



РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЯИЧНИКОВ. РОЛЬ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ФАКТОРОВ

Т.Ю. Смирнова¹, Л.Н. Любченко², Н.И. Поспехова²,
С.М. Портной², К.И. Жордания², Р.Ф. Гарькавцева², А.В. Карпунин¹

¹ГУ Медико-генетический научный центр РАМН; ²ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Ранняя диагностика рака яичников (РЯ) и рака молочной железы (РМЖ), позволяющая своевременно предпринять меры профилактики и лечения, снижает вероятность неблагоприятных исходов при данных онкологических заболеваниях. Одним из эффективных подходов, способствующих раннему выявлению РЯ и РМЖ, является ДНК-диагностика их наследственных форм, которые развиваются в большинстве случаев из-за наличия мутаций в генах-супрессорах опухоли *BRCA1* и *BRCA2*. Определение мутаций *BRCA1* и *BRCA2* является объективным критерием для формирования групп повышенного риска развития РЯ и РМЖ с целью профилактики и своевременной диагностики в случае возникновения заболевания.

Общие понятия о генетических механизмах канцерогенеза

В основе канцерогенеза лежит возникновение популяций клеточных клонов, характеризующихся неограниченным пролиферативным потенциалом и способных к выходу за пределы собственной ткани. Подобные клоны эволюционируют из клеток в результате накопления генетических изменений, приводящих к нарушению регуляции клеточного цикла, апоптоза, дифференцировки, морфогенетических реакций клетки. Вероятность возникновения в одной клетке нескольких генетических изменений, способствующих развитию из нее неопластической клетки, резко увеличивается при нарушениях работы систем, поддерживающих целостность генома. Поэтому мутации, ведущие к генетической нестабильности опухолевых клеток (т.е. увеличению вероятности возникновения и закрепления в ряду клеточных поколений разнообразных изменений генома) — ключевой этап онкогенеза, обеспечивающий неуклонную прогрессию опухолей. Герминальные инактивирующие мутации генов, продукты которых в норме участвуют в контроле целостности генома, приводят к наследственным синдромам, характеризующимся генетической нестабильностью клеток организма и, как следствие, повышенной вероятностью их злокачественной трансформации и развития опухоли [1–3].

В 1972 г. Knudson и Strong на основе анализа литературы о детских эмбриональных новообразованиях пришли к выводу, что опухоли одной и той же локализации могут быть наследственными и ненаследственными (спорадическими), поскольку первоначальная мутация гена-супрессора опухолевого роста, необходимая для инициации канцерогенеза, может происходить как в половой (герминальной), так и в соматической клетке. Герминальная мутация с большой вероятностью может быть унаследована и присутствовать во всех соматических клетках потомков, тогда как соматическая мутация унаследованной быть не может. Авторы предположили, что герминальная мутация обуславливает наследственную предрасположенность к возникновению злокачественной опухоли, однако для малигнизации клетки единственного мутационного события недостаточно. Необходима как минимум еще одна мутация, которая должна произойти в том же аллеле гомологичной хромосомы, что и первоначальная, но уже на соматическом уровне. Гипотеза о двухударной инактивации гена-супрессора опухолевого роста была подтверждена экспериментально.

Одним из значительных достижений молекулярно-генетических исследований наследственных форм РЯ и РМЖ явилось открытие генов *BRCA1* и *BRCA2*, герминальные мутации которых обуславливают большинство наследственных форм РМЖ и РЯ.

Согласно современным представлениям, гены *BRCA1* и *BRCA2* проявляют себя как классические опухолевые супрессоры. Одна из функций кодируемых ими белков — участие в репарации двунитевых разрывов ДНК путем гомологичной рекомбинации, существенное для поддержания стабильности генома [4, 5], с нарушением которой связывают возникновение злокачественной трансформации клетки. На рисунке схематично представлен процесс нормальной репарации двунитевых разрывов ДНК в ответ на повреждение с участием белков *BRCA1/2* и при потере их функциональной активности. Утрата функции этих генов влечет за собой нарушение репарации повреждений ДНК, вследствие чего активизируются гены

