

М.Н. Добренский¹, А.М. Добренский²

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПРОГНОЗ РАЗВИТИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹ ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»

² ГУЗ «Областной онкологический диспансер»

В настоящее время рак молочной железы (РМЖ) подразделяется на спорадический, семейный и наследственный. При наследственном варианте РМЖ речь идет о высокопенетрантной форме передачи процесса с доминантным характером наследования (носительство мутаций генов BRCA1 и BRCA2).

Задача настоящего обзора состоит в том, чтобы проанализировать в сравнительном аспекте клиническое течение и факторы прогноза РМЖ у женщин с генетическими аномалиями генов BRCA1 и BRCA2 от таковых в популяции в целом.

Ключевые слова: рак, молочная железа, яичники, гены, BRCA1, BRCA2, прогноз.

M.N. Dobrenkyi, A.M. Dobrenkyi

GENETIC PROGNOSIS OF MAMMARY GLAND CANCER DEVELOPMENT

In our days the cancer of mammary gland is divided into sporadic, family and genetic. In case of genetic variant cancer of mammary gland (CMG) has a high penetrating form of distribution with dominant character of heredity (presence of mutation of genes BRCA1 and BRCA2). The task of present review is to analyse clinical course and factors of prognosis of CMG in women with genetic anomalies of genes BRCA1 and BRCA2.

Key words: cancer, mammary gland, ovaries, genes, BRCA1, BRCA2, prognosis.

Важнейшим фактором риска рака молочной железы (РМЖ) является генетическая предрасположенность, т.е. наследственный фактор. Женщины, в семейном анамнезе которых регистрировался РМЖ у родственников I степени (мать, сестра, дочь), имеют риск данного заболевания в 3-5 раз больший, чем в целом по популяции. При наличии у родственников билатерального рака риск увеличивается в 9 раз.

До 1980 г. изучение генетической предрасположенности к РМЖ было ограничено описанием больших семей, в которых по меньшей мере одна женщина в каждом поколении страдала РМЖ. Позже была выделена особая нозологическая единица – наследственный рак молочной железы (НРМЖ), в рамках которого возможно существование различных генетически детерминированных форм и синдромов [6, 14].

Среди идентифицированных и изученных генов, ответственных за развитие РМЖ, в 1990 г. был выявлен первый наследственный ген BRCA1 (Breast Cancer Associated 1) (хромосома 17g21), а в 1994 – BRCA2 (хромосома 13g12). У большинства индивидуумов с наличием изменений в этих генах развивается РМЖ. [8, 15]. Гораздо реже развитие РМЖ связано с изменениями в других высокопенетрированных генах, таких как p53, MSH 2, HER-2/neu [23]. Белковые продукты экспрессии этих генов участвуют в репарации двухцепочечных разрывов ДНК как в гормоно-чувствительных, так и гормоно-резистентных клетках молочной железы, а также поддерживают стабильность генома в целом [9, 29]. Имеются также весьма убедительные данные, свидетельствующие о роли белка BRCA1 в качестве супрессора инвазивной и метастатической клеточной активности при спорадических формах РМЖ [8, 30].

Мутации генов BRCA1 и BRCA2 происходят в герминальных (половых) клетках. Это приводит к потере супрессорной функции данных генов и, в конечном итоге, к развитию большинства случаев семейных форм РМЖ. У женщин, унаследовавших мутантный аллель одного из генов BRCA от одного из родителей, вероятность развития РМЖ в течение жизни очень высока и, по различным данным, составляет от 55 до 90% [7, 10].

Клиническое течение РМЖ у женщин с генетическими аномалиями генов BRCA1 и BRCA2 отличалось от такового в популяции в целом. У таких больных чаще развивался высокодифференцированный гормоно-независимый рак, склонный к рецидивам и имеющий худший прогноз. При этом опухоль у них развивается, как правило, в молодом возрасте (возрастные пики выявления РМЖ у носителей мутаций BRCA1 – 35-39 лет; BRCA2 – 43 и 54 года) с высокой частотой развития рака в противоположной железе и высокой степенью злокачественности.

