

ФГБОУ ВО «АЛТАЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ МИНЗДРАВА РОССИИ»  
ФГБУ «АЛТАЙСКИЙ ФИЛИАЛ РОССИЙСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО  
НАУЧНОГО ЦЕНТРА им. Н.Н. БЛОХИНА» МИНЗДРАВА РОССИИ  
КГБУЗ «АЛТАЙСКИЙ КРАЕВОЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ДИСПАНСЕР»  
на правах рукописи

Гофман Алина Александровна

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА МОДЕЛИ  
АЛТАЙСКОГО КРАЯ

14.01.12. – онкология

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:  
член-корреспондент РАН,  
доктор медицинских наук  
профессор Шойхет Я. Н.  
доктор медицинских наук,  
профессор Лазарев А. Ф.

Барнаул - 2018

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
<b>ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О НАСЛЕДСТВЕННЫХ ФОРМАХ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (Обзор литературы)</b>	13
<b>ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРИАЛА И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	32
2.1 Общая характеристика материала	32
2. 1. 1. Дизайн исследования	32
2. 1. 2. Характеристика обследованных женщин	35
2.2 Методы исследования	39
<b>Глава 3. СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФЕНОТИПА ЖЕНЩИН, СТРАДАЮЩИХ РАКОМ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ, В АНАМНЕЗЕ У КОТОРЫХ ИМЕЛИСЬ ТРИ И БОЛЕЕ СЛУЧАЯ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У БЛИЗКИХ РОДСТВЕННИКОВ (1 И 2 СТЕПЕНИ РОДСТВА), ИЗ КОТОРЫХ ДВОЕ ИМЕЛИ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.</b>	47
3.1 Сравнительный анализ фенотипа больных раком молочных желез, в анамнезе у которых имелись три и более случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы и женщин без каких-либо признаков злокачественных новообразований	50
3.2 Сравнительный анализ женщин со спорадическим раком молочных желез и женщин без каких-либо признаков злокачественных новообразований	62

3.3 Сравнительный анализ больных раком молочных желез, в анамнезе у которых имелись три и более случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из них два имели рак молочной железы и больных со спорадическим раком молочной железы. 74

**Глава 4 ПРОСПЕКТИВНЫЙ СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ФЕНОТИПА ЖЕНЩИН С ОТЯГОЩЕННЫМ ОНКОЛОГИЧЕСКИМ АНАМНЕЗОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РАЗВИТИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ** 96

4.1 Сравнительный анализ женщин с отягощенным онкологическим анамнезом, у которых развился рак молочной железы и женщин без каких-либо признаков злокачественных новообразований 98

4.2 Сравнительный анализ женщин без каких-либо признаков злокачественных новообразований в зависимости от наличия отягощенного онкологического анамнеза 111

4.3 Сравнительный анализ женщин с отягощенным онкологическим анамнезом в зависимости от наличия либо отсутствия злокачественного новообразования молочной железы. 121

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ** 134

**ВЫВОДЫ** 148

**ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ** 150

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ** 151

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ** 152

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы**

Рак молочной железы (РМЖ) является самой распространенной онкологической патологией у женщин [1 – 6]. Как в мире [5, 6], так и в России [1-4, 7], несмотря на значительный прогресс в разработке подходов к диагностике и лечению РМЖ в течение последних десятилетий заболеваемость, распространенность и смертность от РМЖ остаются стабильно высокими и имеют тенденцию к росту [1, 4, 6]. Доля наследственных форм РМЖ колеблется от 5 до 10 %, 30 % из которых ассоциировано с мутациями в генах *BRCA1* и *BRCA 2* [1 - 7].

Заболеваемость раком молочной железы увеличивается на 2 % в год, во многих странах [8-10]. В Российской Федерации за последние 10 лет стандартизированные показатели заболеваемости РМЖ увеличились на 42,0%, а смертности - на 43,0% [4].

Распространенность злокачественных новообразований молочных желез в Российской Федерации за 2015 год составила 426, 4 на 100 000 тысяч населения [11].

В 2015 году в Российской Федерации взято на учет 62230 больных со злокачественными новообразованиями (ЗНО) молочных желез, в Алтайском крае - 1106 человек [11].

Летальность на первом году с момента установки диагноза ЗНО молочных желез в Российской Федерации составила 6,6 %; в Алтайском крае – 6,1 %. Летальность в пятилетний период наблюдения в Российской Федерации составила 59,8 %; в Алтайском крае – 59,1 % [11].

Отмечено, что у лиц, с отягощенным онкологическим анамнезом, страдающих РМЖ, отмечен ранний возраст манифестации заболевания (средний возраст больных наследственным РМЖ – 44 года, т.е. на 16 лет меньше по сравнению с общей популяцией, где средний возраст больных достигает 60 лет), двухстороннее поражение парных органов (кумулятивный риск возникновения

рака второй железы за 20 – летний период наблюдения среди больных достигает 46%) [2, 12].

Также, в настоящее время, не проводится различий между семейным и истинно наследуемым раком молочной железы, связанного с генетической поломкой. В основной массе в научной литературе, эти заболевания объединяются в одно определение. Только единичные авторы показывают условную классификацию рака молочной железы по отношению к генетическому фактору [13]:

- Спорадический рак (68%). Случаи рака молочной железы у обоих родителей в двух поколениях отсутствуют.
- Семейный рак молочной железы (23%). Отмечают случаи рака молочной железы у одного или нескольких кровных родственников.
- Генетически предрасположенный рак (приблизительно 9%). Отмечают случаи рака молочной железы у кровных родственников, а также ассоциированный рак (яичников, толстой кишки). При генетической предрасположенности к раковым заболеваниям возможно одновременное развитие рака и в других органах.

Так же следует отметить, что семейный рак молочной железы не во всех случаях является наследственным.

В научной литературе недостаточно изучены факторы риска развития рака молочной железы у лиц, с отягощенным онкологическим анамнезом, но некоторые авторы выделяют такие факторы риска, как пол, возраст, раннее менархе и позднее наступление менопаузы, поздние первые или последние роды, отсутствие родов, пролиферативные заболевания гениталий, отягощенный семейный анамнез, генетические мутации [2, 13-15].

Отмечено, что у женщин, имевших поздние первые роды (в возрасте более 30 лет) или не имевших родов, риск заболеть РМЖ в 2-3 раза выше, чем у рожавших до 20 лет. Каждые последующие роды в возрасте до 30 лет снижают риск заболеваемости РМЖ. И наоборот, ранние роды не оказывают защитного действия у женщин, имеющих мутации в генах BRCA 1 и BRCA 2. Рожавшие

женщины, имеющие мутации в генах *BRCA 1* или *BRCA 2* существенно чаще (в 1,71 раза) заболевают РМЖ в возрасте до 40 лет, чем не рожавшие. Каждая беременность у них ассоциируется с возрастанием риска заболеть РМЖ в возрасте до 40 лет [3, 12, 14-16].

Нарастающие уровни заболеваемости и смертности от РМЖ, а также, недостаток информации о развитии рака молочной железы у лиц, с отягощенным онкологическим анамнезом, явилось основанием для формирования новых подходов к ранней диагностики данной патологии, формировании групп лиц с высоким риском развития онкологических заболеваний молочной железы.

### **Цель исследования**

Определить фенотипические особенности женщин больных раком молочных желез, в анамнезе у которых имелись три и более случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы, а также определить взаимосвязь развития рака молочных желез с экзогенными и эндогенными факторами.

### **Задачи исследования**

1. Осуществить сравнительную оценку опухолевого роста злокачественного новообразования у больных раком молочных желез, в анамнезе у которых имелись три и более случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы, и у больных со спорадическим раком молочной железы;
2. Провести сравнительный анализ наличия мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA 2* у больных раком молочных желез, в анамнезе у которых имелись три и более случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы, и у больных со спорадическим раком молочной железы;
3. Оценить фенотип женщин и особенности развития злокачественных новообразований молочных желез, у больных, в анамнезе у которых имелись три и более случая онкологической патологии у близких

- родственников (1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы, и у больных со sporadическим раком молочной железы;
4. Проспективно оценить фенотип женщин, в анамнезе у которых были родственники со злокачественными новообразованиями молочной железы, яичников, желудка, кишечника, в зависимости от развития у них рака молочной железы;
  5. Осуществить сравнительный анализ репродуктивной функции у больных раком молочных желез, в анамнезе у которых имелись три и более случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы, и женщин без каких-либо признаков злокачественных новообразований.

### **Научная новизна исследования**

Установлено, что у женщин - больных раком молочной железы, имевших в анамнезе три и более случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы, преобладала частота инвазивных форм роста опухоли с положительной реакцией BRCA 1, поражением верхне - наружного квадранта и надключичных лимфоузлов. Степень экспрессии HER-2-NEU при раке молочных желез у пациенток, имевших в анамнезе три и более случая онкологической патологии у близких родственников, ниже, чем при sporadическом раке молочной железы (у них реже регистрировался уровень экспрессии HER-2-NEU +++ и HER-2-NEU ++).

Доказано, что связи развития рака молочной железы у лиц, с отягощенным онкологическим анамнезом, с нарушением репродуктивной функции нет.

Подтверждено, что злокачественные новообразования молочных желез у лиц, с отягощенным онкологическим анамнезом развиваются в более молодом возрасте, реже зависят от массы тела больного и употребления алкогольных напитков, но связаны с курением.

## **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.01.12 – онкология, 14.01.17 - хирургия (медицинские специальности). Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования данной специальности.

## **Теоретическая значимость**

Изложены представления о раке молочных желез, влияние факторов риска и наличия мутаций в генах BRCA 1 и BRCA 2 на развитие рака в молочных железах у женщин с отягощенным онкологическим анамнезом;

Раскрыты некоторые теоретические аспекты развития рака молочных желез у лиц, с отягощенным онкологическим анамнезом (выявлено отсутствие связи с нарушением репродуктивной функции, доказано влияние ряда экзогенных факторов риска на развитие рака молочных желез у лиц, имевших в анамнезе три и более случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы);

Изучены и представлены основные аспекты диагностики (проведение программ скрининга у близких родственников за пять лет до манифестации заболевания у членов семьи, определение мутаций в генах BRCA 1 и BRCA 2); лечения и профилактики развития рака молочных желез у женщин с отягощенным онкологическим анамнезом.

## **Практическая значимость**

Определены конституциональные особенности больных раком молочных желез, в анамнезе у которых имелись три и более случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы, наличие либо отсутствие вредных привычек, особенности гинекологического анамнеза, что позволит сформировать группу риска, для ранней диагностики рака молочных желез.

Целесообразно учесть особенности роста злокачественной опухоли у пациентов, в анамнезе у которых имелись три и более случая онкологической

патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы, для определения дальнейшей тактики их ведения.

Результаты исследования могут использоваться как информационная база для органов здравоохранения и в разработке программы скрининга для категории лиц с высоким онкологическим риском.

### **Личный вклад автора в работу**

Отбор и клиническое наблюдение пациентов, статистическая обработка материала и интерпретация полученных результатов, апробация результатов исследования, подготовка публикаций и докладов на научных конференциях по материалам диссертационной работы выполнены лично автором.

### **Методология и методы исследования**

Проведено проспективное и ретроспективное сравнительное исследование.

В основу работы положены данные о 1177 женщин: 727 больных раком молочных желез; 150 женщин, с отягощенным онкологическим анамнезом; 300 женщин без каких-либо признаков злокачественных новообразований.

Группа больных раком молочных желез формировалась по ретроспективным данным. Ретроспективный материал был получен по данным канцер - регистра краевого государственного учреждения здравоохранения (КГБУЗ) «Алтайский краевой онкологический диспансер», в который были включены сведения о больных со злокачественными новообразованиями молочной железы, состоящих на учете в КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер».

Сформированы критерии для отбора и исключения женщин при формировании исследуемых групп больных и женщин без каких-либо признаков злокачественных новообразований.

База данных формировалась по сведениям, имевшимся в отделении профилактики и индивидуального прогнозирования КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», на основе «Медицинской карты амбулаторного больного» (ф. № 025 У), «Контрольной карты диспансерного наблюдения» (ф. № 030 У), «Медицинской карты стационарного больного» (ф. № 003 У), «Выписки

из медицинской карты стационарного больного злокачественным новообразованием» (ф. № 027 – 1У).

В работе применены современные методы медико-биологической статистики с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office, программного пакета Statistica, математических программ SPSS. Достоверность рассчитывалась с помощью критерия Стьюдента. Использовались стандартные методики обследования: опрос, осмотр, измерения параметров тела, ультразвуковое исследование молочных желез, внутренних органов, маммография, анализ крови на определения наличия или отсутствия мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*, патоморфологическое исследование ткани опухоли, включающее гистологическое и иммуногистохимическое исследования и другие.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Характер роста опухолевого узла у больных раком молочных желез, в анамнезе у которых имелись три и более случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы, по сравнению с женщинами со спорадическим раком молочной железы характеризуется более агрессивным типом течения онкологического заболевания с положительной реакцией BRCA 1;
2. Определено, что наличие мутаций в генах BRCA 2 у больных раком молочных желез, в анамнезе у которых имелись три и более случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы, и больных со спорадическим раком молочной железы не оказывает существенного влияния на развитие рака молочной железы;
3. Выявлено, что формирование конституциональных особенностей у пациенток, имевших в анамнезе три и более случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из которых

двое имели рак молочной железы, характеризовалось более молодым возрастом, высоким ростом и небольшой массой тела;

4. При проспективном исследовании установлено, что у пациенток, в анамнезе у которых были родственники с раком молочной железы, яичников, желудка, кишечника, по сравнению с женщинами без каких-либо признаков злокачественных новообразований реже регистрировался возраст 50 - 59 лет, чаще отмечен рост 160 - 169 см, масса тела 80 - 89 кг. Они реже употребляли алкогольные напитки, чаще являлись злостными курильщиками.
5. Выявлено при оценки репродуктивной функции у больных раком молочных желез, в анамнезе у которых имелись три и более случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы, по сравнению с женщинами без каких-либо признаков злокачественных новообразований более редкая частота пациенток с отсутствием родов, большая частота аборт, нарушений менструальной функции, приема оральных контрацептивов.

### **Степень достоверности результатов**

Степень достоверности полученных результатов проведенного исследования определяется достаточным и репрезентативным объемом выборок больных и здоровых женщин в ретро- и проспективном аспекте, а также использованием современных методов исследования. Методы статистической обработки полученных результатов адекватны поставленным задачам. Сформулированные в диссертации выводы, положения и рекомендации аргументированы и логически вытекают из системного анализа полученных результатов при обследовании пациентов, и разноплановых сравнительных исследований.

### **Апробация результатов**

Основные положения диссертации были доложены на Российской научно-практической конференции с международным участием (г. Барнаул, 2015 г); Российской научно-практической конференции с международным участием «Высокие технологии в онкологической практике» (г. Барнаул, 2016 г); IX съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (республика Беларусь, г. Минск, 2016 г).

В завершённом виде диссертации апробирована 27.11.2017 года на объединённой конференции заседаний кафедр: онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики с курсом ДПО, факультетской хирургии имени профессора И.И. Неймарка, госпитальной хирургии с курсом хирургии ДПО.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 11 работ, в том числе 3 в ведущих изданиях, рекомендуемых ВАК.

### **Объём и структура диссертации**

Диссертация изложена на 164 страницах машинописного текста, включает введение, обзор литературы, материалы и методы, 4 главы собственных наблюдений, заключение, выводы и практические рекомендации. Список литературы содержит 155 источников (69 отечественных и 86 зарубежных авторов).

## ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О НАСЛЕДСТВЕННЫХ ФОРМАХ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

### (Обзор литературы)

Ежегодно в мире регистрируется 10 млн. новых случаев злокачественных новообразований [1, 2, 4]. От 5 до 40 % злокачественных новообразований всех анатомических локализаций имеют наследственный генез, и этот процент возрастает в связи с ростом общей заболеваемости [1-7]. Доля наследственных форм РМЖ колеблется от 5 до 10 %, 30 % из которых ассоциировано с мутациями в генах *BRCA1* и *BRCA2* [1 - 7].

Рак молочной железы (РМЖ) является самой распространенной онкологической патологией у женщин [1 – 6]. Как в мире [5-7], так и в России [1-4, 7], несмотря на значительный прогресс в разработке подходов к диагностике и лечению РМЖ в течение последних десятилетий заболеваемость, распространенность и смертность от РМЖ остаются стабильно высокими и имеют тенденцию к росту [1, 4, 6].

За резкое увеличение количества случаев рака молочной железы в развитых странах после 1970-х годов считают частично ответственным изменившийся стиль жизни населения этих стран (в частности то, что в семьях стало меньше детей и сроки грудного вскармливания сократились) [3]. Во многом наблюдающееся в последнее время в развитых странах возрастание числа онкологических больных связано также с обогащением популяции всё более пожилыми людьми. При этом риск развития рака молочной железы в возрасте после 65 лет в 5,8 раз выше, чем до 65 лет, и почти в 150 раз выше, чем в возрасте до 30 лет [4].

И хотя заболеваемость раком молочной железы (РМЖ) представляется серьезной медицинской и социальной проблемой во всем мире в литературе описаны лишь единичные проспективные исследования о наследственных формах РМЖ.

Так же, в научной литературе, нет данных о росте или снижении заболеваемости НРМЖ, особенности течения заболевания по континентам и странам.

В настоящее время, не проводится различий между семейным и истинно наследуемым раком молочной железы, связанного с генетической поломкой. В основной массе в научной литературе, эти заболевания объединяются в одно определение. Только единичные авторы показывают условную классификацию рака молочной железы по отношению к генетическому фактору [13]:

- Спорадический рак (68%). Случаи рака молочной железы у обоих родителей в двух поколениях отсутствуют.
- Семейный рак молочной железы (23%). Отмечают случаи рака молочной железы у одного или нескольких кровных родственников.
- Генетически предрасположенный рак (приблизительно 9%). Отмечают случаи рака молочной железы у кровных родственников, а также ассоциированный рак (яичников, толстой кишки). При генетической предрасположенности к раковым заболеваниям возможно одновременное развитие рака и в других органах.

Так же следует отметить, что семейный рак молочной железы не во всех случаях является наследственным.

Н. Н. Антоненкова [17] считает, что возникновение РМЖ связано с нарушением генетического и гормонального контроля над ростом клеток в молочной железе. Именно эти нарушения определяют степень злокачественности, метастатический потенциал и скорость прогрессии опухоли [1, 17]. Более того, было доказано, что кроме приобретенного заболевания существует еще и предрасположенность к развитию РМЖ [1]. Таким образом, было выделено понятие наследственные опухолевые синдромы [2, 3, 12].

Наследственные опухолевые синдромы – мало изученная группа заболеваний, проявление которых заключается в передаче из поколения в поколение практически фатальной предрасположенности к тому или иному виду рака [12]. В отличие от «классических» генетических нозологий – муковисцидоза, фенилкетонурии и т.д., частота которых выражается сотыми долями процента – встречаемость наследственных раков представляется достаточно высокой; действительно, носительство онкоассоциированных мутаций наблюдается примерно у 1-2% [1, 3, 7]. Природа наследственных раковых синдромов объясняется существованием т.н. «рецессивных онкогенов» [5, 6, 12].

Е. Н. Имянитов [3] выделяет две категории людей, которые нуждаются в подобных мероприятиях. Первую составляют сами онкологические больные; при установлении наследственного характера заболевания может заметно измениться тактика лечения, в частности, объём операции и/или характер назначаемой терапии [3]. Вторую группу формируют здоровые люди, у которых предполагается наличие генетической предрасположенности к раку; в случае подтверждения присутствия соответствующей мутации организуется комплекс мероприятий, направленных на предупреждение и раннюю диагностику онкологической патологии [3].

Многие авторы считают, что наследственный рак молочной железы (РМЖ) является самой частой разновидностью семейных онкологических заболеваний [2, 7, 8]. Его вклад в общую встречаемость РМЖ составляет примерно 5-10% [1, 3, 12, 18-20].

М. И. Давыдов [4] отмечает, что «классические» разновидности наследственного РМЖ ассоциированы с высоким риском рака яичника (РЯ), поэтому в медицинской литературе обычно используется термин «синдром РМЖ/РЯ» (breastovarian cancer syndrome).

С 1980 г. изучение генетической предрасположенности к РМЖ было ограничено описанием больших семей, в которых, по меньшей мере, одна женщина в каждом поколении страдала РМЖ. В 1982 г. W. Albano и соавт. [5] выделили особую нозологическую единицу – НРМЖ, в рамках которой возможно существование различных генетически детерминированных форм и синдромов.

Не многочисленные последующие исследования подтвердили, обосновав как формально-генетически, так и с помощью молекулярных методов существование следующих наследственных синдромов: органоспецифического РМЖ, синдром РМЖ и/или рака яичников (РЯ), синдрома Линч II, при котором в семьях наблюдается накопление злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы и желудочно-кишечного тракта, Ли-Фраумени, в состав которого входят РМЖ, злокачественные новообразования головного мозга костей и мягких тканей [7]. Tomlinson и соавт. [6] в 1999 г. описали новый семейный синдром CRAC, включающий в себя РМЖ, рак поджелудочной железы, почки, колоректальный рак, ассоциированный с полипами толстой кишки.

Кроме того, существует ряд наследственных состояний, на фоне которых развивается РМЖ, синдром Гарднера, Пейтса-Егерса, Кауден, атаксия – телеангиоэктазия, Ниймегенский синдром, анемия Фанкони [4].

Наряду с НРМЖ у женщин впервые описание случаев мужского РМЖ в пределах одного семейства появилось в 1889 г [7].

В ранних работах Williams W. и Anderson D [8], на материале 200 датских родословных с помощью сегрегационного, корреляционного и компонентного анализов установили, что наиболее приемлемой моделью наследования РМЖ в семьях, является модель аутосомно-доминантного гена с возраст зависимой пенетрантностью.

Частота гипотетического патологического гена составила 0,006 в общей популяции, а его пенетрантность – 0,82 [10]. А в дальнейшем авторы [10, 11] рассчитали, что одна из 20 женщин с онкологически отягощенным анамнезом, страдающая РМЖ, является носителем наследственной предрасположенности.

Л. Н. Любченко [1, 7] отмечает, что в общей популяции это отношение составляет 1:200. Такая частота гена (генов) относит генетическую предрасположенность к РМЖ к одной из само широко распространенных и обосновывает актуальность ее ранней диагностики [1, 7].

J. Balmana [21] характеризует наследственный РМЖ как аутосомно-доминантный тип наследования, ранним возрастом возникновения, передачей как с материнской, так и с отцовской стороны и выраженной генотипической и фенотипической гетерогенностью. В значительной части случаев (около 30 %) наследственный РМЖ является составляющей так называемого синдрома РМЖ и / или РЯ, в 70 % случаев ассоциированного с мутациями в генах BRCA [21]. Распространенность носителей мутаций генов BRCA в общей популяции составляет от 1:800 до 1:1000 [5, 8, 19].

Многими авторами отмечено, что критериями для постановки генетического диагноза наследственного РМЖ и/или РЯ служат наличие в семье одной или более родственницы I-II степени родства, страдающих РМЖ и/или РЯ, ранний возраст манифестации заболевания (средний возраст больных наследственным РМЖ – 44 года, т.е. на 16 лет меньше по сравнению с общей популяцией, где средний возраст больных достигает 60 лет), двустороннее поражение парных органов (кумулятивный риск возникновения рака второй железы за 20 – летний период наблюдения среди больных наследственным РМЖ достигает 46%), первичная множественность новообразований у пробанда и/или его родственников, специфические опухолевые ассоциации, составляющие наследственные синдромы [8-12].

В научной литературе выделены факторы риска развития наследственного рака молочной железы, которые имеют свою классификацию, описанную в работе Семиглазова В. В. и Топузова Э.Э [22]. Факторы, характеризующие функционирование репродуктивной системы организма: менструальная, половая, детородная, лактационная функции; гиперпластические и воспалительные заболевания яичников и матки [22]. Эндокринно – метаболические факторы, обусловленные сопутствующими и предшествующими заболеваниями [22]:

- ожирение;
- гипертоническая болезнь;
- сахарный диабет;
- атеросклероз;
- заболевание печени;
- заболевания щитовидной железы (гипотиреоз);
- дисгормональные гиперплазии молочных желез;

Генетические факторы (носители генов BRCA 1 или BRCA 2) [22]:

- РМЖ у кровных родственников (наследственные и «семейные» РМЖ);
- Молочно-яичниковый синдром;
- Синдромы: РМЖ + опухоль мозга, РМЖ + саркома, РМЖ + рак легкого + рак гортани + лейкоз, SBLA – синдром (саркома + РМЖ + лейкоз + карцинома коры надпочечников);

Генодеоматозы [22]:

- Болезнь Коудена – множественная трихолеммома кожи + рак щитовидной железы + РМЖ;
- Аденоматозный полипоз, рак толстой кишки + РМЖ;
- Болезнь Блюма – аутосомный наследственный генодерматоз + РМЖ.

Экзогенные факторы [22]:

- Ионизирующее излучение;
- Курение;
- Химические канцерогены, общие для всех локализаций опухолей;
- Избыточное потребление животных жиров, высококалорийная диета;
- Алкоголь.

Исследования показали, что женщины с более плотной тканью молочной железы, в которых содержится больше железистой и соединительной ткани, более подвержены риску развития рака, чем женщины, у которых ткань молочных желез менее плотная (и состоит большей частью из жировой ткани) [16, 22, 23, 24].

М. И. Давыдовым [25] были выделены другие факторы риска развития наследственного рака молочной железы: пол, возраст, раннее менархе и позднее наступление менопаузы, поздние первые или последние роды, отсутствие родов, пролиферативные заболевания гениталий, отягощенный семейный анамнез, генетические мутации.

Е. Н. Имянитов [3, 16] отмечает, что у женщин, имевших поздние первые роды (в возрасте более 30 лет) или не имевших родов, риск заболеть РМЖ в 2-3 раза выше, чем у рожавших до 20 лет. Каждые последующие роды в возрасте до 30 лет снижают риск заболеваемости РМЖ [3]. М. И. Давыдов [25] указывает, что ранние роды не оказывают защитного действия у женщин, имеющих мутации в генах *BRCA*  $\frac{1}{2}$ . Рожавшие женщины, имеющие мутации в генах *BRCA 1* или *BRCA 2* существенно чаще (в 1,71 раза) заболевают РМЖ в возрасте до 40 лет, чем не рожавшие [25]. Каждая беременность у них ассоциируется с возрастанием риска заболеть РМЖ в возрасте до 40 лет [25].

В научной литературе отмечено, что ни один из канцерогенов окружающей среды не удалось убедительно связать с провокацией рака молочной железы [26, 27, 28]. Результаты исследования связи диетических добавок и риска рака также оказались не убедительны [27]. Вопреки убеждению некоторых пациентов, психологический стресс не ассоциирован с РМЖ [29]. Недавние сообщения свидетельствуют о связи между травмами молочной железы и последующим развитием рака [28]. Предметом оживленной дискуссии какое-то время являлся вопрос о вирусной природе некоторых РМЖ, однако, в результате, ученые склонились дать отрицательный ответ на этот вопрос [26, 29].

Остается мало изученным вопрос о взаимозависимости с другими факторами риска.

