

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И/ИЛИ ЯИЧНИКОВ В СОСТАВЕ НАСЛЕДСТВЕННОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Л.Н. Любченко, Н.И. Поспехова, А.А. Пароконная, А.А. Лушников, Е.М. Чевкина

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН; МГНЦ РАМН, Москва

BREAST AND/OR OVARIAN CANCER AS PART OF FAMILY CANCER SYNDROME

L.N. Lyubchenko, N.I. Pospelova, A.A. Parokonnaya, A.A. Luzhnikova, E.M. Chevkina

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences;
Medical Genetics Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The problems in the early diagnosis, primary and secondary prevention of family cancer of the breast and/or ovaries are successfully solved within medical genetic counseling at a cancer clinic. Its genetic diagnosis is confirmed, individual risks for breast and/or ovarian cancer are calculated, risk-modifying factors are studied, and treatment, family planning, and childbirth are discussed during clinicogenetic studies.

Key words: breast cancer, ovaries, DNA diagnosis, genetic counseling

Ежегодно рак молочной железы (РМЖ) диагностируют более чем у 1 млн женщин во всем мире. Семейную историю накопления случаев РМЖ и опухолей женской репродуктивной системы (ОЖРС) отмечают 25% заболевших женщин; в 10% случаев этиопатологическим фактором являются структурные и функциональные перестройки высокопенетрантных генов *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *PTEN* и генов со средней и низкой вероятностью проявления — *CHEK2*, *STK11/LKB1*, *BRIP1* и др. В настоящее время уделяется большое внимание поиску и изучению средовых и внутригенных модификаторов и вирусных агентов, комбинированное действие которых способствует реализации наследственной предрасположенности [1].

Наследственный РМЖ (НРМЖ) характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования, ранним возрастом возникновения, вертикальной передачей как с материнской, так и с отцовской стороны и выраженной генотипической и фенотипической гетерогенностью. Значительная часть (около 30% случаев) НРМЖ является составляющей так называемого синдрома РМЖ и/или рака яичников (РЯ), в 70% наблюдений ассоциированного с мутациями гена *BRCA1* [2]. На фоне синдрома Ли — Фраумени, кроме костных и мягкотканых сарком, опухолей головного мозга и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), риск развития РМЖ в возрасте 50 лет составляет 50%. В 70% семей наследуются герминальные мутации гена *TP53*, в 10—15% — синдром Ли — Фраумени и его варианты ассоциированы с мутациями гена *CHEK2*, при изменении которого риск развития двустороннего РМЖ повышен до 26% [3].

РМЖ в составе синдрома Коудена (синдром множественных гамартром) выявляют в 50% семей. Более чем в половине случаев РМЖ сочетается с раком щитовидной железы, а герминальные мутации гена *PTEN* являются причинными у 80% женщин [4].

Другие менее распространенные аутосомно-рецессивные синдромы, в составе которых развивается РМЖ, — атаксия-телеангиэктазия, анемия Фанкони, синдром Блюма. Гетерозиготное носительство мутаций одноименных генов *ATM*, *FANK* и *BLM* выявлено у 50% пациентов. Критериями для постановки генетического диагноза НРМЖ служат наличие в семье ≥ 2 родственников I—II степени родства, страдающих РМЖ, и/или ранний возраст манифестации заболевания, двустороннее поражение, первично-множественные опухоли у пациента или его родственников, синдромальная патология.

Для подтверждения генетического диагноза используют различные методы ДНК-диагностики и их комбинации: полимеразная цепная реакция (ПЦР) с последующим электрофорезом при мутационном скрининге всего гена с целью выявления структурных перестроек; ПЦР в реальном времени (Real-time PCR), позволяющая производить количественную оценку копийности гена, — для определения протяженных делеций или дупликаций; мультиплексная ПЦР и гибридизация с олигонуклеотидными биочипами — для тестирования известных частых мутаций. На заключительном этапе проводят секвенирование (считывание нуклеотидной последовательности) измененного участка ДНК.

Наиболее востребованной и значимой на сегодняшний день является ДНК-диагностика генов *BRCA1/2*, *CHEK2*, *TP53*, проводящаяся в целях выявления наследственной предрасположенности к РМЖ. Частота мутаций этих генов в общей популяции колеблется между 3—5% для женщин моложе 40 лет и 1,1% — в возрасте 50—70 лет [5]. Пенетрантность мутаций не является полной и зависит как от внутригенных (тип мутации, местоположение, сочетание с однонуклеотидными полиморфизмами), так и от экзогенных — популяционных, внешнесредовых факторов. Стиль жизни, репродук-

ктивное поведение определяют временные рамки реализации наследственной предрасположенности.

