УДК: 618.19–006.6:575.113

АНАЛИЗ RER+ ФЕНОТИПА В БИЛАТЕРАЛЬНЫХ И МОНОЛАТЕРАЛЬНЫХ КАРЦИНОМАХ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.Ш. Кулигина[1], А.П. Соколенко[1], М.Ю. Григорьев[1], Е.Н. Суспицын[1], К.Г. Буслов[1], О.А. Зайцева[1], О.С. Яцук[1], Ю.Р. Лазарева[1], Е.Б. Шахнович[2], А.В. Того[1], Е.Н. Имянитов[1]

НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, г. Санкт-Петербург[1]
Городская клиническая больница № 11, г. Москва[2]

RER+ (replication error) фенотип, называемый также микросателлитной нестабильностью (MSI), отражает дефект репарации неспаренных оснований ДНК и характерен для некоторых опухолей толстой кишки. В других разновидностях новообразований данный тип молекулярно-генетических повреждений практически не встречается. В наших предшествующих работах, посвященных изучению аллельных имбалансов, мы обнаружили несколько опухолей с признаками фенотипа RER+ у пациенток с билатеральной формой рака молочной железы (БРМЖ). Настоящее исследование было направлено на дальнейший анализ этого неожиданного феномена. Использование стандартной панели микросателлитных маркеров позволило обнаружить RER+ статус в 6 из 60 (10 %) контралатеральных опухолей, полученных от больных с метахронным БРМЖ; существенно, что подобный фенотип не был выявлен ни в одной из 50 первых опухолей, доступных для исследования. Анализ 11 пар синхронных БРМЖ установил микросателлитную нестабильность в 1 из 22 карцином. В контрольной группе, состоящей из 52 монолатеральных РМЖ, феномена RER+ не наблюдалось. Представленные данные заставляют предположить, что развитие определённой части контралатеральных метахронных опухолей молочной железы сопряжено с побочными эффектами лечения первого новообразования.

Ключевые слова: RER+ фенотип, микросателлитная нестабильность, рак молочной железы, билатеральный рак молочной железы.

RER+ PHENOTYPE ANALYSIS IN BILATERAL AND UNILATERAL BREAST CARCINOMAS

E.Sh. Kuligina[1], A.P. Sokolenko[1], M.Yu Grogoriev[1], E.N. Suspitsin[1], K.G. Buslov[1], O.A. Zaitseva[1], O.S. Yatsuk[1], YuR. Lazareva[1], E.V. Shakhnovich[2], A.V. Togo[1], E.N. Imyanitov[1]

N.N. Petrov Institute of Oncology, St.-Petersburg[1]
Clinical Hospital №11, Moscow[2]

RER+ (replication error) phenotype, also known as microsatellite instability (MSI), is caused by defects in DNA mismatch repair and is characteristic for a subset of colorectal carcinomas. RER+ does not occur in most of other human tumors. Our previous investigations, which were devoted to the studies of allelic imbalances, have revealed tumors with the features of RER+ phenotype in bilateral breast cancer (biBC) patients. This study was aimed to analyze this unexpected phenomena in detail. Standard panel of markers has revealed RER+ status in 6 out of 60 contralateral metachronous cancers obtained from biBC pairs; however, this abnormality did not occur in any of 50 first tumors from the metachronous cases. Analysis of 11 synchronous biBC (22 tumors) has identified only 1 carcinoma with MSI. None of 52 control unilateral BC samples carried RER+ phenotype. Preferable occurrence of RER+ status in second metachronous carcinomas from biBC patients allows to suggest that the development of some contralateral breast neoplasms is triggered by the therapy for the first malignancy.

Key words: REP+ phenotype, microsatelite instability, breast cancer, bilateral breast cancer.

Феномен RER+ (replication error) фенотипа, называемый также микросателлитной нестабильностью (MSI), был впервые описан в 1993 г. при изучении карцином толстой кишки [6]. Микросателлитная нестабильность возникает вследствие дефектов системы репарации неспаренных оснований (mismatch repair, MMR) и проявляется как накопление аллелей с изменённой длиной коротких повторов ДНК. RER+ фенотип является отличительной чертой опухолей, ассоциированных с синдромом наследственного неполипозного рака толстой кишки (hereditary non-polyposis colorectal cancer, HNPCC), и возникает в результате наследственных мутаций в генах *MLH1, MSH2, MSH6* или *PMS2*. Кроме того, микросателлитная нестабильность встречается в некоторых спорадических опухолях, особенно при новообразованиях толстой кишки и эндометрия. В последнем случае инактивация генов MMR, как правило, вызвана гиперметилированием промоторной области [20].