Случаи развития РМЖ у мужчин, ассоциировались только с мутациями в BRCA2, а при изменениях в BRCA1 чаще выявляется анеуплоидия, а также наличие высокого процента клеток, находящихся в S-фазе. По мнению этих же авторов, безрецидивный промежуток оказался большим при наличии мутаций в BRCA1 [23].

Гены BRCA1 и BRCA2 являются супрессорными генами с аутосомно-доминантным типом наследования и высокой пенетрантностью в пределах одной семьи. Герминальные мутации генов предрасположенности BRCA являются причиной развития наследственных форм рака молочной железы и/или рака яичников (РЯ). Риск развития указанных опухолей, а также злокачественных новообразований других локализаций различен для носителей мутаций этих генов.

У больных РМЖ с отягощенным семейным анамнезом мутации гена BRCA1 встречались гораздо чаще, варьируя в разных этнических группах (79% у российских, 47% у израильских, 29% у итальянских и 20% у американских женщин). При этом мутации BRCA1 отмечались в 1,5-2 раза чаще, чем мутации BRCA2. За исключением Исландии, где преобладали поломки гена BRCA2 [8, 27].

За последнее десятилетие новые технологии молекулярной генетики позволили идентифицировать гены, которые ответственны за возникновение, течение и прогноз семейных форм РМЖ. К генам с высокой пенетрантностью относятся BRCA (Breast Cancer Associated) 1 и 2. Доля BRCA1 и BRCA2, ассоциированных с РМЖ, составляет 45 и 35 % соответственно. [3, 26].

В то же время низкопенетрантные гены, такие как PTEN, P53, ATM, CHEK2, FANC, NBS1, ответственны за развитие индивидуальной и семейной синдромальной патологии в 1-15% случаев [3, 16].

Sato T. с соавт. (1991), Jensen R. с соавт. (1996) полагают, что гены BRCA являются супрессорами клеточной пролиферации при РМЖ, а также несут дополнительный рецептор, теоретически доступный для лекарственной терапии [19, 28].

Наследственные мутации гена BRCA1 обуславливают 56-87% риска развития РМЖ в возрасте 70 лет и 33-50% в возрасте 50 лет [14]. Риск развития контралатерального РМЖ у носителей мутаций гена BRCA1 составляет 64% в возрасте 70 лет, рака яичников – 44%. Мутации гена BRCA2 отвечают за 65-95% риска развития РМЖ (доля двустороннего РМЖ составляет 5-20%).

В связи с недавно обнаруженным фактом возможного участия генов BRCA в развитии ненаследственного (спорадического) РМЖ интерес к ним значительно возрос. По некоторым данным, потеря гетерозиготности в 7q21-области гена BRCA1 наблюдалась более чем в половине случаев спорадического РМЖ и рака яичников. Согласно другим источникам, в 30-40% случаев спорадического РМЖ отмечается снижение экспрессии или отсутствие мРНК белка BRCA1 в опухолевой ткани [8, 27].

Различия в молекулярном патогенезе между BRCA-ассоциированными и ненаследственными опухолями молочной железы предполагают, что эти опухоли могут кардинальным образом различаться по фенотипическим и прогностическим признакам, а терминальные мутации BRCA можно рассматривать как молекулярно-генетические маркеры, имеющие прогностическое значение [3].

Изучая размеры опухоли и вовлеченность регионарных лимфатических узлов О. Johansson с соавт. (1997); J. Marcus с соавт. (1996), J. Verhoog с соавт. (1998) не выявили

значительных различий по стадиям. В то же время Stoppa-Lyonnet D с соавт. (2000) показали, что опухоли носителей мутаций BRCA1 были больше в размере, а отсутствие пораженных регионарных лимфоузлов не снижало стадийности у носителей мутаций генов BRCA [3].