Гены *BRCA*. Общеизвестно, что риск развития РМЖ составляет около 90% в возрасте 80 лет у носителей мутаций гена *BRCA1* и 40% — у носителей мутаций *BRCA2*. Риск возникновения РЯ в течение жизни колеблется от 27% у носителей *BRCA2* до 64% у носителей *BRCA1*. Этот процент несколько ниже в итальянской и японской популяциях. Риск развития *BRCA*-ассоциированного РМЖ у мужчин составляет 7%. Первично-множественные опухоли значительно чаще имеют место у носителей патологического *BRCA*-генотипа по сравнению с пациентами из общей популяции: контралатеральный РМЖ — в 58–64% случаев, РЯ — у 16% больных РМЖ [6].

На сегодняшний день в Breast Cancer Mutation Date Cancer Information Core (BIC) зарегистрировано около 2000 различных генотипических последовательностей генов *BRCA*. Все эти варианты высокогетерогенны и распределены в кодирующей части генов (экзонах), интронной области и точках (сайтах) сплайсинга. Около 75% всех структурных перестроек генов *BRCA* изменяют структуру и функциональность белка и связаны с развитием болезни. Миссенс-мутации (30%), возникающие вне области функционального домена, не имеют явного патогенетического значения, однако могут быть задействованы в изменении белковой последовательности. Описано 450 миссенс-вариантов, 200 из которых выявлены однократно, что затрудняет классификацию и определение клинического значения [7, 8].

В определенных географических регионах и популяциях типы мутаций встречаются с различной частотой. Частые мутации определенных популяций известны как основополагающие. У пациентов-россиян в спектре мутаций преобладает мутация 20-го экзона гена *BRCA1* 5382insC (70–80%) [9]. Ген *BRCA2* более гетерогенен и не имеет «горячих» точек.

Доказано, что *BRCA*-мутации имеют различную экспрессивность в отношении развития РМЖ, РЯ и других злокачественных новообразований. При изучении выборки среди российских пациентов показано, что 61% семей с накоплением РМЖ и РЯ наследуют мутации гена *BRCA1* и только 16% — гена *BRCA2*. Соотношение *BRCA*-ассоциированного РЯ и РМЖ составило 1:2,5 [2]. Доказательства корреляции генотип — фенотип наиболее убедительны для гена *BRCA2*: группа мутаций в области кодонов 4076–6503 в 11-м экзоне (ovarian cancer cluster region) ассоциирована с повышенным риском развития РЯ и более низким — РМЖ.

Для реализации наследственной предрасположенности важно и сцепленное наследование аллельных вариантов других генов. У женщин, наследующих мутацию *BRCA1* и короткий, фенотипически более активный вариант аллеля гена андрогенового рецептора (АР), РЯ возникает в более

раннем возрасте, тогда как при сочетании *BRCA1* и длинного АР-аллеля чаще диагностируется РМЖ [10]. Расчет и возможная модификация рисков уточняются в процессе медико-генетического консультирования (МГК).

МГК. Генетическое консультирование сегодня является обязательной составляющей онкологической диагностической и профилактической помощи. При клинико-генетическом обследовании устанавливается и подтверждается генетический диагноз, рассчитываются риски, изучаются и определяются этиология и патогенез НРМЖ, обсуждаются некоторые вопросы лечения и профилактики.

По результатам работы, проводимой в ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН по изучению НРМЖ, отмечен более молодой возраст возникновения *BRCA1*-ассоциированного РМЖ. В группе больных — носителей мутаций гена *BRCA2* повышение заболеваемости наблюдалось в 43 и 54 года. Преобладание инфильтративного протокового рака (92,8%) по сравнению с другими гистологическими типами опухоли статистически достоверно у больных, страдающих *BRCA1*-ассоциированным РМЖ. Тубулодольковая подгруппа инвазивного рака связана с *BRCA2*-мутациями (51,9%). РМЖ у носителей герминальных мутаций *BRCA1* и *BRCA2* чаще представлен низкодифференцированными опухолями по сравнению с контрольной группой спорадического РМЖ: 57,2, 33,3 и 8,8% соответственно. Выраженный лимфоцитарный инфильтрат, отражающий иммунологические характеристики опухоли, отмечен в 78,6% случаев *BRCA*-ассоциированного РМЖ, что позволяет поднимать вопросы, касающиеся иммунотерапии и иммунопрофилактики НРМЖ. При проведении предоперационного лечения с антрациклинами у пациентов — носителей герминальных мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2* в 100 и 83,3% случаев соответственно наблюдали полную регрессию опухоли и резко выраженный лечебный патоморфоз по сравнению с контрольной группой спорадического рака — 8% ($p < 0,05$) [11].