В настоящее время общепринятым способом анализа RER+ фенотипа в опухолях является тестирование при помощи стандартного набора микросателлитных маркеров, одобренного экспертами Национального Института Рака США (National Cancer Institute, NCI). Рекомендуемая панель включает два квазимономорфных мононуклеотидных микросателлита (*BAT25* и *BAT26*) и три динуклеотидных маркера (*D5S346, D2S123,* и *D17S250*). Карциномы, демонстрирующие укорочение длины повторов по двум и более маркерам основной панели или имеющие более 30 % нестабильных локусов при использовании большего числа маркеров, принято относить к случаям микросателлитной нестабильности высокого уровня (MSI-H), эквивалентной RER+ фенотипу. В случае изменения длины только одного локуса из пяти в основной панели или менее 30 % других маркеров было предложено использовать термин «низкий уровень микросателлитной нестабильности» (MSI-L) [6].

Некоторые аспекты рекомендаций NCI до сих пор являются предметом дискуссий. В частности, многие исследователи настаивают, что лишь накопление повреждений в мононуклеотидных локу-сах является достоверным и достаточным признаком истинной микросателлитной нестабильности, в то время как использование динуклеотидных маркеров только запутывает её определение [21]. Существует мнение, что рекомендованная панель маркеров пригодна только для анализа опухолей, относящихся к спектру HNPCC. В то же время для других типов новообразований (например, для рака молочной железы или рака легкого) характерен совершенно иной паттерн альтераций микросателлитов, что требует привлечения других локусов для анализа [6, 20]. Помимо этого, представляется сомнительным разграничение карцином с низким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-L) и стабильных опухолей (MSS). На данный момент большинство исследователей номинально классифицируют опухоли с укорочением длины единственного маркера как MSI-L [11]. Очевидно, что вероятность обнаружить поврежденный локус повышается с увеличением количества используемых маркеров, следовательно, доля опухолей с MSI-L статусом весьма зависит от дизайна исследования.

Наша предыдущая работа была посвящена анализу аллельных имбалансов в билатеральных карциномах молочной железы (БРМЖ) [14]. Мы обнаружили несколько карцином с паттерном микросателлитной нестабильности, характерным для опухолей толстой кишки, что является чрезвычайно редким для РМЖ [2, 4, 12, 23, 25, 27]. В настоящей работе представлены результаты специального исследования, посвящённого этому феномену. В отличие от предыдущего сообщения [14], главной целью данной работы являлся именно анализ микросателлитной нестабильности, поэтому вместо маркеров, предназначенных для выявления потерь гетерозиготности, мы использовали MSI-специфические локусы. В качестве контроля была проанализирована группа образцов монолатерального рака молочной железы (РМЖ). Мы подтвердили, что RER+ фенотип (MSI-H) встречается только в билатеральных, но не в монолатеральных карциномах молочной железы. Среди БРМЖ микросателлитная нестабильность наблюдалась преимущественно во вторых метахронных опухолях, что позволяет предположить негативное мутагенное влияние лечения, предпринимавшегося по поводу первой неоплазмы.

Материал и методы

Билатеральные и монолатеральные карциномы молочной железы

В качестве источника ДНК для группы БРМЖ были использованы архивные патоморфологические срезы опухолей, полученные от 71 пациентки. Коллекция первых опухолей соответствовала 1962–1993 гг., средний возраст женщин на момент заболевания составил 50,2 года (возрастной интервал – 27–85 лет). Коллекция контралатеральных опухолей соответствовала 1985–1996 гг., средний возраст на момент возникновения второй опухоли составил 57,5 года (возрастной интервал – 37–87 лет), 11 пар БРМЖ были синхронными (временной интервал между возникновением опухолей не более 1 года), 60 случаев относились к метахронным опухолям. ДНК из обеих неоплазм была доступна для всех синхронных и 50 метахронных БРМЖ; для 10 метахронных БРМЖ в архиве имелась только вторая опухоль. Контрольная группа была представлена 52 случаями РМЖ, диагностированными за период с 1995 по 1999 г., средний возраст пациенток составил 56,0 лет (возрастной интервал –

32–73 года). Выделение ДНК выполнялось по методике, опубликованной в работе [14].