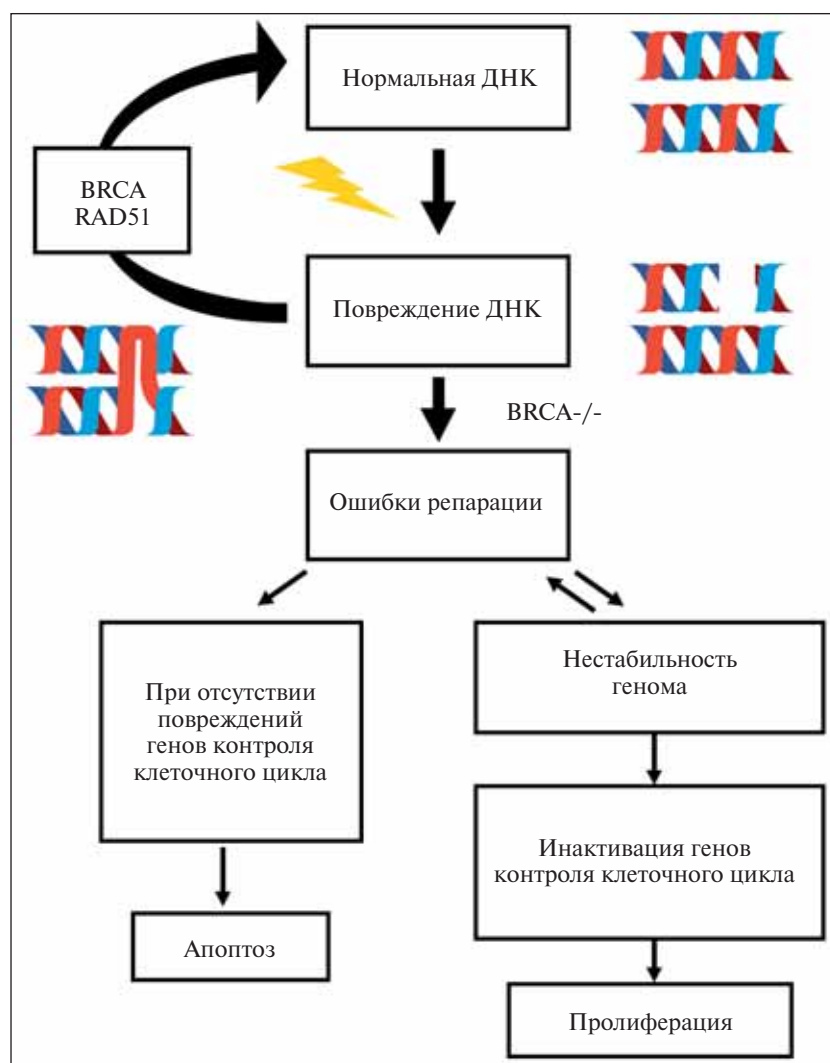
контроля клеточного цикла, ингибирующие дальнейший рост клеток с возникшими генетическими аномалиями и индуцирующие апоптоз. Но дальнейшее накопление ошибок репарации приводит к нарушениям регуляции клеточного цикла, апоптоза и дифференцировки клетки, что является ключевым событием в процессе канцерогенеза [6].

Значительный интерес представляет вопрос о механизме тканеспецифического действия опухолевых супрессоров *BRCA1/2*. Ответ может заключаться в многообразии функций кодируемых ими белков. Так, белок *BRCA1*, помимо участия в репарации двунитевых разрывов ДНК, регулирует активность ряда факторов транскрипции, в том числе рецепторов стероидных половых гормонов, и таким образом может влиять на пролиферацию клеток молочной железы и других эстрогензависимых органов. Обусловленное герминальными мутациями уменьшение синтеза *BRCA1* приводит к гиперфункции рецепторов эстрогенов и снижению транскрипционной активности рецепторов андрогенов, что может быть связано со спецификой возникающих опухолей — РМЖ и РЯ. В результате изменений активности рецепторов стероидных гормонов стимулируется пролиферация клеток данных органов, что в сочетании с их генетической нестабильностью увеличивает вероятность развития новообразования. Сходная картина наблюдается и при инактивации белка *BRCA2*, который не только участвует в репарации двунитевых разрывов ДНК, но и взаимодействует с *BRCA1* в регуляции активности рецепторов андрогенов. Его врожденные мутации также увеличивают вероятность развития РМЖ, РЯ, а также рака предстательной и молочной железы у мужчин [1, 7, 8].