Экспрессионный анализ продемонстрировал, что 80% *BRCA1*-ассоциированного РМЖ имеет так называемый базально-клеточный или миоэпителиальный фенотип, характеризующийся высокой степенью пролиферации, отсутствием рецепторов эстрогена и прогестерона, экспрессии Her-2/neu. В 60% опухолей выявлена гиперэкспрессия рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), который также является маркером базально-клеточного фенотипа [12]. Большая часть *BRCA2*-опухолей имеет люминальный подтип — высокие показатели рецепторов эстрогена и прогестерона, отсутствие экспрессии Her-2, I–II степень злокачественности и хорошие прогностические показатели [13].

Беременность и роды. Женщины, унаследовавшие генетический дефект, связанный с разви-

тием ОЖРС, сталкиваются с определенными трудностями при принятии решений, касающихся беременности и родов, выбора методов контрацепции и профилактики.

На сегодняшний день не существует единого мнения относительно числа и возраста беременностей, родов и аборт, а также продолжительности кормления и риска развития РМЖ у носителей мутаций генов *BRCA1/2*. Связано это как с небольшими выборками, так и с методологическими подходами.

Ранние роды, которые являются общепризнанным фактором защиты от возникновения РМЖ, не оказывают защитного действия у носителей *BRCA*-мутаций. Н. Jernstrom и соавт. [14] при анализе связи доношенной беременности с числом родов и риском развития РМЖ в молодом возрасте показал, 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 Т. Rebbeck и соавт. [15] без ограничения выборки по возрасту отметили более высокий риск развития РМЖ у носителей *BRCA*-мутаций, не имевших детей или родивших первого ребенка после 30 лет, по сравнению с пациентками, родившими в более молодом возрасте. В этой выборке 82,6% составили носители мутаций гена *BRCA1*. В исландском исследовании, объединившем только рожавших женщин — носительниц основополагающей мутации 999del5 гена *BRCA2*, подтверждено, что каждая последующая беременность и роды повышали риск развития РМЖ [16]. Аналогичное популяционное исследование у носителей «founder mutation» *BRCA1* 185delAG, 5382 insC и *BRCA2* 6174delT выявило, 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% [17, 18].

Интересные результаты получены в международном многоцентровом исследовании, включившем 1260 женщин — носительниц *BRCA*-мутаций, где показано, что риск развития РМЖ снижается на 38% у женщин с патологическим *BRCA1*-генотипом, родивших 4 детей и более, по сравнению с женщинами, не имевшими беременности и родов. В то же время у носительниц мутаций гена *BRCA2* и родивших 2 детей и более риск возникновения РМЖ повышен на 50% по сравнению с бездетными. При этом риск развития заболевания возрастает на 17% с каждой последующей беременностью и сохраняется на протяжении 2 лет после родов на уровне 70% [19, 20].

В отношении спонтанных и терапевтических аборт получено подтверждение, что носительство мутаций *BRCA1/2* не влияет на частоту спонтанных

аборт, а спонтанные аборт в свою очередь не повышают риск развития РМЖ в этой группе пациенток. Однако наличие 2 терапевтических аборт и более у носителей делеторных мутаций гена *BRCA2* снижало риск развития РМЖ на 64% [21].

Исследования последних лет показали, что частота РМЖ, развившегося на фоне беременности и лактации, выше среди пациенток с наследственной предрасположенностью. В многоцентровом японском исследовании, включившем 383 женщины, семейное накопление РМЖ встречалось в 3 раза чаще, чем в группе небеременных больных, — 12,4 и 4,2% соответственно [22].

