

вышение уровней одного или нескольких из них должно стать основанием для проведения быстрого и тщательного обследования больной на предмет обнаружения второй опухоли.

Хотя в наше исследование было включено сравнительно небольшое число пациенток с поли-

неоплазиями, наблюдавшихся только в РОНЦ, необходимо подчеркнуть, что больные с синхронными и метакронными множественными злокачественными опухолями составляют довольно большую группу. Все они нуждаются в своевременной диагностике заболеваний и соответствующем лечении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Максимов С.Я., Хаджимба А.В., Катамадзе И.Г. Рак яичников в синдроме полинеоплазий органов репродуктивной системы. Мат. науч. конф. Новые подходы к скринингу, диагностике и лечению опухолей яичников. Великий Новгород, 17–18 мая 2001 г. СПб.; 2001 с. 85.
2. Попова Т.Н., Сельчук В.Ю., Аверьянова С.В. Первично-множественные синхронные злокачественные новообразования репродуктивной системы у женщин. Рос онкол журн 2001;3:18–21.
3. Гарькавцева Р.Ф., Казубская Т.П., Сельчук В.Ю. Анализ генетической предрасположенности к раку в семьях больных первично-множественными злокачественными новообразованиями. Цитология и генетика 1992; 26(2):32–36.
4. Brown R.W., Campagna L.B., Dunn J.K., Cagle P.T. Immunohistochemical identification of tumor markers in metastatic adenocarcinoma. A diagnostic adjunct in the determination of primary site. Am J Clin Pathol 1997; 107 (1): 2–9.
5. Fries M.H., Hailey B.J., Flanagan J., Licklider D. Outcome of five years of accelerated surveillance in patients at high risk for inherited breast/ovarian cancer: report of a phase II trial. Mil Med 2004;169(6):411–6.
6. Mabrouk R.A., Ali-Labib R. Detection of urokinase plasminogen activator receptor and c-erbB-2 in sera of patients with breast and ovarian carcinoma. Clin Biochem 2003;36(7):537–43.
7. Norum L.F., Varaas T., Kierulf B., Nustad K. Carcinoma-associated MUC1 detected by immunoradiometric assays. Tumour Biol 1998;19 (Suppl 1):134–46.
8. Pecking A.P., Mechelany-Corone C., Pichon M.F. [1959–1999: from serum markers to 18-FDG in oncology. The experience of the Rene-Huguenin Center]. Pathol Biol (Paris) 2000;48(9):819–24.
9. Macdonald F., Bird R., Stoces H. et al. Expression of REA, CA-125, CA-199 and human milk fat globule membran antigen in ovarian cancer. J Clin Pathol 1988;41 (3): 260.
10. van Dalen A. BR-MA, OM-MA, GI-MA and CEA: clinical evaluation using the IMMULITE analyzer. Tumour Biol 1999;20(3):117–29.
11. Walach N., Gur Y. Leukocyte alkaline phosphatase, CA15-3, CA125, and CEA in cancer patients. Tumori 1998;84(3):360–3.

МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ВОЗМОЖНОСТИ, ПРОБЛЕМЫ, ПЕРСПЕКТИВЫ

Л.Н. Любченко, Р.Ф. Гарькавцева, В.В. Брюзгин, В.П. Летыгин
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

GENETIC COUNSELING IN BREAST DISEASES: POSSIBILITIES, PROBLEMS, PERSPECTIVES

L.N. Lyubchenko, R.F. Garkavtseva, V.V. Bryuzgin, V.P. Letyagin
Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

A current approach to the early diagnosis and prevention of breast cancer (BC) is genetic counseling that is subdivided into 3 stages: 1) screening and making out of registers of cancer patients and the members of their families; 2) specialized genetic examination of the patients and assessment of a risk for BC and other malignancies; 3) clinical and genetic follow-ups of cancer-risk groups. It should be emphasized that it is necessary to make a genetic counseling in risk-group patients to establish and verify a genetic diagnosis, to make an early diagnosis of the disease, to choose treatment policy, and to prevent for the purpose of reducing BC morbidity and mortality rates.

Одним из современных подходов к ранней диагностике и профилактике рака молочной железы (РМЖ) является медико-генетическое консультирование, в осуществлении которого можно выделить 3 этапа: 1) скрининг и создание регистров онкологически отягощенных пациентов и членов их семей; 2) проведение специализированного генетического обследования пациентов и оценка риска развития РМЖ и других злокачественных новообразований; 3) организация клини-

ко-генетического наблюдения групп «онкологического риска».