Изучение гистологического фенотипа показало различия между BRCA-ассоциированным и спорадическим РМЖ. Опухоли пациентов-носителей герминальных мутаций гена BRCA1 чаще представлено медулярным и атипично-медулярным типом опухолей, малой пропорцией рака *in situ*. При мутантном генотипе BRCA2 различными исследователями было отмечено как большее число долькового рака, а также рака *in situ* так и протокового рака [3].

Отмечено, что опухоли, ассоциированные с мутациями генов BRCA1 и BRCA2, имеют более высокую степень злокачественности (преимущественно III) по сравнению со спорадическим РМЖ. Другими авторами обличен выраженный лимфоцитарный инфильтрат вокруг опухолей, обусловленных мутациями генов BRCA1, BRCA2, что, в свою очередь, может быть причиной агрессивной реакции иммунной системы, которая благоприятно отражается на прогнозе [2].

D. Braun с соавт. (1999) при изучении уровня стероидных рецепторов у пациентов, отобранных по возрасту, показал, что в 64-92% случаев опухоли, обусловленные герминальными мутациями гена BRCA1, не имели рецепторов эстрогена и прогестерона [3]. В другой работе (Marcus J., et. al., 1996) авторами был отмечен парадоксально высокий уровень рецепторов эстрогена и прогестерона в опухолях пациентов-носителей мутаций BRCA2 по сравнению с группой спорадического рака [25]. В исследовании Agnarsson B. с соавт. (1998) уровни эстрогеновых и прогестероновых рецепторов были более высокими по сравнению со спорадическими случаями [11]. И, наконец, Loman N. с соавт. (1998) разницу в уровнях рецепторов между РМЖ, обусловленном герминальными мутациями гена BRCA2 и спорадическим РМЖ, не выявили [4].

Что касается прогноза течения заболевания, то до недавнего времени считалось, что наследственный рак молочной железы характеризуется лучшей выявляемостью по сравнению со спорадическим РМЖ. Скорее всего, это обусловлено большей настороженностью по отношению к возникновению рака как врачей, так и самих пациентов из онкологически отягощенных семей.

Внедрение молекулярно-генетических методов дало возможность изучения выявляемости больных, классифицированных по генотипическим вариантам генов предрасположенности – BRCA1 и BRCA2.

В этом отношении представляет интерес работа, посвященная изучению выживаемости у 71 больного-носителя герминальных мутаций BRCA1 из шведских семей (33 случая РМЖ; 7 случаев РМЖ/РЯ; 31 случай РЯ). Сравнительный анализ опытной группы с контрольной, отобранной по возрасту и стадии заболевания, не показал разницы в оценке выживаемости между этими группами. [4]. Аналогичные данные были получены при сравнении безрецидивной и общей выживаемости у 43 пациентов из 19 семей с подтвержденным носительством мутаций гена BRCA1 с выживаемостью 196 пациентов, страдающих спорадическим РМЖ. Авторы пришли к выводу, что РМЖ, обусловленный мутациями гена BRCA2, имели сходный прогноз с контрольной группой пациентов, страдающих спорадическим РМЖ, отобранных по возрасту. Безрецидивная 5-летняя выживаемость составила 52% для каждой группы. Общая выживаемость составила 74% для носителей BRCA2 герминальных мутаций и 75% для спорадических случаев. Безрецидивная выживаемость контралатерального метакронного рака, обусловленного мутацией BRCA2, была значительно хуже по сравнению со спорадическим РМЖ [3].

Любченко Л.Н. с соавт. (2001), проанализировав клинико-генетические данные 41 онкологически отягощенной семьи, предварительно подтвердив генетический диагноз герминальных мутаций генов BRCA1, BRCA2 у пробандов, страдающих наследственной формой РМЖ и оценив их роль в прогнозе развития РМЖ, РЯ и других злокачественных

новообразований, установили, что агрегация РМЖ в семьях пробандов-носителей герминальных мутаций гена BRCA1 составила 48,1% (36 случаев), 2 из которых (5,5%) были двусторонними. Раком яичников страдали 23 родственницы (30,6%), злокачественные новообразования других локализаций были отмечены у 16 родственников (21,3%). В семьях пациентов с мутациями гена BRCA2 62 родственницы (58%) страдали РМЖ, причем у 6 из них (9,6%) диагностирован двусторонний РМЖ. Рак яичников был отмечен у 7 женщин (6,5%), другие злокачественные новообразования – у 38 родственников (35,5%) [2].

