

УДК 618.19-006.04

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ КАНЦЕРОГЕНЕЗА ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

(обзор литературы)

С.Э. Савицкий, к.м.н., доцент

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

УОЗ «Гродненская областная клиническая больница»

Последние 25 лет были отмечены поистине революционными событиями в фундаментальной онкологии. Бурное развитие молекулярной генетики, в частности, открытие онкогенов и антионкогенов, кардинально видоизменило представления о механизмах возникновения новообразований. В настоящее время необходимо масштабное внедрение молекулярно-генетических подходов на всех этапах онкологической помощи, т.е. в профилактике, диагностике, лечении и мониторинге пациентов.

Ключевые слова: рак молочной железы, наследственность, распространенность, мутации.

Last 25 years have been noted really by revolutionary events in fundamental oncology. Rapid development of molecular genetics, in particular opening onkogenes and antionkogenes, has cardinally altered representations about mechanisms of occurrence of neoplasms. Now scale introduction of molekularno-genetic approaches at all stages of the oncologic help, i.e. in preventive maintenance, diagnostics, treatment and monitoring of patients is necessary.

Key words: breast cancer, heredity, prevalence, mutation.

Современные тенденции нарастания показателей заболеваемости выдвигают рак молочной железы (РМЖ) на первое место в структуре онкологической заболеваемости женщин. Ежегодно в мире выявляют около 1 млн. случаев рака молочной железы. Прогнозируется рост числа заболеваний к 2010 г. до 1,45 млн. Рак молочной железы составляет 23% от всех новообразований у женщин. Социальное значение РМЖ настолько велико, что научные исследования с целью решения данной проблемы занимают одно из ведущих мест в современной онкологии. Предполагают, что на протяжении жизни одна из 8 женщин в США заболевает РМЖ и одна из 30 заболевших РМЖ умрет. По мнению белорусских ученых, при условии сохранения такой эпидемиологической ситуации, риск возникновения рака молочной железы будет реальным для каждой десятой женщины [1]. Вероятность заболеть РМЖ в России в предстоящей жизни для новорожденной девочки составляет 3,5%, а умереть от него – 1,8%.

За последние 18 лет рак молочной железы является одной из наиболее частых причин смерти у женщин. В Республике Беларусь в течение последних десяти лет наблюдается (с 1998 по 2007 гг.) увеличение показателя заболеваемости РМЖ с 55,3 до 69,5 на 100 тыс. женского населения. Прирост заболеваемости составил 25,7%. Абсолютное число вновь заболевших раком молочной железы в 2007 году 3632 против 2508 больных РМЖ в 1993 году. В структуре онкологической заболеваемости среди женского населения Беларуси РМЖ занимает второе место, и удельный вес этой патологии составляет 17,7%, а в структуре общей заболеваемости – пятое место. В России за период с 1980 по 1999 г. заболеваемость РМЖ увеличилась на 70% – с 22,6 до 38,3 на 100 тыс. женского населения. а среди злокачественных новообразований – на 100

тыс. женского населения приходится 277,9 случаев РМЖ [2], или первое место в структуре заболеваемости; в течение первого года с момента установления диагноза РМЖ на 2003 год летальность составила 12,1%.

Главной причиной роста заболеваемости РМЖ является заметное увеличение доли людей, достигающих пожилого возраста. Вероятность заболеть РМЖ увеличивается с возрастом. Риск РМЖ в течение 10 лет составляет 1:72 для женщин 40–49 лет, 1:36 – для женщин 50–64 лет и 1:29 – для женщин старше 70 лет. Действительно, несмотря на относительно частую встречаемость РМЖ у молодых женщин, риск данного заболевания после 65 лет в 150 раз превышает таковой у лиц моложе 30 лет. Рассматривая молекулярный патогенез рака молочной железы, необходимо знать, что среди нескольких десятков факторов риска РМЖ важно выделить пять основных категорий:

- 1) канцерогены окружающей среды;
- 2) ионизирующая радиация;
- 3) вирусы;
- 4) поведенческие или наследственные особенности, ассоциированные с гиперэстрогенией:
 - раннее начало менструаций, поздняя менопауза, отсутствие детей или их малочисленность, поздний возраст первых родов, непродолжительное грудное вскармливание, постменопаузальное ожирение, высокий рост, длительная заместительная гормональная терапия, гормональная контрацепция, повышенное потребление алкоголя, низкий уровень физической активности, воздействие внешних факторов, нарушающих эндокринные процессы, низкопенетрантные полиморфизмы в генах стероидного метаболизма;
- 5) нарушения в системе поддержания целостности генома (наследственная неполноценность систем обеспечения целостности генома):