Наличие одного факторов недостаточно, чтобы отнести женщину к группе риска [28, 30, 31]. Определить вероятность развития РМЖ у каждой конкретной женщины можно только на основании оценки всех параметров, как способствующих, так и препятствующих возникновению заболевания [3, 15, 28].

В современном аспекте проблемы наследственного рака молочной железы наиболее значимым и перспективным считается идентификация и изучение молекулярно-генетических маркеров наследственной предрасположенности к раку молочной железы [32, 33].

Одни авторы выделяют мутации в высокопенетрантных генах (*BRCA 1*, *BRCA 2*, *TP 53*), другие авторы - в генах средней и низкой пенетрантности: *CHEK 2*, *PTEN*, *NBS 1*, *ATM*, *CDH 1*, *BRIP 1*, *STK 11*, *MLH 1*, *MSH 2* [32, 33, 34]. Многие ученые отмечают, что мутации в генах низкой пенетрантности (*ATM*, *PTEN*) увеличивают индивидуальный риск развития НРМЖ в 2 раза, в генах средней пенетрантности (*CHEK 2*) от 2 до 5 раз, а мутации в генах высокой пенетрантности (*BRCA 1/2*, *TP 53*) повышают риск развития НРМЖ в 10 раз [34, 35, 36].

В настоящее время в научной литературе описано мало данных о генах суппресорах [32-36].

L Kadouri [37] описал высоко пенетрантные гены *BRCA 1* и *BRCA 2* (BreastCancer), играющие определенную роль при возникновении наследственного РМЖ.

*BRCA 1* – ген был идентифицирован с помощью позиционного клонирования в 1994 г. Miki Y. и соавт. [38] на длинном плече 17-й хромосомы. *BRCA 2* – ген был картирован на 13 q – хромосоме и выделен в 1995 г. [38]. *BRCA 1* и *BRCA 2* – гены являются супрессорными генами с аутосомно – доминантным типом наследования и высокой пенетрантностью в пределах одной семьи [27]. В современном исследовании BreastCancerLinkageConsortium (BCLC, 2003), включившим данные большого количества семей, наследующих терминальные мутации генов *BRCA 1* и *BRCA 2*, было показано, что оба гена несут высокий (80 – 95%) риск развития РМЖ у женщин в течение всей жизни, однако кривая пенетрантности для носителей мутации гена *BRCA 1* начинает возрастать в более раннем возрасте по сравнению с носителями мутаций гена *BRCA 2* [39].

По данным научной литературы, в гене *BRCA 1* идентифицировано более 1536 различных мутаций, или полиморфизмов и около 1885 в гене *BRCA 2*, также зарегистрировано более 600 различных миссенс – вариантов обоих генов [38].

Встречаемость этих мутаций зависит от географического региона проживания и этнической группы [39]. Так, основную долю мутаций в гене *BRCA 1* во всем мире составляют: 185 delAG, 5382 insC, C61G, а в гене *BRCA 2*: 6174 delT, K3326X, 3036del4, 6503delTT [39]. За последние десять лет отмечено, что большое значение в развитии НРМЖ имеют SNP генов – супрессоров *BRCA 1*, *BRCA 2* и *TP53* [37-39].

A Petitjean с соавт. [40] указали, что при картировании гена *TP53* получены данные о наличии полиморфизмов, также ассоциированных с риском развития РМЖ. В гене *TP53* выявлено 86 полиморфизмов, из них 17 в экзонах и 69 в интронах [40].

Наиболее значимым и связанным с риском РМЖ считается *SNP-Ex4+119 G>C* (*Arg72Pro*, *rs1042522*) с заменого аргинина на пролин в 72-м кодоне 4-го экзона [19]. Данная замена приводит к трансляции 2 разных вариантов белка *P53*: с аргинином (*p53Arg*) или пролином (*p53 Pro*) в 72-м кодоне области, богатой пролиновыми остатками, которая вовлечена в апоптотическую деятельность *p53* [40]. В ряде малочисленных клинических исследований было доказано, что эти белки *p53Arg* (кодируемый аллелем G) и *p53 Pro* (кодируемый аллелем C) – обладают различными функциональными и биохимическими свойствами: например, форма *72Argp53* значительно эффективнее, чем форма *72Pro*, запускает запрограммированную клеточную смерть, обладает высокой геномной нестабильностью [41]. Кроме того, в опухолевой ткани при РМЖ выявлена потеря аллеля C гена *TP53*, кодирующего более функциональный в плане трансактивации и репарации ДНК белок *p53 Pro* [41].

Все чаще высказывается предположение о существовании различных механизмов вовлечения гена *TP53* в патогенез НРМЖ у женщин репродуктивного и менопаузального возрастов [40, 41]. Накопление стареющих клеток ведет к изменению функциональных способностей ткани [41]. Если в молодом возрасте высокая активность белка *p53* защищает от злокачественной трансформации, то в пожилом возрасте наличие данного фактора ускоряет приобретение фенотипа старения и ведет к развитию РМЖ [41].

Н. Т. Lynch [42] относит гены *BRCA 1* и *BRCA 2* к супрессорным генам с аутосомно - доминантным типом наследования, мутации в этих генах объясняют 36 – 90% случаев НРМЖ и РЯ. А Li F Fraumeni [43] отмечает, что мутации в гене *BRCA 1 (17q21)* в 45% являются причиной возникновения только РМЖ, более чем в 90% случаев ответственны за развитие РМЖ, сочетанного с РЯ.

По данным отечественных ученых, при оценке возраст зависимой пенетрантности пик максимальной заболеваемости женщин, наследующих мутации гена *BRCA 1*, отмечен в возрасте 35 – 39 лет, тогда как в группе больных – носителей мутации гена *BRCA 2* повышение заболеваемости отмечается в возрасте 43 и 54 года [12, 44].

По данным работ Л. Н. Любченко с соавт. [1, 7, 44] патоморфологическими особенностями РМЖ, ассоциированного с герминальным гаплотипом В (*BRCA1*), являются инфильтративный протоковый рак (66,7 %), уницентрический характер роста (81,7 %), II степень злокачественности (71,7 %), положительный рецепторный статус (43,3 %), низкий пролиферативный индекс, отсутствие экспрессии гена *HER-2 / neu* (58,3 %) и регионарного метастазирования (53,3 %).

Редкие гистологические варианты РМЖ достоверно чаще выявляются при наличии гаплотипа В (18,3 %) по сравнению с *BRCA*-мутациями (5,3 %) ( $p = 0,023$ ) [1, 7, 44].

РМЖ, ассоциированный с наличием миссенс-варианта Q356R в гене *BRCA1*, в 69,2 % случаев характеризуется преимущественно отрицательным рецепторным статусом в отличие от РМЖ, ассоциированного с полиморфным вариантом N372H в гене *BRCA2* [45]. Опухоли с отсутствием экспрессии гена *HER-2 / neu* и высоким индексом пролиферативной активности составляют 46,1 и 30,8 % случаев соответственно. В группе больных РМЖ, ассоциированным с наличием миссенс-варианта N372H в гене *BRCA2*, в 25 % отмечен инфильтративный дольковый рак с уницентрическим характером роста, II и III степени злокачественности (45 и 40 % соответственно), с наличием раковых эмболов в лимфатических щелях (65 %) и высокой частотой регионарного метастазирования (65 %), по сравнению с TP53 - ассоциированным РМЖ [44-46].

Опровергнуть или подтвердить данную теорию не представляется возможным, так как в научной литературе очень мало данных.

Авторами отмечено, что ранние роды, которые являются общепризнанным фактором защиты от возникновения РМЖ, не оказывают защитного действия у носителей BRCA-мутаций [26, 31, 47].

Н. Jernstrom с соавт. [48], анализируя связь доношенной беременности, числа родов и риска РМЖ в молодом возрасте, показали, что рожавшие женщины – носительницы BRCA-мутаций существенно чаще – в 1,7 раза заболевают РМЖ в возрасте до 40 лет по сравнению с нерожавшими. Каждая последующая беременность у них связана с возрастанием риска развития РМЖ независимо от временного промежутка между родами [48]. Т. Rebbeck с соавт. [49], не ограничивая выборку по возрасту, выявили более высокий риск развития РМЖ у носительниц BRCA-мутаций которые не имели детей или родили первого ребенка после 30 лет, по сравнению с пациентками, родившими в более молодом возрасте. В этой выборке 82,6 % составили носители мутаций гена BRCA1 [49]. В исландском исследовании, объединившем только рожавших женщин – носительниц основополагающей мутации 999del5 BRCA2, подтверждено, что каждая последующая беременность и роды повышали риск развития РМЖ [50]. Однако аналогичное популяционное исследование у носителей “founder mutation” BRCA1 185delAG, 5382insC и BRCA2 6174delT показало, что беременность по сравнению с бездетностью ассоциирована с отсрочкой начала болезни, а грудное вскармливание в течение года и более снижает риск развития РМЖ у носителей мутаций на 40 % [51, 52]. Интересные результаты получены в международном многоцентровом исследовании, включившем 1260 носительниц BRCA-мутаций, где показано, что у женщин с патологическим BRCA1 генотипом, родивших 4 и более детей, риск РМЖ снижается на 38 % по сравнению с женщинами, не имевшими беременности [53].

В то же время у носительниц мутаций гена *BRCA2*, родивших 2 и более детей, риск заболеть РМЖ повышен на 50 % по сравнению с бездетными [53, 54]. При этом риск развития заболевания возрастает на 17 % с каждой последующей беременностью и сохраняется на уровне 70 % в течение 2 лет после родов [53, 54]. Исследования последних лет показали, что частота РМЖ, развившегося на фоне беременности и лактации, выше среди пациенток с наследственной предрасположенностью [53, 54, 55].

В работе, выполненной в РОНЦ им. Н. Н. Блохина, изучен вклад молекулярно-генетических факторов в развитие и патогенез РМЖ, диагностированного на фоне беременности у 80 пациенток из семейного госпитального регистра и у 75 больных РМЖ молодого возраста (до 36 лет) [40]. Мутации гена *BRCA1* выявлены у 17,5 % беременных больных РМЖ, тогда как в контрольной группе «молодого» спорадического РМЖ мутации обнаружены лишь в 8 % случаев.

Результаты исследования свидетельствуют, что риск развития контралатерального РМЖ у носителей мутаций гена *BRCA 1* в возрасте до 70 лет составляет 64% [47, 48].

По данным литературы, кумулятивный риск развития рака второй молочной железы через 25 лет после выявления рака первой среди членов *BRCA1*- или *BRCA2* – позитивных семей составил 47,4% [47, 49].

У носителей *BRCA 1* – мутаций, страдающих РМЖ, риск возникновения рака второй молочной железы был в 1,6 раз выше, чем у носителей *BRCA 2* – мутаций [49]. Молодой возраст на момент выявления первой опухоли был связан с более высоким риском развития рака второй молочной железы у пациенток, наследующих мутации гена *BRCA 1* [47, 49]. У женщин с мутацией гена *BRCA 2* тоже выявлена некоторая тенденция к увеличению риска возникновения рака молочной железы [49].

В работе Н. И. Поспеховой с соавт. [56] показано, что у больных РМЖ, диагностированным в возрасте до 40 лет, развитие контралатерального РМЖ в 73% случаев было обусловлено наличием мутаций в гене *BRCA 1*.

Таким образом, патологический *BRCA* – генотип определяет высокий риск развития двустороннего РМЖ у пациенток молодого возраста [56].

Авторами показано, что различие в молекулярном патогенезе между *BRCA*-ассоциированными и ненаследственными опухолями молочной железы предполагают, что эти новообразования могут различаться по морфологическим и прогностическим признакам [45, 47, 53, 55, 56].

Герминальные мутации генов *BRCA* можно рассматривать как молекулярно-генетические маркеры, имеющие прогностическое значение [2, 14, 19, 31, 37].

Так некоторые авторы указывают, что *BRCA 1* – ассоциированные обычно имеют отрицательные рецепторы эстрогенов (*PЭ*) и прогестерона (*ПИ*), в большинстве случаев *HER-2-Neu* негативны, отмечается высокая частота мутаций *denovoTP 53* [7, 57].

Тройной негативный РМЖ (т.е. отрицательные *ПИ*, *PЭ*, *HER-2-Neu*) выявляется более чем у половины *BRCA 1* – положительных больных [7, 46, 57]. *BRCA 2* опухоли обычно экспрессируют *PЭ* и *ПИ* [7, 46, 57]. Для них характерна тенденция к более высокой дифференцировке и экспрессии *HER-2-NEU* [7, 46, 57].

Таким образом, очевидна связь патоморфологических характеристик опухоли с *BRCA* – генотипом [32, 35 – 37, 43, 45, 55]. Течение и прогноз заболевания также ассоциированы с индивидуальными генетическими особенностями пациента [32, 35 – 37, 43, 45, 55].

Противоречивы данные об общей выживаемости больных РМЖ, связанных с мутациями гена *BRCA 2*, Л. М. Любченко [7], R. J. Brener [57], считают, что выживаемость женщин с наследственными формами РМЖ достоверно выше показателей выживаемости пациенток со спорадическим РМЖ.

Однако в исследованиях O. Johannssonetal [58, 59] не продемонстрировано разницы показателей выживаемости у больных – носителей мутаций *BRCA1* и в контрольной (без мутаций) группе, отобранной по возрасту и стадии заболевания.

Аналогичные данные были получены при сравнении безрецидивной и общей выживаемости пациенток с подтвержденным носительством мутаций гена *BRCA1* с выживаемостью больных спорадическим РМЖ. *BRCA 2* – ассоциированный РМЖ имел сходный прогноз с контрольной группой пациенток, страдающих спорадическим РМЖ, отобранных по возрасту [32, 60]. Общая выживаемость составила 74% для носителей мутации *BRCA 2* и 75% для спорадических случаев. Безрецидивная 5-летняя выживаемость была одинаковой [32, 37, 43].

Мутации в гене *BRCA 2 (13q12.3)* ответственны за 35% случаев НРМЖ [36, 45, 55]. Риск развития РМЖ в течение жизни у женщин с мутациями в генах *BRCA 1* и *BRCA 2* высок и составляет 67 – 87% [32, 36, 43].

Остается нерешенным вопрос о планировании лечения женщин с наследственными формами рака молочных желез. Некоторые авторы отмечают, что оставление ткани молочной железы носителей мутаций *BRCA 1* или *BRCA 2* у больных РМЖ приводит к развитию в ней новых опухолей [14, 22]. Так, Haffty В.Г. [61] и соавт. приводят отдаленные результаты органосохраняющего лечения таких больных: операции были выполнены при среднем возрасте 42 года. Средняя длительность прослеженности — 12 лет [61]. Частота вторых РМЖ составила: ипсилатеральных — 49 %, контралатеральных — 42 % [61]. Эти результаты радикально отличаются от результатов таких операций в общей популяции: обычная частота местных рецидивов — 1 — 1,5% в год [4, 8, 28].

Отмечено, что до недавних пор лекарственное лечение РМЖ у больных с мутациями гена *BRCA1* не отличалось от терапии спорадического заболевания [62-66]. Однако в последние 2-3 года стали накапливаться убедительные сведения, свидетельствующие об особом спектре химиочувствительности наследственных РМЖ [62-66].

Предполагается, что *BRCA1* ассоциированный РМЖ характеризуются резистентностью к «золотому стандарту» терапии РМЖ - препаратам из группы таксанов [63, 66, 67].

Сейчас уже не вызывает сомнения, что эндокринная терапия показана большинству больных раком молочной железы с рецепторно-положительными опухолями в независимости от мутаций в генах *BRCA 1* и *BRCA 2* [67, 68].

Учитывая, большое количество мнений о гормонотерапии рака молочной железы и не достигнутого единства мнений данный вопрос остается открытым для дальнейшего изучения.

Существуют противоречивые данные о профилактических оперативных вмешательствах.

Во многих литературных источниках [22, 69, 70] указано, что профилактическая оофорэктомия у носительниц мутаций *BRCA 1* или *BRCA 2*:

- а) снижает риск развития рака яичников (РЯ) на 96%;
- б) снижает риск развития РМЖ на 53%.

Двусторонняя профилактическая мастэктомия в сочетании с удалением яичников снижала риск развития РМЖ на 95 %, а в случаях с интактными яичниками — на 90% [71, 72].

Авторами отмечено, что целесообразность выполнения профилактических мастэктомий у носителей мутаций генов *BRCA 1* или *BRCA 2* подтверждается высокой частотой обнаружения предраковых изменений и рака *in situ* в удаленных органах [22, 69-72].

В качестве меры профилактики развития РМЖ может быть использована и овариэктомия [14, 73]. Так, в проспективном мультицентровом исследовании с включением 1079 женщин выполнение овариэктомии было связано с сокращением риска развития РМЖ и среди носителей мутаций *BRCA1*, и среди носителей мутаций *BRCA2*, но во второй группе оказалось более выраженным (отношение рисков 0,28; 95 % доверительный интервал 0,08–0,92) [74].

Т. Rebbeck с соавт. [75] в 2009 г. провели метаанализ 10 исследований, в которых сообщалось о превентивной овариэктомии среди носителей мутаций *BRCA1* и *BRCA2*. Авторы подтвердили, что выполнение профилактической овариэктомии связано с существенным сокращением риска развития РМЖ (на 51 % в целом) [75].

Сходные результаты получены и в исследовании К. Metcalfe с соавт. [76] (2011), включавшем 810 женщин с мутациями BRCA, где убедительно продемонстрировано, что выполнение овариэктомии снижает риск развития рака контралатеральной молочной железы на 52 % ( $p = 0,002$ ) [76]. Тем не менее, на сегодняшний день самым эффективным методом первичной профилактики РМЖ является профилактическая мастэктомия.

Наиболее масштабные исследования по оценке эффективности профилактических мастэктомий выполнены в Mayo Clinic (США), где подобные операции выполняются с 1960 г [77].

L. Hartmann с соавт. [77] (1999) опубликовали результаты наблюдения 639 женщин с семейной историей заболевания, которым были выполнены двусторонние профилактические мастэктомии. Пациентки были поделены на 2 группы – высокого риска (один или более больных РМЖ родственников, ранний возраст манифестации заболевания, семейная история РЯ, двустороннего РМЖ или РМЖ у мужчин) и среднего (остальные женщины с отягощенным РМЖ семейным анамнезом) [77]. В качестве контрольной группы исследовались сестры пациенток группы высокого риска. Медиана периода наблюдения составила 14 лет [77].

Снижение риска развития болезни при двусторонней профилактической мастэктомии в группе со средним риском (расчет производился с использованием модели Гейла) составило 89,5 % ( $p < 0,001$ ), в группе с высоким риском – 90–94 %. Средний возраст пациенток на момент выполнения операции составил 42 года [77].

Имеются ли возможности предотвратить возникновения хотя бы части случаев рака молочной железы? Для того чтобы осуществлять профилактику развития того или иного заболевания, необходимо знать не только причину, условия и механизм развития болезни, но и располагать эффективными методами ранней диагностики заболеваний. С этой целью создаются скрининговые программы для снижения выявляемости запущенных форм и смертности от злокачественных новообразований.

Остается не решенным вопрос о профилактики развития РМЖ. Выделяют несколько подходов для наблюдения носителей мутаций генов *BRCA 1* или *BRCA 2* [1, 3, 8, 13, 15, 26, 33, 47, 73 - 77].

Они различны для больных и клинически здоровых пациентов из группы риска [1, 3, 8, 13, 15, 26, 33, 47, 73 - 77].

При наблюдении больных – носителей патологического *BRCA1* и *BRCA2* генотипа на первый план выходят вопросы: отличается ли клиничко-морфологическая патология опухолей отягощенных пациентов, каковы оценки их выживаемости, какова чувствительность больных – носителей мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2* к лучевой и химиотерапии, какие скрининговые методы должны использоваться для выявления вторых первичных опухолей [3, 15, 26, 33, 47, 73].

Для практически здоровых носителей мутаций наиболее актуальным является раннее выявление заболевания посредством скрининговых программ, изменение стиля жизни химио-, гормонопрофилактика и клиничко – хирургические профилактические методы [15, 73].

Основным скрининговым методом является маммография [15, 78]. По данным литературы маммографический скрининг снижает смертность от РМЖ на 20% [78]. Существует общая практика проведения ежегодного маммографического обследования в возрасте 35-50 лет женщинам – носительницам терминальных мутаций *BRCA 1* – генов [15, 78-80]. Авторами отмечено, что если в семье есть случаи РМЖ, возникшего до 30 лет, то маммографию необходимо проводить с 30 лет [15, 78]. Но некоторые авторы указывают на возможность возникновения индуцированных облучением опухолей. Они предлагают альтернативный, более чувствительный и безопасный, скрининговый метод для наблюдения здоровых носителей мутаций *BRCA 1* или *BRCA 2* женщин с неизвестным мутантным статусом из отягощенных семей ядерно-магнитный резонанс молочных желез [79, 80].

Е. Н. Имянитов с соавт. [15] отмечают, что целесообразность регулярного самообследования молочных желез у «обычных» женщин представляется как минимум спорной. В то же время пациенткам с выявленными мутациями в генах *BRCA* рекомендуется осуществлять данную процедуру с интервалами один раз в месяц начиная с 18 – летнего возраста [12, 15, 25, 64]. Маммография является «золотым стандартом» скрининга РМЖ у женщин постменопаузального возраста [12, 15, 25, 64, 78].

К сожалению, эффективность маммографии для выявления *BRCA*-ассоциированных раков представляется исключительно низкой [78]. Во-первых, значительная часть наследственных РМЖ возникает в возрасте до 40 лет, т.е. на фоне высокой концентрации репродуктивных гормонов [3, 15, 78]. Ткань молочных желез у столь молодых женщин характеризуется высокой степенью рентгенологической плотности, что значительно затрудняет выявление опухолей [78].

Во-вторых, семейные РМЖ демонстрируют высокую скорость пролиферации [1,12,15,25,64].

Как следствие, именно для *BRCA* – ассоциированных РМЖ типично короткое время удвоение, поэтому даже частое применение диагностических процедур (один раз в 6 месяцев) не исключает возникновения так называемых «интервальных» раков (т.е. опухолей, клинические проявления которых были обнаружены между профилактическими осмотрами) [79-85]. В – третьих, *BRCA*-индуцированные раки обладают особым гистологическим строением, которое мало отличается по уровню рентгенологической контрастности от нормальных тканей [78]. Имеется значительное количество данных, свидетельствующих о необходимости включения в схему скрининга наследственного РМЖ магнитно-резонансной томографии (МРТ) [78, 79]. Примечательно, что МРТ не заменяет маммографию, а лишь дополняет это исследование [78, 79].

Использование ультразвуковой диагностики для раннего выявления семейных РМЖ не практикуется вследствие низкой эффективности данного метода [15].

Так же, как и Е. Н. Имянитов [15], R. Dent с соавт. [81] рекомендуют:

- Самообследование молочных желез с 18 лет ежемесячно;
- Обследование молочных желез у маммолога с 25 лет один раз в 6 месяцев;
- Магнитно – резонансная томография с 25-30 лет один раз в 6-12 месяцев;
- Маммография с 25 лет один раз в 6-12 месяцев.

Генетические подходы к ранней диагностике и профилактике РМЖ объединяют формально-генетическое, цитогенетическое, молекулярные и клинические методы, направленные на создание специализированного клинико-генетического регистра лиц – носителей патологического генотипа, организацию и координацию мониторинга за состоянием их здоровья, решением морально – этических и юридических проблем, связанных с доклинической диагностикой наследственной предрасположенности к развитию РМЖ, а также использование лекарственной и хирургической профилактики у таких лиц [1, 15, 16, 28, 30, 35, 64, 72, 86-155 ].

Таким образом, в настоящее время не проводится различий между семейными и генетически обусловленными формами рака молочной железы. Нет данных о зависимости развития заболевания с экзогенными и эндогенными факторами риска. Четко не охарактеризована «фенотипическая» маска рака молочных желез у лиц, в анамнезе у которых имелись три и более случая онкологической патологии у близких родственников, нет подробного анализа различий опухолевого роста у данных больных по сравнению с лицами, со спорадическими формами рака молочной железы. Так же, нет единого мнения о тактике лечения больных с онкологической патологией молочных желез, в анамнезе у которых имелись три и более случая онкологической патологии у близких родственников и мер профилактики развития данного заболевания.

## **ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРИАЛА И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1 Общая характеристика материала**

В основу работы положены данные о 1177 женщин: 727 больных раком молочных желез; 150 женщин, с отягощенным онкологическим анамнезом; 300 женщин без каких-либо признаков злокачественных новообразований.

В первую группу (727 женщин) вошли больные раком молочной железы. Эта группа пациентов формировалась по ретроспективным данным. Ретроспективный материал был получен по данным канцер - регистра краевого государственного учреждения здравоохранения (КГБУЗ) «Алтайский краевой онкологический диспансер», в который были включены сведения о больных со злокачественными новообразованиями молочной железы, состоящих на учете в КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер».

#### **2. 1. 1. Дизайн исследования**

Проведено проспективное и ретроспективное сравнительное исследование.

Критерии для отбора этих женщин были следующие:

**Критериями включения в исследование больных раком молочных желез были следующие:**

- верифицированный рак молочных желез;
- отсутствие других злокачественных новообразований;
- отсутствие сопутствующей соматической патологии, угрожающей жизни женщины;
- возраст пациенток - 18 лет и старше.

**Критериями исключения из исследования больных раком молочных желез были следующие:**

- отсутствие гистологической верификации рака молочных желез;
- наличие других злокачественных новообразований;
- наличие сопутствующей соматической патологии, угрожающей жизни женщины;
- возраст моложе - 18 лет;
- отсутствие согласия женщины на исследование.

Вторую группу женщин (150 человек) составляли лица, находившиеся под наблюдением с целью выявления возможности развития рака молочной железы, в связи с отягощенным семейным онкологическим анамнезом (проспективное исследование).

База данных по ним формировалась по сведениям, имевшимся в отделении профилактики и индивидуального прогнозирования КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», на основе «Медицинской карты амбулаторного больного» (ф. № 025 У), «Контрольной карты диспансерного наблюдения» (ф. № 030 У), «Медицинской карты стационарного больного» (ф. № 003 У), «Выписки из медицинской карты стационарного больного злокачественным новообразованием» (ф. № 027 – 1У).

Критерии для отбора этих женщин были следующие:

**Критериями включения в исследование женщин с отягощенным семейным онкологическим анамнезом были следующие:**

- наличие трех и более близких родственников (1 и 2 степени родства), двое из которых имели рак молочных желез, а также рак яичников, кишечника, желудка;
- отсутствие онкологической патологии;
- отсутствие сопутствующей соматической патологии, угрожающей жизни женщины;

- возраст пациенток - 18 лет и старше.

**Критериями исключения из исследования женщин с отягощенным семейным онкологическим анамнезом были следующие:**

- отсутствие трех и более близких родственников (1 и 2 степени родства), двое из которых имели рак молочных желез, а также рак яичников, кишечника, желудка;
- наличие онкологической патологии;
- наличие сопутствующей соматической патологии, угрожающей жизни женщины;
- возраст моложе - 18 лет;
- отсутствие согласия женщины на исследование.