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. В 1982 г. W. Albano и соавт. [1] выделили особую нозологическую единицу — наследственный РМЖ, в рамках которого возможно существование различных генетически детерминированных форм

и синдромов. Интенсивные разработки молекулярных технологий в последнее десятилетие позволили добиться значительных успехов в исследовании генетических факторов, причастных к возникновению неоплазий (в том числе и РМЖ) у человека. В основе наследственного канцерогенеза лежат многоступенчатые повреждения генетического аппарата герминальных клеток, в дальнейшем наследуемые из поколения в поколение. С помощью формально-генетического и молекулярных методов анализа выделяют следующие наследственные синдромы: органоспецифичный РМЖ, синдромы РМЖ и/или рака яичников, синдром Линч II, при котором в семьях наблюдается накопление злокачественных новообразований органов женской репродуктивной сферы и желудочно-кишечного тракта; синдром Ли-Фраумени, в состав которого входят неоплазии головного мозга, саркомы мягких тканей, опухоли почек в сочетании с РМЖ; синдромы Гарднера, Пейтца – Егерса, атаксии – телеангиэктазии, основной составляющей которых является РМЖ. Критериями для постановки генетического диагноза наследственного РМЖ служат наличие в семье двух и более родственников I–II степени родства, страдающих РМЖ, ранний возраст манифестации заболевания, двухстороннее поражение, первичная множественность новообразований у пациента или его родственников, специфические опухолевые ассоциации [2].

Генетико-этиологическими факторами в таких случаях являются структурные и функциональные перестройки высокопенетрантных генов *brca1*, *brca2*, *mlh1*, *msh2*, *p53*, *pten*, *atm* и генов с низкой пенетрантностью: *chk2*, *nbs1*, *lkb1*, а также генов, кодирующих цитохром P450 (*cyp1A1*, *cyp2D6*, *cyp19*) и семейство глутатион-S-трансфераз (*gstml*, *gstpl*), ответственных за репарацию ДНК (*xrcc1*, *xrcc3*), и др. [3, 4]. Большое внимание на сегодняшний день уделяется поиску и изучению генов и вирусных агентов, комбинированное действие которых способствует реализации предрасположенности к РМЖ [5].

Одним из существенных факторов риска, реализующих наследственную предрасположенность к РМЖ, являются доброкачественные опухоли молочных желез. Пролиферативная форма фиброзно-кистозной болезни и РМЖ возникают и развиваются под влиянием одних и тех же эндогенных и экзогенных факторов. Данные, заслуживающие особого интереса, были получены в исследовании W. Dupont и D. Page [6], наблюдавших 3303 женщины в течение 17 лет. Они показали, что наличие в семье больных родственниц I степени родства, страдающих РМЖ, повышает риск развития этого заболевания в 2,5 раза как при наличии атипичической гиперплазии, так и без

нее. С точки зрения авторов, отягощенный семейный анамнез незначительно повышает риск развития заболевания у женщин без пролиферативных изменений ткани молочной железы, но наличие кальцинатов и отягощенный семейный анамнез значительно повышают риск развития РМЖ, что и является основанием для включения таких женщин в «группу риска». В этой же работе показано, что абсолютный риск РМЖ, ассоциированный с атипичической гиперплазией, составил 20% в течение 15 лет после первичного биопсийного исследования [6].

С. Naagensen и соавт. [7] продемонстрировали взаимосвязь РМЖ с кистозным изменением ткани молочной железы: наличие кист повышает риск развития РМЖ у женщин, имеющих родственниц I степени родства, страдающих аналогичным заболеванием. Такой ассоциации не отмечалось среди женщин без семейного отягощения. W. Dupont и соавт. проследили судьбу 1950 пациенток с диагнозом фибroadенома и сочетанием фибroadеноматоза с фиброзно-кистозной болезнью. Контрольную группу составили сестры мужей этих женщин. Риск развития РМЖ при одиночных фибroadеномах составил 2,1% и повышался до 3,1% у пациенток при наличии сочетанных фибroadеном и кист, фибroadеном и склерозирующего аденоза, кальцинатов или папилломатоза, причем при отягощенном семейном анамнезе накопленный 25-летний риск составил 20%. У двух третей пациенток, имеющих единичные фибroadеномы и здоровых родственниц, риск заболеть РМЖ не превышал общепопуляционный [7].

Генетический анализ, проведенный M. Skolnick и соавт. [9], показал, что существует наследственная предрасположенность как к РМЖ, так и к пролиферативным доброкачественным изменениям ткани молочной железы. Было обследовано 103 женщины из 20 семей, в которых по крайней мере 2 родственницы I степени родства (мать, дочь или сестра) страдали РМЖ, и 31 женщина контрольной группы. Обследование включало клинические методы, рентгенографию и 4-квadrантную биопсию обеих молочных желез. Результаты исследования показали, что 35% клинически здоровых женщин основной группы имели цитологические признаки пролиферации эпителия, тогда как в контрольной группе эти признаки обнаруживались только у 13%. Из этого можно сделать вывод, что генетическая предрасположенность к РМЖ на первом этапе выражается доброкачественной дисплазией молочной железы [9]. Этот факт подтвержден и в исследовании A. Vaidam [10], в котором при патоморфологическом исследовании ткани молочной железы, удаленной при профилактической двухсторонней мастэктомии у 43 женщин, в том числе носитель-