В швейцарском исследовании среди 292 молодых пациенток носители мутаций генов *BRCA* чаще заболевали РМЖ на фоне беременности [23]. В нашем пилотном исследовании частота мутаций гена *BRCA1* у больных РМЖ, развившемся на фоне беременности и лактации, составила 19%, что значительно превышает популяционную частоту и обосновывает необходимость наблюдения в течение всего периода беременности пациенток из групп риска. Актуален и вопрос планирования беременности больных, ранее лечившихся по поводу РМЖ. Вероятность носительства *BRCA*-мутаций при МГК должна быть исключена.

Профилактика. Первичная профилактика с применением тамоксифена в пре- и постменопаузе снижает риск развития РМЖ у носителей мутаций *BRCA* на 43% [24]. Возникновение побочных эффектов в виде высокого риска развития рака эндометрия и тромбозов останавливает докторов и пациентов при назначении и приеме этого препарата. Аналогичный профилактический эффект дает применение релоксифена [25]. Ингибиторы ароматазы (аромазин) используются в настоящее время в качестве эффективной и малотоксичной профилактики здоровых женщин из групп риска в постменопаузе [26].

У пациентов, страдающих *BRCA*-ассоциированным РМЖ, адъювантное применение тамоксифена снижает риск развития контралатерального РМЖ. Наиболее выраженный эффект (62%) показан для носителей мутаций *BRCA2*.

Назначение этих препаратов как здоровым, так и больным носителям мутаций гена *CHEK2* также обосновано [27].

Двусторонняя профилактическая мастэктомия (ДПМ) является альтернативным методом профилактики у женщин с высоким риском развития РМЖ. Минимальный риск, при котором может быть рекомендована эта процедура, составляет 25%, хотя некоторые европейские центры, использующие этот вид операций, учитывают только носительство герминальных мутаций в генах *BRCA1/2*. ДПМ в сочетании с удалением яичников снижает риск развития РМЖ на 95%, а в случаях с интактными яичниками — на 90% [28].

Требования EUSOMA (Европейское общество мастологов) по контролю качества при выполнении профилактической мастэктомии направлены на исключение необоснованно предлагаемых операций и минимизацию психологической травмы, связанной с ее выполнением. Пациентке необходимо пройти обследование у клинического генетика, генетический диагноз должен быть подтвержден ДНК-диагностикой. Врачи-хирурги (маммолог и пластический хирург) разъясняют варианты дальнейшей тактики.

Профилактическая сальпингоооариэктомия (ПСО) снижает риск развития *BRCA*-ассоциированного РЯ на 96%, РМЖ — на 50%, а также общую и онкогинекологическую смертность. Защитный эффект сохраняется на протяжении 15 лет. Риск развития остаточной резидуальной болезни в виде канцероматоза брюшины не превышает 0,2% случаев в год [29]. У большинства женщин после выполнения ПСО отмечено удовлетворительное качество жизни. Около 30% пациенток высказывают жалобы, связанные с наличием посткастрационного синдрома. Низкодозная эстрогенная заместительная терапия короткими курсами может быть назначена для купирования симптомов до возраста наступления естественной менопаузы. Теоретически гормональная заместительная терапия может снижать защитный эффект ПСО в отношении риска развития РМЖ. При рассмотрении этого вопроса показана относительно небольшая вероятность развития РМЖ при индивидуальном подходе к пациенткам — носительницам *BRCA*-мутаций [30].

По данным исследования Клиники семейного рака в Роттердаме, у 51% здоровых женщин выполнена ДПМ и у 64% — ПСО [31], тогда как в исследовании J. Botkin и соавт. [32] никто из пациенток — носительниц мутаций спустя 2 года после тестирования не решился на проведение ДПМ, а 46% — согласились на ПСО [32]. По данным Северно-Американского консорциума, у 60% пациенток с положительным результатом *BRCA*-теста выполнена ПСО, у 25% — ДПМ и только 12% получали тамоксифен [33].

Выбор безопасного метода контрацепции очень актуален для молодых женщин — носительниц мутаций *BRCA*, так как они реже хотят иметь более 1 ребенка. Длительное применение оральных контрацептивов, кроме своей основной функции, снижает риск развития *BRCA*-ассоциированного РЯ, повышая при этом риск возникновения РМЖ у носителей мутаций гена *BRCA1* [34]. Перевязка маточных труб снижает риск развития РЯ в основной популяции и может быть рекомендована в качестве протективного метода в группах пациенток высокого риска.