Третья группа (300 человек) включала женщин без каких-либо признаков злокачественных новообразований. Данные женщины были отобраны среди населения на основании следующих критериев:

**Критериями включения в исследование женщин без каких-либо признаков злокачественных новообразований были следующие:**

- отсутствие онкологической патологии;
- отсутствие сопутствующей соматической патологии, угрожающей жизни женщины;
- возраст пациенток - 18 лет и старше.

**Критериями исключения из исследования женщин без каких-либо признаков злокачественных новообразований были следующие:**

- наличие онкологической патологии;
- наличие сопутствующей соматической патологии, угрожающей жизни женщины;
- возраст моложе - 18 лет;

- отсутствие согласия женщины на исследование.

### 2. 1. 2. Характеристика обследованных женщин

При сопоставлении возрастного состава женщин в первой и третьей группах, было выявлено, что в возрасте 60 лет и старше установлено статистически значимое превышения удельного веса у лиц первой группы, в том числе в возрасте 60 – 69 лет на 11,1% ( $p < 0,001$ ), в возрасте 70 лет и старше на 6,6% ( $p < 0,001$ ). В возрастной группе 40 – 59 лет преобладали женщины третьей группы, в том числе 40 – 49 лет на 7,4% ( $p < 0,05$ ), 50 – 59 лет на 8,5% ( $p < 0,05$ ) (таблица 1).

Статистически значимых различий в возрастных группах до 40 лет получено не было.

Таблица 1. Возрастные характеристики женщин в анализируемых группах

Возрастная группа (лет)	Группы обследованных лиц				p
	третья		первая		
	абс. число	%	абс. число	%	
до 40	40	13,3	84	11,6	$> 0,25$
40-49	87	29,0	157	21,6	$< 0,05$
50-59	101	33,7	183	25,2	$< 0,05$
60-69	62	20,7	231	31,8	$< 0,001$
70 и старше	10	3,3	72	9,9	$< 0,001$
всего	300	100,0	727	100,0	

При анализе ростовых характеристик женщин в первой и третьей группах, среди лиц первой группы статистически значимо чаще преобладал рост 160 - 169

см на 11,8% ( $p < 0,001$ ), в третьей группе превалировал рост до 160 см на 11,6% ( $p < 0,001$ ).

Статистически значимых различий среди женщин с ростом от 170 см и выше получено не было (таблица 2).

Таблица 2. Сравнительная характеристика роста женщин в анализируемых группах

Рост, см	Группы обследованных лиц				p
	третья		первая		
	абс.число	%	абс.число	%	
до 160	71	23,7	88	12,1	< 0,001
160-169	97	32,3	320	44,1	< 0,001
170-179	99	33,0	262	36,0	> 0,25
180 и выше	33	11,0	57	7,8	> 0,15
всего	300	100,0	727	100,0	

При анализе массы тела женщин в первой и третьей группах, у лиц первой группы статистически значимо чаще преобладал вес до 60 кг на 4,4% ( $p < 0,02$ ), и вес 80 – 89 кг на 11,7% ( $p < 0,001$ ). У женщин в третьей группе превалировал вес 60 – 69 кг на 9,7%; ( $p < 0,002$ ) и вес свыше 90 кг на 5,3%; ( $p < 0,05$ ) (таблица 3).

Статистически значимых различий между женщинами в весовой категории 70 - 79 кг не получено.

Таблица 3. Сравнительная характеристика массы тела женщин в анализируемых группах

Вес, кг	Группы обследованных лиц				p
	третья		первая		
	абс. число	%	абс. число	%	
до 60	19	6,3	78	10,7	< 0,02
60-69	86	28,7	138	19,0	< 0,002
70-79	93	31,0	217	29,8	> 0,25
80-89	52	17,3	211	29,0	< 0,001
90 и больше	50	16,7	83	11,4	< 0,05
всего	300	100,0	727	100,0	

При изучении характеристик предопухолевых заболеваний молочных желез у женщин в первой и третьей группах было установлено, что среди лиц первой группы статистически значимо чаще наблюдались фиброаденомы на 6,3%; ( $p < 0,01$ ), кисты молочных желез на 5,8%; ( $p < 0,01$ ), посттравматические изменения структуры молочных желез на 3,9%; ( $p < 0,05$ ). Среди лиц третьей группы статистически значимо чаще наблюдалось отсутствие предопухолевых заболеваний молочных желез на 7,0%; ( $p < 0,02$ ).

Среди других заболеваний молочных желез статистически значимых различий не получено (таблица 4).

Таблица 4. Сравнительная характеристика предопухолевых заболеваний молочных желез у женщин, анализируемых групп

Характеристика предопухолевых заболеваний молочных желез	Группы обследованных лиц				p
	третья		первая		
	абс. число	%	абс. число	%	
фиброаденома	23	7,7	102	14,0	< 0,01
узловая мастопатия	25	8,3	52	7,2	> 0,25
фиброзная мастопатия	17	5,7	47	6,5	> 0,25
фиброзно-кистозная мастопатия	47	15,7	112	15,4	> 0,25
киста	19	6,3	88	12,1	< 0,01
посттравматические изменения структуры молочных желез	16	5,3	67	9,2	< 0,05
сочетанная патология	67	22,3	151	20,8	> 0,25
нет патологии	86	28,7	158	21,7	< 0,02
всего	300	100,0	727	100,0	

При анализе соматической сопутствующей патологии женщин в первой и третьей группах выявлено, что среди лиц первой группы статистически значимо чаще отмечена патология опорно-двигательного аппарата на 4,5%; ( $p < 0,05$ ).

В ходе исследования статистически значимых различий для других сопутствующих патологий не выявлено (таблица 5).

Таблица 5. Сравнительная характеристика соматической сопутствующей патологии у женщин, анализируемых групп

Характеристика соматической сопутствующей патологии	Группы обследованных лиц				p
	третья		первая		
	абс. число	%	абс. число	%	
сердечно-сосудистая система	54	18,8	137	18,8	> 0,3
эндокринная система	32	10,7	55	7,6	> 0,15
опорно-двигательный аппарат	25	8,3	93	12,8	< 0,05
патология печени	33	11,0	69	9,5	> 0,25
патология репродуктивной системы	57	19,0	133	18,3	> 0,3
сочетанная сопутствующая патология	47	15,7	123	16,9	> 0,3
нет патологии	52	17,3	117	16,1	> 0,3
всего	300	100,0	727	100,0	

## 2.2 Методы исследования

С помощью специального опросника осуществлялся сбор анкетных данных.

Вопросы анкеты для обследованных лиц отражали описанные в современной литературе факторы риска развития рака молочной железы:

1. Паспортные данные – возраст, пол, место жительства.
2. Эндогенные факторы – конституциональные особенности (возраст, масса тела, рост, конституция), цвет волос, цвет глаз, тип темперамента, стрессовые воздействия.
3. Внешние факторы – место постоянного проживания, характер труда, виды перенесенного раннее лечения, вредные привычки.

4. Онкологический анамнез в семье – локализация опухолей у родственников, количество родственников, с морфологически подтвержденным диагнозом злокачественного новообразования.
5. Факторы питания – особенности режима питания, характер питания.
6. Патология молочных желез – наличие в анамнезе доброкачественных заболеваний, травм молочных желез.
7. Репродуктивные факторы – роды и их количество, аборты (количество и возраст проведения), наличие нарушений менструального цикла, прием оральных контрацептивов.

Данные лабораторных тестов, цито – и патоморфологических исследований собирались путем выкопировки из медицинской документации. Обследование пациенток включало в себя: осмотр, пальпацию, УЗИ молочных желез, маммографическое исследование, пункционная биопсия молочных желез под контролем УЗИ, по показаниям проводилась сцинтиграфия, дуктография, прицельная биопсия под контролем цитогайд, забор отделяемого из сосков на цитологическое исследование, забор крови на определение мутаций в генах *BRCA 1* и *BRCA 2*. УЗИ исследование проводилось на ультразвуковом сканере «HAWK 2012», «Versa» и «ELEGRA Siemens» (с режимом доплеровского картирования кровотока). Маммографическое исследование – на маммографе «MAMMODIAGNOST» и «МАММО-МТ», по показаниям использовался компьютерный томограф «SOMATOM AR.STAR».

Для верификации диагноза анализировался весь биопсийный и операционный материал. Материал изготавливался методом заливки в парафин. Все препараты окрашивались гематоксилин-эозином. Дополнительно использовалась окраска препаратов по Ван-Гизону, по Крейбергу, по Паппенгейму и др.

Гистологический метод. После операции или трепанбиопсии молочных желез материал незамедлительно доставлялся в патологогистологическую лабораторию,

где производилось описание и вырезка ткани опухоли молочных желез. Кусочки ткани немедленно фиксировали в 10%-ном нейтральном, забуференном по Лилли (рН=7,4) растворе формалина в течение 18-24 часов. Спиртовую проводку материала выполняли по стандартному протоколу в гистологическом аппарате LEICA TP 1020, заливку материала в парафин в аппарате LEICA EG 1160, срезы готовили на роторном микротоме LEICA RM 2135. Температура парафина при проводке и заливке не превышала 56°C. Приготовление красителей, буферных растворов и технику окраски проводили по общепринятым прописям, приведенным в соответствующих руководствах [Сапожников А.Г., Доросевич А.Е., 2000; Саркисов Д.С., Перов Ю.Л., 1996; Автандилов Г.Г., 1994; Лилли Р., 1969; Пирс Э., 1962; Меркулов Г.А., 1961].

Для определения гистогенеза и степени дифференцировки опухоли, дополнительно к окраске гематоксилином и эозином, исследовались результаты гистохимической окраски срезов для выявления слизи (окраска ШИК - реактивом и альциановым синим) и кератина (окраска по Крейбергу), а также результаты иммуногистохимического исследования.

Гистохимический метод. Срезы окрашивали ШИК-реактивом и альциановым синим, для выявления нейтральных и кислых мукополисахаридов, и по Крейбергу для выявления кератина, согласно общепринятым прописям.

Компьютерный анализ изображений. Применяли следующее оборудование: микроскоп DMLS (Leica) проходящего света с подсоединенной цветной видеокамерой JVC ТК-С1380Е (Япония) и микроскоп CX41 (Olympus) проходящего света с подсоединенной цветной видеокамерой DP72 (Olympus). Изображение вводили в компьютер непосредственно с микроскопа с помощью видеокамеры. Каждое изображение сохраняли в формате TIFF или JPEG на жесткий диск компьютера, размер файла – 1360x1024 пикселей. Программное обеспечение - анализатор изображений ImageJ 1.42.

Иммуногистохимический метод [Петров С.В., Райхлин Н.Т., 2004]. Для данной методики использовались химически чистые стекла, после стандартной обработки в растворе хромпика, покрытые 0,1% раствором поли-L-лизина.

На стекла монтировали срезы толщиной 4 мкм, приготовленные с парафиновых блоков, и высушивали при 37°C на термостолике в течение 12 часов. Все этапы ИГХ окрашивания проводились в автоматическом режиме в автостейнере BenchMark XT (Ventana). Использовались две группы первичных антител. Первая группа первичных антител – дифференциально-диагностические маркеры, характеризующие гистогенез опухоли. Вторая группа первичных антител - молекулярно-биологические маркеры, отражающие характеристики пролиферации, апоптоза, ангиогенеза, рецепторного статуса. Система визуализации ultraView Universal DAB Detection Kit (Ventana) – полимерный комплекс с вторичными антителами, хромоген DAB.

Критерии оценки экспрессии молекулярно-биологических маркеров проводили согласно общепринятым методикам и согласно протоколу производителя.

В каждом случае при исследовании Ki-67, p53, вычисляли индекс метки (ИМ) для соответствующего антигена – количество положительно окрашенных клеток от общего числа исследованных клеток, выраженный в процентах. В каждом случае при исследовании Her2 оценку окрашивания проводили в баллах (от 0 до 3), согласно рекомендациям производителя, при раке молочной железы: 0 – нет окрашивания или мембранное окрашивание менее 10% клеток; 1+ - слабое или фрагментарное мембранное окрашивание более 10% клеток; 2+ - слабое или умеренное базолатеральное или полное мембранное окрашивание более 10% клеток; 3+ - умеренное или выраженное базолатеральное или полное окрашивание более 10% клеток (обязательно оценивается степень окрашивания в неизмененных протоках и дольках (при одинаковой степени окраски результат принято считать негативным). Оценка экспрессии и критерии оценки согласно ASCO/CAP Guideline for Her2 Testing in breast cancer, 2007.

SISH метод [Франк Г.А. и соавт., 2013; Завалишина Л.Э. и соавт., 2011]. Для данной методики использовались три стекла со срезами тканевых матриц. Все этапы подготовки срезов и непосредственно гибридизации *in situ* проводились в автоматическом режиме в автостейнере BenchMark XT (Ventana).

Использовались: INFORM HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail - набор зондов меченных динитрофенилом (DNP) и дигоксигенином (DIG), для выявления соответственно гена Her2 и центромерного участка 17 хромосомы, ultra View Silver ISH DNP Detection – визуализирующая система на основе серебра (метка черного цвета) к зонду для гена Her2, меченного динитрофенилом (DNP), ultra View Red ISH DIG Detection - визуализирующая система на основе красителя Fast Red (метка красного цвета) к зонду для центромерного участка 17 хромосомы, меченного дигоксигенином (DIG).

Оценку результатов реакции SISH проводили согласно инструкции к набору: подсчитывали метку в 20/40 ядрах опухолевых клеток (увеличение  $\times 1000$ ), вычисляли соотношение Her2/CEP17. Оценку амплификации проводили согласно рекомендациям производителя: при соотношении Her2/CEP17 $<1,8$ , считали, что амплификация гена Her2 отсутствует, а при соотношении Her2/CEP17 $>2,0$  – наличие амплификации. При соотношении Her2/CEP17=1,8-2,0 в просчет включали дополнительный объем клеток до тех пор, пока не получали пограничного уровня. Для оценки состояния CEP17 использовали классификацию, предложенную Wang S. с соавторами: при наличии менее 2,25 красных меток - отсутствие увеличения CEP17, при наличии более 2,25 красных меток - увеличение CEP17.

Определение рецепторов эстрогена и прогестерона.

Описание - Receptor Progesterone, estrogene - Для оценки результатов реакции применялась балльная шкала оценки, разработанная производителем (по All Red). Шкала учитывает, как число положительно окрашенных ядер опухолевых клеток (до 5 баллов в зависимости от процента окрашенных ядер), так и интенсивность

окраски (до 3 баллов). Итоговый балл, означающий гормонозависимость ткани, получают путем сложения обоих показателей. Новообразования, имеющие от 0 до 2 баллов, считаются гормонально негативными, 3 и более баллов – гормонально позитивными.

Для определения мутаций в генах *BRCA 1* и *BRCA 2* использовались наборы реагентов для выделения ДНК из цельной крови, плазмы: «QIAamp DNA Kit» и «QIAamp DNA Blood Mini kit».

Наборы оптимизированы для использования с амплификатором для ПЦР в режиме реального времени «CFX96» (Bio-Rad, США).

### **Статистическая обработка результатов исследования**

Результаты, полученные при анкетировании и обследовании лиц основной, проспективной, контрольной групп и группы сравнения перечисленными выше методами, обрабатывались современными методами медико-биологической статистики с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office, программного пакета STATISTICA, версия 6.0 (Stat-Soft Inc., USA, 2001) [Боровиков В.П., 2003, 2000, 1998; Боровиков В.П., Ивченко Г.И., 2000; Реброва О.Ю., 2002; Халафян А.А., 2007; Вуколов Э.А., 2004; Автандилов Г.Г., 2002]., Статистическая обработка данных. Статистические расчеты проводили, автоматизировано в статистическом пакете прикладных математических программ SPSS.

Статистическая обработка результатов включала определение показателей вероятности Стьюдента. Статистически значимыми принимались различия при  $p < 0,05$ .

### **Резюме**

В основу диссертации положены данные о 1177 женщин. В целях научного исследования, сформированы следующие группы: 727 больных раком молочных

желез; 150 женщин, с отягощенным онкологическим анамнезом; 300 женщин без каких-либо признаков злокачественных новообразований.

Сравнительный анализ в группах проводился на основании дизайна исследования. Критерии для формирования групп помогали отобрать больных раком молочных желез, в анамнезе у которых имелись три и более случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочных желез (377 женщин); больных раком молочных желез, у которых в анамнезе отсутствуют данные об отягощенном онкологическом семейном анамнезе (350 женщин); женщин с отсутствием морфологически подтвержденного рака молочной железы после клинического, лабораторного и инструментального обследования, на момент сбора данных, но с отягощенным семейным онкологическим анамнезом - проспективное исследование (150 женщин); женщин без каких-либо признаков злокачественных новообразований (300 женщин).

Характеристика женщин составляет сопоставимость здоровых и больных женщин по критериям места проживания, наличия или отсутствия вредных привычек, по количеству родов, абортов, продолжительности грудного вскармливания и приема оральных контрацептивов. Имелись различия в характеристиках возраста, роста, веса, наличия или отсутствия предопухолевых заболеваний молочных желез и соматической патологии, количества близких родственников с отягощенным онкологическим анамнезом и локализации злокачественного процесса у них. Данные различия не значимые, что позволяет решить поставленные задачи.

В работе применены современные методы медико-биологической статистики с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office, программного пакета Statistica, математических программ SPSS. Достоверность рассчитывалась с помощью критерия Стьюдента. Использовались стандартные методики обследования: опрос, осмотр, измерения параметров тела, ультразвуковое исследование молочных желез, внутренних органов, маммография, анализ крови

на определения наличия или отсутствия мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*, патоморфологическое исследование ткани опухоли, включающее гистологическое и иммуногистохимическое исследования и другие.

### **Глава 3. СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФЕНОТИПА ЖЕНЩИН, СТРАДАЮЩИХ РАКОМ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ, В АНАМНЕЗЕ У КОТОРЫХ ИМЕЛИСЬ ТРИ И БОЛЕЕ СЛУЧАЯ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У БЛИЗКИХ РОДСТВЕННИКОВ (1 И 2 СТЕПЕНИ РОДСТВА), ИЗ КОТОРЫХ ДВОЕ ИМЕЛИ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.**

Для изучения генотипических особенностей больных раком молочных желез с отягощенным онкологическим анамнезом и женщин со спорадическим раком молочной железы были сформированы группы и подгруппы лиц:

1. Первая подгруппа первой группы - больные раком молочных желез, в анамнезе у которых имелись три и более случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы;
2. Вторая подгруппа первой группы - больные раком молочных желез, у которых в анамнезе отсутствуют данные об отягощенном онкологическом семейном анамнезе;
3. Третья группа - женщины без каких-либо признаков злокачественных новообразований.

Первая подгруппа первой группы включала 377 больных раком молочных желез, в анамнезе у которых имелись три и более случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы.

Критериями включения в первую подгруппу первой группы было

- наличие злокачественного новообразования у трех и более близких родственников (1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы, а также рак яичников, кишечника, желудка;
- наличие морфологически подтвержденного рака молочной железы;

- отсутствие других злокачественных новообразований;
- отсутствие сопутствующей соматической патологии, угрожающей жизни женщины;
- возраст пациенток 18 лет и старше.

Критериями исключения женщин при формировании первой подгруппы первой группы явились

- отсутствие злокачественного новообразования у трех и более близких родственников (1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы, а также рак яичников, кишечника, желудка;
- наличие другой онкологической патологии;
- наличие сопутствующей соматической патологии, угрожающей жизни женщины;
- возраст моложе 18 лет;
- отсутствие согласия женщины на исследование.

Вторая подгруппа первой группы включала 350 больных раком молочных желез, у которых в анамнезе отсутствовали данные об отягощенном онкологическом семейном анамнезе;

Критериями включения во вторую подгруппу первой группы было

- количество близких родственников с онкологической патологией не достигало трех;
- наличие морфологически подтвержденного рака молочной железы;
- отсутствие других злокачественных новообразований;
- отсутствие сопутствующей соматической патологии, угрожающей жизни женщины;
- возраст пациенток 18 лет и старше.

Критериями исключения женщин при формировании второй подгруппы первой группы явились

- наличие трех и более близких родственников с онкологической патологией молочных желез, яичников, кишечника, желудка;
- наличие другой онкологической патологии;
- наличие сопутствующей соматической патологии, угрожающей жизни женщины;
- возраст моложе 18 лет;
- отсутствие согласия женщины на исследование.

Третья группа состояла из 300 женщин без каких-либо признаков злокачественных новообразований на момент сбора данных и без отягощенного семейного анамнеза.

Критериями включения в третью группу было

- отсутствие морфологически подтвержденного рака молочной железы после клинического, лабораторного и инструментального обследования, на момент сбора данных.
- отсутствие сопутствующей соматической патологии, угрожающей жизни женщины;
- возраст пациенток 18 лет и старше.

Критериями исключения женщин при формировании третьей группы явились

- наличие морфологически подтвержденного рака молочной железы;
- наличие сопутствующей соматической патологии, угрожающей жизни женщины;
- возраст моложе 18 лет;
- отсутствие согласия женщины на исследование.

### 3.1 Сравнительный анализ фенотипа больных раком молочных желез, в анамнезе у которых имелись три и более случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы и женщин без каких-либо признаков злокачественных новообразований

При анализе места проживания (город, село) женщин в первой подгруппе первой группы и женщин в третьей группе статистически значимых различий получено не было (таблица 1).

Таблица 1. Сравнительная оценка места проживания женщин в первой подгруппе первой группы и третьей группе

Место проживания	Контингент обследованных лиц				
	первая подгруппа первой группы		третья группа		p >
	абс. число	%	абс. число	%	
город	273	72,4	205	68,3	0,05
село	104	27,6	95	31,7	0,05
всего	377	100,0	300	100,0	

При сопоставлении возрастного состава обследованных лиц было выявлено, что статистически значимых различий в первой подгруппе первой группы и третьей группы не получено (таблица 2).

Таблица 2. Возрастные характеристики женщин в первой подгруппе первой группы и третьей группе

Возрастная группа (лет)	Контингент обследованных лиц				
	первая подгруппа первой группы		третья группа		p >
	абс. число	%	абс. число	%	
до 40	53	14,1	40	13,3	0,05
40-49	92	24,4	87	29,0	0,25
50-59	109	28,9	101	33,7	0,05
60-69	98	26,0	62	20,7	0,25
70 и старше	25	6,6	10	3,3	0,05
всего	377	100,0	300	100,0	

При анализе ростовых характеристик больных, в первой подгруппе первой группы статистически значимо чаще преобладал рост 160 - 169 см на 8,3% ( $p < 0,05$ ), реже встретились лица с ростом до 160 см на 11,2% ( $p < 0,001$ ); (таблица 3).

Таблица 3. Сравнительная характеристика роста женщин в первой подгруппе первой группы и третьей группе

Рост (см)	Контингент обследованных лиц				
	первая подгруппа первой группы		третья группа		p
	абс. число	%	абс. число	%	
до 160	47	12,5	71	23,7	< 0,001
160-169	153	40,6	97	32,3	< 0,05
170-179	139	36,9	99	33,0	> 0,25
180 и выше	38	10,0	33	11,0	> 0,05
всего	377	100,0	300	100,0	

Весовая категория женщин до 60 кг и 80 – 89 кг, статистически значимо чаще была в первой подгруппе первой группы по сравнению с третьей группой на 4,6% ( $p < 0,05$ ) и 10,3% ( $p < 0,002$ ) соответственно. В остальных весовых категориях статистически значимых различий не получено (таблица 4).

Таблица 4. Сравнительная характеристика массы тела женщин в первой подгруппе первой группы и третьей группе

Масса тела (кг)	Контингент обследованных лиц				
	первая подгруппа первой группы		третья группа		p
	абс. число	%	абс. число	%	
до 60	41	10,9	19	6,3	< 0,05
60-69	87	23,1	86	28,7	> 0,01
70-79	95	25,2	93	31,0	> 0,01
80-89	104	27,6	52	17,3	< 0,002
90 и больше	50	13,3	50	16,7	> 0,25
всего	377	100,0	300	100,0	

Анализируя наличие вредных привычек в первой подгруппе первой группы и третьей группе статистически значимых различий не получено, но если по детально разобрать употребление спиртных напитков, то пациенты в первой подгруппе первой группы статистически значимо реже употребляли алкоголь в объеме 50 - 500 грамм в месяц (таблица 5).

Таблица 5. Сравнительная оценка количества выпитых спиртных напитков в месяц у женщин первой подгруппы первой группы и третьей группы

Количество выпитых спиртных напитков в месяц (г)	Контингент обследованных лиц				p
	первая подгруппа первой группы		третья группа		
	абс. число	%	абс. число	%	
до 50	43	11,4	51	17,0	< 0,05
50-200	37	9,8	47	15,7	< 0,05
201-500	10	2,7	23	7,7	< 0,01
более 500	9	2,4	11	3,7	> 0,05
нет	278	73,7	168	56,0	< 0,001
всего	377	100,0	300	100,0	

Статистически значимых результатов по табакокурению в первой подгруппе первой группы и третьей группе не получено (таблица 6).

Таблица 6. Сравнительная оценка количества потребляемых сигарет в день женщинами первой подгруппы первой группы и третьей группы

Количество потребляемых сигарет в день	Контингент обследованных лиц				
	первая подгруппа первой группы		третья группа		p >
	абс. число	%	абс. число	%	
до 10	51	13,5	43	14,3	0,05
10-20	37	9,8	21	7,0	0,25
более 20	16	4,2	9	3,0	0,05
нет	273	72,4	227	75,7	0,05
всего	377	100,0	300	100,0	

При изучении предопухолевых заболеваний молочных желез в первой подгруппе первой группы статистически значимо чаще по сравнению с третьей группой были фиброаденомы на 4,8% ( $p < 0,05$ ), кисты молочных желез на 7,5% ( $p < 0,002$ ), реже встретились пациенты без сопутствующей патологии молочных желез на 10,1% ( $p < 0,005$ ); (таблица 7).

Таблица 7. Сравнительная оценка патологии молочной железы, за исключением злокачественных новообразований в первой подгруппе первой группы и третьей группе

Патология молочной железы	Контингент обследованных лиц				
	первая подгруппа первой группы		третья группа		p
	абс. число	%	абс. число	%	
киста	52	13,8	19	6,3	< 0,002
посттравматические изменения структуры молочной железы	26	6,9	16	5,3	> 0,05
узловая мастопатия	25	6,6	25	8,3	> 0,05
фиброзная мастопатия	23	6,1	17	5,7	> 0,05
фиброзно-кистозная мастопатия	55	14,6	47	15,7	> 0,05
фиброаденома	47	12,5	23	7,7	< 0,05
сочетанная	79	21,0	67	22,3	> 0,05
нет	70	18,6	86	28,7	< 0,005
всего	377	100,0	300	100,0	

Изучая соматическую сопутствующую патологию выявлено, что у женщин первой подгруппы первой группы по сравнению с третьей группой статистически

значимо чаще были поражения опорно-двигательного аппарата на 6,0% ( $p < 0,02$ ). В остальных группах соматической сопутствующей патологией между первой подгруппой первой группы и третьей группой статистически значимых различий нет (таблица 8).