Анализ микросателлитной нестабильности

Одному из маркеров основной панели, рекомендованной NCI [6], *D2S123,* соответствовал довольно протяженный фрагмент ДНК, это делало его непригодным для анализа архивного материала. Данный маркер был заменен на *BAT40*, который относится к альтернативным локусам списка NCI [6]. Таким образом, тестирование производилось при помощи 3 мононуклеотидных (*BAT25, BAT26* и *BAT40*) и 2 динуклеотидных (*D5S346* и *D17S250*) маркеров. В случае обнаружения нестабильности или неудачной амплификации по одному из указанных локусов использовались 5 дополнительных динуклеотидных маркеров (*D1S225, D11S4167, D22S272, D22S1166, D3S3527)* (рис. 1).

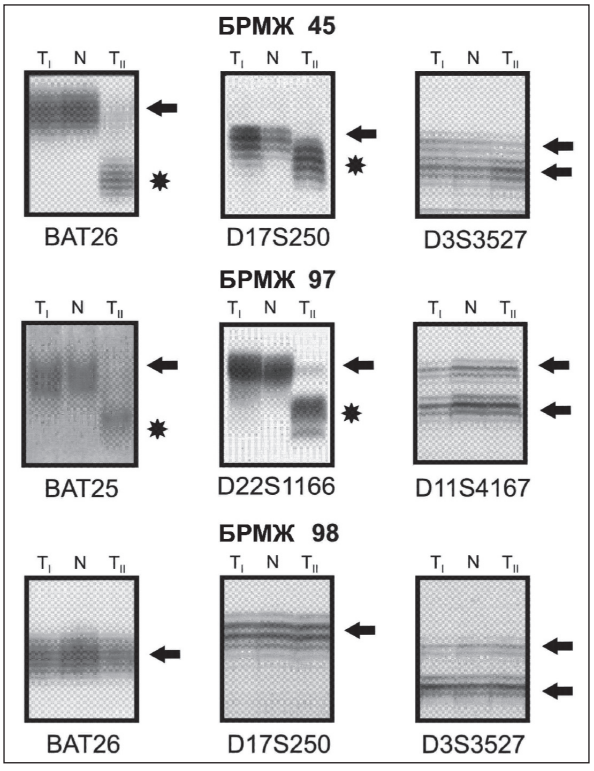

Рис. 1. Микросателлитная нестабильность в билатеральных опухолях молочной железы. Интактные и укороченные аллели помечены стрелками и звездочками, соответственно

Результаты и обсуждение

В 14 (11%) из 132 опухолей от пациенток с БРМЖ и в 2 (4%) из 52 монолатеральных карцином обнаружены признаки микросателлитной нестабильности (табл. 1). Семь карцином с микросателлитной нестабильностью от больных БРМЖ были классифицированы как RER+ (MSI-H), тогда как 7 остальным новообразованиям был присвоен MSI-L статус. В группе монолатерального РМЖ оба случая с нестабильностью имели фенотип MSI-L.

RER+ фенотип обнаруживался исключительно во вторых метахронных БРМЖ (табл. 2). Действительно, MSI-H статус был зарегистрирован в 6/60 (10 %) контралатеральных неоплазмах, в 0/50 (0 %) первых опухолей (p=0,021) и только в 1/22 (5 %) синхронных БРМЖ (p=0,434). Более того, укорочение мононуклеотидных маркеров наблюдалось лишь в 4 вторых опухолях, полученных от метахронных БРМЖ пар, и не встречалось ни в каких других группах неоплазм.

Клинические характеристики БРМЖ с MSI-H не имели каких-либо выраженных особенностей (табл. 3). Два БРМЖ (пациентки 76 и 77) характеризовались ранним началом возникновения обеих опухолей. Отягощенный семейный анамнез был выявлен у 4 из 7 пациенток, при этом ни один из этих случаев не имел признаков синдрома HNPCC.