ниц *brca1/2*, в 35 (81%) случаях имела место доброкачественная дисплазия. Н. Cody и соавт. [11], используя в скрининговом исследовании двухстороннюю биопсию у 871 пациентки, показали, что только один фактор — I степень родства в отношении больной РМЖ — коррелировал с синхронным поражением молочных желез. В результате проведенных исследований было выявлено 54 случая заболевания, из них 14 — инвазивного рака и 40 — рака *in situ*. Таким образом, выполнение двухсторонней биопсии у женщин с семейным накоплением РМЖ — вполне оправданная процедура [11].

Попытки выявить единые патобиологические механизмы проводились на хромосомном и молекулярном уровнях. М. Teixeira и соавт. [12] в 5 из 6 образцов, полученных при профилактической двусторонней мастэктомии, выполненной у 4 женщин в связи с отягощенным семейным анамнезом, и в 1 образце карциномы *in situ* цитогенетическим методом выявили клональные хромосомные нарушения. Все образцы имели гистологические признаки эпителиальной гиперплазии без атипии и карциному *in situ*. Делеция сегмента короткого плеча хромосомы 3 (p12–14) была определена при раке *in situ* в одном образце с гиперплазией. Признаки хромосомных aberrаций в профилактически удаленных тканях доказали, что неопластический процесс уже имел место [12]. При изучении аллельной потери хромосомной зоны 17q 12–21 (зона *brca1*) в 25 образцах доброкачественных и злокачественных опухолей женщин как из семей, отягощенных органоспецифичным РМЖ, так и из семей с различной онкологической патологией Р. Lalle и соавт. [13] констатировали, что аллельная потеря встречается чаще в опухолях членов семей с органоспецифичным РМЖ. Таким образом, генетические изменения, происходящие в доброкачественных опухолях, подтверждают, что гиперплазия ткани представляет собой первую ступень в канцерогенезе в семьях с наследственным отягощением. С другой стороны, М. Kasami и соавт. [14] при исследовании 25 образцов ДНК, выделенной из пролиферативно измененных тканей молочной железы, включая внутрипротоковые папилломы, на предмет потери гетерозиготности и микросателлитной нестабильности по 10 локусам, включая локус D 17S 579 (зона *brca1*), выявили неполную корреляцию между генетическими изменениями и пролиферацией с атипией. Важным выводом в этой работе было то, что генетические изменения могут иметь место и без четких клинических признаков, предшествующих злокачественным, и опираться в таких случаях следует на отягощенный семейный анамнез [14].

Генетическая предрасположенность к РМЖ в разных популяциях составляет 5–15%, и около

половины таких случаев развиваются вследствие мутаций *brca1* и *brca2*, ДНК-диагностика которых наиболее часто применяется при медико-генетическом консультировании.

brca1 и *brca2* являются супрессорными генами с аутосомно-доминантным типом наследования и высокой пенетрантностью в пределах одной семьи. В совместном исследовании Breast Cancer Linkage Consortium (BCLC 1997, 2003), включившем данные большого количества семей, наследующих герминальные мутации *brca1* и *brca2*, было показано, что оба этих гена несут высокий — 80–95% — риск развития РМЖ у женщин в течение всей жизни, однако кривая пенетрантности для носителей мутаций *brca1* начинает возрастать в более раннем возрасте, чем у носителей мутаций *brca2*. Анализ данных продемонстрировал высокую вероятность возникновения рака желудка, толстой кишки, эндометрия, поджелудочной железы, меланомы, мочевого пузыря, опухолей головы и шеи при патологическом генотипе *brca1/2*, что необходимо учитывать при медико-генетическом консультировании и наблюдении пациентов-носителей. Риск развития двухстороннего РМЖ составляет 64% для носителей мутаций гена *brca1* и 58% — для носителей мутаций *brca2*. Мутации *brca1/2* одновременно находят примерно в 80% семей с 4 и более случаями РМЖ, диагностированными после 60 лет [15, 16].

Международная база данных Cancer Information Core (CIC) содержит свыше 800 различных вариантов мутаций *brca1/2*. Большинство этих мутаций относится к делеторным, в результате которых структурные перестройки изменяют функциональность белкового продукта, что в свою очередь снижает способность клетки к репарации ДНК. Значительная часть (34%) мутаций *brca1* и 38% мутаций *brca2* являются миссенс-мутациями. Описано большое количество однонуклеотидных полиморфных вариантов, клиническое значение которых на сегодняшний день не определено [17]. В нашей совместной работе с Медико-генетическим научным центром РАМН по скринированию *brca1* у пациентов, страдающих РМЖ и/или раком яичников из семей с онкологически отягощенным анамнезом, в 52,4% случаев одна аллель *brca1* содержала 8 полиморфных вариантов, наследуемых в семье как целое [18].