Таким образом, наличие герминальных мутаций генов предрасположенности BRCA 1 и BRCA 2 у пациентов является фактором риска развития РМЖ, РЯ и других злокачественных новообразований.

Около 5-10% РМЖ относятся к наследственным. Из них около $\frac{2}{3}$ связаны с мутациями BRCA1 и BRCA2 генах. Анализ результатов наблюдений за группой здоровых носителей мутаций BRCA1/2 (n=286), 113 из которых подверглись профилактической мастэктомии, а 173 наблюдались без лечения, при медиане времени наблюдения в первой группе 4,8 года, во второй 3,5 года показал, что в группе наблюдения за этот период диагностированы 24 случая РМЖ, 2 больных умерли. В группе больных, подвергшихся профилактической мастэктомии, у 1 пациентки спустя 3,5 года после оперативного вмешательства (без выявленной первичной опухоли) возникли отдаленные метастазы, а у 2 пациенток опухоль была выявлена в удаленном материале.

Таким образом, в группе наблюдения 5-летняя актуальная частота РМЖ составила 17%, что существенно ($p=0,01$) выше, чем в группе, подвергшихся профилактической мастэктомии. Профилактическая мастэктомия позволила снизить на 100% частоту первичного РМЖ [29].

В поисках возможностей индивидуального планирования терапии РМЖ большие надежды на сегодняшний день связывают с появлением методики оценки генного профиля опухоли, заключающейся в одномоментном определении экспрессии РНК для многих тысяч генов. Как свидетельствуют материалы крупнейших онкологических форумов (конференции ASCO, ESMO, Сан-Антонио, Сан-Гален и др.), метод оказался эффективным при выявлении прометастатических генов, оценке риска развития РМЖ у здоровых женщин, носителей BRCA1/2 и предраке, определении прогностических подтипов РМЖ и прогнозировании риска рецидива болезни и смерти, в прогностической оценке опухолевых клеток, выделенных из костного мозга, предсказания эффективности неоадьювантной терапии, в том числе, определении группы больных, нуждающихся в ней, выявлении гормонорезистентных больных и предсказании эффекта ряда противоопухолевых средств (тамоксифена, летразола, антрациклинов, таксанов, герцептина, винорельбина), а также выявления больных с благоприятным прогнозом в различных возрастных группах.

Продукты экспрессии BRCA1 и BRCA2 (белки BRCA1 и BRCA2) могут специфически взаимодействовать с другим опухоль-супрессорным геном p53 и таким образом стимулировать его транскрипционную активность [5, 34]. Другим вероятным геном, активность которого регулируется геном BRCA1, является ген, кодирующий эстрогеновый рецептор ER α . В настоящее время накоплено большое количество данных, не только подтверждающих факт регуляции ER α -транскрипционной активности посредством прямого взаимодействия эстрогенового рецептора с белком BRCA1, но и объясняющих, как именно это происходит [12, 21, 35].

Установлено, что в норме белок BRCA1 напрямую взаимодействует с комплексом эстроген-эстрогеновый рецептор, сдерживая его транскрипционную активность, в результате чего имеет место умеренная экспрессия стимулирующих клеточную пролиферацию эстроген-зависимых генов.