Билатеральный рак молочной железы составляет примерно 5 % от общего числа случаев РМЖ. Некоторые БРМЖ связаны с носительством наследственных мутаций в генах *BRCA1, BRCA2, CHEK2* или *NBS1*. Однако этиология большинства билатеральных карцином остается неизвестной [1, 7]. Эпидемиологические данные не позволяют считать, что причиной БРМЖ является избыточное действие таких известных факторов риска, как ранний возраст начала менструаций, поздняя менопауза, отсутствие потомства и т.д. [13].

В настоящей работе нами показано, что каждая десятая контралатеральная метахронная карцинома соответствует критериям фенотипа RER+. Это наблюдение весьма удивительно, так как микросателлитная нестабильность «колоректального» типа чрезвычайно редко встречается при раке молочной железы. Наиболее вероятно, что повышенная встречаемость MSI-H в контралатеральных опухолях у больных с метахронным БРМЖ

Таблица 1

Микросателлитная нестабильность в билатеральных и монолатеральных карциномах молочной железы

Опухоль	BAT26	BAT25	BAT40	D5S346	D17S250	D1S225	D11S4167	D22S272	D22S1166	D3S3527	Статус MSI
Билатеральные карциномы молочной железы											
24-I	N	N	N	N	SHIFT	N	N	N	N	N	MSI-L
27-II	N	N	N	N	SHIFT	N	N	N	N	N	MSI-L
31-II	N	N	N	N	SHIFT	SHIFT	N	N	N	N	MSI-L
39-II	SHIFT	N	nd	SHIFT	nd	nd	nd	nd	N	nd	MSI-H
45-II	SHIFT	SHIFT	N	SHIFT	SHIFT	SHIFT	N	SHIFT	N	N	MSI-H
69-II	N	N	N	SHIFT	N	SHIFT	N	N	N	SHIFT	MSI-H
76-II	na	na	SHIFT	N	N	na	na	N	SHIFT	N	MSI-H
77-I	N	na	N	N	N	N	SHIFT	SHIFT	N	SHIFT	MSI-H
81-II	N	N	N	N	SHIFT	N	N	N	N	N	MSI-L
82-II	N	N	na	SHIFT	N	N	N	SHIFT	SHIFT	N	MSI-H
88-II	N	N	N	N	SHIFT	N	N	N	N	N	MSI-L
92-I	N	N	na	N	N	SHIFT	N	N	N	N	MSI-L
97-I	N	N	N	N	SHIFT	N	N	N	N	N	MSI-L
97-II	SHIFT	SHIFT	SHIFT	SHIFT	SHIFT	N	N	N	SHIFT	N	MSI-H
Монолатеральные карциномы молочной железы											
24	N	N	N	N	SHIFT	N	N	N	N	N	MSI-L
62	N	N	N	SHIFT	N	N	N	N	N	N	MSI-L

Примечания: N – нет укорочения маркера; SHIFT – укорочение маркера; nd – нет данных; na – неудачная амплификация; 77-I – первая опухоль из пары синхронного БРМЖ, диагностированная за 11 мес до возникновения контралатеральной неоплазмы. Все остальные случаи БРМЖ, представленные в таблице, относятся к категории метахронного БРМЖ.

Таблица 2

Частота нестабильности микросателлитных маркеров в билатеральных и монолатеральных карциномах молочной железы

Микросателлитные маркеры	Опухоли от пациенток с БРМЖ				Опухоли от пациенток с монолатеральным РМЖ
	Метахронные опухоли		Синхронные опухоли	Всего	
Мононуклеотидные маркеры	1-я опухоль	2-я опухоль			
BAT26	0/50 (0 %)	3/59 (5 %)	0/22 (0 %)	3/131 (2 %)	0/52 (0 %)
BAT25	0/50 (0 %)	2/59 (3 %)	0/21 (0 %)	2/130 (2 %)	0/52 (0 %)
BAT40	0/49 (0 %)	2/58 (3 %)	0/22 (0 %)	2/129 (2 %)	0/52 (0 %)
Динуклеотидные маркеры					
D5S346	0/50 (0 %)	5/60 (8 %)	0/22 (0 %)	5/132 (4 %)	1/52 (2 %)
D17S250	2/50 (4 %)	6/59 (10 %)	0/22 (0 %)	8/131 (6 %)	1/51 (2 %)
Статус MSI					
MSI-L	3/50 (6 %)	4/60 (7 %)	0/22 (0 %)	7/132 (5 %)	2/52 (4 %)
MSI-H (RER+ фенотип)	0/50 (0 %)	6/60 (10 %)	1/22 (5 %)	7/132 (5 %)	0/52 (0 %)