Таблица 8. Сравнительная характеристика сопутствующей патологии у женщин в первой подгруппе первой группы и третьей группе

Характеристика сопутствующей патологии	Контингент обследованных лиц				
	первая подгруппа первой группы		третья группа		p
	абс. число	%	абс. число	%	
заболевания печени	38	10,0	33	11,0	> 0,05
заболевания репродуктивной системы	78	20,7	57	19,0	> 0,05
мультиморбидная патология	54	14,3	47	15,7	> 0,05
опорно-двигательный аппарат	54	14,3	25	8,3	< 0,02
система кровообращения	68	18,0	54	18,0	> 0,05
эндокринная система	29	7,7	32	10,7	> 0,25
нет	56	14,9	52	17,3	> 0,05
всего	377	100,0	300	100,0	

Отсутствие родов у женщин в первой подгруппе первой группы превышало данные показатели в третьей группе на 4,3% ( $p < 0,05$ ). Количество единичных родов было статистически значимо реже в первой подгруппе первой группы на 7,4% ( $p < 0,05$ ); (таблица 9).

Таблица 9. Сравнительная оценка количества родов у женщин в первой подгруппе первой группы и третьей группе

Количество родов	Контингент обследованных лиц				
	первая подгруппа первой группы		третья группа		p
	абс. число	%	абс. число	%	
не было	33	8,6	13	4,3	< 0,05
1	69	18,3	77	25,7	< 0,05
2	147	39,0	105	35,0	> 0,05
3	84	22,3	67	22,3	> 0,05
4 и более	44	11,7	38	12,7	> 0,05
всего	377	100,0	300	100,0	

Статистически значимо чаще женщины в первой подгруппе первой группы по сравнению с третьей группой делали 3 аборта на 15,6% ( $p < 0,001$ ), 4 аборта и более на 8,3% ( $p < 0,005$ ). Реже отмечено отсутствие абортов на 4,2% ( $p < 0,001$ ), наличие одного аборта на 9,5% ( $p < 0,005$ ); (таблица 10).

Таблица 10. Сравнительная оценка количества абортов у женщин в первой подгруппе первой группы и третьей группе

Количество абортов	Контингент обследованных лиц				
	первая подгруппа первой группы		третья группа		p
	абс. число	%	абс. число	%	
не было	17	4,5	42	14,0	< 0,001
1	46	12,2	64	21,3	< 0,005
2	139	36,9	126	42,0	> 0,25
3	105	27,9	37	12,3	< 0,001
4 и более	70	18,6	31	10,3	< 0,005
всего	377	100,0	300	100,0	

Достоверно чаще в первой подгруппе первой группы у женщин было нарушение менструального цикла на 18,6% ( $p < 0,001$ ). Так же в первой подгруппе первой группы по сравнению с третьей группой преобладали женщины, принимающие оральные контрацептивы после 35 лет с перерывом один раз в два года на 10,1% ( $p < 0,005$ ), женщин, не принимающих оральные контрацептивы, было меньше на 8,7% ( $p < 0,02$ ).

Также можно отметить, что женщин, впервые родивших после тридцати лет, было больше в первой подгруппе первой группы по сравнению с третьей группой на 7,0% ( $p < 0,02$ ).

Статистически значимо реже в первой подгруппе первой группы по сравнению с третьей группой длительность грудного вскармливания превышала один год на 25,2% ( $p < 0,001$ ), чаще женщины в данной подгруппе кормили от одного до трех месяцев на 19,1% ( $p < 0,001$ ).

При изучении онкологического семейного анамнеза у лиц первой подгруппы первой группы по сравнению с третьей группой статистически значимо реже онкологическая патология встречалась менее чем у трех родственников на 82,3% ( $p < 0,001$ ), или отсутствовали таковые на 17,7% ( $p < 0,001$ ); (таблица 11).

Таблица 11. Число близких родственников, имевших онкологическую патологию, у женщин в первой подгруппе первой группы и третьей группе

Число близких родственников, имевших онкологическую патологию	Контингент обследованных лиц				p <
	первая подгруппа первой группы		третья группа		
	абс. число	%	абс. число	%	
до 3	-	-	247	82,3	0,001
3	109	28,9	-	-	0,001
4	118	31,3	-	-	0,001
5	95	25,2	-	-	0,001
6 и более	55	14,6	-	-	0,001
нет	-	-	53	17,7	0,001
всего	377	100,0	300	100,0	

Статистически значимо чаще в первой подгруппе первой группы по сравнению с третьей группой были родственники со злокачественными новообразованиями молочных желез на 9,7% ( $p < 0,001$ ), шейки матки на 4,1% ( $p < 0,005$ ), тела матки на 5,5% ( $p < 0,001$ ), кишечника на 7,4% ( $p < 0,001$ ), желудка на 5,6% ( $p < 0,001$ ). Реже были родственники с прочими локализациями на 32,2% ( $p < 0,001$ ); (таблица 12).

Таблица 12. Сравнительна оценка локализации опухоли у близких родственников женщин в первой подгруппе первой группы и третьей группе

Локализация опухоли	Контингент обследованных лиц				
	первая подгруппа первой группы		третья группа		p
	абс. число	%	абс. число	%	
желудок	26	6,9	4	1,3	< 0,001
кишечник	38	10,1	8	2,7	< 0,001
молочная железа	79	21,0	34	11,3	< 0,001
тело матки	31	8,2	8	2,7	< 0,001
яичники	74	19,6	63	21,0	> 0,05
шейка матки	22	5,8	5	1,7	< 0,005
несколько локализаций	99	26,3	22	7,3	< 0,001
прочие	8	2,1	103	34,3	< 0,001
нет	-	-	53	17,7	< 0,001
всего	377	100,0	300	100,0	

Таким образом, в первой подгруппе первой группы по сравнению с третьей группой, преобладали пациенты ростом 160 - 169 см, в весовой категории до 60 кг и 80 - 89 кг.

При изучении гинекологического анамнеза выявлено, что у лиц первой подгруппы первой группы чаще отмечено нарушение менструальной функции, отсутствие родов, большое количество аборт (3 и более). Так же в данной подгруппе преобладали женщины, впервые родившие после тридцати лет, принимающие оральные контрацептивы после 35 лет с перерывом один раз в два

года, реже в первой подгруппе первой группы длительность грудного вскармливания превышала один год, чаще женщины в данной подгруппе кормили от одного до трех месяцев.

При изучении предопухолевых заболеваний молочных желез у пациентов первой подгруппы первой группы, чаще отмечены фиброаденомы и кисты. Также в данной подгруппе чаще отмечено поражение опорно-двигательного аппарата.

### **3.2 Сравнительный анализ женщин со спорадическим раком молочных желез и женщин без каких-либо признаков злокачественных новообразований**

При изучении места проживания (город, село) женщин второй подгруппы первой группы и женщин третьей группы статистически значимых различий нет (таблица 13).

Таблица 13. Сравнительна оценка места проживания женщин во второй подгруппе первой группы и третьей группе

Место проживания	Контингент обследованных лиц				
	вторая подгруппа первой группы		третья группа		p >
	абс. число	%	абс. число	%	
город	254	72,6	205	68,3	0,25
село	96	27,4	95	31,7	0,25
всего	350	100,0	300	100,0	

При сопоставлении возрастного состава второй подгруппы первой группы и третьей группы, статистически значимо чаще во второй подгруппе первой группы

были женщины в возрасте 60 лет и старше, в том числе 60 - 69 лет на 17,3% ( $p < 0,001$ ), 70 лет и старше на 10,1% ( $p < 0,001$ ). Лица в возрасте 40 - 59 лет встретились во второй подгруппе первой группы реже чем в третьей группе, в том числе 40 – 49 лет на 10,4% ( $p < 0,005$ ), 50 - 59 лет на 12,6% ( $p < 0,001$ ).

Статистически значимых различий в возрастном интервале до 40 лет не получено (таблица 14).

Таблица 14. Возрастная характеристика женщин во второй подгруппе первой группы и третьей группе

Возрастная группа (лет)	Контингент обследованных лиц				
	вторая подгруппа первой группы		третья группа		p
	абс. число	%	абс. число	%	
до 40	31	8.9	40	13.3	> 0,01
40-49	65	18.6	87	29,0	< 0,005
50-59	74	21.1	101	33.7	< 0,001
60-69	133	38,0	62	20.7	< 0,001
70 и старше	47	13.4	10	3.3	< 0,001
всего	350	100,0	300	100,0	

У женщин во второй подгруппе первой группы по сравнению с третьей группой преобладал рост 160 - 169 см на 15,4% ( $p < 0,001$ ). Реже были женщины с ростом до 160 см и 180 см и выше на 12,0% ( $p < 0,001$ ) и 5,6% ( $p < 0,02$ ) соответственно. Статистически значимые различия у женщин с ростом от 170 до 179 см не получены (таблица 15).

Таблица 15. Сравнительная характеристика роста женщин во второй подгруппе первой группы и третьей группе

Рост (см)	Контингент обследованных лиц				
	вторая подгруппа первой группы		третья группа		p
	абс. число	%	абс. число	%	
до 160	41	11.7	71	23.7	< 0,001
160-169	167	47.7	97	32.3	< 0,001
170-179	123	35.1	99	33,0	> 0,05
180 и выше	19	5.4	33	11,0	< 0,02
всего	350	100,0	300	100,0	

При анализе массы тела во второй подгруппе первой группы и третьей группе, отмечено, что во второй подгруппе первой группы преобладали женщины с массой тела до 60 кг на 4,3% ( $p < 0,05$ ), и с массой тела 80-89 кг на 13,3% ( $p < 0,001$ ). Реже были женщины с массой тела 60 - 69 кг на 14,1% ( $p < 0,001$ ), 90 кг и больше на 7,3% ( $p < 0,01$ ); (таблица 16).

Таблица 16. Сравнительная характеристика массы тела женщин во второй подгруппе первой группы и третьей группе

Масса тела (кг)	Контингент обследованных лиц				
	вторая подгруппа первой группы		третья группа		p
	абс. число	%	абс. число	%	
до 60	37	10.6	19	6.3	< 0,05
60-69	51	14.6	86	28.7	< 0,001
70-79	122	34.9	93	31,0	> 0,05
80-89	107	30.6	52	17.3	< 0,001
90 и больше	33	9.4	50	16.7	< 0,01
всего	350	100,0	300	100,0	

Наличие вредных привычек статистически значимо реже отмечено у женщин второй подгруппы первой группы на 12,6% ( $p < 0,001$ ).

Женщины третьей группы статистически значимо чаще употребляли до 50 грамм спиртных напитков в месяц на 8,7% ( $p < 0,005$ ). В других категориях статистически значимых результатов не получено (таблица 17).

Таблица 17. Сравнительная оценка количества выпитых спиртных напитков женщинами во второй подгруппе первой группы и третьей группе

Количество выпитых спиртных напитков в месяц (г)	Контингент обследованных лиц				
	вторая подгруппа первой группы		третья группа		p
	абс. число	%	абс. число	%	
до 50	31	8.9	51	17,0	< 0,005
50-200	45	12.9	47	15.7	> 0,05
201-500	23	6.6	23	7.7	> 0,05
более 500	6	1.7	11	3.7	> 0,25
нет	245	70,0	168	56,0	< 0,05
всего	350	100,0	300	100,0	

Во второй подгруппе первой группы по сравнению с третьей группой, преобладали женщины, выкуривающие 10 - 20 сигарет в день на 7,0% ( $p < 0,01$ ). В третьей группе преобладали некурящие женщины на 11,4% ( $p < 0,002$ ); (таблица 18).

Таблица 18. Сравнительная оценка количества потребляемых сигарет в день, женщинами во второй подгруппе первой группы и третьей группе

Количество потребляемых сигарет в день	Контингент обследованных лиц				
	вторая подгруппа первой группы		третья группа		p
	абс. число	%	абс. число	%	
до 10	64	18,3	43	14,3	> 0,25
10-20	49	14,0	21	7,0	< 0,01
более 20	12	3,4	9	3,0	> 0,05
нет	225	64,3	227	75,7	< 0,002
всего	350	100,0	300	100,0	

Статистически значимо чаще наличие кист и посттравматических изменений структуры молочных желез встретилось во второй подгруппе первой группы на 9,7% ( $p < 0,001$ ) и 5,0% ( $p < 0,02$ ) соответственно. Среди других патологий молочных желез статистически значимых различий не получено (таблица 19).

Таблица 19. Сравнительная оценка патологии молочной железы, за исключением злокачественных новообразований, во второй подгруппе первой группы и третьей группе

Патология молочной железы	Контингент обследованных лиц				
	вторая подгруппа первой группы		третья группа		p
	абс. число	%	абс. число	%	
киста	36	16,0	19	6,3	< 0,001
посттравматические изменения структуры молочных желез	41	10,3	16	5,3	< 0,02
узловая мастопатия	27	7,7	25	8,3	> 0,05
фиброзная мастопатия	24	6,9	17	5,7	> 0,05
фиброзно-кистозная мастопатия	57	16,3	47	15,7	> 0,05
фиброаденома	32	9,1	23	7,7	> 0,05
сочетанная патология	72	20,6	67	22,3	> 0,05
нет патологии	88	25,1	86	28,7	> 0,05
всего	350	100,0	300	100,0	

Анализируя соматические сопутствующие заболевания у лиц второй подгруппы первой группы и лиц третьей группы статистически значимых различий не выявлено (таблица 20).

Таблица 20. Сравнительная характеристика сопутствующей патологии у женщин во второй подгруппе первой группы и третьей группе

Характеристика сопутствующей патологии	Контингент обследованных лиц				
	вторая подгруппа первой группы		третья группа		p >
	абс. число	%	абс. число	%	
заболевания печени	31	8,9	33	11,0	0,05
заболевания репродуктивной системы	55	15,7	57	19,0	0,05
опорно-двигательный аппарат	39	11,1	25	8,3	0,25
система кровообращения	69	19,7	54	18,0	0,05
эндокринная система	26	7,4	32	10,7	0,25
мультиморбидная патология	69	19,7	47	15,7	0,25
нет	61	17,4	52	17,3	0,05
всего	350	100,0	300	100,0	

При изучении гинекологического анамнеза выявлено, что статистически значимо во второй подгруппе первой группы преобладали нерожавшие пациенты на 4,6% ( $p < 0,02$ ), реже были пациенты с одними родами в анамнезе на 9,4% ( $p < 0,005$ ); (таблица 21).

Таблица 21. Сравнительна оценка количества родов у женщин во второй подгруппе первой группы и третьей группе

Количество родов	Контингент обследованных лиц				
	вторая подгруппа первой группы		третья группа		p
	абс. число	%	абс. число	%	
не было	31	8,9	13	4,3	< 0,02
1	57	16,3	77	25,7	< 0,005
2	115	32,9	105	35,0	> 0,05
3	91	26,0	67	22,3	> 0,25
4 и более	56	16,0	38	12,7	> 0,25
всего	350	100,0	300	100,0	

Во второй подгруппе первой группы преобладали женщины с тремя абортами в анамнезе на 13,4% ( $p < 0,001$ ), с четырьмя абортами и более на 15,1% ( $p < 0,001$ ). Реже встретились женщины с одним абортom на 9,6% ( $p < 0,002$ ), с двумя абортами на 11,4% ( $p < 0,005$ ). Отсутствие абортom достоверно чаще встретилось в третьей группе на 7,4% ( $p < 0,005$ ); (таблица 22).

Таблица 22. Сравнительна оценка количества абортот у женщин во второй подгруппе первой группы и третьей группе

Количество абортов	Контингент обследованных лиц				p <
	вторая подгруппа первой группы		третья группа		
	абс. число	%	абс. число	%	
не было	23	6,6	42	14,0	0,005
1	41	11,7	64	21,3	0,002
2	107	30,6	126	42,0	0,005
3	90	25,7	37	12,3	0,001
4 и более	89	25,4	31	10,3	0,001
всего	350	100,0	300	100,0	

При изучении семейного онкологического анамнеза, отмечено, что, статистически значимо чаще у женщин второй подгруппы первой группы онкологический анамнез не отягощен на 16,3% ( $p < 0,001$ ), реже количество родственников с онкологической патологией не превышало трех на 16,3% ( $p < 0,001$ ); (таблица 23).

Таблица 23. Число близких родственников, имевших онкологическую патологию во второй подгруппе первой группы и третьей группе

Число близких родственников, имевших онкологическую патологию	Контингент обследованных лиц				p <
	вторая подгруппа первой группы		третья группа		
	абс. число	%	абс. число	%	
до 3	231	66,0	247	82,3	0,001
нет	119	34,0	53	17,7	0,001
всего	350	100,0	300	100,0	

Во второй подгруппе первой группы статистически значимо чаще у близких родственников встретились злокачественные новообразования шейки матки, тела матки на 4,0% (p <0,005) и 6,7% (p <0,001) соответственно, кишечника на 4,7% (p <0,005), желудка на 4,1% (p <0,005); (таблица 24).

Таблица 24. Сравнительна оценка локализации опухоли у близких родственников женщин во второй подгруппе первой группы и третьей группе

Локализация опухоли	Контингент обследованных лиц				
	вторая подгруппа первой группы		третья группа		p
	абс. число	%	абс. число	%	
желудок	19	5,4	4	1,3	< 0,005
кишечник	26	7,4	8	2,7	< 0,005
молочная железа	58	16,6	34	11,3	< 0,05
тело матки	33	9,4	8	2,7	< 0,001
шейка матки	20	5,7	5	1,7	< 0,005
яичники	53	15,1	63	21,0	> 0,01
несколько локализаций	25	7,1	22	7,3	> 0,05
прочие	116	33,1	103	34,3	> 0,05
нет	-	-	53	17,7	< 0,001
всего	350	100,0	300	100,0	

Таким образом, во второй подгруппе первой группы преобладали пациенты в возрастном интервале от 70 лет и старше, с ростом 160 - 169 см, в весовой категории до 60 кг и 80 - 89 кг.

У лиц второй подгруппы первой группы чаще отмечено отсутствие родов, большое количество аборт (3 и более).

При изучении предопухолевых заболеваний молочных желез у пациентов второй подгруппы первой группы, чаще отмечены кисты и посттравматические изменения.

**3.3 Сравнительный анализ больных раком молочных желез, в анамнезе у которых имелись три и более случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из них два имели рак молочной железы и больных со спорадическим раком молочной железы.**

Статистически значимых различий по месту проживания пациентов первой и второй подгрупп первой группы не получено (таблица 25).

Таблица 25. Сравнительная оценка места проживания женщин в первой и второй подгруппах первой группы

Место проживание	Подгруппа больных				
	первая		вторая		p >
	абс. число	%	абс. число	%	
город	273	72,4	254	72,6	0,05
село	104	27,6	96	27,4	0,05
всего	377	100,0	350	100,0	

При сопоставлении возрастного состава обследованных лиц было выявлено, что среди больных первой подгруппы первой группы статистически значимо чаще наблюдались лица в возрастном интервале до 59 лет, в том числе до 40 лет на 5,2% ( $p < 0,05$ ), 50 - 59 лет на 7,8% ( $p < 0,02$ ). Реже встретились женщины в возрасте 60 лет и старше, в том числе 60 - 69 лет на 12,0% ( $p < 0,001$ ), 70 лет и старше на 6,8% ( $p < 0,005$ ). Статистически значимых различий в возрастном интервале 40 - 49 лет не наблюдалось (таблица 26).

Таблица 26. Возрастные характеристики женщин в первой и второй подгруппах первой группы

Возрастная группа (лет)	Подгруппа больных				
	первая		вторая		p
	абс. число	%	абс. число	%	
до 40	53	14,1	31	8,9	< 0,05
40-49	92	24,4	65	18,6	> 0,01
50-59	109	28,9	74	21,1	< 0,02
60-69	98	26,0	133	38,0	< 0,001
70 и старше	25	6,6	47	13,4	< 0,005
всего	377	100,0	350	100,0	

В первой подгруппе первой группы статистически значимо чаще наблюдались пациенты ростом 180 см и выше на 4,6% ( $p < 0,05$ ). Других статистически значимых различий между первой и второй подгруппами первой группы не получено (таблица 27).

Таблица 27. Сравнительная характеристика роста женщин в первой и второй подгруппах первой группы

Рост (см)	Подгруппа больных				
	первая		вторая		p
	абс. число	%	абс. число	%	
до 160	47	12,5	41	11,7	> 0,05
160-169	153	40,6	167	47,7	> 0,01
170-179	139	36,9	123	35,1	> 0,05
180 и выше	38	10,0	19	5,4	< 0,05
всего	377	100,0	350	100,0	

В первой подгруппе первой группы статистически значимо чаще встретились пациенты с массой тела 60 - 69 кг на 8,5% ( $p < 0,005$ ), статистически значимо реже с массой тела 70 - 79 кг на 9,7% ( $p < 0,005$ ). В остальных весовых категориях статистически значимых различий нет (таблица 28).

Таблица 28. Сравнительная характеристика массы тела женщин в первой и второй подгруппах первой группы

Масса тела (кг)	Подгруппа больных				
	первая		вторая		p
	абс. число	%	абс. число	%	
до 60	41	10,9	37	10,6	> 0,05
60-69	87	23,1	51	14,6	< 0,005
70-79	95	25,2	122	34,9	< 0,005
80-89	104	27,6	107	30,6	> 0,05
90 и больше	50	13,3	33	9,4	> 0,01
всего	377	100,0	350	100,0	

В первой подгруппе первой группы статистически значимо преобладали гиперстеники на 8,1% ( $p < 0,05$ ). Среди групп астеников и нормостеников статистически значимых различий нет.

Статистически значимо чаще в первой подгруппе первой группы выявлены женщины с рыжим цветом волос на 5,9% ( $p < 0,05$ ). У женщин с черным, светло и темно русым цветом волос статистически значимых различий нет. Так же статистически значимые различия не выявлены у пациентов по цвету глаз.

В первой подгруппе первой группы статистически значимо реже встречались пациенты с растительным типом питания на 6,1% ( $p < 0,02$ ). Чаще были пациенты со смешанным типом питания на 6,9% ( $p < 0,005$ ).

У женщин в первой подгруппе первой группы статистически значимо превалировал умственный труд на 15,5% ( $p < 0,001$ ), реже был смешанный труд на 11,0% ( $p < 0,001$ ). Статистически значимых различий у лиц с физическим трудом не выявлено.

Пациентов без вредных привычек в первой подгруппе первой группы было статистически значимо реже, чем во второй подгруппе первой группы на 13,3% ( $p < 0,001$ ).

Анализируя количество выпитых спиртных напитков статистически значимо реже встретились лица, употребляющие 201 – 500 г в месяц в первой подгруппе первой группы по сравнению со второй подгруппой первой группы на 3,9% ( $p < 0,02$ ). В остальных подгруппах статистически значимые различия не получены (таблица 29).

Таблица 29. Сравнительная оценка количества выпитых спиртных напитков в месяц женщинами первой и второй подгрупп первой группы

Количество выпитых спиртных напитков в месяц (г)	Подгруппа больных				
	первая		вторая		p
	абс. число	%	абс. число	%	
до 50	43	11,4	31	8,9	> 0,05
50-200	37	9,8	45	12,9	> 0,25
201-500	10	2,7	23	6,6	< 0,02
более 500	9	2,4	6	1,7	> 0,05
нет	278	73,7	245	70,0	> 0,05
всего	377	100,0	350	100,0	

В первой подгруппе первой группы статистически значимо чаще встретились не курящие пациенты на 8,1% ( $p < 0,02$ ). В других группах статистически значимых различий нет (таблица 30).

Таблица 30. Сравнительная оценка количества потребляемых сигарет в день женщинами первой и второй подгрупп первой группы

Количество потребляемых сигарет в день	Подгруппа больных				
	первая		вторая		p
	абс. Число	%	абс. Число	%	
до 10	51	13,5	64	18,3	> 0,01
10-20	37	9,8	49	14,0	> 0,01
более 20	16	4,2	12	3,4	> 0,05
нет	273	72,4	225	64,3	< 0,02
всего	377	100,0	350	100,0	

Статистически значимо реже в первой подгруппе первой группы были пациенты с отсутствием предопухолевых заболеваний в молочных железах на 6,5% ( $p < 0,05$ ); (таблица 31).

Таблица 31. Сравнительна оценка патологии молочной железы, за исключением злокачественных новообразований, в первой и второй подгруппах первой группы

Патология молочной железы	Подгруппа больных				
	первая		вторая		p
	абс. число	%	абс. число	%	
киста	52	13,8	36	16,0	> 0,05
посттравматические изменения структуры молочной железы	26	6,9	41	10,3	> 0,25
узловая мастопатия	25	6,6	27	7,7	> 0,05
фиброаденома	47	12,5	32	9,1	> 0,25
фиброзная мастопатия	23	6,1	24	6,9	> 0,05
фиброзно-кистозная мастопатия	55	14,6	57	16,3	> 0,05
сочетанная патология	79	21,0	72	20,6	> 0,05
нет патологии	70	18,6	88	25,1	< 0,05
всего	377	100,0	350	100,0	

При анализе сопутствующей соматической патологии статистически значимых различий между сравниваемыми подгруппами нет (таблица 32).

Таблица 32. Сравнительная характеристика сопутствующей патологии у женщин в первой и второй подгруппах первой группы

Характеристика сопутствующей патологии	Подгруппа больных				
	первая		вторая		p >
	абс. число	%	абс. число	%	
заболевания печени	38	10,0	31	8,9	0,05
заболевания репродуктивной системы	78	20,7	55	15,7	0,01
опорно-двигательный аппарат	54	14,3	39	11,1	0,25
система кровообращения	68	18,0	69	19,7	0,05
эндокринная система	29	7,7	26	7,4	0,05
мультиморбидная патология	54	14,3	69	19,7	0,01
нет	56	14,9	61	17,4	0,05
всего	377	100,0	350	100,0	

При анализе гинекологического анамнеза выявлено, что статистически значимых различий по количеству родов, грудному вскармливанию, характеристике первых и последних родов, приему оральных контрацептивов, нарушению менструальной функции у женщин анализируемых подгрупп не получено. Отмечено, что статистически значимо реже в первой подгруппе первой группы были пациентки, у которых количество абортыв превышало четыре на 6,8% ( $p < 0,05$ ); (таблица 33).

Таблица 33. Сравнительная оценка количества абортс у женщин в первой и второй подгруппах первой группы

Количество абортов	Подгруппа больных				
	первая		вторая		p
	абс. число	%	абс. число	%	
не было	17	4,5	23	6,6	> 0,25
1	46	12,2	41	11,7	> 0,05
2	139	36,9	107	30,6	> 0,01
3	105	27,9	90	25,7	> 0,05
4 и более	70	18,6	89	25,4	< 0,05
всего	377	100,0	350	100,0	

При характеристике роста злокачественного новообразования молочных желез установлено, что статистически значимо чаще в первой подгруппе первой группы, чем во второй подгруппе первой группы наблюдалась инвазивная форма роста опухоли на 23,4% ( $p < 0,001$ ), реже отмечена смешанная форма роста опухоли на 20,0% ( $p < 0,001$ ). Статистически значимых различий узловой формы роста в данных группах не выявлено (таблица 34).

Таблица 34. Сравнительная характеристика формы роста опухоли у женщин в первой и второй подгруппах первой группы

Форма роста опухоли	Подгруппа больных				
	первая		вторая		p
	абс. число	%	абс. число	%	
инвазивный	200	53,1	104	29,7	< 0,001
смешанный	108	28,6	170	48,6	< 0,001
узловой	69	18,3	76	21,7	> 0,25
всего	377	100,0	350	100,0	

Статистически значимых различий в размере опухолевого узла в сравниваемых подгруппах нет (таблица 35).