Мутационный белок BRCA1, обнаруживаемый у пациентов с наследственным РМЖ, имеет пониженное сродство к эстрогеновому рецептору, вследствие чего белок BRCA1 уже не способен в полной мере осуществлять свои опухоль-супрессорные функции. В итоге,

эстроген-рецептор активируется при низких концентрациях эстрогенов (или даже в их отсутствие) и имеет место активная экспрессия гормоночувствительных целевых генов. Считается, что у здоровых женщин, не имеющих мутации генов BRCA1 и BRCA2, некоторый защитный эффект от возникновения РМЖ могут оказать ранние первые роды (до 20 лет). Есть данные, что риск заболеть РМЖ в возрасте до 40 лет в 5,3 раза выше у женщин, рожавших в возрасте старше 30 лет, чем у рожавших до 20 лет [32]. В то же время у женщин, имеющих мутации BRCA1 и BRCA2, ранние роды не оказывают защитного действия. Рожавшие женщины-носительницы мутаций BRCA1 и BRCA2 заболевают РМЖ в 1,7 раза чаще в возрасте до 40 лет, чем не рожавшие; и каждая беременность у них ассоциируется с возрастанием риска заболеть РМЖ в возрасте до 40 лет; т.е. ранние роды не оказывают защитного действия у данной категории женщин [20].

Известный на сегодняшний день способ профилактики РМЖ, заключающийся в длительном (5-летнем) приеме антиэстрогенного препарата – тамоксифена, оценивался в широкомасштабных клинических исследованиях. Согласно их результатам, продолжительный прием тамоксифена позволил снизить риск возникновения РМЖ в целом на 49%, в т.ч. на 69% снизилась частота эстроген-зависимых опухолей; в то же время, частота эстроген-независимых опухолей снизилась статистически незначимо [13].

Не смотря на то, что у носительниц мутаций BRCA1 и BRCA2 оценка эффективности длительного приема тамоксифена не проводилась, можно предположить, что профилактический эффект у них будет маловероятен [2] в связи с тем, что 80% опухолей у носительниц мутаций BRCA1 и BRCA2 являются горно-нечувствительными, не содержат рецепторов эстрогенов.

Радикальными способами профилактики РМЖ являются двусторонняя овариэктомия и подкожная мастэктомия (одно или двухсторонняя). Эффективность указанных методов профилактики наследственного РМЖ на сегодняшний день изучается не только за рубежом, но и у нас в стране. При этом авторы указывают на высокие показатели снижения риска развития заболеваемости (90-96%). В то же время в профилактически удаленной «здоровой» молочной железе находят предраковые изменения и преинвазивный рак (протоковая атипическая гиперплазия – в 39% случаев, дольковая атипическая гиперплазия – в 37%, протоковый Cr in situ – в 15%, дольковый Cr in situ – 25%); в 1% случаев находили инвазивный рак [18]. Поэтому органосохраняющие операции у больных РМЖ-носителей мутаций BRCA ½ лишены смысла в связи с высокой частотой местных рецидивов заболевания (40-50% в сравнении с 8,2% в популяции в целом) [17].

На сегодняшний день складывается положение, при котором пациентка, у которой после обследования в медико-генетической консультации и подтверждении наличия мутантного гена BRCA, практически лишена возможности эффективно бороться с грозящей ей опасностью злокачественного заболевания (исключая, конечно, двустороннюю овариэктомию и подкожную мастэктомию).

Такая возможность у женщин, входящих в группу риска по наследственным формам РМЖ, появилась с внедрением в практику препарата Промисан®. Данный препарат при длительных курсах терапии восстанавливает опухоль-супрессорные функции гена BRCA и множественное блокирование других патогенетических механизмов канцерогенеза и тем самым дает все основания надеяться на эффективное профилактическое действие в отношении наследственного РМЖ [7].