Наиболее часто мутации в генах *BRCA1/2* фенотипически проявляются в виде наследственной формы РЯ (BRCA-ассоциированный РЯ), наследственной формы РМЖ (BRCA-ассоциированный РМЖ) и синдрома наследственного РМЖ и РЯ (СРМЖЯ).

Синдром наследственного РЯ и РМЖ

Наиболее частым фенотипическим проявлением наследуемых мутаций генов *BRCA1/2* является СРМЖЯ, для которого характерно поражение родственников в семье как РМЖ, так и РЯ. При изучении объединенной выборки семей из европейских стран установлено, что у 81% семей с СРМЖЯ определяются мутации в гене *BRCA1* и лишь у 14% — в гене *BRCA2* [9]. Важный результат был получен при анализе российских семей, отягощенных РМЖ и РЯ: наличие в семье РЯ указывает на высокую вероятность присутствия мутации в гене *BRCA1* [10]. Были выявлены достоверные различия при сравнении частоты мутаций в гене *BRCA1* среди российских семей с СРМЖЯ и семей с РМЖ (61 и 16% соответственно; $p=0,008$) [11], а при изучении семей с накоплением только РЯ обнаружена высокая доля мутаций в гене *BRCA1* — у 86% семей [12], хотя она достоверно не отлича-



Схематическое изображение нормального функционирования генов *BRCA1/2* и процессов при инактивации их функциональной активности [6]

Таблица 1. Влияние модифицирующих факторов образа жизни на риск развития BRCA-ассоциированного РЯ и РМЖ [16]

Фактор	Риск развития РМЖ		Риск развития РЯ	
	BRCA1	BRCA2	BRCA1	BRCA2
Применение ОК	Увеличение?	Увеличение?	Уменьшение	Уменьшение
Беременность	Увеличение	Увеличение	Уменьшение	Уменьшение
Применение тамоксифена	Уменьшение	Уменьшение	Нет эффекта	Нет эффекта
Перевязка маточных труб	Нет эффекта	Нет эффекта	Уменьшение	Нет эффекта

лась от таковой в семьях с СРМЖЯ (61%). Также установлено, что в семьях российской выборки частота заболевания BRCA1-ассоциированным РЯ и BRCA1-ассоциированным РМЖ соотносится как 1:2,5 [10].

Высокие частоты возникновения рака двух различных локализаций при мутациях в одних и тех же генах-супрессорах, *BRCA1* и *BRCA2*, диктуют вопрос о причинах этого неравнозначного фенотипического проявления мутаций. Доказательства корреляции генотип — фенотип относительно РМЖ и РЯ наиболее убедительны для носителей мутаций в гене *BRCA2*, чем в гене *BRCA1*. Исследования показывают, что группа мутаций в области кодонов 4076-6503 в экзоне 11 гена *BRCA2* ассоциирована с повышенным риском развития РЯ и пониженным — РМЖ [13–15]. Этот регион известен как ovarian cancer cluster region (OCCR). Мутации в данном регионе затрагивают 1 или более BRC-доменов белка BRCA2, поэтому могут нарушать его взаимодействие с белком Rad51, важное в процессе репарации повреждений ДНК. Различные модифицирующие факторы, влияющие на риск развития РЯ и РМЖ, суммированы в табл. 1, но необходимо отметить, что многие из этих наблюдений предварительны. Так, пенетрантность мутаций гена *BRCA1* при РЯ или РМЖ, вероятно, может варьировать в зависимости от наследования аллельных вариантов других генов, например гена андрогенового рецептора (AR). У женщин, наследующих короткий, фенотипически проявляющийся как более активный вариант аллеля AR и мутацию в гене *BRCA1*, РЯ развивается в более раннем возрасте [17]. Другое исследование показало, что у пациентов с мутациями в гене *BRCA1* с длинным, фенотипически менее активным вариантом AR чаще диагностируется РМЖ [18]. Однако приведенные результаты не всегда подтверждаются в аналогичных исследованиях. Предполагается, что существуют другие генетические факторы, модифицирующие фенотипическое проявление мутаций в генах *BRCA1/2* [10]. Исследования показали значительное снижение риска развития РЯ при применении оральных контрацептивов