Таблица 3

Клинические характеристики пациенток с БРМЖ, у которых наблюдались опухоли с RER+ фенотипом

Пациентка	Первая опухоль					Вторая опухоль					Семейный анамнез
	Возраст (год операции)	TNM	Гистологический тип, степень злокачественности	Лечение	Статус MSI	Возраст (год операции)	TNM	Гистологический тип, степень злокачественности	Лечение	Статус MSI	
39	63 (1983)	$T_3N_1M_0$	ИПР, G1	Лучевая терапия	MSS	67 (1987)	$T_2N_3M_0$	ИПР, G2	Лучевая терапия	MSI-H	Нет
45	66 (1983)	$T_1N_0M_0$	Смешанный тип (ИПР + тубулярный рак), G1	Лучевая терапия, тамоксифен	MSS	69 (1986)	$T_1N_0M_0$	ИПР, G2	Лучевая терапия	MSI-H	Нет
69	70 (1984)	$T_2N_2M_0$	ИПР, G2	Лучевая терапия, тамоксифен	MSS	72 (1986)	$T_1N_1M_0$	ИПР, G1	Тамоксифен	MSI-H	Карцинома печени у отца, рак кожи у матери, РМЖ у сестры, рак желудка и рак гортани у двух братьев матери
76	30 (1975)	$T_2N_1M_0$	ИПР, G2	Химиотерапия (TF)	MSS	41 (1986)	$T_2N_0M_0$	ИПР, G2	Лучевая терапия, химиотерапия (TMF)	MSI-H	Рак яичника у матери (в 44 года), колоректальный рак у отца (в 65 лет)
77	37 (1986)	$T_3N_0M_0$	Метапластическая карцинома, G3	Лучевая терапия, химиотерапия (TMF)	MSI-H	38 (1987)	$T_1N_0M_0$	ИПР, G3	Лучевая терапия, химиотерапия (TMF), тамоксифен	MSS	РМЖ у тети по материнской линии
82	49 (1981)	Нет данных	Нет данных	Лучевая терапия, химиотерапия (TF)	ND	56 (1988)	$T_1N_1M_0$	ИПР, G1	Аминоглютетимид	MSI-H	Нет
97	65 (1986)	$T_3N_0M_0$	ИПР, G2	Лучевая терапия, тамоксифен	MSI-L	71 (1991)	$T_1N_0M_0$	ИПР, G2	-	MSI-H	Рак желудка у отца (в 54 года) и брата (в 47 лет)

Примечания: у пациентки 77 временной интервал между опухолями составил 11 мес, поэтому этот БРМЖ был номинально классифицирован как синхронный; в некоторых случаях отсутствует информация о возрасте членов семьи пациента на момент диагноза рака; ИПР – инвазивный протоковый рак; G1, G2, G3 – степени злокачественности; T – тиотэф; M – метотрексат; F – 5-фторурацил.

ассоциирована с побочными эффектами терапии, предпринимавшейся по поводу первого новообразования. Роль химиотерапии в возникновении неоплазм с RER+ фенотипом уже продемонстрирована для лейкемий, но не для рака молочной железы или других солидных опухолей [15]. Новообразования, индуцированные радиацией, также характеризуются RER+ статусом [10, 18, 19, 22]. Behrens et al. [5] выявили повышенную частоту повреждений микросателлитов при раке молочной железы, спровоцированном лечением лимфомы Ходжкина.

Нежелательное облучение здоровой молочной железы – общеизвестный побочный эффект

лучевой терапии по поводу РМЖ [16], тем не менее радиационное лечение если и увеличивает риск возникновения контралатерального новообразования, то в очень незначительной степени [9]. Адъювантная химиотерапия РМЖ снижает риск развития контралатеральных опухолей, по-видимому, за счет ингибирования роста пренеопластических процессов [9]. Однако эти эпидемиологические данные не исключают двойственного эффекта терапии РМЖ. Возможно, в то время как некоторые микрокарциномы контралатерального органа останавливают свой рост под влиянием терапии, другие клетки подвергаются трансформации из-за мутагенного эффекта лечения или прогрессируют в карциномы в результате положительной селекции предсуществующих клонов с RER+ фенотипом [3].