Вряд ли можно надеяться, что методика оценки генной экспрессии опухоли станет в ближайшее время доступной в силу высокой стоимости и ряда методических проблем, но она, несомненно, представляет большую ценность, так как дает возможность расшифровывать биологические механизмы, лежащие в основе опухолевого роста, и составляет теоретическую основу целого направления лекарственной терапии, называемого таргетной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Киселев В.И., Муйжнек Е.Л. Общие принципы профилактики метастатической болезни и сенсibilизации опухолей. М.: Изд-во Димитрейд График Групп, 2007. – С. 1.
2. Любченко Л.Н., Поспехова Н.И., Брюзгин В.В. [и др.]. Наследственность, предрасположенность и молекулярные маркеры в оценке генетического прогноза развития рака молочной железы и/или рака яичников // V Ежегодная Российская онкологическая конференция. – Москва, 2001. – С. 186.
3. Тюляндин С.А. Системная терапия рака молочной железы // Практическая онкология. – 2002. – Т. 3, № 1. – С. 29-37.
4. Харченко В.П., Рожкова Н.И. Клиническая маммология. Тематический сборник. 1-е изд., М.: ООО «Фирма СТРМ», 2005. – 200 с.
5. Agnarsson B., Jonasson J., Bjornottir I. [et al.]. Inherited BRCA2 mutation associated with high grade breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* – 1998. – Vol. 47, № 2. – P. 121-127.
6. Albain K.S., Green S., Osborne K. [et al.]. Tamoxifen versus cyclophosphamide, adriamycin and 5-FU plus either concurrent or sequential tamoxifen in postmenopausal, receptor-positive, node-positive cancer: Southwest Oncology Group phase III intergroup trial (SWOG-8814, INT-0100) // *Proc. ASCO.* – 1997. – Vol. 16. – P. 128.
7. Antoniou A., Pharoah P.D., Narod S. [et al.]. Average risk of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am. J. Hum. Genet.* – 2003. – Vol. 72, № 5, – P. 1117-1130.
8. Couch F.J. [et al.]. BRCA 1 mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 336 – P. 1409-1415.
9. Crowe D.L., Lee MK. New role for nuclear hormone receptors and co-activators in regulation of BRCA1-mediated DNA repair in breast cancer cell lines // *Breast Cancer Res.* – 2006. – Vol. 8, № 1. – R. 1.
10. Easton D.F., Ford D., Bishop D.T. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers, Breast Cancer Linkage Consortium. *Am. J. Hum. Genet.* – 1995. – Vol. 56, № 1. – P. 265-271.
11. Eeles R.A., Powles T.J. Chemoprevention options for BRCA1 and BRCA2 mutations carriers // *J. Clin. Oncol.* – 2000. – Vol. 18, Suppl. 21. – P. 93S-99S.
12. Fan S., Wang J., Yuan R. [et al.]. BRCA1 inhibition of estrogen receptor signaling in transfected cells. *Science.* – 1999. – Vol. 284, № 5418. – P. 1354-1356.
13. Fisher B., Constantino J.P., Wickerham D.L. [et al.]. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 1998. – Vol. 90, № 18. – P. 1371-1388.
14. Ford D., Easton D., Bishop D. [et al.]. Consortium BCL. Risk of cancer in BRCA1-mutation carriers // *Lancet.* – 1994. – Vol. 343 – P. 692-695.
15. Ford D., Easton D.F., Bishop D.T. [et al.]. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers // *Lancet.* – 1994. – Vol. 343. – P. 592-695.
16. Gorski B., Debniak T., Masojc B. [et al.]. Genline 657 de l5 mutation in the NBSS gene in breast cancer patients BCLC Familial Cancer. – 2005. – Vol. 2. – P. 214-215.
17. Haffty B.G., Harrold E., Khan A.J. [et al.]. Outcome of conservatively managed early-onset breast cancer by BRCA1/2 status // *Lancet.* – 2002. – Vol. 359 (9316). – P. 1471-1477.
18. Hoogerbrugge N., Bult P., de Widt-Levert L.M. [et al.]. High prevalence of premalignant lesions in prophylactically removed breasts from women at hereditary risk for breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 21, № 1. – P. 41-45.
19. Jensen R., Thompson M. [et al.]. BRCA1 is increted and exhibit properties of a gamin // *Nat. Genet.* – 1996. – Vol. 12, № 3. – P. 303-308.
20. Jernstrom H., Lerman C., Ghadirian P. [et al.]. Pregnancy and risk of early breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 // *Lancet.* – 1999. – Vol. 354, № 9193. – P. 1846-1850.
21. Kawai H., Li H., Chun P. [et al.]. Direct interaction between BRCA1 and the estrogen receptor regulates vascular endothelial growth factor (VEGF) transcription and secretion in breast cancer cells // *Oncogene.* – 2002. – Vol. 21, № 50. – P. 7730-7739.
22. Klijn G.M., van Geel B., Meijers-Heijboer H. [et al.]. Results of the extended series on prophylactic mastectomy versus surveillance in BRCA1/2 mutation carriers in Rotterdam // 27th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. – 2004. – Vol. 88. – Suppl. – Abstr. 10.
23. Lynch H., Watson P., Conway T., Lynch J. Clinical genetic feature in hereditary breast cancer // *Res. Treat.* – 1990. – Vol. 15, № 2. – P. 63-71.
24. Marmorstein L.Y., Ouchi T., Aaronson S.A. The BRCA2 gene product functionally interacts with p53 and RAD51 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1998. – Vol. 95, № 23. – P. 13869-13874.
25. Marcus J., Watson P., Page D. [et al.]. BRCA2 hereditary breast cancer phenotype. *Breast Cancer // Res Treat.* – 1997. – Vol. 44, № 3 – P. 275-277.