(ОК) носителями мутаций в гене *BRCA1/2* [19, 20], такой же эффект наблюдался у женщин общей популяции. Однако применение ОК увеличивает риск возникновения РМЖ у носителей мутаций в гене *BRCA1/2* в той же степени, что и в общей популяции [21]. ОК предотвращают овуляцию, таким образом, эпителий яичников остается в стабильном состоянии. Поскольку и беременность предотвращает овуляцию, это также имеет протективный эффект против развития РЯ (как у носителей мутаций в гене *BRCA1/2*, так и в общей популяции) [22, 23]. Генетические факторы оказывают специфическое влияние на риск развития BRCA-ассоциированного РЯ и РМЖ, тогда как факторы образа жизни действуют и на женщин общей популяции.

Наследственная форма РМЖ

Наследственная форма РМЖ, связанная с носительством мутации в гене *BRCA1/2*, составляет около 20–30%. У пациентов-россиян в спектре мутаций генов *BRCA1/2* преобладает (70–80%) мутация 5382insC в экзоне 20 гена *BRCA1* [12, 24, 25]. Многочисленными исследованиями было отмечено фенотипическое различие BRCA-ассоциированного РМЖ от спорадического [26–28]. Пик заболеваемости женщин BRCA1-ассоциированным РМЖ приходится на возрастной период 35–39 лет, тогда как в группе BRCA2-ассоциированного РМЖ максимальная заболеваемость наблюдалась в 43–54 года. Эти данные соответствуют результатам, полученным на других выборках [9]. При BRCA1-ассоциированном РМЖ преобладает инфильтративный протоковый рак (92,8%), что статистически достоверно выше по сравнению со спорадическими случаями. Частота низкодифференцированных опухолей (III степень злокачественности) при мутациях в генах *BRCA1* и *BRCA2* достоверно отличалась от соответствующей частоты в группе больных со спорадическим РМЖ — 57,2, 33,3 и 8,8% соответственно. При этом у больных BRCA1-ассоциированным РМЖ этот вид опухоли встречался в 1,7 раза чаще, чем у больных BRCA2-ассоциированным РМЖ, что следует учитывать при прогнозе развития заболевания.

Выраженный лимфоцитарный инфильтрат, отражающий иммунологические характеристики опухоли, был отмечен в 78,6% случаев BRCA-ассоциированного РМЖ [25, 29].

Общая выживаемость больных BRCA2-ассоциированным РМЖ статистически достоверно выше выживаемости больных со sporadическим РМЖ — 87,4 и 71% соответственно ($p < 0,05$) [25, 29].

При планировании лечения больных BRCA-ассоциированным РМЖ следует учитывать, что проведение органосохраняющих операций с последующей лучевой терапией приводит к развитию новых опухолей в оставшейся ткани молочной железы.

В клинической генетике существует несколько подходов к наблюдению женщин с мутациями в гене *BRCA1* или *BRCA2*. Подходы для больных и клинически здоровых пациентов из группы риска различны. При наблюдении больных, имеющих мутации, на первый план выходит изучение риска развития вторых первичных опухолей, чувствительности больных к лучевой, лекарственной и гормональной терапии, необходимости и эффективности профилактических операций. Для практически здоровых носителей мутаций наиболее актуальным является раннее выявление заболевания посредством диспансерного наблюдения, изменение стиля жизни, химиопрофилактика и клинко-хирургические профилактические методы.

Показано, что в развитых странах маммографический скрининг снижает смертность от РМЖ на 20%. Существует общая практика проводить ежегодное маммографическое обследование женщин с мутациями в генах *BRCA1/2* в возрасте 35—50 лет. Многие клиники проводят ежегодную маммографию до 70 лет. Если в семье есть случаи РМЖ, возникшего до 30 лет, маммографический скрининг следует начинать в 30 лет, однако нельзя забывать о возможности возникновения индуцированных облучением опухолей. Альтернативным методом динамического наблюдения здоровых женщин с мутациями в генах *BRCA1* или *BRCA2* и женщин с отягощенной семейной наследственностью при отсутствии данных о мутациях является ядерно-магнитное резонансное исследование молочных желез. Этот метод признан более чувствительным и безопасным.

Профилактическая мастэктомия 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*, предрас-

полагающих к развитию РМЖ [30].