- зародышевые мутации (с высокой или средней пенетрантностью): BRCA 1, BRCA 2, ATM, P 53, CHEK 2, NBS 1;

- низкопенетрантные полиморфизмы в генах, ответственных за ДНК репарацию, апоптоз и контроль клеточного цикла;

- конституитивная хромосомная нестабильность [3].

Как следствие влияния факторов риска, в организме женщины происходят **соматические генетические события** в виде:

1. Генетическая нестабильность:

- хромосомная нестабильность;
- нестабильность метилирования;
- микросателлитная нестабильность;
- нуклеотидная нестабильность;
- митохондриальная нестабильность.

2. Повреждение специфических сигнальных каскадов:

- активация онкогенов (амплификация, повышенная экспрессия).

- инактивация супрессорных генов (потеря аллелей, внутригенные мутации, гиперметилирование промотера, пониженная экспрессия)

Согласно современным представлениям о канцерогенезе, в основе злокачественной трансформации клеток лежит активация единичных или множественных клеточных онкогенов или генов-супрессоров опухолей (ГЕН p53, ГЕН RB) [3]. Онкогены – это активированные вследствие мутаций или по другим причинам клеточные протоонкогены, продукты которых стимулируют одну из стадий раковой прогрессии клетки, действуя доминантным образом, или гены онкогенных вирусов, вызывающие малегнизацию клеток и образование раковых опухолей.

Протоонкогены – гены, участвующие в регуляции транскрипции, росте, передаче сигналов внутри клетки и т.д. При изменении их структуры или экспрессии нарушаются процессы нормального клеточного цикла.

Гены-супрессоры (антионкогены, рецессивные опухолевые гены) кодируют белки, участвующие в пролиферации.

Подсчитано, что, по крайней мере, шесть изменений на генетическом уровне требуется для развития злокачественного клона [4]. С точки зрения биологии опухолей считается, что реализованные через эти гены соматические генетические события и определяют возникновение признаков опухоли – «The hallmarks of cancer». Впервые наиболее ясное обобщение этих признаков представлено в работе основоположников молекулярной онкологии D. Hanahan и R. Weinberg, появившейся на страницах первого номера журнала «Cell» за 2000 г. [4]:

- ♦ Самодостаточность в отношении сигналов пролиферации, связанная с аутопродукцией факторов роста, соответствующих рецепторов или других компонентов сигнального промитотического каскада.

- ♦ Потеря чувствительности к сигналам, сдерживающим процесс пролиферации, обусловленная инактивацией супрессорных (антимитотических) белков.

- ♦ Замедление процессов программируемой клеточной гибели, опосредованное дисбалансом биохимической регуляции процессов апоптоза.

- ♦ Неограниченный репликативный потенциал клеток (преодоление «лимита Хефлика», сопряженный с реактивацией экспрессии фермента теломерызы и, как следствие, с отсутствием физиологического укорачивания теломера.

- ♦ Стимуляция процессов ангиогенеза в опухоли, вызванная экспрессией трансформированными клетками ангиогенных факторов и направленная на удовлетворение повышенных потребностей в оксигенации быстро делящихся неопластических компонентов;

- ♦ Способность к инвазии и метастазированию, ассоциированная с опухолью продукцией гистолитических ферментов, угнетающих локальный иммунитет.

- ♦ Геномная нестабильность, опосредованная инактивацией систем репарации ДНК и нарушениями в молекулярном контроле клеточного цикла.

- ♦ Перестройка стромальных компонентов, создающая более благоприятные условия для эволюции злокачественного клона.

