;4:174–91.
6. Hernández JEL, Llacuachqui M, Palacio GV, Figueroa JD, Madrid J, Lema M, et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in unselected breast cancer patients from Medellín, Colombia. *Hered Cancer Clin Pract*. 2014;12:11.
7. Easton DF, Pharoah PDP, Antoniou AC, Tischkowitz M, Tavtigian SV, Nathanson KL, et al. Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk. *N Engl J Med*. 2015;372:2243–57.
8. Melchor L, Benítez J. The complex genetic landscape of familial breast cancer. *Hum Genet*. 2013;132:845–63.
9. Michailidou K, Hall P, Gonzalez-Neira A, Ghoussaini M, Dennis J, Milne RL, Schmidt MK, Chang-Claude J, Bojesen SE, Bolla MK, et al. Large-scale genotyping identifies 41 new loci associated with breast cancer risk. *Nat Genet*. 2013; 45(361e1-e2):353–361. doi: 10.1038/ng.2563
10. Garcia-Closas M, Couch FJ, Lindstrom S, Michailidou K, Schmidt MK, Brook MN, Orr N, Rhie SK, Riboli E, Feigelson HS, et al. Genome-wide association studies identify four ER negative-specific breast cancer risk loci. *Nat Genet*. 2013;45(398e1-e2):392–398. doi: 10.1038/ng.2561.
11. Mavaddat N, Antoniou AC, Easton DF, Garcia-Closas M. Genetic susceptibility to breast cancer. *Mol Oncol*. 2010;4:174–91.
12. Easton DF, Pharoah PDP, Antoniou AC, Tischkowitz M, Tavtigian SV, Nathanson KL, et al. Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk. *N Engl J Med*. 2015;372:2243–57.
13. Michailidou K, Beesley J, Lindstrom S, Canisius S, Dennis J, Lush MJ, et al. Genome-wide association analysis of more than 120,000 individuals identifies 15 new susceptibility loci for breast cancer. *Nat Genet*. 2015;47:373–80.
14. Deng N, Zhou H, Fan H, Yuan Y. Single nucleotide polymorphisms and cancer susceptibility. *Oncotarget*. 2017; 8:110635 – 110649. doi: 10.18632/oncotarget.22372.
15. Rakha EA. Pitfalls in outcome prediction of breast cancer. *J Clin Pathol*. 2013;66:458–64.
16. Jacot W, Gutowski M, Azria D, Romieu G. Adjuvant early breast cancer systemic therapies according to daily used technologies. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012;82:361–9.

17. Martín M, González Palacios F, Cortés J, de la Haba J, Schneider J. Prognostic and predictive factors and genetic analysis of early breast cancer. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex.* 2009; 11:634–42.

18. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* 2013; 24:2206–23.

19. McCutcheon S, Cardoso F. Challenges in optimizing care in advanced breast cancer patients: results of an international survey linked to the ABC1 consensus conference. *Breast Edinb Scotl.* 2015;24:623–9.

20. Ades F, Zardavas D, Bozovic-Spasojevic I, Pugliano L, Fumagalli D, de Azambuja E, et al. Luminal B breast cancer: molecular characterization, clinical management, and future perspectives. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2014;32:2794–803.

21. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2010;363:1938–48.

22. Seidalin N. K., Benberin V. V., Shanazarov N. A., Voshchenkova T. A., Aripzhanova G. O., Zhapparov E. I. Breast cancer in patients with gene polymorphisms associated with metabolic syndrome // *Systematic Reviews in Pharmacy. Vol 11, Issue 11, Nov-Dec 2020. -P. 1126-1129*

23. Жумакаева А.М., Жаппаров Е.И., Шаназаров Н.А., Зинченко С.В., Сейдалин Н.К., Арипжанова Г.О., Халирахманов А.Ф. Молекулярно-генетический полиморфизм рака молочной железы // *Практическая медицина. Том 18, № 6. 2020. – с. 34-38*

24. Бенберин В.В., Шаназаров Н.А., Арипжанова Г.О., Сейдалин Н.К., Жаппаров Е.И., Воценкова Т.А. Роль одонуклеотидных полиморфизмов в определении тактики лечения, прогнозирования и риска развития рака молочной железы // *Современные проблемы науки и образования. – 2020. – №4; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=29936> (дата обращения: 09.07.2020).*

Literature.

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:394-424. doi:10.3322/caac.21492.

2. Indicators of the Oncological Service of the Republic of Kazakhstan for 2019 (statistical and analytical materials), Almaty, 2020, edited by D.R. Kaidarova.

3. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science.* 1994;266:66–71.

4. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, Quirk Y, Ford D, Collins N, et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science*. 1994; 265:2088–90.
5. Mavaddat N, Antoniou AC, Easton DF, Garcia-Closas M. Genetic susceptibility to breast cancer. *Mol Oncol*. 2010;4:174–91.
6. Hernández JEL, Llacuachaqui M, Palacio GV, Figueroa JD, Madrid J, Lema M, et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in unselected breast cancer patients from Medellín, Colombia. *Hered Cancer Clin Pract*. 2014;12:11.
7. Easton DF, Pharoah PDP, Antoniou AC, Tischkowitz M, Tavtigian SV, Nathanson KL, et al. Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk. *N Engl J Med*. 2015;372:2243–57.
8. Melchor L, Benítez J. The complex genetic landscape of familial breast cancer. *Hum Genet*. 2013;132:845–63.
9. Michailidou K, Hall P, Gonzalez-Neira A, Ghoussaini M, Dennis J, Milne RL, Schmidt MK, Chang-Claude J, Bojesen SE, Bolla MK, et al. Large-scale genotyping identifies 41 new loci associated with breast cancer risk. *Nat Genet*. 2013; 45(361e1-e2):353–361. doi: 10.1038/ng.2563
10. Garcia-Closas M, Couch FJ, Lindstrom S, Michailidou K, Schmidt MK, Brook MN, Orr N, Rhee SK, Riboli E, Feigelson HS, et al. Genome-wide association studies identify four ER negative-specific breast cancer risk loci. *Nat Genet*. 2013;45(398e1-e2):392–398. doi: 10.1038/ng.2561.
11. Mavaddat N, Antoniou AC, Easton DF, Garcia-Closas M. Genetic susceptibility to breast cancer. *Mol Oncol*. 2010;4:174–91.
12. Easton DF, Pharoah PDP, Antoniou AC, Tischkowitz M, Tavtigian SV, Nathanson KL, et al. Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk. *N Engl J Med*. 2015;372:2243–57.
13. Michailidou K, Beesley J, Lindstrom S, Canisius S, Dennis J, Lush MJ, et al. Genome-wide association analysis of more than 120,000 individuals identifies 15 new susceptibility loci for breast cancer. *Nat Genet*. 2015;47:373–80.
14. Deng N, Zhou H, Fan H, Yuan Y. Single nucleotide polymorphisms and cancer susceptibility. *Oncotarget*. 2017; 8:110635 – 110649. doi: 10.18632/oncotarget.22372.
15. Rakha EA. Pitfalls in outcome prediction of breast cancer. *J Clin Pathol*. 2013;66:458–64.
16. Jacot W, Gutowski M, Azria D, Romieu G. Adjuvant early breast cancer systemic therapies according to daily used technologies. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012;82:361–9.
17. Martín M, González Palacios F, Cortés J, de la Haba J, Schneider J. Prognostic and predictive factors and genetic analysis of early breast cancer. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex*. 2009; 11:634–42.
18. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer:

highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO. 2013; 24:2206–23.

19. McCutcheon S, Cardoso F. *Challenges in optimizing care in advanced breast cancer patients: results of an international survey linked to the ABC1 consensus conference. Breast Edinb Scotl. 2015;24:623–9.*

20. Ades F, Zardavas D, Bozovic-Spasojevic I, Pugliano L, Fumagalli D, de Azambuja E, et al. *Luminal B breast cancer: molecular characterization, clinical management, and future perspectives. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2014;32:2794–803.*

21. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. *Triple-negative breast cancer. N Engl J Med. 2010;363:1938–48.*

22. Seidalin N. K., Benberin V. V., Shanazarov N. A., Voshchenkova T. A., Aripzhanova G. O., Zhapparov E. I. *Breast cancer in patients with gene polymorphisms associated with metabolic syndrome // Systematic Reviews in Pharmacy. Vol 11, Issue 11, Nov-Dec 2020. -p. 1126-1129*

23. Zhumakaeva M., Zhapparova I., Shanazarov N.A., Zinchenkos V., Seidalyn N.K., Aripzhanovag O., Khalirakhmanova F. *Molecular genetic polymorphism of the mammary gland // Prakticheskaya Meditsina. Volume 18, No. 6. 2020. - pp. 34-38*

24. Benberin V.V., Shanazarov N.A., Aripzhanova G.O., Seidalin N.K., Zhapparov E.I., Voshchenkova T.A. *The role of single-nucleotide polymorphisms in determining the tactics of treatment, prediction and risk of breast cancer // Modern problems of science and education. - 2020. - No. 4; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=29936> (accessed: 09.07.2020).*