Эффективность профилактических мастэктомий для предотвращения РМЖ оценена в двух работах, проведенных в клинике Мэйо, где профилактические мастэктомии выполняются с 1960 г. (преимущественно в виде подкожной мастэктомии). В группе с умеренным риском ожидалось 37,4 случая РМЖ (расчет с использованием модели Гейла), наблюдалось — 4, снижение риска развития болезни составило 89,5%. В группе с высоким риском РМЖ из 214 оперированных женщин рак развился у трех; из 403 сестер, не подвергшихся профилактической мастэктомии, рак развился у 156, снижение риска развития болезни приблизилось к 96%. Средний возраст выполнения операции составил 42 года [31]. Двусторонняя профилактическая мастэктомия в сочетании с удалением яичников снижала риск развития РМЖ на 95%, а в случаях с интактными яичниками — на 90% [32].

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. Пациентка должна быть обследована клиническим генетиком, генетический диагноз должен быть подтвержден ДНК-диагностическими методами. Врач-консультант должен изложить варианты дальнейшей тактики: динамическое наблюдение, прием тамоксифена, профилактическая оофорэктомия, профилактическая мастэктомия. Если пациентка выбирает профилактическую мастэктомию, с хирургом-маммологом следует обсудить вариант мастэктомии: подкожная либо кожесохраняющая (т.е. с удалением сосково-ареоларного комплекса). Необходима консультация пластического хирурга для выбора варианта реконструкции и сроков ее проведения [33]. Все пациенты должны получать профессиональную психологическую помощь.

Наследственная форма РЯ

Ассоциированный с герминальными мутациями в генах *BRCA1/2* РЯ составляет более 90% всего наследственного РЯ. Необходимо отметить, что семейный РЯ встречается заметно реже, чем в ассоциации с семейным РМЖ, хотя обе наследственные формы связаны с наследуемыми мутациями в генах *BRCA1* и *BRCA2*. Наиболее часты при этой форме семейного рака мутации в гене *BRCA1* [34, 35]. При изучении российской выборки больных BRCA-ассоциированным РЯ была обнаружена высокая доля мутации в гене *BRCA1* — 86% семей [12]; кроме того, мутация 5382insC гена *BRCA1* встречается наиболее часто (50% от всего спектра) [10].

Для определения вклада наследственной формы РЯ, связанной с мутациями в гене *BRCA1/2*, в общую структуру заболевания РЯ исследователями была проанализирована выборка, сформированная только на основании диагноза РЯ, без учета семейной истории заболевания. Оказалось, что доля наследственной формы РЯ в подобном типе выборок варьировалась в зависимости от изучаемой популяции (табл. 2). Так, обнаружена большая доля наследственной формы РЯ в выборке евреев ашкенази: 47% [36] и 41,3% [37]. Столь высокая частота BRCA-ассоциированного РЯ характерна только для выборки популяции евреев ашкенази, в которой частота встречаемости мутации в гене *BRCA1* или *BRCA2* составляет 1 на 40 человек (т.е. 2% в популяции). Для Европы в среднем эта частота меньше и находится на уровне 0,2—0,5% [46]. В Польше доля BRCA-ассоциированного РЯ составила 16,6 % [39], при изучении выборки женщин смешанного американского происхождения — 15,3% [40]. Близкий результат был получен в Китае — 13,4 % [41], в Чехии — 10% [43]. Наименьшая частота BRCA-ассоциированного РЯ установлена в Корее — 2,7% [45]. При этом семейная история РЯ и/или РМЖ обнаруживается не у всех больных с мутацией в генах *BRCA1/2*. Частота встречаемости семейных случаев варьирует для выборок из разных популяций от 47 до 94%. Различия частот связаны, видимо, со спецификой конкретной выборки. Во всех изученных выборках частота мутаций в гене *BRCA1* существенно превышает таковую в гене *BRCA2*.

Высокая частота мутаций в генах *BRCA1/2* и их встречаемость среди больных без семейной

истории указывают на оправданность скрининга РЯ на наследственную предрасположенность.