Частота и спектр мутаций и структурных полиморфизмов имеют популяционные различия. Изучение популяций исландцев и евреев ашкенази выявило низкую пенетрантность *brca1/2*, а риск развития РМЖ на протяжении жизни составил 37 и 50–60% соответственно. В этих популяциях только несколько мутаций ответственны за генетическую предрасположенность к РМЖ и/или раку яичников. Они связаны с эффектом

родоначальника, т.е. мутация, возникающая в одной из гамет предка, так называемая мутация *de novo*, впоследствии передается из поколения в поколение. В российской популяции также выявлена наиболее частая мутация *brca1* (5382incC в 20 экзоне), которая с большой частотой встречается в западноевропейских странах [8, 19].

Одной из составляющих клинико-генетических исследований является изучение патогенеза РМЖ у носителей мутаций *brca*. Различный молекулярный патогенез при *brca*-ассоциированном и ненаследственном РМЖ предполагает, что эти опухоли могут кардинальным образом отличаться по фенотипическим и прогностическим признакам. Многими группами исследователей отмечена фенотипическая гетерогенность РМЖ, обусловленная герминальными мутациями *brca1* и *brca2* [15, 16, 20, 21]. По результатам работы, проводимой в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, при изучении возрастзависимой пенетрантности пик заболеваемости женщин, наследующих мутации гена *brca1*, отмечен в возрастной период 35–39 лет, тогда как в группе больных – носителей мутаций *brca2* повышение заболеваемости наблюдалось в 43 и 54 года. Показано, что отсутствие пораженных регионарных лимфатических узлов не снижает смертности у носителей мутаций этих генов. Преобладание инфильтративного протокового рака (92,8%) по сравнению с другими гистологическими типами опухоли статистически достоверно у больных, страдающих BRCA1-ассоциированным РМЖ. Тубулодольковый инвазивный рак чаще ассоциирован с мутациями *brca2* (51,9%). РМЖ у носителей герминальных мутаций чаще представлен низкодифференцированными опухолями по сравнению с контрольной группой sporadического РМЖ: 57,2, 33,3 и 8,8% соответственно, причем у больных – носителей мутаций *brca1* этот вид опухоли встречается в 1,7 раза чаще, чем у больных, наследовавших патологический генотип *brca2*. Выраженный лимфоцитарный инфильтрат, отражающий иммунологические характеристики опухоли, был отмечен в 78,6% случаев *brca*-ассоциированного РМЖ, что говорит о принципиальной возможности иммунотерапии и иммунопрофилактики наследственного РМЖ [22].

При планировании лечения носителей мутаций *brca1* или *brca2*, больных РМЖ, следует учитывать, что после органосохраняющих операций с последующей лучевой терапией в оставшейся ткани молочной железы развиваются новые опухоли, в связи с чем ухудшается безрецидивная выживаемость пациентов. Так, В.Г. Haffty и соавт. [23] приводят отдаленные результаты органосохраняющего лечения таких больных. Средний возраст оперированных составил 42 года, средняя длительность прослеженности – 12 лет. Частота вто-

рых первичных ипсилатеральных опухолей молочной железы составила 49%, контралатеральных – 42%. Эти результаты радикально отличаются от результатов таких операций в общей популяции: обычная частота местных рецидивов – 1–1,5% в год, что заставляет более дифференцированно подходить к выбору тактики лечения в группе больных, страдающих наследственными формами РМЖ [23].

Как показали недавно выполненные лабораторные исследования, клетки с мутациями в генах *brca1* и *brca2* более чувствительны к препаратам платины [24], что, возможно, будет учтено в дальнейшем.

Оценки выживаемости, приводимые в зарубежной литературе, спорны из-за различных методологических подходов. Результаты нашей работы показали, что общая выживаемость больных, страдающих РМЖ, ассоциированным с мутациями *brca2*, статистически достоверно лучше выживаемости больных sporadическим РМЖ – 87,4 и 71,0% соответственно ($p < 0,05$) [22].

Тактика проведения медико-генетического обследования подразумевает: 1) оценку семейного отягощения и постановку генетического диагноза, определение целесообразности выполнения молекулярно-генетического исследования больному и членам его семьи; 2) получение согласия пациента на проведение ДНК-диагностики; 3) сообщение результатов тестирования и всей необходимой информации лично пациенту; 4) включение пациента – носителя мутаций в профилактический канцер-регистр.