Прогресс молекулярной генетики с привлечением биохимии позволяет по-новому рассмотреть некоторые стороны этиологии и патогенеза РМЖ, базируясь на результатах клинических и эпидемиологических исследований. На сегодняшний день патогенез РМЖ можно рассматривать как результат многоступенчатых генетических мутаций, происходящих в течение длительного промежутка времени в клетках протоков и долек молочной железы. Нормальная клетка трансформируется в атипическую – опухолевую – в зависимости от изменений в геноме клетки. Ингибировать или индуцировать повреждения в генах могут как внешние, так и внутренние агенты. Особый интерес при раке молочной железы представляет онкоген c-erb (HER2/neu) и онкоген bcl-2. Экспрессия белка p185, кодируемого онкогеном HER2/neu, определяется иммуногистохимически в 15-30% случаев РМЖ. Онкоген bcl-2 определяет механизм клеточной смерти, подавляя апоптоз. Экспрессия bcl-2 связана с благоприятным прогнозом клинического течения РМЖ. В настоящее время четко установлено, что амплификация онкогенов является общей характеристикой при раке груди [6]. Меньшее число амплификаций характерно для рецепторов факторов роста, т.е. рецептора EGF, IGF1 и FGF. Выявлено, что амплификация онкогенов включает ERBB2, MYC и INT2. До 40% опухолей груди могут иметь, по крайней мере, один из этих генов амплифицированным.

Дефекты ДНК происходят в онкогенах, ответственных за рост, гибель, дифференцировку, хромосомную репликацию. Гены, отвечающие за кле-

точное деление, способствуют передаче сигнала к ядру клетки, в конечном итоге стимулируя клеточную репликацию и переход из фазы G₀ в фазу S. Митогенные агенты напрямую либо опосредованно запускают деление мутированных клеток и их пролиферацию, а токсические агенты индуцируют развитие выживших клеток, таким образом реопулируется измененная ткань молочной железы [5, 6].

Необходимо оговориться, что самостоятельно пролиферация не ведет к клеточным повреждениям, а создает необходимую среду для деления и роста мутированных клеток. Таким образом, влияние повреждающих факторов должно быть направлено на оба типа молекулярных повреждений: мутацию ДНК и индукцию клеточной пролиферации. Но, вероятнее всего, одна из наиболее важных внутренних внутриклеточных причин – это наследование поврежденного гена, которое увеличивает индивидуальный риск РМЖ. Наследование же мутированных генов не является определяющим моментом, необходимы внешние повреждающие факторы.

Спорадический рак молочной железы не имеет признаков наследственной предрасположенности. Вероятность развития спорадического РМЖ в течение жизни составляет 12 % [7]. Семейный РМЖ – это заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующееся наследственной предрасположенностью. На сегодняшний день выделяют «семейный» и «наследственный» рак молочной железы. Совокупность больших опухолей молочной железы в пределах одной семьи, подверженных, вероятнее всего, общим внешним канцерогенным факторам, относят к «семейному» раку. Необходимо разделять понятия «семейный» и «наследственный» рак молочной железы. При семейном РМЖ имеется определенное количество случаев данного заболевания у кровных родственников в пределах одной семьи. При семейном РМЖ повреждений в геноме, на современном уровне развития молекулярной генетики, мы не находим. Приблизительно 15-20 % случаев РМЖ – это семейный рак, не связанный с нарушением в генах BRCA1, BRCA2. Семейный рак молочной железы имеет генетические признаки предрасположенности к наследованию, но непосредственного повреждения генетического материала не обнаруживается, и, вероятнее всего, возникновение его связано с влиянием общих внешних или внутренних канцерогенных факторов в пределах одной семьи, которые на сегодняшний день еще не выявлены.

Только 5 % случаев рака молочной железы имеют истинно наследственную природу, связанную с мутацией генов BRCA-1, BRCA-2.

Непосредственно «раковые мутации» являются основной причиной наследственных форм опухолей молочной железы. Люди с подобными генетическими повреждениями определенное время являются здоровыми, но риск возникновения рака молочной железы достигает огромных величин.

Кроме того, наличие BRCA-1, BRCA-2-мутаций увеличивает в 10 раз вероятность рака яичников, а также риск развития рака во второй молочной железе до 35% [8, 12].

У женщин, чьи родственники первой степени родства болели РМЖ, риск заболевания увеличивается в 2-3 раза по сравнению с общей популяцией, и в 8 раз – если болела родная сестра [9]. Если рак у родственников возник в пременопаузальном периоде или опухоль обнаружена и у других родственников, риск увеличивается еще больше. Если пять кровных родственников по одной линии родства страдали РМЖ, то вероятность развития этого заболевания 1 из 3; если таких родственников 10 и более, то риск возникновения выше 1 из 2.