Таблица 35. Сравнительная оценка объема первичного очага (Т) у женщин в первой и второй подгруппах первой группы

Первичный очаг (Т)	Подгруппа больных				
	первая		вторая		p >
	абс. число	%	абс. число	%	
Т 1	92	24,4	74	21,1	0,05
Т 2	152	40,3	147	42,0	0,05
Т 3	84	22,3	79	22,6	0,05
Т 4	49	13,0	50	14,3	0,05
всего	377	100,0	350	100,0	

При характеристике поражения регионарных лимфатических узлов, статистически значимо чаще в первой подгруппе первой группы встретились

женщины с метастазами в подключичных (подмышечных) лимфатических узлах III уровня на стороне поражения с вовлечением или без вовлечения подмышечных лимфатических узлов I, II уровня; или метастазы в клинически определяемых внутренних маммарных лимфатических узлах (узле) на стороне поражения при наличии клинических признаков метастазов в подмышечных лимфатических узлах I, II уровня; или метастазы в надключичных лимфатических узлах (узле) на стороне поражения с признаками или без признаков метастазов в подмышечных или внутренних маммарных лимфатических узлах на 4,9% ( $p < 0,05$ ); (таблица 36). В остальных группах различия получены не были.

Таблица 36. Сравнительная оценка по наличию метастазов в регионарные лимфатические узлы (N) у женщин, анализируемых подгрупп

Метастазы в регионарные лимфатические узлы (N)	Подгруппа больных				
	первая		вторая		p
	абс. число	%	абс. число	%	
N 0	172	45,6	169	48,3	> 0,05
N 1	84	22,3	88	25,1	> 0,05
N 2	66	17,5	59	16,9	> 0,05
N 3	55	14,6	34	9,7	< 0,05
N 1-3	205	54,4	181	51,7	> 0,05
Всего	377	100,0	350	100,0	

При сравнительном анализе больных раком молочных желез в анализируемых подгруппах статистически значимых различий по отдаленному метастазированию не выявлено (таблица 37).

Таблица 37. Сравнительная оценка по наличию отдаленных метастазов (М) у женщин в первой и второй подгруппах первой группы

Отдаленные метастазы (М)	Подгруппа больных				
	первая		вторая		p >
	абс. число	%	абс. число	%	
М 0	329	87,3	311	88,9	0,05
М 1	48	12,7	39	11,1	0,05
Всего	377	100,0	350	100,0	

Расположение опухолевого узла в верхнем наружном квадранте статистически значимо чаще встретилось в первой подгруппе первой группы на 5,3% ( $p < 0,05$ ). Поражение более одного квадранта статистически значимо реже наблюдается в первой подгруппе первой группы на 7,4% ( $p < 0,05$ ) по отношению ко второй подгруппе первой группы (таблицы 38, 39).

Таблица 38. Сравнительная оценка по локализации опухоли в молочной железе у женщин в первой и второй подгруппах первой группы

Количество пораженных квадрантов молочных желез	Локализация опухоли в молочной железе	Подгруппа больных				
		первая		вторая		p
		абс. число	%	абс. число	%	
один	верхний наружный квадрант	59	15,6	36	10,3	< 0,05
	нижний наружный квадрант	58	15,4	38	10,9	> 0,01
	верхний внутренний квадрант	95	25,2	99	28,3	> 0,05
	нижний внутренний квадрант	51	13,5	56	16,0	> 0,05
	центральная зона	34	9,0	21	6,0	> 0,25
несколько	2-3 квадранта	43	11,4	67	19,1	< 0,05
	4 квадранта	37	9,8	33	9,4	> 0,05
	всего	377	100,0	350	100,0	

Таблица 39. Количественная характеристика пораженных квадрантов молочных желез у женщин в первой и второй подгруппах первой группы

Количество пораженных квадрантов	Подгруппа больных				
	первая		вторая		p <
	абс. число	%	абс. число	%	
1	297	78,8	250	71,4	0,05
2 и более	80	21,2	100	28,6	0,05
всего	377	100,0	350	100,0	

Анализируя степень злокачественности новообразований молочных желез статистически значимых различий между первой и второй подгруппами первой группы не выявлено (таблица 40).

Таблица 40. Сравнительная оценка степени злокачественности рака молочной железы в первой и второй подгруппах первой группы

Степень злокачественности	Подгруппа больных				
	первая		вторая		p >
	абс. число	%	абс. число	%	
1	45	11,9	51	14,6	0,05
2	185	49,0	173	49,4	0,05
3	147	39,0	126	36,0	0,05
всего	377	100,0	350	100,0	

Сравнительный анализ женщин первой подгруппы первой группы и второй подгруппы первой группы показал, что ген - супрессор HER-2-NEU чаще был

отрицательным в первой подгруппе первой группы на 13,7% ( $p < 0,001$ ), реже HER-2-NEU был ++ на 11,8% ( $p < 0,001$ ); (таблица 41).

Таблица 41. Сравнительная характеристика гена супрессора Her-2-neu в ткани опухоли молочной железы в первой и второй подгруппах первой группы

Her2neu	Подгруппа больных				
	первая		вторая		p
	абс. число	%	абс. число	%	
+	67	17,8	69	19,7	> 0,05
++	86	22,8	121	34,6	< 0,001
+++	97	25,7	104	29,7	> 0,25
отрицательно	112	29,7	56	16,0	< 0,001
не определено	15	4,0	-	-	

Статистически значимой разницы о наличии рецепторов прогестеронов и рецепторов эстрогенов в ткани опухоли молочных желез не получено (таблица 42).

Таблица 42. Сравнительная оценка наличия рецепторов к гормонам эстрогенов и прогестеронов в ткани опухоли молочных желез у женщин в первой и второй подгруппах первой группы

Рецепторы эстрогенов (РЭ)/прогестеронов (РП)	Подгруппа больных				
	первая		вторая		p
	абс. число	%	абс. число	%	
РЭ положительно	165	43,8	171	48,9	> 0,25
РЭ отрицательно	197	52,3	179	51,1	> 0,05
РП положительно	178	47,2	184	52,6	> 0,25
РП отрицательно	184	48,8	166	47,4	> 0,05
Не определено	15	3,8	-	-	< 0,05
РП, РЭ отрицательно	165	43,8	177	50,6	> 0,01
РП, РЭ положительно	197	52,3	164	46,9	> 0,25
Всего	377	100,0	350	100,0	

При анализе полученных результатов определения мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*, выявлено, что положительные результаты были в генах *BRCA1*, а также статистически значимо положительный результат чаще был в первой подгруппе первой группы на 8,1% ( $p < 0,001$ ); (таблица 43).

Таблица 43. Сравнительная оценка мутаций *BRCA1* у женщин в первой и второй подгруппах первой группы

Мутации <i>BRCA1</i>	Подгруппа больных				
	первая		вторая		P <
	абс. число	%	абс. число	%	
есть	40	10,6	5	2,5	0,001
нет	337	89,4	195	97,5	0,001
всего	377	100,0	200	100,0	

При изучении тактики лечения пациентов первой и второй подгруппах первой группы были получены следующие результаты: статистически значимо чаще в первой подгруппе первой группы были проведены мастэктомия БДУ на 1,3% ( $p < 0,05$ ); (таблица 44).

Таблица 44. Распределение женщин по объему операции в первой и второй подгруппах первой группы

Объем операции	Подгруппа больных				
	первая		вторая		p
	абс. число	%	абс. число	%	
клиновидная или краевая резекция	4	1,1	3	0,9	> 0,05
мастэктомия по Маддену	344	91,2	331	94,6	> 0,01
мастэктомия БДУ	5	1,3	-	-	< 0,05
маммопластика вертикальная, контралатеральная	1	0,3	-	-	> 0,05
радикальная резекция молочной железы	12	3,2	7	2,0	> 0,05
секторальная резекция молочной железы	11	2,9	9	2,6	> 0,05
всего	377	100,0	350	100,0	

В первой подгруппе первой группы женщинам статистически значимо чаще было проведено комбинированное лечение на 4,4% ( $p < 0,02$ ), реже было проведено лечение: операция, химиотерапия, гормонотерапия на 13,6% ( $p < 0,001$ ); (таблица 45).

Таблица 45. Сравнительная оценка специального лечения у женщин в первой и второй подгруппах первой группы

Специальное лечение	Подгруппа больных				
	первая		вторая		p
	абс. число	%	абс. число	%	
операция	14	3,7	9	2,6	> 0,05
операция + ДЛТ	34	9,0	16	4,6	< 0,02
операция + химиотерапия	145	38,5	137	39,1	> 0,05
операция + ДЛТ+ химиотерапия	94	24,9	69	19,7	> 0,01
операция+ химиотерапия + гормонотерапия	34	9,0	79	22,6	< 0,001
операция + ДЛТ+ химиотерапия+ гормонотерапия	56	14,9	40	11,4	> 0,25
всего	377	100,0	350	100,0	

Анализируя продолжительность жизни и безрецидивный период пациентов первой и второй подгрупп первой группы статистически значимых результатов не получено.

Проводя исследование, нами было установлено, что в первой подгруппе первой группы статистически значимо чаще количество близких родственников, имеющих онкологическую патологию, превышало трех человек (таблица 46).

Таблица 46. Число близких родственников, имевших онкологическую патологию, в первой и второй подгруппах первой группы

Число близких родственников, имевших онкологическую патологию	Подгруппа больных				
	первая		вторая		p <
	абс. число	%	абс. число	%	
до 3	-	-	231	66,0	0,001
3	109	28,9	-	-	0,001
4	118	31,3	-	-	0,001
5	95	25,2	-	-	0,001
6 и более	55	14,6	-	-	0,001
нет	-	-	119	34,0	0,001
всего	377	100,0	350	100,0	

У близких родственников первой подгруппы первой группы статистически значимо чаще отмечены: несколько локализаций опухоли и прочие локализации на 19,2% и 31,0% соответственно ( $p < 0,001$ ). В других группах статистически значимых различий не получено (таблица 47).

Таблица 47. Сравнительная оценка локализации опухоли у близких родственников в первой и второй подгруппах первой группы

Локализация злокачественного новообразования	Подгруппа больных				
	первая		вторая		p
	абс. число	%	абс. число	%	
желудок	26	6,9	19	5,4	> 0,05
кишечник	38	10,1	26	7,4	> 0,25
молочная железа	79	21,0	58	16,6	> 0,25
тело матки	31	8,2	33	9,4	> 0,05
шейка матки	22	5,8	20	5,7	> 0,05
яичники	74	19,6	53	15,1	> 0,25
несколько локализаций	99	26,3	25	7,1	< 0,001
прочие	8	2,1	116	33,1	< 0,001
всего	377	100,0	350	100,0	

Таким образом, у лиц первой подгруппы первой группы отмечена более ранняя манифестация заболевания по сравнению с женщинами второй подгруппы первой группы. Чаще регистрировался высокий рост (180 сантиметров и выше) в сочетании с небольшим весом (60-69 килограмм), не злоупотребляющие алкоголем и курением. Также у данных женщин чаще наблюдалось большое число абортов (3 и более).

У пациентов первой подгруппы первой группы грудное вскармливание, характеристика первых и последних родов, прием оральных контрацептивов, нарушение менструальной функции существенного значения не имело.

У данных пациентов чаще регистрировалась инвазивная форма роста, так же чаще отмечалось поражение надключичных лимфатических узлов; реже выявляли поражение более двух квадрантов и HER-2-NEU позитивного рака молочных желез.

### Резюме

У больных раком молочных желез, в анамнезе у которых имелись три и более случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы, по сравнению с женщинами без каких-либо признаков злокачественных новообразований, преимущественно отмечен рост 160 - 169 см на 8,3% ( $p < 0,05$ ), вес до 60 кг на 4,6% ( $p < 0,05$ ) и 80 - 89 кг на 10,3% ( $p < 0,002$ ).

Оценка показателей репродуктивной системы показала, что у больных раком молочных желез, в анамнезе у которых имелись три и более случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы, чаще отмечено отсутствие родов на 4,3% ( $p < 0,05$ ) и большое количество абортов (3 аборта на 15,6%;  $p < 0,001$ ; 4 аборта на 8,3%;  $p < 0,005$ ). Чаще отмечено нарушение менструальной функции на 18,6% ( $p < 0,001$ ), поздние первые роды (после 30 лет); на 7,0% ( $p < 0,02$ ), прием оральных контрацептивов после 35 лет с перерывом 1 раз в 2 года на 10,1% ( $p < 0,005$ ).

Женщины со спорадическим раком молочной железы по сравнению с женщинами без каких-либо признаков злокачественных новообразований, преимущественно были в возрасте от 70 лет и старше на 10,1% ( $p < 0,001$ ), с ростом 160 - 169 см на 15,4% ( $p < 0,001$ ), с весом до 60 кг на 4,3% ( $p < 0,05$ ) и 80 - 89 кг на 13,3% ( $p < 0,001$ ). У этих женщин чаще отмечено отсутствие родов на 4,6% ( $p < 0,02$ ) и большое количество абортов (3 аборта на 13,4%;  $p < 0,001$ ; 4 аборта на 15,1%;  $p < 0,001$ ).

Больные раком молочных желез, в анамнезе у которых имелись три и более случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы по сравнению с пациентами со спорадическим раком молочной железы, преобладали лица в возрастном интервале до 40 лет на 5,2% ( $p < 0,05$ ), 50 - 59 лет на 7,8% ( $p < 0,02$ ), с ростом от 180 см и выше на 4,6% ( $p < 0,05$ ), с массой тела 60 - 69 кг на 8,5% ( $p < 0,005$ ).

У больных раком молочных желез, в анамнезе у которых имелись три и более случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы по сравнению с женщинами со спорадическим раком молочной железы, преобладала инвазивная форма роста опухоли на 23,4% ( $p < 0,001$ ), чаще отмечалось поражение верхне-наружного квадранта на 5,3% ( $p < 0,05$ ) и надключичных лимфатических узлов на 4,9% ( $p < 0,05$ ).

При анализе полученных результатов определения мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 среди женщин, в анамнезе у которых имелись три и более случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы и женщин со спорадическим раком молочной железы, отмечено, что положительный результат в генах BRCA1 чаще был выявлен в группе женщин с отягощенным онкологическим анамнезом на 8,1% ( $p < 0,001$ ).

#### **Глава 4. ПРОСПЕКТИВНЫЙ СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ФЕНОТИПА ЖЕНЩИН С ОТЯГОЩЕННЫМ ОНКОЛОГИЧЕСКИМ АНАМНЕЗОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РАЗВИТИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Для изучения фенотипа и характера развития рака молочной железы у женщин с отягощенным онкологическим анамнезом была сформирована вторая группа лиц.

Вторая группа включала 150 женщин с отсутствием морфологически подтвержденного рака молочной железы после клинического, лабораторного и инструментального обследования, на момент сбора данных, но с отягощенным семейным онкологическим анамнезом.

Критериями включения в исследование женщин с отягощенным семейным анамнезом явились

- отсутствие морфологически подтвержденного рака молочной железы после клинического, лабораторного и инструментального обследования, на момент сбора данных;
- наличие трех и более близких родственников с онкологической патологией молочных желез, яичников, кишечника, желудка;
- отсутствие других злокачественных новообразований;
- отсутствие сопутствующей соматической патологии, угрожающей жизни женщины;
- возраст пациенток 18 лет и старше.

Критериями исключения из исследования при формировании группы женщин с отягощенным семейным анамнезом явились

- наличие морфологически подтвержденного рака молочной железы после клинического, лабораторного и инструментального обследования, на момент сбора данных;

- отсутствие трех и более близких родственников с онкологической патологией молочных желез, яичников, кишечника, желудка;
- наличие других злокачественных новообразований;
- наличие сопутствующей соматической патологии, угрожающей жизни женщины;
- возраст моложе 18 лет;
- отсутствие согласия женщины на исследование.

В ходе проведения исследования были выделены две подгруппы. У 110 женщин из 150, были выявлены злокачественные новообразования молочных желез (первая подгруппа второй группы). У 40 больных в течение трех лет наблюдения злокачественные новообразования не обнаружены (вторая подгруппа второй группы).

Данные женщины в ходе трех летнего наблюдения каждые шесть месяцев проходили комплексное обследование, включающее: опрос, осмотр, УЗИ молочных желез, периферических лимфатических узлов, внутренних органов, консультация гинеколога. По показаниям: маммографию, МРТ молочных желез, внутренних органов, рентгенограмму органов грудной клетки, УЗИ органов малого таза.

Кроме того, сравнительный анализ проведен с женщинами без каких-либо признаков злокачественных новообразований (третья группа).

#### 4.1 Сравнительный анализ женщин с отягощенным онкологическим анамнезом, у которых развился рак молочной железы и женщин без каких-либо признаков злокачественных новообразований

Статистически значимо чаще женщины первой подгруппы второй группы проживали в селе на 17,3% ( $p < 0,002$ ), реже в городе на 17,4% ( $p < 0,002$ ); (таблица 48).

Таблица 48. Сравнительная оценка места проживания женщин в первой подгруппе второй группы и третьей группы

Место проживания	Контингент обследованных лиц				
	первая подгруппа второй группы		третья группа		p <
	абс. число	%	абс. число	%	
город	56	50,9	205	68,3	0,002
село	54	49,0	95	31,7	0,002
всего	110	100,0	300	100,0	

Анализируя возрастной состав, отмечено, что в первой подгруппе второй группы статистически значимо реже были женщины в возрасте 50 - 59 лет на 11,0% ( $p < 0,02$ ). В остальных возрастных группах статистически значимых различий не выявлено (таблица 49).

Таблица 49. Возрастные характеристики женщин в первой подгруппе второй группы и третьей группы

Возрастная группа (лет)	Контингент обследованных лиц				
	первая подгруппа второй группы		третья группа		p
	абс. число	%	абс. число	%	
до 40	16	14,5	40	13,3	> 0,05
40-49	42	38,2	87	29,0	> 0,01
50-59	25	22,7	101	33,7	< 0,02
60-69	24	21,8	62	20,7	> 0,05
70 и старше	3	2,7	10	3,3	> 0,05
всего	110	100,0	300	100,0	

В первой подгруппе второй группы по сравнению с третьей группой преобладал рост пациентов 160 - 169 см на 25,0% ( $p < 0,001$ ), реже встретились пациенты с ростом до 160 см на 15,7% ( $p < 0,001$ ) и от 180 см и выше на 8,3% ( $p < 0,001$ ); (таблица 50).

Таблица 50. Сравнительная характеристика роста женщин в первой подгруппе второй группы и третьей группы

Рост (см)	Контингент обследованных лиц				
	первая подгруппа второй группы		третья группа		p
	абс. число	%	абс. число	%	
до 160	12	8,0	71	23,7	< 0,001
160-169	86	57,3	97	32,3	< 0,001
170-179	48	32,0	99	33,0	> 0,05
180 и выше	4	2,7	33	11,0	< 0,001
всего	110	100,0	300	100,0	

В первой подгруппе второй группы статистически значимо чаще преобладали женщины с массой тела 80 – 89 кг на 28,2% ( $p < 0,001$ ), реже были женщины с массой тела 60 – 69 кг на 12,3% ( $p < 0,001$ ). В остальных весовых категориях статистически значимых различий не получено (таблица 51).

Таблица 51. Сравнительная характеристика массы тела женщин в первой подгруппе второй группы и третьей группы

Масса тела (кг)	Контингент обследованных лиц				
	первая подгруппа второй группы		третья группа		p
	абс. число	%	абс. число	%	
до 60	5	6,0	19	6,3	> 0,05
60-69	18	16,4	86	28,7	< 0,001
70-79	25	22,7	93	31,0	> 0,01
80-89	50	45,5	52	17,3	< 0,001
90 и больше	12	10,9	50	16,7	> 0,25
всего	110	100,0	300	100,0	

При изучении наличия вредных привычек лиц первой подгруппы второй группы и третьей группы выявлено, что в первой подгруппе второй группы преобладали женщины, не употребляющие алкогольные напитки на 22,2% ( $p < 0,001$ ), а в третьей группе достоверно чаще женщины употребляли алкоголь до 50 грамм на 10,6% ( $p < 0,001$ ) и 50 - 200 грамм в месяц на 11,2% ( $p < 0,001$ ); (таблица 52).

Таблица 52. Сравнительная оценка количества выпитых спиртных напитков в месяц у женщин в первой подгруппе второй группы и третьей группе

Количество выпитых спиртных напитков в месяц (г)	Контингент обследованных лиц				
	первая подгруппа второй группы		третья группа		p
	абс. число	%	абс. число	%	
до 50	7	6,4	51	17,0	< 0,001
50-200	5	4,5	47	15,7	< 0,001
201-500	9	8,2	23	7,7	> 0,05
более 500	3	2,7	11	3,7	> 0,05
нет	86	78,2	168	56,0	< 0,001
всего	110	100,0	300	100,0	

Среди курящих женщин, статистически значимо чаще в первой подгруппе второй группы женщины выкуривали 10 – 20 сигарет в сутки на 11,2% ( $p < 0,005$ ), в третьей группе женщины чаще выкуривали до 10 сигарет в сутки на 11,6% ( $p < 0,001$ ); (таблица 53).

Таблица 53. Сравнительная оценка количества потребляемых сигарет в день у женщин в первой подгруппе второй группы и третьей группе

Количество потребляемых сигарет в день	Контингент обследованных лиц				
	первая подгруппа второй группы		третья группа		p
	абс. Число	%	абс. Число	%	
до 10	3	2,7	43	14,3	< 0,001
10-20	20	18,2	21	7,0	< 0,005
более 20	6	5,5	9	3,0	> 0,05
нет	81	73,6	227	75,7	> 0,05
всего	110	100,0	300	100,0	

Среди предопухолевых заболеваний молочных желез фиброзная мастопатия статистически значимо чаще была у женщин первой подгруппы второй группы на 11,6% ( $p < 0,002$ ). Среди других заболеваний молочных желез статистически значимых различий нет (таблица 54).

Таблица 54. Сравнительная оценка патологии молочной железы, за исключением злокачественных новообразований у женщин в первой подгруппе второй группы и третьей группе

Патология молочной железы	Контингент обследованных лиц				
	первая подгруппа второй группы		третья группа		p
	абс. число	%	абс. число	%	
киста	8	7,3	19	6,3	> 0,05
посттравматические изменения структуры молочной железы	5	4,5	16	5,3	> 0,05
узловая мастопатия	5	4,5	25	8,3	> 0,25
фиброзная мастопатия	19	17,3	17	5,7	< 0,002
фиброзно-кистозная мастопатия	16	14,5	47	15,7	> 0,05
фиброаденома	7	6,4	23	7,7	> 0,05
сочетанная	22	20,2	67	22,3	> 0,05
нет	28	25,5	86	28,7	> 0,05
всего	110	100,0	300	100,0	

У женщин первой подгруппы второй группы статистически значимо чаще встретилась мультиморбидная патология на 15,2% ( $p < 0,002$ ); (таблица 55).

Таблица 55. Сравнительная оценка сопутствующей патологии у женщин в первой подгруппе второй группы и третьей группе

Характеристика сопутствующей патологии	Контингент обследованных лиц				
	первая подгруппа второй группы		третья группа		p
	абс. число	%	абс. число	%	
заболевания печени	8	7,3	33	11,0	> 0,25
заболевания репродуктивной системы	20	18,2	57	19,0	> 0,05
опорно-двигательный аппарат	13	11,8	25	8,3	> 0,05
система кровообращения	14	12,7	54	18,0	> 0,25
эндокринная система	7	6,4	32	10,7	> 0,25
мультиморбидная патология	34	30,9	47	15,7	< 0,002
нет	14	12,7	52	17,3	> 0,25
всего	110	100,0	300	100,0	

При изучении гинекологического анамнеза у женщин первой подгруппы второй группы статистически значимо чаще было более трех аборт на 16,0% ( $p < 0,001$ ), в третьей группе преобладали пациенты с отсутствием абортов в анамнезе на 7,6% ( $p < 0,02$ ); (таблица 56).

Таблица 56. Сравнительная оценка количества абортс у женщин в первой подгруппе второй группы и третьей группе

Количество абортс	Контингент обследованных лиц				
	первая подгруппа второй группы		третья группа		p
	абс. число	%	абс. число	%	
не было	7	6,4	42	14,0	< 0,02
1	17	15,5	64	21,3	> 0,25
2	34	30,9	126	42,0	> 0,01
3	30	28,3	37	12,3	< 0,001
4 и более	22	16,4	31	10,3	< 0,02
всего	110	100,0	300	100,0	

Статистически значимых различий по количеству родов в анализируемых группах не получено (таблица 57).

Таблица 57. Сравнительная оценка количества родов у женщин в первой подгруппе второй группы и третьей группе

Количество родов	Контингент обследованных лиц				
	первая подгруппа второй группы		третья группа		p >
	абс. число	%	абс. число	%	
не было	7	6,4	13	4,3	0,05
1	19	17,3	77	25,7	0,01
2	42	38,2	105	35,0	0,05
3	26	23,6	67	22,3	0,05
4 и более	16	14,5	38	12,7	0,05
всего	110	100,0	300	100,0	

В первой подгруппе второй группы длительность грудного вскармливания статистически значимо реже была от одного до трех месяцев на 21,6% ( $p < 0,001$ ), один год и более на 29,0% ( $p < 0,001$ ).

В первой подгруппе второй группы достоверно чаще были первые роды после тридцати лет на 9,0% ( $p < 0,05$ ); (таблица 58).

Таблица 58. Сравнительная оценка беременности женщин в первой подгруппе второй группы и третьей группе

Характеристика беременности	Контингент обследованных лиц				
	первая подгруппа второй группы		третья группа		p
	абс. число	%	абс. число	%	
первые роды до 18 л	21	14,0	32	10,7	> 0,05
первые роды после 30 л	34	22,7	41	13,7	< 0,05
вторые роды после 40 л	17	11,3	35	11,7	> 0,05

В первой подгруппе второй группы женщины достоверно чаще принимали оральные контрацептивы после тридцати пяти лет с перерывом один раз в два года на 9,0% ( $p < 0,05$ ), в третьей группе чаще женщины принимали оральные контрацептивы до тридцати пяти лет с перерывом один раз в два года на 11,6% ( $p < 0,005$ ).

Достоверно чаще нарушение менструальной функции отмечено у женщин первой подгруппы второй группы на 22,0% ( $p < 0,001$ ).

При изучении семейного анамнеза у женщин первой подгруппы второй группы, статистически значимо реже количество близких родственников с онкологической патологией не превышало трех на 82,3% ( $p < 0,001$ ); (таблица 59).

Таблица 59. Число близких родственников, имевших онкологическую патологию у женщин в первой подгруппе второй группы и третьей группе

Число близких родственников, имевших онкологическую патологию	Контингент обследованных лиц				
	первая подгруппа второй группы		третья группа		p <
	абс. число	%	абс. число	%	
до 3	-	-	247	82,3	0,001
3	58	52,7	-	-	0,001
4	25	22,7	-	-	0,001
5	16	14,5	-	-	0,001
6 и более	11	10,0	-	-	0,001
нет	-	-	53	17,7	0,001
всего	110	100,0	300	100,0	

При изучении локализации злокачественной опухоли у близких родственников отмечено, что в первой подгруппе второй группы достоверно чаще были поражены молочные железы на 8,7% ( $p < 0,05$ ), шейка матки на 4,7% ( $p < 0,05$ ), кишечник на 14,6% ( $p < 0,001$ ), желудок на 12,3% ( $p < 0,001$ ). Прочие локализации достоверно чаще были поражены у близких родственников женщин третьей группы на 27,9% ( $p < 0,001$ ); (таблица 60).