Другие объяснения высокой встречаемости MSI-H в контралатеральных опухолях выглядят менее вероятными. Ни одна из пар БРМЖ не продемонстрировала RER+ фенотип в обеих карциномах, что позволяет исключить роль генетических факторов или воздействия внешней среды. Важно отметить, что результаты предыдущих исследований исключили рак молочной железы из спектра опухолей, составляющих синдром HNPCC; действительно, даже если у женщин с данным синдромом и наблюдается возникновение РМЖ, опухолевая ткань не демонстрирует признаков RER+ фенотипа [8, 17]. Более того, микросателлитная нестабильность не характерна для новообразований, ассоциированных с наследственными мутациями в генах BRCA1 и BRCA2 [2, 26].

Следует признать, что наши рассуждения относительно мутагенного эффекта терапии первой опухоли имеют некоторые ограничения. В силу того, что работа основана на ретроспективном материале, диагноз большинства первых опухолей из метахронных пар БРМЖ был установлен в 1980-х гг. В то время адъювантная химиотерапия не имела такого широкого использования, как сейчас. Кроме того, в России стандартный режим химиотерапии базировался на так называемой схеме TMF (тиотэф, метотрексат, 5-фторурацил) [24]. Механизмы действия комбинации TMF подобны действию широко используемой схемы CMF (циклофосфамид, метотрексат, 5-фторурацил), однако современные варианты адъювантной терапии с использованием антрациклинов и таксанов могут отличаться по их способности индуцировать опухоли с RER+ фенотипом.

Итак, в настоящей работе продемонстрирована высокая встречаемость RER+ фенотипа в билатеральных, но не монолатеральных карциномах молочной железы. Все, за исключением одного, случаи с RER+ статусом были обнаружены в категории вторых метахронных опухолей. Эта тенденция позволяет предполагать, что развитие некоторых контралатеральных неоплазм имеет этиологическую взаимосвязь с терапией, применявшейся по поводу первого новообразования.

Работа поддержана грантами РФФИ (проекты 07-04-00122-а и 07-04-00172-а), Федерального агентства по науке и инновациям (проект 02.512.11.2101) и Правительства Москвы (проект 07/15).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Хансон К.П., Имянитов Е.Н.* Молекулярный патогенез билатерального рака молочной железы // Вопр. онкол. 2002. Т. 48. С. 513–523.

2. *Adem C., Soderberg C.L., Cunningham J.M. et al.* Microsatellite instability in hereditary and sporadic breast cancers // Int. J. Cancer. 2003. Vol. 107. P. 580-582.

3. *Allan J.M., Travis L.B.* Mechanisms of therapy-related carcinogenesis // Nat. Rev. Cancer. 2005. Vol. 5. P. 943–955.

4. *Anbazhagan R., Fujii H., Gabrielson E.* Microsatellite instability is uncommon in breast cancer // Clin. Cancer Res. 1999. Vol. 5. P. 839–844.

5. *Behrens C., Travis L.B., Wistuba I.I. et al.* Molecular changes in second primary lung and breast cancers after therapy for Hodgkin's disease // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2000. Vol. 9. P. 1027–1035.

6. *Boland C.R., Thibodeau S.N., Hamilton S.R. et al.* A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer // Cancer Res. 1998. Vol. 58. P. 5248–5257.

7. *Buslov K.G., Iyevleva A.G., Chekmariova E.V. et al.* NBS1 657del5 mutation may contribute only to a limited fraction of breast cancer cases in Russia // Int. J. Cancer. 2005. Vol. 114. P. 585–589.

8. *Caluseriu O., Cordisco E.L., Viel A., et al.* Four novel MSH2 and MLH1 frameshift mutations and occurrence of a breast cancer phenocopy in hereditary nonpolyposis colorectal cancer // Hum. Mutat. 2001. Vol. 17. P. 521.

9. *Chen Y., Thompson W., Semenciw R. et al.* Epidemiology of contralateral breast cancer // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 1999. Vol. 8. P. 855–861.