Характеристика мутаций высокопенетрантных генов позволяет по-новому взглянуть на этиологию и патогенез наследственного РМЖ и разработать меры ранней диагностики, профилактики и лечения. Обоснование генетической модели с учетом выявления генов предрасположенности позволило по-новому рассматривать спорадические и наследственные формы РМЖ [6, 7, 8].

Структура белка BRCA1, подтвержденная данными, полученными *in vitro*, предполагает его многофункциональность, включая роль в репарации ДНК, транскрипционной трансактивации генов и регуляции клеточного цикла.

BRCA1 – большой ген, содержащий 22 кодирующих и 2 некодирующих экзона. Он занимает 100 Кб геномной ДНК на хромосоме 17, локус 17q21, и кодирует белок массой 200кДа, включающий 1863 аминокислоты. Кодирующая последовательность распределена неравномерно, самый крупный 11-й экзон кодирует 60% пептидной цепи.

В составе белка идентифицировано несколько доменов связывания, связывающий RING finger домен, локализованный на N-конце пептида, необходим для белок-белковых взаимодействий, включая взаимодействия с относительно недавно обнаруженным белком BARD1 (BRCA-associated RING-domain protein) и убиквитиновой гидролазой BAP1 (BRCA-associated protein). BRCA1 также связывает RAD1, белок, вовлеченный в репарацию и рекомбинацию ДНК. Кроме того, BRCA1 связывается с некоторыми специфичными регуляторами транскрипции, такими как p53, Мус, E2F, и имеет транскрипционный трансактивирующий домен на C-конце. Мутация гена BRCA1 увеличивает риск развития гормонозависимых опухолей (рак предстательной железы, РЯ, РМЖ) не только влиянием на апоптоз и пролиферацию, но через взаимосвязь с эстрогенами: происходит угнетение эстроген-рецепторного механизма. Эстроген-зависимая транскрипция подавляется прямым влиянием «дикого» типа BRCA1 [9, 10, 14].

Ген BRCA2, локализованный на 13 хромосоме, локус 13q12-13 имеет 27 кодирующих экзонов и кодирует пептид из 3148 аминокислот. Особенностью белка является наличие 8 копий из 30-80 аминокислотных повторов в участке белка, кодируемом экзоном 11. Сейчас этот регион известен как

центр связывания белка RAD1. Таким образом, подобно BRCA1, белок BRCA2, вероятно, играет роль в репарации двуниевых разрывов ДНК. Кроме того, BRCA2 содержит также трансактивирующий домен и имеет область, связывающую гистонацетилтрансферазу, что, возможно, говорит о его способности участвовать в процессе транскрипции.

В некоторых популяциях часто встречающиеся мутации в BRCA1 и BRCA2 возникают в результате «эффекта основателя» (founder effect). Наилучшим примером являющиеся мутации у потомков евреев Ашкенази, у которых было идентифицировано 3 характерные мутации с совокупной частотой встречаемости в популяции около 2,5%. Наиболее частой является мутация 6174 del T в BRCA2 (примерно 1,5% у евреев Ашкенази). BRCA1-мутации 185 del AG и 5382 ins C представлены у евреев Ашкенази с частотой 1% и 0,1%, соответственно. Иначе говоря, среди них каждый сотый является носителем однотипной мутации BRCA1 – делеции двух нуклеотидов, обозначаемой 185delAG; такое единообразие объясняется наличием общего предка. Таким образом, эти наследственные мутации являются причиной примерно одной трети всех случаев РМЖ, диагностированных у женщин еврейского (Ашкенази) происхождения в возрасте до сорока лет.

Относительно высокая частота founder мутаций была описана и в других популяциях: исландской, франко-канадской, голландской, норвежской и шведской. Напротив, в общей популяции мутации BRCA1 и BRCA2 представлены с частотой менее 0.2%. Популяционные исследования в Австралии, Великобритании и США позволяют предположить, что эти мутации характерны только для 5-10% случаев РМЖ у пациентов с диагнозом, установленным до 40-45 лет.