Пренатальная диагностика. При планировании беременности женщины — носительницы мутаций озадачены возможностью передачи генетического дефекта своим детям. На сегодняшний день такие технологии, как пренатальная диагностика и преимплантационный генетический скрининг, могут идентифицировать известные мутации у плода и эмбриона с последующим выбором между доншиванием и прерыванием беременности. При решении этого вопроса необходимо помнить о неполной пенетрантности генетической предрасположенности, относительности и достаточно поздней реализации рисков развития злокачественных новообразований, успехах в лечении и профилактике. Спорные вопросы возникают в отношении плодов мужского пола — обсуждаются риски развития других злокачественных опухолей и передача мутации следующим поколениям. Среди женщин — носительниц мутаций преимплантационная диагностика проведена 13%, 16% пациенток-носительниц выбрали пренатальную диагностику; 8% — не делали диагностических процедур; 3% — хотели бы воспользоваться суррогатной беременностью [35]. В связи с появлением новых методов диагностики наследственного РМЖ возникают вопросы, решить которые можно только в сотрудничестве с клиническими генетиками, молекулярными биологами, хирургами-онкологами, химиотерапевтами, акушерами-гинекологами и психологами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jemal A., Tiwari R., Murray T. et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2004;54:8—29.
2. Поспехова Н.И., Логинова А.Н., Любченко Л.Н. и др. Молекулярно-генетические аспекты наследственной предрасположенности к раку молочной железы и/или яичников. С чем связана различная локализация рака при мутациях в генах *BRCA*. *Мед генет* 2005;1:23—7.
3. Weischer M., Allin K.H., Bojesen S.E. et al. Increased risk of breast cancer associated with *CHEK2* 1100del. *J Clin Oncol* 2007;25:57—63.
4. Eng C. One gene, many syndromes. *Hum Mutat* 2003;22:183—98.
5. Walh T., Casadei S., Coats K. et al. Spectrum of mutations in *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2* and *TP53* in families at high risk of breast cancer. *JAMA* 2006;295:1379—88.
6. Offit K. *BRCA* mutation frequency and penetrance: new data, old debate. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1675—7.
7. Szabo C., Worley T., Monteiro A. Understanding germ-line mutations in *BRCA1*. *Cancer Biol and Ther* 2004;3:515—20.
8. Cipollini G., Tommasi S., Paradiso A. et al. Genetic alterations in hereditary breast cancer. *Ann Oncol* 2004;1:7—13.
9. Карпунин 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 яичников. *ДАН* 2002;383:1—4.
10. Levine D., Boyd J. The androgen receptor and genetic susceptibility to ovarian cancer. *Cancer Res* 200;61:908—11.
11. Любченко Л.Н. Генодиагностика наследственной предрасположенности к раку молочной железы и разработка системы индивидуального прогнозирования развития, течения и профилактики заболевания. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002.
12. Honrado E., Bnitez J., Palacios J. The molecular pathology of hereditary breast