10. *Gafanovich A., Ramu N., Krichevsky S. et al.* Microsatellite instability and p53 mutations in pediatric secondary malignant neoplasms // Cancer. 1999. Vol. 85. P. 504–510.

11.*Halford S., Sasieni P., Rowan A. et al.* Low-level microsatellite instability occurs in most colorectal cancers and is a nonrandomly distributed quantitative trait // Cancer Res. 2002. Vol. 62. P. 53–57.

12. *Halford S.E., Sawyer E.J., Lambros M.B. et al.* MSI-low, a real phenomenon which varies in frequency among cancer types // J. Pathol. 2003. Vol. 201. P. 389–394.

13.*Imyanitov E.N., Hanson K.P.* Molecular pathogenesis of bilateral breast cancer // Cancer Lett. 2003. Vol. 191. P. 1–7.

14. *Imyanitov E.N., Togo A.V., Suspitsin E.N. et al.* Evidence for microsatellite instability in bilateral breast carcinomas // Cancer Lett. 2000. Vol. 154. P. 9–17.

15. *Karran P., Offman J., Bignami M.* Human mismatch repair, drug-induced DNA damage, and secondary cancer // Biochimie. 2003. Vol. 85. P.1149–1160.

16. *Macklis R.M., Crownover R.L., Crowe J. et al.* Reducing scatter radiation to the contralateral breast with a mobile, conformal shield during breast cancer radiotherapy // Am. J. Clin. Oncol. 1999. Vol. 22. P. 419–425.

17. *Muller A., Edmonston T.B., Corao D.A. et al.* Exclusion of breast cancer as an integral tumor of hereditary nonpolyposis colorectal cancer // Cancer Res. 2002. Vol. 62. P. 1014–1019.

18.*Nakanishi M., Tanaka K., Takahashi T. et al.* Microsatellite instability in acute myelocytic leukaemia developed from A-bomb survivors // Int. J. Radiat. Biol. 2001. Vol. 77. P. 687–694.

19. *Nikiforov Y.E., Nikiforova M., Fagin J.A.* Prevalence of minisatellite and microsatellite instability in radiation-induced post-Chernobyl pediatric thyroid carcinomas // Oncogene. 1998. Vol. 17. P. 1983–1988.

20. *Peltomaki P.* Role of DNA mismatch repair defects in the pathogenesis of human cancer // J. Clin. Oncol. 2003. Vol. 21. P. 1174–1179.

21.*Perucho M. Correspondence re: Boland C.R. et al.* A National Cancer Institute workshop on microsatellite instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer // Cancer Res. 1999. Vol. 59. P. 249–256.

22. *Richter H.E., Lohrer H.D., Hieber L. et al.* Microsatellite instability and loss of heterozygosity in radiation-associated thyroid carcinomas of Belarussian children and adults // Carcinogenesis. 1999. Vol. 20. P. 2247–2252.

23. *Seitz S., Wassmuth P., Plaschke J. et al.* Identification of microsatellite instability and mismatch repair gene mutations in breast cancer cell lines // Genes Chromosomes Cancer. 2003. Vol. 37. P. 29–35.

24.*Semiglazov V.F., Topuzov E.E., Bavli J.L. et al.* Primary (neoadjuvant) chemotherapy and radiotherapy compared with primary radiotherapy alone in stage IIb-IIIa breast cancer // Ann. Oncol. 1994. Vol. 5. P. 591–595.

25. *Siah S.P., Quinn D.M., Bennett G.D. et al.* Microsatellite instability markers in breast cancer: a review and study showing MSI was not detected at ‘BAT 25’ and ‘BAT 26’ microsatellite markers in early-onset breast cancer // Breast Cancer Res. Treat. 2000. Vol. 60. P. 135-142.

26. *Vaurs-Barriere C., Penault-Llorca F., Laplace-Marieze V. et al.* Low frequency of microsatellite instability in BRCA1 mutated breast tumours // J. Med. Genet. 2000. Vol. 37. E. 32.

27. *Zhou X.P., Hoang J.M., Li Y.J. et al.* Determination of the replication error phenotype in human tumors without the requirement for matching normal DNA by analysis of mononucleotide repeat microsatellites // Genes Chromosomes Cancer. 1998. Vol. 21. P. 101–107.

Поступила 19.12.07