Таблица 60. Сравнительная оценка локализации опухоли у близких родственников в первой подгруппе второй группы и третьей группе

Локализация опухоли	Контингент обследованных лиц				
	первая подгруппа второй группы		третья группа		p
	абс. число	%	абс. число	%	
желудок	15	13,6	4	1,3	< 0,001
кишечник	19	17,3	8	2,7	< 0,001
молочная железа	22	20,0	34	11,3	< 0,05
тело матки	5	4,5	8	2,7	> 0,05
шейка матки	7	6,4	5	1,7	< 0,05
яичники	21	19,1	63	21,0	> 0,05
несколько локализаций	14	12,7	22	7,3	> 0,25
прочие	7	6,4	103	34,3	< 0,001
нет	-	-	53	17,7	< 0,001
всего	110	100,0	300	100,0	

Таким образом, у женщин в первой подгруппе второй группы по сравнению с третьей группой чаще отмечен рост 160 - 169 см, масса тела 80 - 89 кг. Данные женщины чаще не употребляли алкогольные напитки и выкуривали 10 – 20 сигарет в сутки.

При изучении гинекологического анамнеза у лиц первой подгруппы второй группы чаще отмечалось нарушение менструальной функции, поздние первые

роды (после 30 лет), прием оральных контрацептивов после 35 лет с перерывом 1 раз в 2 года, большое количество аборт (3 и более).

#### **4.2 Сравнительный анализ женщин без каких-либо признаков злокачественных новообразований в зависимости от наличия отягощенного онкологического анамнеза**

Статистически значимых различий по месту проживания в исследуемых группах не получено (таблица 61).

Таблица 61. Сравнительная оценка места проживания женщин во второй подгруппе второй группы и третьей группе

Место проживание	Контингент обследованных лиц				
	вторая подгруппа второй группы		третья группа		p >
	абс. число	%	абс. число	%	
город	23	57,5	205	68,3	0,25
село	17	42,5	95	31,7	0,25
всего	40	100,0	300	100,0	

При сопоставлении возрастного состава обследованных лиц статистически значимых различий не наблюдалось (таблица 62).

Таблица 62. Возрастные характеристики женщин во второй подгруппе второй группы и третьей группе

Возрастная группа (лет)	Контингент обследованных лиц				
	вторая подгруппа второй группы		третья группа		p >
	абс. число	%	абс. число	%	
до 39	5	12,5	40	13,3	0,05
40-49	11	27,5	87	29,0	0,05
50-59	9	22,5	101	33,7	0,25
60-69	14	35,0	62	20,7	0,01
70 и старше	1	2,5	10	3,3	0,05
всего	40	100,0	300	100,0	

Во второй подгруппе второй группы статистически значимо чаще преобладали женщины с ростом 160 - 169 см на 32,7% ( $p < 0,001$ ), реже были женщины с ростом до 160 см и 170 - 179 см на 16,2% и 20,5% соответственно ( $p < 0,001$ ); (таблица 63).

Таблица 63. Сравнительная оценка роста женщин во второй подгруппе второй группы и третьей группе

Рост (см)	Контингент обследованных лиц				
	вторая подгруппа второй группы		третья группа		p
	абс. число	%	абс. число	%	
до 160	3	7,5	71	23,7	< 0,001
160-169	26	65,0	97	32,3	< 0,001
170-179	5	12,5	99	33,0	< 0,001
180 и выше	6	15,5	33	11,0	> 0,05
всего	40	100,0	300	100,0	

Во второй подгруппе второй группы статистически значимо реже были женщины с массой тела с выше 90 кг на 9,2% ( $p < 0,05$ ); (таблица 64).

Таблица 64. Сравнительная оценка массы тела женщин во второй подгруппе второй группы и третьей группе

Масса тела (кг)	Контингент обследованных лиц				
	вторая подгруппа второй группы		третья группа		p
	абс. число	%	абс. число	%	
до 59	5	12,5	19	6,3	> 0,25
60-69	11	27,5	86	28,7	> 0,05
70-79	14	35,0	93	31,0	> 0,05
80-89	7	17,5	52	17,3	> 0,05
90 и больше	3	7,5	50	16,7	< 0,05
всего	40	100,0	300	100,0	

Во второй подгруппе второй группы статистически значимо чаще у женщин преобладал умственный характер труда на 16,2% ( $p < 0,05$ ), реже был физический и смешанный характер труда на 5,8% и 9,8% ( $p < 0,05$ ) соответственно (таблица 65).

Таблица 65. Характер труда у женщин во второй подгруппе второй группы и третьей группе

Характер труда	Контингент обследованных лиц				
	вторая подгруппа второй группы		третья группа		p <
	абс. число	%	абс. число	%	
смешанный	3	7,5	52	17,3	0,05
умственный	29	72,5	169	56,3	0,05
физический	8	20,5	79	26,3	0,05
всего	40	100,0	300	100,0	

При изучении вредных привычек женщин отмечено, что лица второй подгруппы второй группы достоверно чаще употребляли алкогольные напитки до 50 грамм в месяц на 15,5% ( $p < 0,05$ ); (таблица 66), чаще выкуривали до 10 сигарет в день на 28,2% ( $p < 0,001$ ) и 10 - 20 сигарет в сутки на 13,0% ( $p < 0,05$ ); (таблица 67). В третьей группе преобладали пациенты без вредных привычек.

Таблица 66. Сравнительная оценка количества выпитых спиртных напитков в месяц у женщин во второй подгруппе второй группы и третьей группе

Количество выпитых спиртных напитков в месяц (г)	Контингент обследованных лиц				
	вторая подгруппа второй группы		третья группа		p
	абс. число	%	абс. число	%	
до 50	13	32,5	51	17,0	< 0,05
50-200	7	17,5	47	15,7	> 0,05
201-500	5	12,5	23	7,7	> 0,05
более 500	3	7,5	11	3,7	> 0,05
нет	12	30,0	168	56,0	< 0,005
всего	40	100,0	300	100,0	

Таблица 67. Сравнительная оценка количества потребляемых сигарет в день у женщин второй подгруппы второй группы и третьей группы

Количество потребляемых сигарет в день	Контингент обследованных лиц				
	вторая подгруппа второй группы		третья группа		p
	абс. число	%	абс. число	%	
до 10	17	42,5	43	14,3	< 0,001
10-20	8	20,0	21	7,0	< 0,05
более 20	4	10,0	9	3,0	> 0,25
нет	11	27,5	227	75,7	< 0,001
всего	40	100,0	300	100,0	

При анализе патологии молочной железы, за исключением злокачественных новообразований, статистически значимых различий не выявлено (таблица 68).

Таблица 68. Сравнительная оценка патологии молочной железы, за исключением злокачественных новообразований второй подгруппы второй группы и третьей группы

Патология молочной железы	Контингент обследованных лиц				
	вторая подгруппа второй группы		третья группа		p
	абс. число	%	абс. число	%	
киста	6	15,0	19	6,3	> 0,05
посттравматические изменения структуры молочной железы	-	-	16	5,3	< 0,001
узловая мастопатия	2	5,0	25	8,3	> 0,05
фиброзная мастопатия	1	2,5	17	5,7	> 0,05
фиброзно-кистозная мастопатия	7	17,5	47	15,7	> 0,05
фиброаденома	7	17,5	23	7,7	> 0,25
сочетанная	7	17,5	67	22,3	> 0,05
нет	10	25,0	86	28,7	> 0,05
всего	40	100,0	300	100,0	

При изучении соматической сопутствующей патологии отмечено, что во второй подгруппе второй группы достоверно чаще встретилась мультиморбидная патология на 36,8% ( $p < 0,001$ ); (таблица 69).

Таблица 69. Сравнительная оценка сопутствующей патологии у женщин второй подгруппы второй группы и третьей группы

Характеристика сопутствующей патологии	Контингент обследованных лиц				
	вторая подгруппа второй группы		третья группа		p
	абс. число	%	абс. число	%	
заболевания печени	3	7,5	33	11,0	> 0,05
заболевания репродуктивной системы	9	22,5	57	19,0	> 0,05
опорно-двигательный аппарат	-	-	25	8,3	< 0,05
система кровообращения	1	2,5	54	18,0	< 0,001
эндокринная система	4	10,0	32	10,7	> 0,05
мультиморбидная патология	21	52,5	47	15,7	< 0,001
нет	2	0,5	52	17,3	< 0,001
всего	40	100,0	300	100,0	

Анализируя гинекологический анамнез статистически значимых различий по количеству аборт, родов, продолжительности грудного вскармливания, характеристики беременности, нарушению менструального цикла у женщин второй подгруппы второй группы и третьей группы.

При изучении семейного онкологического анамнеза, выявлено, что в анализируемых группах злокачественные опухоли выявлены не более чем у трех родственников.

Статистически значимо чаще у близких родственников во второй подгруппе второй группы отмечалось поражение кишечника на 14,8% ( $p < 0,001$ ); (таблица 70).

Таблица 70. Сравнительная оценка локализации опухоли у близких родственников женщин второй подгруппы второй группы и третьей группы

Локализация опухоли	Контингент обследованных лиц				
	вторая подгруппа второй группы		третья группа		p
	абс. число	%	абс. число	%	
желудок	4	10,0	4	1,3	> 0,01
кишечник	7	17,5	8	2,7	< 0,02
молочная железа	9	22,5	34	11,3	> 0,01
тело матки	2	5,0	8	2,7	> 0,05
шейка матки	3	7,5	5	1,7	> 0,25
яичники	11	27,5	63	21,0	> 0,05
несколько локализаций	2	5,0	22	7,3	> 0,05
прочие	1	2,5	103	34,3	< 0,001
нет	1	2,5	53	17,7	< 0,001
всего	40	100,0	300	100,0	

Таким образом, у женщин второй подгруппы второй группы чаще был отмечен рост 160 - 169 см, масса тела до 90 кг, мультиморбидная патология. Данные женщины чаще употребляли алкогольные напитки до 50 грамм в сутки и выкуривали до 20 сигарет в сутки.

### 4.3 Сравнительный анализ женщин с отягощенным онкологическим анамнезом в зависимости от наличия либо отсутствия злокачественного новообразования молочной железы.

Статистически значимых различий по месту проживания женщин, в исследуемых подгруппах не получено (таблица 71).

Таблица 71. Сравнительная оценка места проживания женщин в первой и второй подгруппах второй группы

Место проживание	Подгруппы обследованных лиц				
	первая		вторая		p >
	абс. число	%	абс. число	%	
город	56	50,9	23	57,5	0,05
село	54	49,0	17	42,5	0,05
всего	110	100,0	40	100,0	

Анализируя возрастной состав, изучаемых подгрупп, статистически значимых различий не выявлено (таблица 72).

Таблица 72. Возрастные характеристики женщин в первой и второй подгруппах второй группы

Возрастная группа (лет)	Подгруппы обследованных лиц				
	первая		вторая		p >
	абс. число	%	абс. число	%	
до 40	16	14,5	5	12,5	0,05
40-49	42	38,2	11	27,5	0,25
50-59	25	22,7	9	22,5	0,05
60-69	24	21,8	14	35,0	0,25
70 и старше	3	2,7	1	2,5	0,05
всего	110	100,0	40	100,0	

Женщин с ростом 170 - 179 см в первой подгруппе второй группы было достоверно больше на 19,5% ( $p < 0,01$ ); реже был отмечен рост от 180 см и выше на 12,8% ( $p < 0,05$ ); (таблица 73).

Таблица 73. Сравнительная оценка роста женщин в первой и второй подгруппах второй группы

Рост (см)	Подгруппы обследованных лиц				
	первая		вторая		p
	абс. число	%	абс. число	%	
до 160	12	8,0	3	7,5	> 0,05
160-169	86	57,3	26	65,0	> 0,05
170-179	48	32,0	5	12,5	< 0,01
180 и выше	4	2,7	6	15,5	< 0,05
всего	110	100,0	40	100,0	

При сопоставлении массы тела женщин второй группы можно отметить, что с массой тела 80 - 89 кг преобладали женщины в первой подгруппе на 28,0% ( $p < 0,001$ ). В других весовых категориях статистически значимых различий не получено (таблица 74).

Таблица 74. Сравнительная оценка массы тела женщин в первой и второй подгруппах второй группы

Масса тела (кг)	Подгруппы обследованных лиц				
	первая		вторая		p
	абс. число	%	абс. число	%	
до 60	5	6,0	5	12,5	> 0,05
60-69	18	16,4	11	27,5	> 0,25
70-79	25	22,7	14	35,0	> 0,25
80-89	50	45,5	7	17,5	< 0,001
90 и больше	12	10,9	3	7,5	> 0,05
всего	110	100,0	40	100,0	

Во второй подгруппе второй группы достоверно чаще отмечено наличие вредных привычек на 10,9% ( $p < 0,02$ ). Женщины данной подгруппы статистически значимо чаще употребляли алкогольные напитки до 50 грамм в месяц на 26,1% ( $p < 0,001$ ); (таблица 75), выкуривали до десяти сигарет в сутки на 39,8% ( $p < 0,001$ ); (таблица 76).

Таблица 75. Сравнительная оценка количества выпитых спиртных напитков в месяц женщинами первой и второй подгрупп второй группы

Количество выпитых спиртных напитков в месяц (г)	Подгруппы обследованных лиц				
	первая		вторая		p
	абс. число	%	абс. число	%	
до 50	7	6,4	13	32,5	< 0,001
50-200	5	4,5	7	17,5	< 0,05
201-500	9	8,2	5	12,5	> 0,05
более 500	3	2,7	3	7,5	> 0,05
нет	86	78,2	12	30,0	< 0,001
всего	110	100,0	40	100,0	

Таблица 76. Сравнительная оценка количества потребляемых сигарет в день женщинами в первой и второй подгруппах второй группы

Количество потребляемых сигарет в день	Подгруппы обследованных лиц				
	первая		вторая		p
	абс. число	%	абс. число	%	
до 10	3	2,7	17	42,5	< 0,001
10-20	20	18,2	8	20,0	> 0,05
более 20	6	5,5	4	10,0	> 0,05
нет	81	73,6	11	27,5	< 0,001
всего	110	100,0	40	100,0	

Анализ патологии молочной железы, за исключением злокачественных новообразований показал, что в первой подгруппе второй группы преобладала фиброзная мастопатия на 14,8% ( $p < 0,001$ ); (таблица 77).

Таблица 77. Сравнительная оценка патологии молочной железы, за исключением злокачественных новообразований у женщин в первой и второй подгруппах второй группы

Патология молочной железы	Подгруппы обследованных лиц				
	первая		вторая		p
	абс. число	%	абс. число	%	
киста	8	7,3	6	15,0	> 0,25
посттравматические изменения структуры молочной железы	5	4,5	-	-	< 0,02
узловая мастопатия	5	4,5	2	5,0	> 0,05
фиброзная мастопатия	19	17,3	1	2,5	< 0,001
фиброзно-кистозная мастопатия	16	14,5	7	17,5	> 0,05
фиброаденома	7	6,4	7	17,5	> 0,01
сочетанная	22	20,2	7	17,5	> 0,05
нет	28	25,5	10	25,0	> 0,05
всего	110	100,0	40	100,0	

В первой подгруппе второй группы достоверно чаще у женщин отмечено отсутствие соматической патологии на 12,2% ( $p < 0,001$ ), а во второй подгруппе второй группы превалировала мультиморбидная патология на 21,6% ( $p < 0,02$ ); (таблица 78).

Таблица 78. Сравнительная оценка сопутствующей патологии у женщин в первой и второй подгруппах второй группы

Характеристика сопутствующей патологии	Подгруппы обследованных лиц				
	первая		вторая		p
	абс. число	%	абс. число	%	
заболевания печени	8	7,3	3	7,5	> 0,05
заболевания репродуктивной системы	20	18,2	9	22,5	> 0,05
опорно-двигательный аппарат	13	11,8	-	-	< 0,001
система кровообращения	14	12,7	1	2,5	< 0,02
эндокринная система	7	6,4	4	10,0	> 0,05
мультиморбидная патология	34	30,9	21	52,5	< 0,02
нет	14	12,7	2	0,5	< 0,001
всего	110	100,0	40	100,0	

Анализируя гинекологический анамнез женщин, изучаемых подгрупп, отмечено, что в первой подгруппе второй группы достоверно чаще женщины делали три аборта на 18,3% ( $p < 0,005$ ); (таблица 79), чаще принимали оральные контрацептивы до 35 лет с перерывом один раз в два года на 8,7% ( $p < 0,05$ ). Статистически значимых различий по количеству родов, продолжительности грудного вскармливания, характеристики беременности, нарушении менструального цикла между подгруппами не получено.

Таблица 79. Сравнительная оценка количества абортов у женщин в первой и второй подгруппах второй группы

Количество абортов	Подгруппы обследованных лиц				p
	первая		вторая		
	абс. число	%	абс. число	%	
не было	7	6,4	5	12,5	> 0,05
1	17	15,5	9	22,5	> 0,05
2	34	30,9	17	42,5	> 0,25
3	30	28,3	4	10,0	< 0,005
4 и более	22	16,4	5	12,5	> 0,05
всего	110	100,0	40	100,0	

При определении мутаций в гене *BRCA 1* статистически значимо чаще положительный результат был получен в первой подгруппе второй группы на 33,4% ( $p < 0,001$ ); (таблица 80).

Таблица 80. Сравнительная оценка мутации BRCA1 у женщин в первой и второй подгруппах второй группы

Мутации BRCA1	Подгруппы обследованных лиц				
	первая		вторая		p <
	абс. число	%	абс. число	%	
есть	89	80,9	19	47,5	0,001
нет	21	19,1	21	52,5	0,001
всего	110	100,0	40	100,0	

Во второй подгруппе второй группы количество близких родственников, имеющих, онкологическую патологию не превышало трех (таблица 81).

Таблица 81. Сравнительная оценка числа близких родственников, имевших онкологическую патологию в первой и второй подгруппах второй группы

Число близких родственников, имевших онкологическую патологию	Подгруппы обследованных лиц				
	первая		вторая		p <
	абс. число	%	абс. число	%	
до 3	-	-	40	100,0	0,001
3	58	52,7	-	-	0,001
4	25	22,7	-	-	0,001
5	16	14,5	-	-	0,001
6 и более	11	10,0	-	-	0,001
нет	-	-	-	-	0,001
всего	110	100,0	40	100,0	

При изучении локализации злокачественного новообразования у близких родственников женщин анализируемых подгрупп статистически значимых различий не получено (таблица 82).

Таблица 82. Сравнительная оценка локализации опухоли у близких родственников в первой и второй подгруппах второй группы

Локализация опухоли	Подгруппы обследованных лиц				
	первая		вторая		p >
	абс. число	%	абс. число	%	
желудок	15	13,6	4	10,0	0,05
кишечник	19	17,3	7	17,5	0,05
молочная железа	22	20,0	9	22,5	0,05
тело матки	5	4,5	2	5,0	0,05
шейка матки	7	6,4	3	7,5	0,05
яичники	21	19,1	11	27,5	0,05
несколько локализаций	14	12,7	2	5,0	0,01
прочие	7	6,4	1	2,5	0,05
нет	-	-	1	2,5	0,05
всего	110	100,0	40	100,0	

Таким образом, в первой подгруппе второй группы преобладали женщины с ростом 170 - 179 см, с массой тела 80 - 89 кг, без вредных привычек и соматической патологии.

При изучении гинекологического анамнеза выявлено, что в первой подгруппе второй группы достоверно чаще женщины делали три аборта, чаще принимали оральные контрацептивы до 35 лет с перерывом один раз в два года.

Статистически значимых различий по количеству родов, продолжительности

грудного вскармливания, характеристики беременности, нарушении менструального цикла между подгруппами не получено.

### Резюме

Женщины с отягощенным онкологическим анамнезом, у которых развился рак молочной железы по сравнению с женщинами без каких-либо признаков злокачественных новообразований реже были в возрасте 50 - 59 лет на 11,0% ( $p < 0,02$ ), чаще с ростом 160 - 169 см на 25,0% ( $p < 0,001$ ), массой тела 80 - 89 кг на 28,2% ( $p < 0,001$ ). Женщины этой подгруппы чаще не употребляли алкогольные напитки на 22,2% ( $p < 0,001$ ) и выкуривали 10 -20 сигарет в сутки на 11,2% ( $p < 0,005$ ).

При изучении гинекологического анамнеза у женщин с отягощенным онкологическим анамнезом, у которых развился рак молочной железы статистически значимо чаще по сравнению с женщинами без каких-либо признаков злокачественных новообразований отмечено нарушение менструальной функции, наличие более трех аборттов на 16,0% ( $p < 0,001$ ), первые роды были после тридцати лет на 9,0% ( $p < 0,05$ ); прием оральных контрацептивов после тридцати пяти лет с перерывом один раз в два года на 9,0% ( $p < 0,05$ ).

У женщин с отягощенным онкологическим анамнезом, у которых не обнаружен рак молочных желез по сравнению с женщинами без каких-либо признаков злокачественных новообразований преобладал рост 160 - 169 см на 32,7% ( $p < 0,001$ ), масса тела 90 кг. Женщины этой подгруппы чаще употребляли до 50 грамм алкогольных напитков в месяц на 15,5% ( $p < 0,05$ ) и выкуривали до 20 сигарет в сутки на 13,0% ( $p < 0,001$ ). При изучении гинекологического анамнеза статистически значимых различий по количеству аборттов, родов, продолжительности грудного вскармливания, характеристики беременности, нарушению менструального цикла у женщин с отягощенным онкологическим анамнезом, у которых не обнаружены злокачественные новообразования

молочных желез и женщин без каких-либо признаков злокачественных новообразований не выявлено.

Женщины с отягощенным онкологическим анамнезом, у которых развился рак молочной железы по сравнению с женщинами с отягощенным онкологическим анамнезом, у которых не обнаружен рак молочных желез преобладали лица с ростом 170 - 179 см на 19,5% ( $p < 0,01$ ), с массой тела 80 - 89 кг на 28,0% ( $p < 0,001$ ). Женщины данной подгруппы чаще не употребляли алкогольные напитки на 48,2% ( $p < 0,001$ ) и не курили на 46,1% ( $p < 0,001$ ).

При изучении гинекологического анамнеза выявлено, что у женщин с отягощенным онкологическим анамнезом, у которых развился рак молочной железы по сравнению с женщинами с отягощенным онкологическим анамнезом, у которых не обнаружен рак молочных желез достоверно чаще женщины делали три аборта на 18,3% ( $p < 0,005$ ), чаще принимали оральные контрацептивы до 35 лет с перерывом один раз в два года на 8,7% ( $p < 0,05$ ). Статистически значимых различий по количеству родов, продолжительности грудного вскармливания, характеристики беременности, нарушении менструального цикла между подгруппами не получено.

## Заключение

Изучение наследственных форм рака молочных желез представляет исследовательский интерес в отношении формирования групп риска для снижения выявляемости запущенных форм рака молочной железы и снижение смертности от данной патологии. Исследований в данной области недостаточно и остается много не решенных вопросов.

Проблема рака молочной железы в настоящее время остается чрезвычайно актуальной. Почти во всех экономически развитых странах рак молочной железы является самой распространенной формой онкологических заболеваний у женщин, занимая первое место в структуре онкологической заболеваемости у женщин. Нарастающие уровни заболеваемости и смертности от РМЖ являются основанием для поиска различных факторов, взаимосвязанных с его развитием, на которые можно ориентироваться при формировании групп риска.

Для формирования конституциональных особенностей, влияния экзогенных и эндогенных факторов на развитие наследственного рака молочной железы на модели Алтайского края проведено проспективное и ретроспективное сравнительное исследование.

Проведенное исследование включало в себя исследование частоты встречаемости рака молочной железы со следующими эндогенными факторами: возраст; конституциональные особенности (масса тела, рост); соматические сопутствующие заболевания; наличие детей; родов в анамнезе; поздних первых и последних родов (после 35 лет); аборт в анамнезе, их количество и возраст проведения; возраст начала менархе; наличие нарушения менструального цикла; возраст прекращения менструальной функции; период лактации; доброкачественные заболевания молочных желез; продолжительность приема оральных контрацептивов и возраст, в котором их принимали; наличие злокачественных новообразований у близких родственников (1 и 2 степени родства); локализация опухолевого процесса у близких родственников.

В основу работы положены данные о 1177 женщин: 727 больных раком молочных желез; 150 женщин, с отягощенным онкологическим анамнезом; 300 – женщин без каких-либо признаков злокачественных новообразований.

Первая группа пациентов с верифицированным раком молочной железы формировалась ретроспективно. Данные женщины были поделены на две подгруппы. В первую подгруппу первой группы вошли 377 больных раком молочных желез, в анамнезе у которых имелись три и более случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы. Вторая подгруппа первой группы включала 350 больных раком молочных желез, у которых в анамнезе отсутствуют данные об отягощенном онкологическом семейном анамнезе.

Вторая группа включала 150 женщин с отсутствием морфологически подтвержденного рака молочной железы после клинического, лабораторного и инструментального обследования, на момент сбора данных, но с отягощенным семейным онкологическим анамнезом.

Так же была сформирована третья группа, состоящая из 300 женщин без каких-либо признаков злокачественных новообразований на момент сбора данных и без отягощенного семейного анамнеза.

При обследовании больных раком молочных желез, в анамнезе у которых имелись три и более случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы и женщин со спорадическим раком молочной железы, статистически значимые различия не получены: по месту проживания, сопутствующей соматической патологии, размеру опухолевого узла, отдаленному метастазированию, степени злокачественности, по рецепторному статусу ткани опухоли, продолжительности жизни и безрецидивному периоду. Так же, при анализе гинекологического анамнеза выявлено, что статистически значимых различий по количеству родов, грудному вскармливанию, характеристики первых и последних родов, приему

оральных контрацептивов, нарушению менструальной функции у женщин анализируемых подгрупп не получено.

Анализ больных раком молочных желез, в анамнезе у которых имелись три и более случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы со спорадическим раком молочной железы показал, что среди больных раком молочных желез, в анамнезе у которых имелись три и более случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы статистически значимо чаще наблюдались лица в возрастном интервале до 59 лет, в том числе до 40 лет на 5,2% ( $p < 0,05$ ), 50 - 59 лет на 7,8% ( $p < 0,02$ ). В данной подгруппе у пациентов чаще отмечен рост 180 см и выше на 4,6% ( $p < 0,05$ ) и масса тела 60 - 69 кг на 8,5% ( $p < 0,005$ ).

Анализируя количество выпитых спиртных напитков статистически значимо реже встретились лица, употребляющие 201 – 500 г в месяц среди больных раком молочных желез, в анамнезе у которых имелись три и более случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы по сравнению с женщинами со спорадическим раком молочной железы на 3,9% ( $p < 0,02$ ). Так же в данной подгруппе чаще встретились не курящие пациенты на 8,1% ( $p < 0,02$ ).