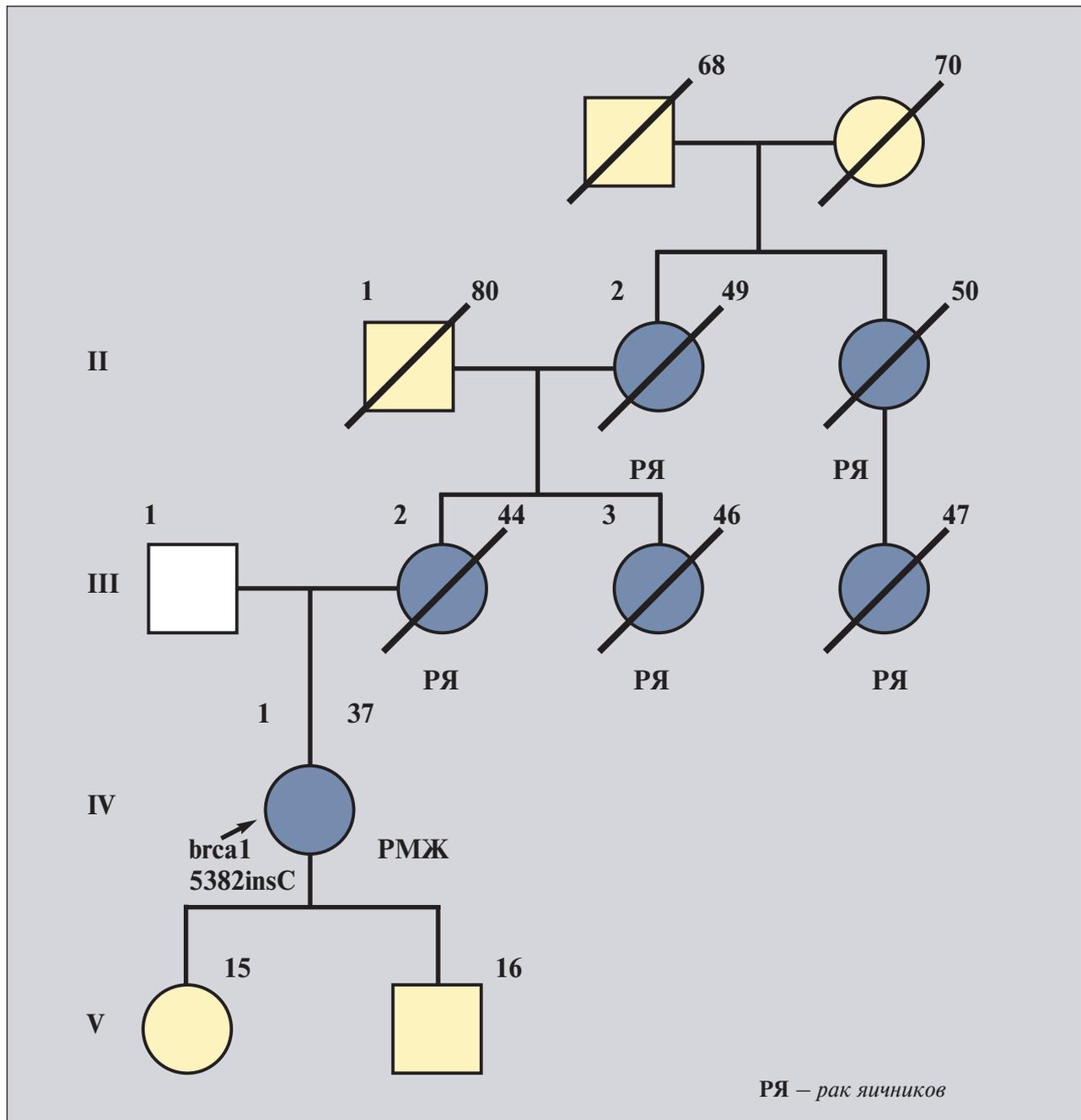
Следующим этапом медико-генетического консультирования является клинико-генетический мониторинг совместно с маммологами, хирургами, химиотерапевтами и психологами. В клинической генетике существует несколько подходов к наблюдению носителей мутаций генов *brca1* или *brca2*. Они различны для больных и клинически здоровых пациентов из групп риска. При наблюдении больных – носителей патологического генотипа *brca1/2* на первый план выходят изучение риска развития вторых первичных опухолей, клинико-морфологической патологии, чувствительности больных – носителей мутаций *brca1/2* к лучевой, лекарственной и гормональной терапии, оценка необходимости и эффективности профилактических операций.