Современные исследования демонстрируют значимость проведения профилактической овариоэктомии женщинам с семейной историей РЯ (2 или более родственника первой и второй степени родства) и являющимся носительницами мутаций в гене *BRCA1/2* [47—49]. Двусторонняя сальпингоовариоэктомия у женщин-носительниц мутаций снижает риск развития РЯ на 98% [48]. Кроме того, многочисленные работы указывают на значимую роль применения ОК в профилактике как спорадического, так и BRCA-ассоциированного РЯ. Экспериментальные данные свидетельствуют, что применение ОК уже в течение одного года приводит к снижению риска развития РЯ на 10—12%, а в течение пяти лет — на 50% [50]. Защитное действие препаратов сохраняется в течение 10 лет с момента последнего приема [51] и в одинаковой степени проявляется как для рожавших, так и для нерожавших женщин [48]. Установлено, что использование ОК даже в возрасте 35—43 лет оказывает протективное действие против эпителиальных опухолей яичника [51], особенно этот эффект выражен у носительниц патологических мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* [19].

В ряде работ показана лучшая выживаемость пациентов с BRCA1-ассоциированным РЯ по сравнению с пациентами со спорадическим РЯ. Так, в исследовании Е. Majdak и соавт. [39] установлено, что носительство патологических мутаций в гене *BRCA1* связано со снижением риска рецидивов и смертности у больных РЯ (относительный риск 0,52 и 0,38 соответственно). Для пациентов с BRCA1-ассоциированным РЯ

Таблица 2. Частота встречаемости мутаций в генах *BRCA1/2* и доля семейных случаев среди больных с мутацией в выборках спорадического РЯ из разных популяций

Популяция	Частота мутаций в генах <i>BRCA 1/2</i> , %			Доля семейных случаев среди больных с мутацией, %
	всего	в гене <i>BRCA1</i>	в гене <i>BRCA2</i>	
Евреи ашкенази [36]	47 (34/71)	30	17	47
Евреи ашкенази [37]	41,3 (86/208)	27,4	13,9	72
Россия [38]	20,3 (15/74)	17,6	2,7	89
Польша [39]	16,8 (34/202)	12,7	3,9	47
США [40]	15,3 (32/209)	8,6	6,7	69
Китай [41]	13,2 (7/53)	11,3	2,1	57
Канада [42]	11,7 (60/515)	7,6	4,1	93,5
Чехия [43]	10 (3/30)	10	Не исследовали	66
Швеция [44]	8 (13/161)	7,4	0,6	> 90
Корея [45]	2,7 (1/37)	2,7	0	Нет семейной истории

Примечание. В скобках данные представлены в виде: число больных с мутациями/общее число обследованных.

показаны более высокий процент выживаемости и более длительный безрецидивный период после химиотерапии [46, 52, 53]. Более выраженный ответ на химиотерапию объясняют повышенной чувствительностью опухолевых клеток с инактивированной функцией BRCA1/2 к ДНК-повреждающим агентам [46].