При характеристике роста злокачественного новообразования молочных желез установлено, что статистически значимо чаще в подгруппе лиц, больных раком молочных желез, в анамнезе у которых имелись три и более случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы, чем в группе со спорадическим раком молочной железы наблюдалась инвазивная форма роста опухоли на 23,4% ( $p < 0,001$ ).

При характеристике поражения регионарных лимфатических узлов, статистически значимо чаще в подгруппе лиц, больных раком молочных желез, в

анамнезе у которых имелись три и более случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы встретились женщины с метастазами в подключичных (подмышечных) лимфатических узлах III уровня на стороне поражения с вовлечением или без вовлечения подмышечных лимфатических узлов I, II уровня; или метастазы в клинически определяемых внутренних маммарных лимфатических узлах (узле) на стороне поражения при наличии клинических признаков метастазов в подмышечных лимфатических узлах I, II уровня; или метастазы в надключичных лимфатических узлах (узле) на стороне поражения с признаками или без признаков метастазов в подмышечных или внутренних маммарных лимфатических узлах на 4,9% ( $p < 0,05$ ).

Расположение опухолевого узла в верхнем наружном квадранте статистически значимо чаще встретилось у больных раком молочных желез, в анамнезе у которых имелись три и более случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы на 5,3% ( $p < 0,05$ ).

Сравнительный анализ женщин больных раком молочных желез, в анамнезе у которых имелись три и более случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы и больных со спорадическим раком молочной железы показал, что ген - супрессор HER-2-NEU чаще был отрицательным в подгруппе больных раком молочных желез, в анамнезе у которых имелись три и более случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы на 13,7% ( $p < 0,001$ ), реже HER-2-NEU был ++ на 11,8% ( $p < 0,001$ ).

При анализе полученных результатов определения мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*, выявлено, что положительные результаты были в генах *BRCA1*, а также статистически значимо чаще положительный результат был в подгруппе лиц, больных раком молочных желез, в анамнезе у которых имелись три и более

случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы на 8,1% ( $p < 0,001$ ).

При изучении тактики лечения больных раком молочных желез, в анамнезе у которых имелись три и более случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы и женщин со sporadическим раком молочной железы были получены следующие результаты: статистически значимо чаще среди больных раком молочных желез, в анамнезе у которых имелись три и более случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы были проведены мастэктомия БДУ на 1,3% ( $p < 0,05$ ) и комбинированное лечение на 4,4% ( $p < 0,02$ ).

У больных раком молочных желез, в анамнезе у которых имелись три и более случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы статистически значимо чаще, чем у женщин со sporadическим раком молочной железы, количество близких родственников, имеющих онкологическую патологию превышало три человека. У близких родственников данных женщин статистически значимо чаще отмечены несколько локализаций опухоли и прочие локализации на 19,2% и 31,0% соответственно ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, больные раком молочных желез, в анамнезе у которых имелись три и более случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы по сравнению с больными sporadическим раком молочных желез характеризовались более молодым возрастом до 40 лет (на 5,2 %) и 50 - 59 лет (на 7,8 %), ростом более 180 см (на 4,6%) и небольшой массой тела 60 - 69 кг (на 8,5%).

У данных пациенток количество родов, грудное вскармливание, характеристика первых и последних родов, прием оральных контрацептивов, нарушение менструальной функции существенного значения не имело.

Злокачественные новообразования молочных желез у больных раком молочных желез, в анамнезе у которых имелись три и более случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы, по сравнению с больными спорадическим раком молочных желез характеризовались преобладающей частотой инвазивных форм роста опухоли с положительной реакцией BRCA 1, поражением верхне - наружного квадранта и надключичных лимфоузлов, более редкой регистрацией эпидермального фактора роста HER-2-NEU ++.

Особенностей в частоте мутаций гена BRCA2 у больных раком молочных желез, в анамнезе у которых имелись три и более случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы, по сравнению с больными спорадическим раком молочных желез не наблюдается.

Результаты обследования женщин больных раком молочных желез, в анамнезе у которых имелись три и более случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы и женщин без каких-либо признаков злокачественных новообразований показали, что статистически значимых различий по месту проживания, возрастному составу и наличия вредных привычек не получено.

Формирование конституциональных особенностей показало, что у женщин больных раком молочных желез, в анамнезе у которых имелись три и более случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы по сравнению с женщинами без каких-либо признаков злокачественных новообразований статистически значимо чаще были рост 160 - 169 см - на 8,3% ( $p < 0,05$ ), масса тела до 60 кг и 80 – 89 кг на - 4,6% ( $p < 0,05$ ) и 10,3% ( $p < 0,002$ ) соответственно.

При изучении предопухолевых заболеваний молочных желез у больных раком молочных желез, в анамнезе у которых имелись три и более случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из

которых двое имели рак молочной железы статистически значимо чаще по сравнению с женщинами без каких-либо признаков злокачественных новообразований были фиброаденомы на 4,8% ( $p < 0,05$ ), кисты молочных желез на 7,5% ( $p < 0,002$ ). У данных женщин статистически значимо чаще были отмечены поражения опорно-двигательного аппарата на 6,0% ( $p < 0,02$ ).

У больных раком молочных желез, в анамнезе у которых имелись три и более случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы по сравнению с женщинами без каких-либо признаков злокачественных новообразований статистически значимо чаще отмечено нарушение менструального цикла на 18,6% ( $p < 0,001$ ), отсутствие родов на 4,3% ( $p < 0,05$ ), большое количество аборт (3 аборта на 15,6% ( $p < 0,001$ ), 4 аборта и более на 8,3% ( $p < 0,005$ )). Также можно отметить, что, впервые родивших после тридцати лет, было больше среди больных раком молочных желез, в анамнезе у которых имелись три и более случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы по сравнению с женщинами без каких-либо признаков злокачественных новообразований на 7,0% ( $p < 0,02$ ) и данные женщины статистически значимо чаще принимали оральные контрацептивы после 35 лет с перерывом один раз в два года на 10,1% ( $p < 0,005$ ). Чаще длительность грудного вскармливания у больных раком молочных желез, в анамнезе у которых имелись три и более случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы составляла от одного до трех месяцев на 19,1% ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, в группе больных раком молочных желез, в анамнезе у которых имелись три и более случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы, по сравнению с женщинами без каких-либо признаков злокачественных новообразований, преобладали пациенты ростом 160 - 169 см, в весовой категории до 60 кг и 80 - 89 кг.

Репродуктивная функция больных раком молочных желез, в анамнезе у которых имелись три и более случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы, по сравнению с женщинами без каких-либо признаков злокачественных новообразований характеризовались более редкой частотой пациенток с отсутствием родов (на 4,3%), большой частотой аборт (3 на 15,6%, 4 на 8,3%), нарушением менструальной функции (на 18,6%), приемом оральных контрацептивов (на 10,1%).

При изучении предопухолевых заболеваний молочных желез у больных раком молочных желез, в анамнезе у которых имелись три и более случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы, чаще отмечены фиброаденомы и кисты. Также в данной подгруппе чаще отмечено поражение опорно-двигательного аппарата.

Проспективное исследование выполнено в группе людей из 150 человек, с отсутствием морфологически подтвержденного рака молочной железы после клинического, лабораторного и инструментального обследования, на момент сбора данных, но имелись три и более случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы. В ходе проведения исследования были выделены две подгруппы. У 110 женщин из 150, был выявлен рак молочных желез (первая подгруппа второй группы). У 40 больных в течение трех лет наблюдения злокачественные новообразования не обнаружены (вторая подгруппа второй группы). Данные женщины в ходе трех летнего наблюдения каждые шесть месяцев проходили комплексное обследование, включающее: опрос, осмотр, УЗИ молочных желез, периферических лимфатических узлов, внутренних органов, консультация гинеколога. По показаниям: маммографию, МРТ молочных желез, внутренних органов, рентгенограмму органов грудной клетки, УЗИ органов малого таза.

Результаты обследования женщин, в анамнезе у которых имелись три и более случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы, у которых развился рак молочной железы и женщин без каких-либо признаков злокачественных новообразований, показали, что статистически значимых различий по месту проживания и количеству родов в данных группах не получено.

У женщин, в анамнезе у которых имелись три и более случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы, у которых развился рак молочной железы по сравнению с женщинами без каких-либо признаков злокачественных новообразований статистически значимо чаще отмечен рост 160 - 169 см на 25,0% ( $p < 0,001$ ) и масса тела 80 – 89 кг на 28,2% ( $p < 0,001$ ).

В данной подгруппе преобладали женщины, не употребляющие алкогольные напитки на 22,2% ( $p < 0,001$ ), выкуривающие 10 – 20 сигарет в сутки на 11,2% ( $p < 0,005$ ).

Среди предопухолевых заболеваний молочных желез фиброзная мастопатия статистически значимо чаще была у женщин, в анамнезе у которых имелись три и более случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы, у которых развился рак молочной железы на 11,6% ( $p < 0,002$ ), так же у данных женщин чаще встретилась мультиморбидная патология на 15,2% ( $p < 0,002$ ).

При изучении гинекологического анамнеза у женщин, в анамнезе у которых имелись три и более случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы, у которых развился рак молочной железы по сравнению с женщинами без каких-либо признаков злокачественных новообразований статистически значимо чаще было более трех абортов на 16,0% ( $p < 0,001$ ), длительность грудного вскармливания статистически значимо реже была от одного до трех месяцев на 21,6% ( $p < 0,001$ ),

один год и более на 29,0% ( $p < 0,001$ ). В данной подгруппе достоверно чаще были первые роды после тридцати лет на 9,0% ( $p < 0,05$ ), а также нарушение менструальной функции на 22,0% ( $p < 0,001$ ). Данные женщины достоверно чаще принимали оральные контрацептивы после тридцати пяти лет с перерывом один раз в два года на 9,0% ( $p < 0,05$ ).

При изучении семейного онкологического анамнеза у женщин, в анамнезе у которых имелись три и более случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы, у которых развился рак молочной железы по сравнению с женщинами без каких-либо признаков злокачественных новообразований, статистически значимо реже количество близких родственников с онкологической патологией не превышало трех на 82,3% ( $p < 0,001$ ). У близких родственников данных женщин достоверно чаще были поражены молочные железы на 8,7% ( $p < 0,05$ ), шейка матки на 4,7% ( $p < 0,05$ ), кишечник на 14,6% ( $p < 0,001$ ), желудок на 12,3% ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, у пациенток, в анамнезе у которых имелись три и более случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы, у которых развился рак молочной железы, по сравнению с женщинами без каких-либо признаков злокачественных новообразований реже регистрировался возраст 50 - 59 лет (на 11,0%), чаще отмечен рост 160 - 169 см (на 25,0%), масса тела 80 - 89 кг (на 28,2%). Они реже употребляли алкогольные напитки (на 22,2%), чаще являлись злостными курильщиками (10 -20 сигарет в сутки на 11,2%).

При изучении гинекологического анамнеза у лиц, в анамнезе у которых имелись три и более случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы, у которых развился рак молочной железы чаще отмечалось нарушение менструальной функции, поздние первые роды (после 30 лет), прием оральных контрацептивов

после 35 лет с перерывом 1 раз в 2 года более 5 лет, большое количество аборт (3 и более).

Результаты обследования женщин в анамнезе, у которых имелись три и более случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы, у которых не обнаружен рак молочных желез и женщин без каких-либо признаков злокачественных новообразований, показал, что статистически значимых различий не получено по месту проживания, возрасту, патологии молочных желез, за исключением злокачественной, а так же, анализируя гинекологический анамнез статистически значимых различий по количеству аборт, родов, продолжительности грудного вскармливания, характеристики беременности, нарушению менструального цикла у женщин данных групп не выявлено.

У женщин в анамнезе у которых имелись три и более случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы, у которых не обнаружен рак молочных желез по сравнению с женщинами без каких-либо признаков злокачественных новообразований статистически значимо чаще отмечен рост 160 - 169 см на 32,7% ( $p < 0,001$ ), масса тела выше 90 кг на 9,2% ( $p < 0,05$ ).

При изучении наличия вредных привычек отмечено, что лица в анамнезе у которых имелись три и более случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы, у которых не обнаружен рак молочных желез достоверно чаще употребляли алкогольные напитки до 50 грамм в месяц на 15,5% ( $p < 0,05$ ), чаще выкуривали до 10 сигарет в день на 28,2% ( $p < 0,001$ ) и 10 - 20 сигарет в сутки на 13,0% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с женщинами без каких-либо признаков злокачественных новообразований.

При изучении соматической сопутствующей патологии отмечено, что в группе женщин в анамнезе у которых имелись три и более случая онкологической

патологии у близких родственников 1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы, у которых не обнаружен рак молочных желез достоверно чаще встретилась мультиморбидная патология на 36,8% ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, у женщин, в анамнезе у которых имелись три и более случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы, у которых не обнаружен рак молочных желез чаще отмечался рост 160 - 169 см, масса тела до 90 кг, мультиморбидная патология. Данные женщины чаще употребляли алкогольные напитки до 50 грамм в сутки и выкуривали до 20 сигарет в сутки.

Результаты обследования лиц в анамнезе у которых имелись три и более случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы, у которых развился рак молочной железы и лиц, в анамнезе у которых имелись три и более случая онкологической патологии у близких родственников 1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы, у которых не обнаружен рак молочных желез, показал, что статистически значимых различий по месту проживания, возрасту, локализации злокачественного новообразования у близких родственников не получено.

Исследование лиц, в анамнезе у которых имелись три и более случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы, у которых развился рак молочной железы и лиц, в анамнезе у которых имелись три и более случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы, у которых не обнаружен рак молочных желез показало, что у женщин, в анамнезе у которых имелись три и более случая онкологической патологии у близких родственников, у которых развился рак молочной железы достоверно чаще отмечен ростом 170 - 179 см и масса тела 80 - 89 кг на 19,5% ( $p < 0,01$ ) и на 28,0% ( $p < 0,001$ ) соответственно.

Анализ патологии молочной железы, за исключением злокачественных новообразований показал, что у женщин, в анамнезе у которых имелись три и более случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы, у которых развился рак молочной железы преобладала фиброзная мастопатия на 14,8% ( $p < 0,001$ ), так же у данных женщин чаще отмечено отсутствие соматической патологии на 12,2% ( $p < 0,001$ ).

Женщины, в анамнезе у которых имелись три и более случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы, у которых развился рак молочной железы по сравнению с женщинами, в анамнезе у которых имелись три и более случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы, у которых не обнаружен рак молочных желез статистически значимо чаще делали три аборта на 18,3% ( $p < 0,005$ ), чаще принимали оральные контрацептивы до 35 лет с перерывом один раз в два года на 8,7% ( $p < 0,05$ ).

При определении мутаций в гене *BRCA 1* статистически значимо чаще положительный результат был получен в группе лиц, в анамнезе у которых имелись три и более случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы, у которых развился рак молочной железы на 33,4% ( $p < 0,001$ ).

В группе женщин, в анамнезе у которых имелись три и более случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы, у которых не обнаружен рак молочных желез количество близких родственников, имеющих, онкологическую патологию не превышало трех.

Таким образом, проспективное исследование в трех летний период наблюдения показало, что у женщин, в анамнезе у которых имелись три и более

случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы, у которых развился рак молочной железы по сравнению с женщинами без каких-либо признаков злокачественных новообразований, реже был возраст 50 - 59 лет (на 11,0%), чаще отмечен рост 160 - 169 см (на 25,0%), масса тела 80 - 89 кг (на 28,2%), на 22,2% - чаще не употребляли алкогольные напитки и на 11,2% - чаще выкуривали 10 -20 сигарет в сутки.

При изучении гинекологического анамнеза выявлено, что в подгруппе лиц, в анамнезе у которых имелись три и более случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы, у которых развился рак молочной железы достоверно чаще женщины делали три аборта, чаще принимали оральные контрацептивы до 35 лет с перерывом один раз в два года более 5 лет. Статистически значимых различий по количеству родов, продолжительности грудного вскармливания, характеристики беременности, нарушении менструального цикла между группами не получено.

Проведенное исследование позволило сформировать «фенотипическую маску» рака молочной железы у женщин, в анамнезе у которых имелись три и более случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы.

Так же, на основании полученных данных установлено, что экзогенные и эндогенные факторы оказывают влияние на развитие рака молочной железы у лиц, в анамнезе у которых имелись три и более случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), а в частности, у данных женщин наблюдается большое число абортов, чаще отмечается нарушение менструальной функции и прием оральных контрацептивов. А так же, данные женщины чаще являются злостными курильщиками.

## Выводы

1. Рак молочных желез у пациенток, имевших в анамнезе три и более случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы, по сравнению с пациентами со sporadическим раком молочных желез характеризовались преобладающей частотой инвазивных форм роста опухоли с положительной реакцией BRCA 1, поражением верхне - наружного квадранта и надключичных лимфоузлов.  
Степень экспрессии HER-2-NEU при раке молочных желез у пациенток, имевших в анамнезе три и более случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы, ниже, чем при sporadическом раке молочной железы (у них реже регистрировался уровень экспрессии HER-2-NEU +++ и HER-2-NEU ++).
2. Особенности в частоте мутаций гена BRCA2 у больных раком молочных желез, в анамнезе у которых имелись три и более случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы, по сравнению с остальными пациентами не наблюдается.
3. Среди больных раком молочной железы, в анамнезе у которых имелись три и более случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы, по сравнению с пациентами, со sporadическим раком молочных желез, чаще отмечался молодой возраст до 40 лет (на 5,2 %) и 50 - 59 лет (на 7,8 %), рост более 180 см (на 4,6%) и масса тела 60 - 69 кг (на 8,5%).
4. У пациенток, у которых среди близких родственников в анамнезе были рак молочной железы, яичников, желудка, кишечника, по сравнению с женщинами без каких-либо признаков злокачественных новообразований реже регистрировался возраст 50 - 59 лет (на 11,0%), чаще отмечен рост 160

- 169 см (на 25,0%), масса тела 80 - 89 кг (на 28,2%). Они реже употребляли алкогольные напитки (на 22,2%), чаще являлись злостными курильщиками (10 -20 сигарет в сутки на 11,2%).

5. Репродуктивная функция у женщин больных раком молочных желез, в анамнезе у которых имелись три и более случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы, по сравнению с женщинами без каких-либо признаков злокачественных новообразований, характеризовалась более редкой частотой отсутствия родов (на 4,3%), большой частотой аборт (3 аборта - на 15,6%, 4 аборта - на 8,3%), нарушения менструальной функции (на 18,6%), приема оральных контрацептивов (на 10,1%).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных раком молочных желез, в анамнезе у которых имелись три и более случая онкологической патологии у близких родственников (1 и 2 степени родства), из которых двое имели рак молочной железы, необходима индивидуальная тактика введения, включающая определение наличия мутаций в генах BRCA 1.
2. Проведение программ скрининга женщин, у которых среди близких родственников в анамнезе были рак молочной железы, яичников, желудка, кишечника, следует начинать за пять лет до манифестации онкологического заболевания у родственников.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

**PMЖ** – рак молочной железы

**BRCA** – breast cancer

**HPMЖ** – наследственный рак молочной железы

**РЯ** – рак яичников

**РОНЦ** – Российский онкологический научный центр

**КГБУЗ** – краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения

**РЭ** – рецепторы эстрогенов

**РП** – рецепторы прогестеронов

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Любченко Л. Н. Наследственный рак молочной железы: генетическая и клиническая гетерогенность, молекулярная диагностика, хирургическая профилактика в группах риска / Л. Н. Любченко, Е. И. Бетенева и др. // Успехи молекулярной онкологии. - 2014. - № 2. - С. 16.
2. Лазарев А. Ф. Наследственный рак молочной железы / А. Ф. Лазарев, А. А. Гофман // Российский онкологический журнал. – 2014. - № 2. – С. 40.
3. Имянитов Е. Н. Наследственный рак молочной железы/Е. Н. Имянитов// Практическая онкология. – 2010. - № 4. – С. 258.
4. Давыдов М. И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 г./ М. И. Давыдов, Е. М. Аксель // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2007. – Т. 18, № 2 (прил. 1).
5. Albano W. Natural history of hereditary cancer of the breast and colon. / W. Albano, Recabaren J, Lynch H, et al. // Cancer. – 1982. - № 50. – С. 360.
6. Tomlinson I. Inherited susceptibility to colorectal adenomas and carcinomas: evidence for a new predisposition gene on 15q14-22 / Tomlinson I, Rahman N, Frayling I et al. // Gastroenterology. – 1999. - № 116. – С. 789
7. Любченко Л.Н. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование при наследственной предрасположенности к раку молочной железы: сборник «Возможности современной онкологии в диагностике и лечении злокачественных заболеваний» / Л. Н. Любченко, Гарькавцева Р.Ф., Поспехова Н.И. и соавт.- Москва, 2003. - с. 44.
8. Williams W epidemiology of breast cancer analysis of 200 Danish pedigrees / Williams W, Anderson D. // Genetic Genet Epidem. – 1984. - № 1. С. 7.
9. Claus E. Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study / Claus E, Risch N, Thompson W. // AM J Hum Genet. – 1991. - № 48. – С. 232.
10. Easton D. Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer Results from 214 families. / Easton D, Bishop D, Ford D, et al. // Am J Hum Genet. – 1993. - № 52. – С. 678.
11. Ежегодный информационный бюллетень. Состояние онкологической помощи населению Алтайского края.
12. Суспицин Е. Н. Наследственные опухолевые синдромы / Е. Н. Суспицин. – Санкт-Петербург. 2013. – 27 с. – Научно-популярная брошюра.
13. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO) / под ред. В. М. Моисеенко. – М.: Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», 2016. – 524 с.

14. Бит – Сава Е. М. Наследственный рак молочной железы / Е. М. Бит-Сава, М. Б. Белогурова // Сибирский онкологический журнал. – 2013. - №1. – С. 75.
15. Имянитов Е. Н. Скрининг для лиц с наследственной предрасположенностью к раку / Е. Н. Имянитов // Практическая онкология. – 2010. – Т. 11., № 2. – С. 102-109.
16. Имянитов Е.Н. Молекулярная онкология: клинические аспекты / Е.Н. Имянитов, К.П. Хансон. - С.-Петербург: Печатный дом МАПО. – 2007. – 210 с.
17. Антоненкова Н. Н. Изучение безрецидивной выживаемости больных раком молочной железы в зависимости от клинико-морфологических характеристик опухоли и вида адъювантной эндокринотерапии [Электронный ресурс]. – Н. Н. Антоненкова. – Режим доступа: [http://omr.by/sites/default/files/journal/oj\\_6\\_7.pdf](http://omr.by/sites/default/files/journal/oj_6_7.pdf)
18. Часовникова О. Б. Анализ встречаемости девяти мутаций в генах BRCA 1 и BRCA 2 у больных раком молочной железы в Сибирском регионе / О. Б. Часовникова, Д. В. Митрофанов, Д. О. Демченко // Сибирский онкологический журнал. – 2010. - № 5 (41). – С. 32-35.
19. Соколенко А. П. Наследственные мутации при ранних, семейных и билатеральных формах рака молочной железы у пациенток из России / А. П. Соколенко, М. Е. Розанов, Н. В. Митюшкина и др. // Сибирский онкологический журнал. – 2008.- № 3 (27). - С. 43-49.
20. Панферова Е. В. Наследственный первично-множественный рак молочной железы и яичников (клинический случай) / Е. В. Панферова, Л. Ф. Писарева, И. Н. Одинцова и др. // Сибирский онкологический журнал. – 2014. - № 1 (61). – С. 54 – 57.
21. Balmana J. ESMO Clinical Practice Guidelines on BRCA in breast cancer includes chapters on referral for BRCA testing, mutation detection, risk reduction options, breast cancer risk modifiers, and breast cancer treatment in BRCA carriers / Balmana J., Diez O., Rubio I. T. et al. - Ann Oncol 2011; 22 Suppl 6: vi31–4.
22. Семиглазов В. В. Рак молочной железы / В. В. Семиглазов, Э. Э. Топузов.; под ред. чл.-корр. РАМН, проф. В. Ф. Семиглазова. - Москва: МЕДпресс-информ, 2009. – 176 с.
23. Семиглазов В. Ф. Рак молочной железы: биология, местное и системное лечение / В. Ф. Семиглазов, В. В. Семиглазов. – М.: СИМК, 2014. – 352 с.
24. Сытенкова К. В. Клинические особенности различных генотипических вариантов при наследственном и спорадическом раке молочной железы / К. В. Сытенкова, Н. И. Поспехова, И. В. Поддубная, Л. Н. Любченко // Российский биотерапевтический журнал. – 2011. - № 2 том 2. – С. 3 – 12.
25. Давыдов М. И. Онкология. Клинические рекомендации / под ред. М. И. Давыдова. – М.: ИГ РОНЦ, 2015. – 680 с.

26. Тагиева Т. Т. Факторы риска развития заболеваний молочных желез / Т. Т. Тагиева // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина. – 2007. - № 3. – С 68-71.
27. Кулигина Е. Ш. Эпидемиологические и молекулярные аспекты рака молочной железы / Е. Ш. Кулигина // Практическая онкология.- 2010. - № 4.- С 203-205.
28. Семиглазов В. Ф. Профилактика и ранняя диагностика рака молочной железы. Советы специалистов / В. Ф. Семиглазов, В. В. Семиглазов. – С. - Пб.: Клевер Принт, 2003. – 158 с.
29. Бухарова Т. Н. Профилактика рака молочной железы / Т. Н. Бухарова, О. Н. Панина // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2007. - № 4. – С 11-13.
30. Любченко Л. Н. Наследственные формы рака молочной железы и / или яичников: прогноз, тактика лечения и профилактика / Л. Н. Любченко, Н. И. Поспехова и др. // УП Российская онкологическая конференция. – 2003.
31. Любченко Л. Н. Наследственный рак молочной железы и/или яичников: ДНК – диагностика, индивидуальный прогноз, лечение и профилактика: автореф. дис. д-ра мед. наук: 14.00.14; 03.00.15 / Любченко Людмила Николаевна. – М., 2009. – 50 с.
32. Walsh V. Spectrum of mutations in BRCA1, BRCA2, CHEK2 and TP53 in families at high risk of breast cancer/ Walsh V., Casadei S., Coats K.H. et al. // JAMA. - 2006. - Vol. 295. - P. 1379-1388.
33. Гарькавцева Р.Ф. Наследственный рак: идентификация, генетическая гетерогенность, медико-генетическое консультирование / Р.Ф. Гарькавцева, Т.П.Казубская, Л.Н. Любченко // Вестн. РАМН. – 2001. – 9. – С. 27–32.
34. Baynes C. Common variants in the ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2 and TP53 cancersusceptibility genes are unlikely to increase breast cancer risk / Baynes C., Healey C.S., Pooley K.A. // Breast Cancer Research. – 2007. – 9. – P. 27.
35. Marcus J. Hereditary breast cancer: Pathobiology, prognosis, BRCA1 and BRCA2 linkage / Marcus J. // Cancer. – 1996. – 77. – P. 697–709.
36. Fackenthal J.D. Breast cancer risk associated with BRCA1 and BRCA2 in diverse populations / Fackenthal J.D., Olopade O.I. // Nat Rev Cancer. – 2007. – 7. – P. 937–48.
37. L. Kadouri Cancer risks in carriers of the BRCA1/2 Ashkenazi founder mutations/ L. Kadouri, A. Hubert, Y. Rotenberg et al.// Journal of Medical Genetics. - 2007. - vol. 44, no. 7. - pp. 467–471, View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus
38. Miki Y A Strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA 1/ Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D et al. // Science. – 1994. – P. 266: 66.
39. Seal S Evaluation of Fanconi Anemia in familial breast cancer/ Seal S, Barfoot R, Jayatilake H, et al// BCLC Familial cancer. - 2003; 2. - P 212–3.