26. Miki Y., Sirensen J., Shattuck-Eidens D. [et al.]. A Strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1 // *Science*. – 1994. – Vol. 266. – P. 66-71.
27. Ozcelik H., To M.D., Couture J., Bull S.B., Andrulis I.L. Preferential allelic expression can lead to reduced expression of BRCA1 in sporadic breast cancers // *Int. J. Cancer*. – 1998. – Vol. 77, № 1. – P. 1-6.
28. Sato T., Akiyama F., Sakamoto G. [et al.]. Accumulation of genetic alterations and progression of primary breast cancer // *Cancer Res*. – 1991. – Vol. 51, № 21 – P. 5794-5799.
29. Scully R. Role of BRCA gene dysfunction in breast and ovarian cancer predisposition // *Breast Cancer Res*. – 2000. – Vol. 2 (5). – P.324-330.
30. Seery L.T., Knowlden J.M., Gee J.M. [et al.]. BRCA1 expression levels predict distant metastasis of sporadic breast cancers // *Int. J. Cancer*. – 1999. – Vol. 84, № 3 – P. 258-262.
31. Simon N., Monnier A., Namer M. [et al.]. Prognostic factors of contralateral breast cancer (CBC) in 3653 early breast cancer (EBC) patients (pts): 9-year follow-up results of French Adjuvant Study Group (FASG) trials // *Proc. ASCO*. – 2004. – Vol. 23. – Abstr. 551.
32. Tavani A., Gallus S., La Vecchia C. [et al.]. Risk factors for breast cancer in women under 40 years // *Eur. J. Cancer*. – 1999. – Vol. 35, № 9. – P. 1361-1367.
33. Thompson M.E., Jensen R.A., Obermiller P.S. [et al.]. Decreased expression of BRCA1 accelerates growth and is often present during sporadic breast cancer progression // *Nat. Genet*. – 1995. – Vol. 9, № 4 – P. 444-450.
34. Zhang H., Somasundaram K., Peng Y. [et al.]. BRCA1 physically associates with p53 and stimulates its transcriptional activity // *Oncogene*. – 1998. – Vol. 16, № 13. – P. 1713-1721.
35. Zheng L., Annab L.A., Afshari C.A. [et al.]. BRCA1 mediates ligand-independent transcriptional repression of the estrogen receptor // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2001. – Vol. 98, № 17. – P.9587-9592.

Добренский Михаил Николаевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», академик МАНЭБ, член-корреспондент РАЕ, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 44-74-96, e-mail: agma@astranet.ru

Добренский Алексей Михайлович, кандидат медицинских наук, врач-онколог первой категории ГУЗ «Областной онкологический диспансер», Россия, 414041, г. Астрахань, ул. Б. Алексеева, 57, тел. (8512) 45-92-21, e-mail: dobrenkiy@mail.ru