В заключение необходимо отметить, что успешное решение задач, связанных с ранней диагностикой, эффективным лечением и профилактикой наследственных форм РЯ и РМЖ, возможно при условии выявления семей, отягощенных этими новообразованиями, и оказания им специализированной медицинской помощи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Копнин Б.П. Нестабильность генома и онкогенез. Мол мед 2007;41(2):369—80.
2. Hanahan D., Weinberg R.A. The hallmarks of cancer. Cell 2000;100(1):57—70.
3. Vogelstein B., Kinzler K.W. Cancer genes and the pathways they control. Nat Med 2004;10(8):789—99.
4. Deng C.X. BRCA1: cell cycle checkpoint, genetic instability, DNA damage response and cancer evolution. Nucleic Acids Res 2006;34(5):1416—26.
5. Sankaran S., Starita L.M., Simons A.M. et al. Identification of domains of BRCA1 critical for the ubiquitin-dependent inhibition of centrosome function. Cancer Res 2006;66(8):4100—7.
6. Prat J., Ribe A., Gallardo A. Hereditary ovarian cancer. Hum Pathol 2005;36:861—70.
7. Shin S., Verma I.M. BRCA2 cooperates with histone acetyltransferases in androgen receptor-mediated transcription. Proc Natl Acad Sci USA 2003;100(12):7201—6.
8. Rosen E.M., Fan S., Isaacs C. BRCA1 in hormonal carcinogenesis: basic and clinical research. Endocr Relat Cancer 2005;12(3):533—48.
9. Ford D., Easton D. F., Stratton M. et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. Am J Hum Genet 1998;62:676—89.
10. Поспехова Н.И., Логинова А.Н., Любченко Л.Н и др. Молекулярно-генетические аспекты наследственной предрасположенности к раку молочной железы и/или яичников. I. С чем связана различная локализация рака при мутациях в гене BRCA. Мед генет 2005;(1):23—7.
11. Поспехова Н.И., Логинова А.Н., Любченко Л.Н и др. Гетерогенность семей с наследственной предрасположенностью к раку молочной железы и яичников по встречаемости мутаций в гене BRCA1. Мед генет 2003;(11):459—63.
12. Логинова А.Н., Поспехова Н.И., Любченко Л.Н и др. Спектр мутаций в гене BRCA1 при наследственной предрасположенности к раку молочной железы и яичников в российских семьях. Бюл экспер биол 2003;136(9):315—7.
13. Gayther S.A., 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;60:1239—42.
14. Thompson D., Easton D.; Breast Cancer Linkage Consortium. Variation in BRCA1 cancer risks by mutation position. Cancer Epidemiol Biomarkers Prevent 2002;11(4):329—36.
15. Lubinski J., Phelan C.M., Gadirian P. et al. Cancer variation associated with the position of the mutation in the BRCA2 gene. Fam Cancer 2004;3:1—10.
16. Sowter H. M., Ashworth A. BRCA1 and BRCA2 as ovarian cancer susceptibility genes. Carcinogenesis 2005;26(10):1651—6.
17. Levine D.A., Boyd J. The androgen receptor and genetic susceptibility to ovarian cancer: results from a case series. Cancer Res 2001;61:908—11.
18. Rebbeck T.R., Kantoff P.W., Krithivas K. et al. Modification of BRCA1-associated breast cancer risk by the polymorphic androgenreceptor CAG repeat. Am J Hum Genet 1999;64:1371—7.
19. Narod S.A., Risch H., Moslehi R. et al. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. N Engl J Med 1998;339:424—8.
20. Narod S.A., Sun P., Risch H.A.; Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. Ovarian cancer, oral contraceptives and BRCA mutations. N Engl J Med 2001;345:1706—7.
21. Grabrick D.M., Hartmann L.C., Cerhan J.R. et al. Risk of breast cancer with oral contraceptive use in women with a family history of breast cancer. JAMA 2000;284:1791—8.
22. Johannsson O.T., Ranstam J., Borg A. et al. Survival of BRCA1 breast and ovarian cancer patients: a population-based study from southern Sweden. J Clin Oncol 1998;16:397—404.
23. Jernstrom H., Lubinski J., Lynch H.T. et al. Breast-feeding and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. J Natl Cancer Inst 2004;96:1094—8.
24. Карпукhin 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. Докл АН 2002;383(5):1—4.
25. Любченко Л.Н., Гарькавцева Р.Ф. Генодиагностика наследственной предрасположенности к раку молочной железы и разработка системы индивидуального прогнозирования развития, течения и профилактики заболевания. В кн.: Рак молочной железы. Под ред. Н.Е. Кушлинского, С.М. Портного, К.П. Локтионова. М.; 2005. с. 198—209.
26. Breast Cancer Linkage Consortium 1997. The pathology of familial breast cancer: differences between breast cancers in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations and sporadic cases. Lancet 1997;349:1505—10.
27. Breast Cancer Linkage Consortium 2003. Familial Cancer 2003;2:18—32.
28. Lakhani S., Sloane J., Gusterson B. et al. A detailed analysis of the morphological features associated with breast cancer in patients harboring mutations in BRCA1 and BRCA2 predisposition genes. J Natl Cancer Inst 1999;90:1138—45.
29. Любченко Л.Н., Гарькавцева Р.Ф., Портной С.М. и др. Предрасположенность к раку молочной железы: этиология и клинические особенности. Мед генет 2007;(6):3—8.
30. 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;340:77—84.
31. 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.
32. Rebbeck T.R., Lynch H., Neuhausen S. et al. Prevention and Observation of Surgical End Points Study Group. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. N Engl J Med 2002;346(21):1616—22.
33. 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.