40. Petitjean A. TP53 mutations in human cancers: nfunctional selection and impact on cancer prognosis and outcomes/ Petitjean A., Achatz M., Borresen-Dale A. // *Oncogene*. – 2007. - 26(15). - P 2157–65.
41. Rodier F., Campisi J., Bhaumic D. Two faces of p53: aging and tumor suppression/ Rodier F., Campisi J., Bhaumic D.// *Nucleic Acids Res.* – 2007. – 35. - P 7475–84.
42. Lynch H.T. Hereditary breast cancer: part I. Diagnosing hereditary breast cancer syndromes / Lynch H.T., Silva E., Snyder C., Lynch J.F. // *Breast. J.* – 2008. – Vol.14. – P.3 - 13.
43. Li F Fraumeni J. A cancer family syndrome in twenty – four kindreds/ Li F Fraumeni J., Mulvibill J. et al.// *Cancer Res.* – 1988. – 91.- P 259.
44. Любченко Л. Н. Медико-генетическое консультирование и ДНК – диагностика при наследственной предрасположенности к раку молочной железы и раку яичника / Л. Н. Любченко, Е. И. Батенева – М.: ИГ РОНЦ, 2014. – 64 с.
45. Lakhani S. R. The Pathology of Familial Breast Cancer: Predictive Value of Immunohistochemical Markers Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, HER-2, and p53 in Patients With Mutations in BRCA1 and BRCA2/ Lakhani S. R., van de Vijver M. J., Jacquemieret J. et al. // *J. Clin. Oncol.*- 2002. - Vol. 20. - P. 2310-2318.
46. Имянитов Е. Н. Спорные аспекты HER2 – диагностики / Е. Н. Имянитов // *Современная онкология*. – 2010. - № 3. – С 15-19.
47. Gasparini G. Evaluating the potential usefulness of new prognostic and predictive indicators in node-negative breast cancer patients/ Gasparini G., Pozza F., Harris A.L.// *J Natl Cancer Inst.* - 1993. -85(15). – P 1206—19.
48. Jernstrom H. BRCA1-positive patients are small for gestational age compared with their unaffected relatives/ Jernstrom H., Johannsson O., Borg A., Olsson H. // *Eur. J. Cancer.* - 1998. -Vol. 34.- P. 368-371.
49. Rebbeck T.R. Bilateral Prophylactic Mastectomy Reduces Breast Cancer Risk in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: The PROSE Study Group/ Rebbeck T.R., Friebel T., Lynch H.T.// *J Clin Oncol.* – 2004. - 22,6. – P 1055-1062.
50. Tryggvadottir L. BRCA2 mutation carriers, reproductive factors and breastcancer risk / Tryggvadottir L., Olafsdottir E., Gudlaugsdottir S. et al.// *Breast Cancer Res.* – 2003. – 5. – P 121—8.
51. King M. Breastand ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2 / King M., Marks J., Mandell J.// *Science.* – 2003. – 302. – P 643—6.
52. Jernstrom H. Breast-feeding and the risk of breastcancer in BRCA carriers / Jernstrom H., Lynh H., Ghadirian P. et al.// *J Natl Cancer Inst.* – 2004. – 96. - P1094—8.

53. Culliance C. Effect of pregnancy as a risk factor for breast cancer in BRCA1/BRCA2 mutation carriers / Culliance C., Lubinski J., Neuhausen S. et al. // *Int J Cancer*. – 2005. – 117. – P 988—91.
54. McLaughlin J. Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study / McLaughlin J., Risch H., Lubinski et al. // *Lanc Oncol*. – 2007. – 8. – P 26—34.
55. Ishida T. Clinicopathologic characteristics and prognosis of breast cancer patients associated with pregnancy and lactation: analysis of case-control study in Japan / Ishida T., Yokoe T., Kasumi F. et al. // *Jpn J Cancer Res*. – 1992. – 83. – P 1143—9.
56. Поспехова Н. И. Двусторонний рак молочной железы в Российской популяции: молекулярно-генетические, семейные и клинические характеристики / Поспехова Н. И., Логинова В. П., Шубин В. П. и др. // *Молекулярная медицина*. – 2010. - (3). – С. 38—42.
57. Brener R. J. Stereotactic coreneedle breast biopsy: a multi-institutional prospective trial/ Brener R. J., Bessett L. W., Fajardo L.L. et al. // *Radiology*. – 2001.- 218. - P 866—72.
58. Johannsson O. Pregnancy – associated breastcancer in BRCA1 and BRCA2 germline mutation carries/ Johannsson O., Borg A., Olsson H. // *Lancet*.- 1998. – 352. - P 1359—60.
59. Johannsson O. Survival of BRCA1breast and ovarian cancer in patients: a population-based study from southern Sweden/ Johannsson O., Ranstam J., Borg A. et al. // *J. Clin. Oncol*. – 1998. - 16(1). - P 397—404.
60. Lacbani S. A detailed analysis of morphological features associated with breast cancer in patients harboring mutations in BRCA1 and BRCA2 predisposition genes/ Lacbani S., Sloane J., Gusterson B. et al. // *J Natl Cancer Inst*. - 1999. - Vol. 90.- P. 1138-45.
61. Haffty B.G., Harrold E., Khan A.J., et al. Outcome of conservatively managed early-onset breast cancer by BRCA1/2 status/ Haffty B.G., Harrold E., Khan A.J., et al. // *Lancet*. – 2002. - 359 (9316). – P 1471-1477.
62. Переводчикова Н. И. Практическое руководство по лекарственной терапии рака молочной железы / Н. И. Переводчикова, М. Б. Стенина – М.: Практика, 2014. – 84 с.
63. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / под ред. Н. И. Переводчиковой, В. А. Горбуновой. – 4-е изд., расширенное и дополненное. – М.: Практическая медицина, 2017. – 688 с.
64. Онкология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. В. И. Чиссова, М. И. Давыдова. – М.: ГЭОТАР – Медия, 2017. – 624 с.
65. Гарин А. М. Справочник по лекарственной терапии солидных опухолей / А. М. Гарин, И. С. Базин. – М.: ИНФОТЕХ; ЛЕКСПУС, 2015. – 529 с.

66. Противоопухолевая химиотерапия: руководство / под ред. Роланда т. Скила; пер. с англ. В. С. Покровского; под ред. С. В. Орлова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 1032 с.
67. Э. Чу, В. Де Вита – младший Химиотерапия злокачественных новообразований / Э. Чу, В. Де Вита – младший. пер. с англ. Д. П. Прищепа. – М.: Практика, 2008. – 448 с.
68. Корман Д. Б. Эндокринная терапия злокачественных опухолей / Д. Б. Корман. – М.: Практическая медицина, 2010. – 338 с.
69. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. v 2.2013. Точка доступа: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf).
70. Дж. Бевилаквуа Наследственный рак молочной железы [Электронный ресурс] / Дж. Бевилаквуа. – Режим доступа - <http://nature.web.ru:8002/db/msg.html?mid=1178138&s>.
71. Kotsopoulos J, Huzarski T, Gronwald J, et al. Bilateral oophorectomy and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers / Kotsopoulos J, Huzarski T, Gronwald J, et al.// JNCI. J Natl Cancer Inst. - 2017. - 109 (1). – 1093 - 177.
72. Position Paper / Quality control in prophylactic mastectomy for women at risk of breast cancer // European J. Cancer. 2002. P. 23-26.
73. Ходорович О. С. Наследственная форма рака молочной железы. Методы профилактики / О. С. Ходорович // Вестник РНЦРР МЗ РФ. – 2012. - № 12. – 1-14.
74. Kauff N. D. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2 associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study/ Kauff N. D., Domchek S. M., Friebel T. M. et al.// J Clin Oncol. – 2008. - 26(8). – P 1331–7.
75. Rebbeck T. R. Modification of BRCA1- and BRCA2 associated breast cancer risk by AIB1 genotype and reproductive history/ Rebbeck T. R., Wang Y., Kantoff P. W. et al.// Cancer Res.- 2001.-61(14).- P 5420–4.
76. Metcalfe K. Predictors of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers/ Metcalfe K., Gershman S., Lynch H. T. et al.// Br J Cancer.- 2011.-104(9).- P 1384–92.
77. Hartmann L. C. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer/ Hartmann L. C., Schaid D. J., Woods J. E. et al.// N Engl J Med.- 1999.- 340(2).- P 77–84.
78. Harvey J. A. Quantitative assessment of mammography breast cancer risk / Harvey J. A. and Bovbjerg V. E. // Radiology. - 2004.-Vol. 230. - P. 29-41.
79. Коростышевская А. М. Возможности магнитно-резонансной томографии в наблюдении за носителями BRCA мутаций и диагностике рака молочной

- железы / А. М. Коростышевская, С. П. Коваленко, Л. Ф. Гуляева // Сибирский онкологический журнал. – 2011. - № 3 (45). – С. 56-63.
80. Харченко В. П. Новое в маммологии по результатам Европейского конгресса радиологов в 2007 г. / В. П. Харченко, Н. И. Рожкова, Г. В. Решетцова, С. П. Прокопенко // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2007. - № 4. – С 41-44.
  81. Dent R., Warner E. Screening for hereditary breast cancer/ Dent R., Warner E.// Semin Oncol. -2007. – 34. - P 392-400.
  82. Cazzaniga M.Prevention of ER-negative breast cancer: where do we stand? / Cazzaniga M., Bonanni B. // Eur. J. Cancer Prev.- 2012. - том. 21 (2). - С. 171.
  83. Abdel-Rabman W.M. The genetics of HNPCC: application to diagnosis and screening / Abdel-Rabman W.M., Mecklin J.P., Peltomäki P. // Crit. Rev. Oncol. Hematol. – 2006. – Vol.58. – P.208 - 20.
  84. Карпухин А.В. Наследственная предрасположенность к раку молочной железы / А.В.Карпухин, А.Н. Логинова, Е.Н.Хомич, Н.И. Поспехова // Мед генет. – 2002. – 1(6). – С. 254–61.
  85. Auranen A. BRCA2 Arg372 His polymorphism and epithelial ovarian cancer risk / Auranen A., Spurdle A.B., Chen X. // Int J Cancer. – 2003. – 103. – P. 427–30.
  86. Baudi F. Evidence of founder mutation of BRCA1 in a highly homogeneous population from southern Italy with breast/ovarian cancer / Baudi F., Quaresima B., Grandinetti C. // Hum Mutat. – 2001. – 18. – P. 163–4.
  87. Farmer H. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy / Farmer H., McCabe N., Lord C.J. et al. // Nature. – 2005. – 434. – P. 917–21.
  88. TNM: классификация злокачественных опухолей / под ред. Л. Х. Собина и др.; пер. с англ. и научн. ред. А. И. Щеголев, Е. А. Дубова, К. А. Павлов. – М.:Логосфера, 2011. – 304 с.
  89. Агаджаян А. В. Особенности BRCA – ассоциированной патологии молочной железы и яичников [Электронный ресурс] / А. В. Агаджаян, И. М. Фролов. – Режим доступа: [http://vestnik-mcrr.ru/vestnik/v15/papers/aghajanyan\\_v\\_15.htm](http://vestnik-mcrr.ru/vestnik/v15/papers/aghajanyan_v_15.htm)
  90. Филюшкина И. Ю. Синхронный рак молочных желез: Клиника, диагностика, лечение, прогноз / И. Ю. Филюшкина, В. М. Иванов, Ю. В. Буйденко // Ежеквартальный научно-практический журнал. Опухоли женской репродуктивной системы. – 2007. - № 4. – С. 14-16.
  91. Коваленко С. П. Мутации, связанные с предрасположенностью к раку молочной железы. Как их обнаружить? И для чего? / С. П. Коваленко // Журнал «Ассоциации онкологических организаций Сибири». – 2008. – № 2. – С 1-13.

92. Высоцкая И. В. Адьювантная терапия раннего рака молочной железы / И. В. Высоцкая // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2012.- № 1. С 37-41.
93. Божок А. А. Факторы прогноза при раке молочной железы [Электронный ресурс] / А. А. Божок, В. Ф. Семиглазов, В. В. Семиглазов и др. – Режим доступа: <http://cyto.ru/index.php/shkola-tsitologa/33-publikatsii/406-factory-prognoza-pri-rake-molochnoj-zhelezy>
94. Шаповал Е. В. Роль химиотерапии в лечении раннего рака молочной железы [Электронный ресурс] / Е. В. Шаповал. – Режим доступа: <http://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=4406>
95. Шевченко В. Е. Картирование протеома лизата линии опухолевых клеток MCF – 7 для идентификации потенциальных маркеров рака молочной железы / В. Е. Шевченко, М. А. Таипов и др. // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2012. - № 2. – С 4-10.
96. Бжадуг О. Б. Циркулирующие опухолевые клетки в крови больных местнораспространенным и диссеминированным раком молочной железы / О. Б. Бжадуг, Л. Ю. Гривцова, Н. Н. Тупицын, С. А. Тюляндин // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2007. - № 3. – С 19-21.
97. Сытенкова К. В. Клинические особенности различных генотипических вариантов при наследственном и спорадическом раке молочной железы: автореф. дис. кан. мед. наук: 14.00.12 / Сытенкова Кристина Вячеславовна. – М., 2013. – 26 с.
98. Поддубная И. В. Неoadьювантная химиотерапия HER2-положительного рака молочной железы. – М.: ММА «МедиаМедика», 2016.- 92 с.
99. Поддубная И. В. Онкология: Справочник практического врача / Под ред. чл.-корр. И. В. Поддубной. – М.: МЕДпресс-информ, 2009, - 768 с.
100. Волченко Н. Н. Иммуноцитохимическое исследование при раке молочной железы / Н. Н. Волченко, М. В. Савостикова // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2006. - № 4. – С 18-21.
101. Семиглазов В.Ф. Карцинома in situ молочной железы — морфологические и клинические проблемы/ В. Ф. Семиглазов // Практическая онкология. - 2002. - №3. – С 8.
102. Wang Q., Zhang H., Fishel R., Greene M.I. BRCA1 and cell signaling // Oncogene. 2000. Vol. 19. P. 6152-6158.
103. Stoppa-Lyonnet D., Hall J., Janin N. et al. Low-penetrance genes: heterozygote ATM mutation carriers and breast cancer risk // BCLC Familial Cancer. 2003. Vol. 2. P. 185-6.
104. Venkitaraman A. Breast cancer genes and DNA repair // Science. 1999. Vol. 286. P. 1100-02

105. Verhood L.C., Brekelmans C.T., Seynaeve C. et al. Survival in Hereditary Breast Cancer Associated With Germline Mutations of BRCA2 // *J Clin Oncol*. 1999. Vol. 17. P. 3396-3402.
106. Malkin D., Li F.P., Strong L.C. et al. Germline p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms // *Science*. 1990. Vol. 250. P. 1235-1238.
107. Hung R.J. et al. GST, NAT, SULT1A1, CYP1B1 genetic polymorphisms, interactions with environmental exposures and bladder cancer in high-risk population // *Int. J Cancer*. 2004. Vol. 110. P. 598-604
108. Holweg C. T., Baan C. C., Niesters H. G., Vantrimpont P. J., Mulder P. G., Maat, A. P., Weimar, W., and Balk, A. H. TGF-beta1 gene polymorphisms in patients with end-stage heart failure // *J. Heart Lung Transplant*. 2001. Vol. 20. P. 979-984.
109. Ford D., Easton D., Stratton M. et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families / *Am. J. Hum. Genet*. 1998. Vol. 62, P. 676-689.
110. Dufault M. R., Betz B., Wappenschmidt B. et al. Limited relevance of the CHEK2 gene in hereditary breast cancer / *Int. J. Cancer*. 2004. Vol. 10. P.320-325.
111. Anglian Breast Cancer Study Group Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series of breast cancer cases // *Br. J. Cancer*, 83. 2000, P.10301-10308.
112. Antoniou A. C., Pharoah P. D., McMullan G., Day, N. E., Ponder B. A., and Easton D. Evidence for further breast cancer susceptibility genes in addition to BRCA1 and BRCA2 in a population-based study // *Genet. Epidemiol*. 2001. Vol. 21. P.1-18.
113. Автомонов Д. Е. Клинико-морфологические характеристики и прогноз BRCA – ассоциированного рака молочной железы у женщин репродуктивного возраста / Д. Е. Автомонов, А. А. Пароконная, Л. Н. Любченко, М. И. Нечушкин, Н. И. Поспехова // *Опухоли женской репродуктивной системы*. – 2012. - № 1. – С 20-23.
114. Graeser M.K., Engel C. et al. Risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutants. *J Clin Oncol* 2009;27(35):25–30.
115. Хайленко В. А. Ранняя диагностика рака молочной железы [Электронный ресурс] / В. А. Хайленко. – Режим доступа. – [info@oncology.ru](mailto:info@oncology.ru)
116. Смирнова Т. Ю. Рак молочной железы и яичников. Роль наследственных факторов / Т. Ю. Смирнова, Л. Н. Любченко, Н. И. Поспехова и др. // *Опухоли женской репродуктивной системы*. – 2007. - № 4. – С 90-95.
117. Штанько А. И. Органосохраняющая хирургия рака молочной железы / А. И. Штанько, Е. Ф. Караяни, Н. Ф. Тимофеев, В. И. Кульминский, С. М. Токарев, А. А. Иванов, И. М. Малыгин // *Злокачественные опухоли*. – 2014. - № 3. – С 103-109.

118. Смирнова О. В. Эволюция представлений о тройном негативном раке молочной железы: от биологии опухоли к современному лекарственному лечению / О. В. Смирнова, В. Е. Борисов, Г. П. Генс // Злокачественные опухоли. – 2017. - № 1. – С 5-17.
119. Захарова Н. А. Скрининг рака молочной железы: проблемы и решения / Н. А. Захарова, В. Ф. Семиглазов, S. W. Duffy // М.: «ГЕОТАР – Медиа», 2011. – 176 с.
120. Anderson W. F. Divergent estrogen receptor-positive and – negative breast cancer trends and etiologic heterogeneity in Denmark / W. F. Anderson, Rosenberg P. S., Petito L., et al. // *int. J Cancer* 133: 2201-2206, 2013.
121. Uriburu J. L. Local recurrence of breast cancer after skin-sparing mastectomy following core needle biopsy: case report and review of the literature / J. L. Uriburu, Vuoto H. D., Cogorno L. et al. // *Breast J.*, 2015; 12(3): 194-198.
122. Adams S., Diamond J R., Hamilton E. P. et al. Phase 1b trial of atezolizumab in combination with nab-paclitaxel in patients with metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC) [ASCO 2016 abstract 1009]. *J C in Oncol.* 2016; 34 (suppl.).
123. Белов Д. М. Хирургический этап в комплексном лечении пациенток с церебральными метастазами рака молочной железы / Д. М. Белов, В. Б. Карахан, А. Х. Бекяшев, В. А. Алешин // Злокачественные опухоли. – 2014. - № 3. – С 103-109.
124. Muenst S., Schaerli A. R., Gao F. et al. Expression of programmed death ligand 1 (PD-L1) is associated with poor prognosis in human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2014; 146: 15-24.
125. Dirix L. Y., Takacs I., Nikolinakos P. et al. A Phase I Trial to Investigate the Tolerability, Safety, Pharmacokinetics, Biological and Clinical Activity of Avelumab (MSBOOI 0718C) in Japanese Subjects With Metastatic or Locally Advanced Solid Tumors, With Expansion Part in Asian Subjects With Gastric Cancer (Jave in Solid Tumor JPN). 2015. SABCS Abstract S 1-04.
126. Tutt A., Ellis P., Kilburn L. et al. The TNT trial: A randomized phase III trial of carboplatin (C) compared with docetaxel (D) for patients with metastatic or recurrent locally advanced triple negative or BTCA1/2 breast cancer (CRUK/07/012) 2014, San Antonio, TX: 2014 San Antonio Breast Cancer Symposium.
127. Byrski T., Huzarski T., Dent R. et al. Response to neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients/ *Breast Cancer Res Treat.* 2014; 147(2)5: 401—5.
128. Paluch-Shimon S., Friedman E, Berger R. et al. Does pathologic complete response predict for outcome in BRCA mutation carriers with triple-negative breast cancer? [ASCO 2014 abstract 10023]. *J Clin Oncol.* 2014; 32:5s (suppl).

129. Von Minckwitz G., Schneeweiss A., Loibl S. et al. Neoajuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomized phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 747-756.
130. Sikov W. M., Berry D.A., Perou C. M. et al. Impact of the Addition of Carboplatin and/or Bevacizumab to Neoadjuvant Once-per-Week Paclitaxel Followed by Dose-Dense Doxorubicin and Cyclophosphamide on Pathologic Complete Response Rates in Stage II to III Triple-Negative Breast Cancer: CALGB40603 (Alliance). *J Clin Oncol.* 2015; 33:13-21.
131. Pavlidis N. Cancer and pregnancy: what should we know about the management with systemic treatment of pregnant women with cancer ? // *Eur J Cancer.* – 2011. – Vol. 47 Suppl 3:S348-52.
132. Воротников И.К. Листовидные опухоли и саркомы молочных желез: клиника, диагностика, лечение / И.К Воротников., В.Н Богатырев., Г.П. Корженков // *Маммология- №1- 2006.* С. 20-23.
133. Pharoah P.D., Tyrer J., Dunning A.M. et al. Association between common variation in 120 candidate genes and breast cancer risk // *PLoS Genet.* – 2007. – 3. – P. 42.
134. Григорук О.Г. Цитологическая диагностика листовидных опухолей и сарком молочной железы / О. Г. Григорук, В. Н., Богатырев, А.Ф. Лазарев, В.К. Соколова, Т.С. Фролова, Л.М. Базулина // *Маммология- №1- 2005.* С 30-32.
135. Soussi T., Beroud C. Assessing TP53 status in human tumours to evaluate clinical outcome // *National Reviews Cancer.* – 2001. – 1. – P. 233–40.
136. Балан В.Е. Заместительная гормональная терапия рака молочной железы: хронология научных доказательств и причины необоснованного устойчивого страха (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) / Балан В.Е., Андреева Е.Н., Ильина Л.М. // *ПРОБЛЕМЫ РЕПРОДУКЦИИ.* – 2013. - № 4. – С 103-111.
137. Tit Albreht, Josep Borrás, Fiona Conroy, Miriam Dalmas et al. *European Guide for Quality National Cancer Control Programmes*, 2014, 89 p, <http://www.eqaac.eu/images/WP>.
138. Гарькавцева Р.Ф. Наследственный рак: идентификация, генетическая гетерогенность, медико-генетическое консультирование / Р.Ф. Гарькавцева, Т.П.Казубская, Л.Н. Любченко // *Вестн. РАМН.* – 2001. – 9. – С. 27–32.
139. Карпухин А.В. Наследственная предрасположенность к раку молочной железы / А.В. Карпухин, А.Н. Логинова, Е.Н. Хомич, Н.И. Поспехова // *Мед генет.* – 2002. – 1(6). – С. 254–61.
140. Перельмутер В.М. Генетические и клинико-патологические особенности рака молочной железы у больных с сохраненной менструальной функцией и в

- менопаузе / В.М. Перельмутер, М.В. Завьялова, С.В. Вторушин // Успехи геронтологии. – 2000. – Т. 21, № 4. – С. 643-53.
141. Gronwald J., Tung N., Foulkes W.D. et al. Tamoxifen and contralateral breast cancer in BCRA1 and BCRA2 carriers: an update // *Int J Cancer*. – 2006. – 118. – P. 2281–4.
142. Kotar K., Brunet J.S., Møller P. et al. Ratio of female to male offspring of women tested for BRCA1 and BRCA2 mutations // *J Med Genet*. – 2004. – 41. – P. 103.
143. Тарасов В.А. Популяционно-генетический анализ связи полиморфизмов генов BRCA1 и P53 с развитием спорадического рака молочной железы / В. А. Тарасов, М. М. Асланян, Е. С. Цырендоржиева // *Генетика*. – 2005. – Т. 41, № 8. – С. 1115–24.
144. Wenham R.M., Schildkraut J.M., McLean K. et al. Polymorphisms in BRCA1 and BRCA2 and risk of epithelial ovarian cancer // *Clin Cancer Res*. – 2003. – 9. – P. 4396–403.
145. Auranen A., Spurdle A.B., Chen X. BRCA2 Arg372 His polymorphism and epithelial ovarian cancer risk // *Int J Cancer*. – 2003. – 103. – P. 427–30.
146. Cavallone L., Arcand S.L., Maugard C. Haplotype analysis of TP53 polymorphism, Arg72Pro and Ins16, in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers of French Canadian descent // *BMC Cancer*. – 2008. – 10. – P. 96.
147. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease // *Lancet*. – 2001. – 358. – P. 1389–99.
148. Einbeigi Z., Bergman A., Kindblom L.G. et al. A founder mutation of the BRCA1 gene in Western Sweden associated with a high incidence of breast and ovarian cancer // *Eur J Cancer*. – 2001. – 37. – P. 1904–9.
149. Frank T.S., Deffenbaugh A.M., Reid J.E. et al. Clinical characteristics of individuals with germline mutations in BRCA1 and BRCA2: analysis of 10 000 individuals // *J Clin Oncol*. – 2003. – 20. – P. 1480–90.
150. Malone K.E., Daling J.R., Doody D.R. et al. Prevalence and predictors of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based study of breast cancer in white and black American women ages 35 to 64 year // *Cancer Research*. – 2006. – 66. – P. 8297–308.
151. Osorio A., Martínez-Delgado B., Pollán M. et al. A haplotype containing the p53 polymorphisms Ins16bp and Arg72Pro modifies cancer risk in BRCA2 mutation carriers // *Hum Mutat*. – 2006. – 27. – P. 242–8.
152. Soukupova J., Dunder P., Kleibl Z. et al. Contribution of mutations in ATM to breast cancer development in Czech population // *Oncol Rep*. – 2008. – 19. – P. 1505–10.

153. Weischer M., Bojesen S.E., Tybjaerg-Hansen A. et al. Increased risk of breast cancer associated with CHEK2\*1100delC // *J Clin Oncol.* – 2008. – 26. – P. 3092–4.
154. Zhoucun A., Zhang S., Yang Y. et al. The common variant N372H in BRCA2 gene may be associated with idiopathic male infertility with azoospermia or severe oligozoospermia // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2006. – 124. – P. 61–4.
155. Turnbull C., Ahmed S., Morrison J. et al. Genome-wide association study identifies five new breast cancer susceptibility loci // *Nat Genet.* – 2010. – 42. – P. 504–7.