Для практически здоровых носителей мутаций наиболее актуальными являются раннее выявление заболевания посредством скрининговых программ, изменение стиля жизни, химиопрофилактика и клинико-хирургические профилактические методы. В протокол обследования пациентов из групп риска включены маммография, УЗИ молочных желез, интروагинальное исследование

органов малого таза, определение уровня опухолевых маркеров СА-15,3, СА-125, консультации маммолога, гинеколога. При наличии у пациента-носителя жалоб со стороны других органов обследование может быть дополнено другими методами исследования. В завершившемся в 2005 г. исследовании MARIBS показана значительная эффективность применения магнитно-ядерной томографии у носителей мутаций *brca1/2* по сравнению с рутинным маммографическим скринингом – 92 и 23% соответственно, что безусловно имеет огромное значение для ранней диагностики [25].

Примером реализации высокого риска развития РМЖ и ранней его диагностики может

служить пациентка Г., состоящая на учете и наблюдающаяся в медико-генетическом консультативном кабинете РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в течение 12 лет в связи с онкологически отягощенным анамнезом (схема). После внедрения в практику ДНК-диагностических методов исследования у пациентки было подтверждено носительство мутации *brca1*, ассоциированного с высоким риском развития РМЖ и/или рака яичников. При очередном обследовании в возрасте 39 лет выявлен рак правой молочной железы. Пациентке проведено хирургическое лечение. Наблюдение продолжается, и обсуждается вопрос о целесообразности выполнения профи-



Генетический анамнез пациентки Г. (IV–1)

лактической овариоэктомии в связи с высоким риском развития рака яичников.

В рамках профилактической химиотерапии у женщин с высоким риском развития РМЖ используются антиэстрогенные препараты, одним из которых является тамоксифен [26–28].

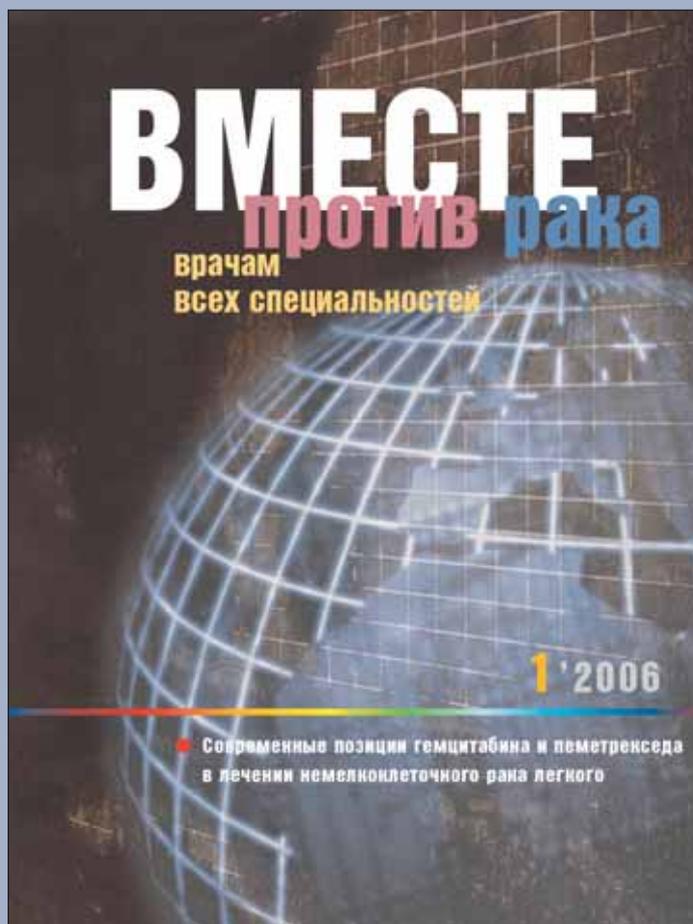
Методом выбора для здоровых пациенток — носительниц мутаций *brca1/2* является профилактическое удаление органов-мишеней. Двухсторонняя профилактическая мастэктомия в сочетании с удалением яичников снижает риск развития РМЖ на 95%, а в случаях с интактными яичника-

ми — на 90%. Профилактическая оофорэктомия у носительниц мутаций *brca1* или *brca2* снижает риск развития рака яичников на 96% и риск развития РМЖ на 53% [29–31].