34. Levy-Lahad E., Catane R., Eisenberg S. et al. Founder BRCA1 and BRCA2 mutations in Ashkenazi Jews in Israel: frequency and differential penetrance in ovarian cancer and in breast-ovarian cancer families. Am J Hum Genet 1997;60(5):1059—67.
35. Perkowska M., BroZek I., Wysocka B. et al. BRCA1 and BRCA2 mutation analysis in breast-ovarian cancer families from northeastern Poland. Hum Mutat 2003;21(5):553—4.
36. Cass I., Baldwin R.L., Varkey T. et al. Improved survival in women with BRCA-associated ovarian carcinoma. Cancer 2003;97:2127—79.
37. Moslehi R., Chu W., Karlan B. et al. BRCA1 and BRCA2 mutation analysis of 208 Ashkenazi Jewish women with ovarian cancer. Am J Hum Genet 2000;66:1259—72.
38. Смирнова Т.Ю., Поспехова Н.И., Любченко Л.Н. и др. Высокая частота мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 при раке яичников. Бюл экспер биол 2007;144(7):93—5.
39. Majdak E.J., Debnjak J., Milczek T. et al. Prognostic impact of BRCA1 pathogenic and BRCA1/ BRCA2 unclassified variant mutations in patients with ovarian carcinoma. Cancer 2005;104(5):1004—12.
40. Pal T., Permeth-Wey J., Betts J.A. et al. BRCA1 and BRCA2 mutations account for a large proportion of ovarian

carcinoma cases. Cancer 2005;104:2807—16.

41. Khoo U.S., Ngan H.Y., Cheung A.N. et al. Mutational analysis of BRCA1 and BRCA2 genes in Chinese ovarian cancer identifies 6 novel germline mutations. Hum Mutat 2000;16:88—9.
42. Risch H.A., McLaughlin J.R., Cole D.E. et al. Prevalence and penetrance of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer. Am J Hum Genet 2001;68(3):700—10. Epub 2001 Feb 15.
43. Zikan M., Pohlreich P., Stribna J. Mutational analysis of the BRCA1 gene in 30 Czech ovarian cancer patients. J Genet 2005;84(1):63—7.
44. Malander S., Ridderheim M., Masback A. et al. One in 10 ovarian cancer patients carry germ line BRCA1 or BRCA2 mutations: results of a prospective study in Southern Sweden. Eur J Cancer 2004;40(3):422—8.
45. Kim Y.T., Nam E.J., Yoon B.S. et al. Germline mutations of BRCA1 and BRCA2 in Korean sporadic ovarian carcinoma. Gynecol Oncol 2005;99(3):585—90.
46. Boyd J. Specific keynote: hereditary ovarian cancer: what we know. Gynecol Oncol 2003;88:8—10.
47. Werness B.A., Eltabbakh G.H. Familial ovarian cancer and early ovarian cancer: biologic, pathologic, and clinical

features. Int J Gynecol Pathol 2001;20:48—63.

48. Kauff N.D., Satagopan J.M., Robson M.E. et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with BRCA-1 or BRCA-2 mutation. N Engl J Med 2002;346:1609—15.
49. Armstrong K., Schwartz J.S., Randall T. et al. Hormone replacement therapy and life expectancy after prophylactic oophorectomy in women with BRCA1/2 mutations: a decision analysis. J Clin Oncol 2004;22:1045—54.
50. Hankinson S.E., Colditz G.A., Hunter D.J. et al. A quantitative assessment of oral contraceptive use and risk of ovarian cancer. Obstet Gynecol 1992;80:708—14.
51. Godard B., Foukes W.D., Provencher D. et al. Risk factors for familial and sporadic ovarian cancer among French Canadians: a case-control study. Am J Obstet Gynecol 1998;179:403—10.
52. Casey M.J., Bewtra C., Hoehne L. et al. Histology of prophylactically removed ovaries from BRCA1 and BRCA2 mutation carriers compared with noncarriers in hereditary breast ovarian cancer syndrome kindreds. Gynecol Oncol 2000;78:278—87.
53. David B.Y., Chetrit A., Hirsh-Yechezkel G. et al. Effect of BRCA mutations on the length of survival in epithelial ovarian tumors. J Clin Oncol 2002;20:463—6.



Уважаемые коллеги!

Подписаться на журнал
«ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ»
на 2007 г. можно в любом отделении связи.

Подписной индекс
в каталоге «Почта России» — **12286.**