- cancer. *Mod Pathol* 2005;18:1305—20.
13. Bane A.L., Beck J.C., Daly M.B. et al. *BRCA2* mutation-associated breast cancers exhibit a distinguishing phenotype based on morphology and molecular profiles from tissue microarrays. *Am J Surg Pathol* 2007;31:121—8.
 14. Jernstrom H., Lerman C., Ghadirian P. et al. Pregnancy and risk of early onset breast cancer in carriers of *BRCA1* and *BRCA2*. *Lancet* 1999;354:1846—50.
 15. Rebbeck T., Wang Y., Kantoff P. et al. Modification of *BRCA1* and *BRCA2*-associated breast cancer risk and reproductive history. *Cancer Res* 2001;61:5420—4.
 16. Tryggvadottir L., Olafsdottir E., Gudlaugsdottir S. et al. *BRCA2* mutation carriers, reproductive factors and breast cancer risk. *Breast Cancer Res* 2003;5:121—8.
 17. King M., Marks J., Mandell J. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in *BRCA1* and *BRCA2*. *Science* 2003;302:643—6.
 18. Jernstrom H., Lynh H., Ghadirian P. et al. Breast-feeding and the risk of breast cancer in *BRCA* carriers. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1094—8.
 19. Culliance C., Lubinski J., Neuhausen S. et al. Effect of pregnancy as a risk factor for breast cancer in *BRCA1/BRCA2* mutation carriers. *Int J Cancer* 2005;117:988—91.
 20. McLaughlin J., Risch H., Lubinski et al. Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of *BRCA1* or *BRCA2* mutations: a case-control study. *Lanc Oncol* 2007;8:26—34.
 21. Friedman E., Kotsopoulos J., Lubinski J. et al. Spontaneous and therapeutic abortions and risk of breast cancer among *BRCA* mutation carriers. *Breast Cancer Res* 2006;8:1—7.
 22. Ishida T., Yokoe T., Kasumi F. et al. Clinicopathologic characteristics and prognosis of breast cancer patients associated with pregnancy and lactation: analysis of case-control study in Japan. *Jpn J Cancer Res* 1992;83:1143—9.
 23. Johannsson O., Borg A., Olsson H. Pregnancy-associated breast cancer in *BRCA1* and *BRCA2* germline mutation carriers. *Lancet* 1998;352:1359—60.
 24. Fisher B., Constantino J., Wickerham D. et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1652—62.
 25. Vogel V., Costantino J., Wickerham D. et al. Effects of tamoxifen as raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study P-2 trial. *JAMA* 2006;295:2727—41.
 26. Chien A., Goss P. Aromatase inhibitors and bone health in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5305—12.
 27. Grondwald J., Tung N., Foulkes W. et al. Tamoxifen and contralateral breast cancer in *BRCA1* and *BRCA2* carriers. *Int J Cancer* 2006;118:2281—4.
 28. 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.
 29. Finch A., Beiner M., Lubinski J. et al. Salpingo-oophorectomy and risk of ovarian, fallopian tube and peritoneal cancers in women with *BRCA1* or *BRCA2* mutation. *JAMA* 2006;296:185—92.
 30. Rebbeck T., Friebel T., Wagner T. et al. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *J Clin Oncol* 2005;23:7804—10.
 31. Meijers-Heijboer E., Verhoog L., Brekelmans C. et al. Presymptomatic DNA testing and prophylactic surgery in families with a *BRCA* mutations. *Lancet* 2000;355:2015—20.
 32. Botkin J., Smith K., Croyle R. et al. Genetic testing for *BRCA1* mutation: prophylactic surgery and screening behavior in women two years post testing. *Am J Hum Genet* 2003;11:201—9.
 33. Narod S., Foulkes W. *BRCA1* and *BRCA2*: 1994 and beyond. *Nat Rev Cancer* 2004;4:665—76.
 34. Whittemore A. et al. Oral contraceptive use and ovarian cancer risk among carriers of *BRCA1* or *BRCA2* mutation. *Br J Cancer* 2004;91:1911—5.
 35. Liede A., Aurell R., Turner C. et al. Preimplantation genetic diagnosis: patients experiences and attitudes. *Hum Reprod* 2002;17:2464—7.

ИММУННЫЙ СТАТУС У ПАЦИЕНТОК С ТРОФОБЛАСТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Б.О. Толокнов, Е.Г. Славина, З.Г. Кадагидзе, К.П. Лактионов, Е.Е. Махова, А.И. Черткова, И.В. Маркина

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

IMMUNITY IN PATIENTS WITH TROPHOBLASTIC DISEASE

B.O. Toloknov, E.G. Slavina, Z.G. Kadagidze, K.P. Laktionov, E.E. Makhova, A.I. Chertkova, I.V. Markina
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The investigation included 39 female patients with different forms of trophoblastic disease whose immunity was studied by the currently available procedures. The patients were divided into 2 groups. Group 1 comprised 29 patients with a history of hydatidiform mole, who received no chemotherapy (CT) since an analysis of the data did not show the presence of a trophoblastic tumor. Group 2 consisted of 10 patients with a verified trophoblastic tumor who received CT with various drugs. The patients with trophoblastic disease were found to have some abnormal immunological parameters; however, they differ little in patients with the malignant and benign course of the disease and cannot serve as a prognostic factor. Activated lymphocytes were substantially increased in both groups, suggesting an active immune response to antigen-foreign cells expressing along with parenteral antigens. The patients with hydatidiform mole have the sign to be further studied, that is a reduction in the count of CD25-positive T lymphocytes, possibly, suppressor cells.

Key words: suppressor cells, trophoblastic disease, hydatidiform mole, chemotherapy, immunity