Обобщая вышесказанное, следует подчеркнуть необходимость своевременного проведения медико-генетического консультирования пациентов из групп риска с целью постановки и подтверждения генетического диагноза, ранней диагностики заболевания, выбора тактики лечения и профилактики с целью снижения заболеваемости и смертности от РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Albano W., Recabaren J., Lynch H. et al. Natural history of hereditary cancer of the breast and colon. *Cancer* 1982; 50: 360–3.
2. Гарькавцева Р.Ф., Казубская Т.П., Любченко Л.Н. и др. Наследственный рак: идентификация, генетическая гетерогенность, медико-генетическое консультирование. *Вестн РАМН* 2001; 9: 27–32.
3. Артамонов В.В., Любченко Л.Н., Шабанов М.А. и соавт. Изучение ассоциации полиморфных маркеров генов *CYP19* и *CYP17* со спорадическим раком молочной железы. *Мол биол* 2003; 37(6): 975–82.
4. Dumitrescu R., Cotarla I. Understanding breast cancer risk — where do we stand in 2005? *J Cell Mol Med* 2005; 9: 208–21.
5. Katz E., Lareef M., Rassa J. et al. MMTV Env encodes an ITAM responsible for transformation of mammary epithelial cells in three-dimensional culture. *J Exp Med* 2005; 10: 575–8.
6. Dupont W., Page D. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985; 312: 146–51.
7. Haagenen C., Bodian C., Haagenen D. et al. *Breast Cancer Risk and Detection*. Philadelphia: WB Saunders; 1981: p. 70–5.
8. Dupont W., Page D., Parl F. et al. Long-term breast cancer risk in women with fibroadenoma. *N Engl J Med* 1994; 331: 10–5.
9. Skolnic M., Cannon-Albright L., Goldar D. et al. Inheritance of proliferative breast disease in breast cancer kindreds. *Science* 1990; 250: 1715–20.
10. Baildam A. The role of bilateral prophylactic mastectomy in women at high risk of breast cancer. Abstract. *Familial Breast Cancer Demonstration Project Symposium 1999*, Heidelberg, Germany.
11. Cody H. Routine contralateral breast biopsy: helpful or irrelevant? Experience in 871 patients, 1979–1993. *Ann Surg* 1997; 225: 370–6.
12. Teixeira M., Pandis N., Gerdes L. Karyotypic comparisons of multiple tumorous and macroscopically normal surrounding tissue samples from patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1996; 38: 342–9.
13. Lalle P., De Latour M., Rio P. et al. Detection of allelic losses on 17q12–q21 chromosomal region in benign lesions and malignant tumors occurring in familial context. *Oncogene* 1994; 9(2): 437–42.
14. Kasami M., Vnencak-Jones C., Manning S. et al. Loss of heterozygosity and microsatellite instability in breast hyperplasia. *Am J Pathol* 1997; 150: 1925–32.
15. Breast Cancer Lincage Consortium 1997. The pathology of familial breast cancer: differences between breast cancers in carriers of BRCA 1 or BRCA 2 mutations and sporadic cases. *Lancet* 1997; 349: 1505–10.
16. Breast Cancer Lincage Consortium 2003. *Familial Cancer* 2003; 2(3–4): 18–32.
17. BIC <http://www.nchgr.nih.gov/bic/>
18. Карпухин А.В., Поспехова Н.И., Любченко Л.Н. и др. Частоты однонуклеотидных полиморфизмов и мутаций в гене *BRCA1* при наследственно обусловленном раке молочной железы и/или раке яичников. Доклады Академии наук 2002; 383(5): 1–4.
19. Gayther S., Harrington P., Russell P. et al. Frequently occurring germ-line mutations of the *BRCA1* gene in ovarian cancer families from Russia. *Am J Hum Genet* 1997; 60(5): 1239–42.
20. Ford D., Easton D., Stratton M. et al. Breast Cancer Linkage Consortium. Genetic Heterogeneity and Penetrance Analysis of the *BRCA1* and *BRCA2* Genes in Breast Cancer Families. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 676–89.
21. Lakhani S., Sloane J., Gusterson B. et al. A detailed analysis of the morphological features associated with breast cancer in patients harbouring mutations in *BRCA1* and *BRCA2* predisposition genes. *J Natl Cancer Inst* 1999; 90: 1138–45.
22. Любченко Л.Н., Гарькавцева Р.Ф. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование при наследственных формах рака молочной железы. В кн.: *Рак молочной железы*. Ред. Н.Е. Кушлинский, С.М. Портной, К.П. Локтионов. М.; 2005. с. 198–209.
23. Haffty B., Harrold E., Khan A. et al. Outcome of conservatively managed early-onset breast cancer by *BRCA1/2* status. *Lancet* 2002; 359(9316): 1471–7.
24. Farmer H., McCabe N., Lord C. et al. Targeting the DNA repair defect in *BRCA* mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature* 2005; 434: 917–21.
25. MARIBS Results Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risks of breast cancer: a prospective multicentre cohort study. *Lancet* 2005; 365: 1768–78.
26. Fisher B., Constantino J., Wickerham D. 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; 90: 1371–88.
27. Powles T., Eles R., Ashley S. et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomized prevention trial. *Lancet* 1998; 352: 98–101.
28. Veronesi U., Maisonneuve P., Costa A. et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen: Preliminary findings from the Italian randomized trial among hysterectomized women. *Lancet* 1998; 352: 93–7.
29. Hartmann L., Schaid D., Woods J. et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med* 1999; 340(2): 77–84.
30. Petit J., Greco M.; EUSOMA. Position Paper. Quality control in prophylactic mastectomy for women at high risk of breast cancer. *Eur J Cancer* 2002; 38: 23–6.
31. Rebbeck T., Friebel T., Lynch H. et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1055–62.



ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

В течение последних лет мы высылали вам ежеквартальный журнал «Вместе против рака», содержащий информацию о последних достижениях в области онкологии, интересную как для врачей, так и для пациентов. С этого года журнал выходит в двух версиях: «Вместе против рака. Врачам всех специальностей» и «Вместе против рака. Пациентам и их близким».

Специалисты по-прежнему будут получать «Вместе против рака. Врачам всех специальностей» бесплатно.

Опыт, накопленный за эти годы, подсказал нам, что пациентам и их близким нужно свое издание, в котором бы квалифицированные специалисты доступно объясняли причины возникновения онкологических заболеваний, рассказывали обо всех существующих на сегодня методах диагностики и лечения, давали практические рекомендации, раскрывали социальные вопросы, оказывали психологическую поддержку. К сожалению, не всегда врачи имеют возможность уделить достаточно времени каждому пациенту, чтобы разъяснить, успокоить, вселить уверенность. Издание «Вместе против рака. Пациентам и их близким» станет хорошим помощником для медиков и навигатором в современной медицине для пациентов.



Очень важно, чтобы данное издание попало в руки тем, кто действительно заинтересован в получении достоверной, научно обоснованной информации. Для этого мы хотели бы расставить в онкологических учреждениях — НИИ, диспансерах, поликлиниках, отделениях, онкокабинетах стойки, на которых раз в 3 месяца будут размещаться буклеты с анонсами номеров журналов и данными для оформления подписки.

Просим вас поддержать нашу инициативу и оказать нам содействие в установке такой стойки в вашей клинике. Благодарим всех, кто уже откликнулся.

Это наше общее с вами дело. Только вместе мы сможем помочь людям, столкнувшимся с диагнозом «рак».

Редакция журнала

E-mail: wpr@netoncology.ru

Тел./факс: (495) 324-92-35

Адрес: 115478 Москва, Каширское шоссе, д.24, отделение урологии, координатору проекта к.м.н. **Баходуру Шарифовичу Камолу**

Бондронат® (Bondronat®)

Ибандроновая кислота

*Химическое название: [1-Гидрокси-3-(метилпентиламино)пропилиден] бисфосфоновая кислота
(в виде натриевой соли).*

Препарат, подавляющий остеолит.

Регистрационный номер 007952 (13.11.96).

Состав

Одна ампула с 1 мл концентрата для приготовления разведенного раствора для внутривенной инфузии содержит: ибандроновой кислоты 1 мг (в виде натрия моногидроибандроната 1,125 мг).

Одна таблетка содержит:

Ибандроновой кислоты 50 мг.

Наполнители: натрия хлорид, уксусная кислота, натрия ацетат, вода для инъекций.

Показания

Метастатическая костная болезнь при опухолевых заболеваниях.

Гиперкальциемия при опухолевых заболеваниях (с метастазами или без).

Формула для расчета кальция, скорректированного по альбумину

**Концентрация кальция в сыворотке с поправкой на альбумин (ммоль/л) равна: кальций сыворотки (ммоль/л) — [0,02 x альбумин (г/л)] + 0,8.
Для пересчета концентрации в мг/дл полученный показатель умножают на 4**

Противопоказания

Гиперчувствительность к препарату; тяжелая почечная недостаточность (креатинин сыворотки > 5 мг/дл, или 442 мкмоль/л).

Ибандронат не следует назначать детям в связи с отсутствием клинического опыта, а также при беременности и лактации.

Побочные действия

Организм в целом: чаще всего — повышение температуры тела, иногда — гриппоподобный синдром (лихорадка, озноб, боли в костях и мышцах, которые в большинстве случаев специфического лечения не требуют, эти симптомы исчезают через несколько часов или дней); гиперчувствительность к препарату.

Желудочно-кишечный тракт: отдельные случаи желудочно-кишечной непереносимости препарата.

Лабораторные изменения: часто снижение экскреции кальция почками сопровождается уменьшением концентрации фосфатов в сыворотке, не требующим терапевтического вмешательства; иногда — гипокальциемия.

Органы дыхания: прием других бисфосфонатов вызывал бронхоспазм у больных бронхиальной астмой, чувствительных к аспирину.

Лекарственные взаимодействия

Рекомендуется соблюдать осторожность при назначении бисфосфонатов с аминогликозидами, поскольку препараты обоих типов уменьшают уровень кальция в сыворотке на длительное время. Следует помнить о возможности гипомагниемии.

Срок и условия хранения

2 года. Препарат не следует использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке. Приготовленный раствор для инфузии стабилен в течение 24 ч при 2—8°C.

«Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд», Базель, Швейцария.

Представительство в Москве: Тел.: 258 27 77, факс: 258 27 97.