Носительство мутаций в BRCA1 и BRCA2 увеличивает индивидуальный риск развития РМЖ до 85-100%. Мутации генов BRCA1 встречаются в 1,5-2 раза чаще, чем BRCA2. Вероятность мутаций BRCA выше, если РМЖ выявляется в молодом возрасте, имеется двухстороннее поражение молочных желез, или РЯ был диагностирован у самой пациентки или ее ближайших родственников. Пациенты с синдромом Ашкенази и мужчины с диагнозом РМЖ, а также их родственники имеют высокую вероятность являться носителями дефектного гена BRCA1. Считается, что примерно 1 из 833 женщин и менее чем 5% больных РМЖ имеют мутацию гена BRCA1.

Мутации в генах BRCA ассоциированы не только с РМЖ, но и с РЯ. Пенетрантность BRCA-дефектов по отношению к РЯ несколько ниже, и составляет примерно 30-60%. Вероятность мутаций BRCA представлена в таблице 1.

Мутации в этих генах объясняют примерно 20% семейной агрегации РМЖ на уровне общей популяции. Положительный семейный анамнез в отношении РМЖ – один из самых значительных факторов риска развития заболевания. Относительно редко наследственные формы РМЖ связаны с но-

Таблица 1 – Вероятность мутаций в генах BRCA в зависимости от отдельных клинических групп

Клинические группы	Вероятность мутаций BRCA
РМЖ до 30 лет	30%
РМЖ до 40 лет	10-20%
РМЖ и синдром Ашкенази	30%
РМЖ и РЯ	80% преимущественно BRCA1
РМЖ и другой рак (не РЯ)	25%
РМЖ у мужчин	>90% преимущественно BRCA2

сительством мутаций в других генах, таких как p53, ATM, CHEK-2 и т.д.

Клинические особенности и прогноз наследственного рака молочной железы

Полагают, что вследствие особенностей молекулярного патогенеза, прогноз BRCA1-и BRCA2-ассоциированных РМЖ может отличаться от прогноза ненаследственных РМЖ. С целью изучения клинических особенностей и прогноза наследственного РМЖ, в основе которого лежат мутации BRCA1 и BRCA2, проведен ряд исследований, однако все эти работы были ретроспективными и имели ряд методологических ограничений, вероятно, объясняющих их разноречивые данные. Lynch H. [11] определил клинические особенности наследственного РМЖ:

1) ранний возраст возникновения РМЖ (средний возраст больных наследственным РМЖ 44 года; 2) высокий риск развития билатерального рака молочной железы – БРМЖ (вероятность возникновения рака во второй молочной железе с наследственным РМЖ 46% в течение 20 лет); 3) интегральный специфический наследственный синдром, характеризующийся сочетанием различных опухолей у кровных родственников (синдром Bloom, синдром Cowden, молочно-яичниковый синдром и т.д.).

В Великобритании 16% РМЖ, возникшего до 55 лет, определяется мутациями в генах BRCA1, BRCA2 [7].

В необходимости проведения консультации врача-генетика и лабораторной диагностики ДНК нуждаются пациенты имеющие следующие клинические особенности РМЖ или их сочетания:

1) случаи РМЖ и/или РЯ у кровных родственников больной (у сестер, матери, дочери, бабушки);

2) выявление РМЖ в молодом возрасте (до 45 лет; в некоторых исследованиях ранний возраст рассматривался до 50 лет);

3) синхронный и метахронный БРМЖ;

4) сочетание РМЖ и РЯ.

Для таких пациентов необходимость в определении статуса генов BRCA очевидна. У женщин с наличием мутации в генах BRCA1 риск развития РМЖ на протяжении жизни составляет 50-80%, развития рака во второй молочной железе – 40-60%, РЯ – 15-45% рака яичников. Женщины с мутацией гена BRCA 2 имеют риск развития рака молочной железы на протяжении жизни 50-85%, и РЯ – 10-20%. У мужчин с мутацией гена BRCA 2 риск раз-

вития РМЖ на протяжении жизни составляет 6%, что в 150-200 раз выше, чем в обычной популяции. Риск развития рака предстательной железы, кишки, гортани, кожи и эндометрия так же как и лейкемии вследствие химиотерапии, повышается при наличии мутаций в генах BRCA.

Основываясь на данных о семьях с множественными случаями РМЖ, исследователи Breast Cancer Linkage Consortium (BCLC) выяснили, что у женщин-носительниц мутации BRCA1 кумулятивный риск РМЖ и РЯ к 70 годам составляет 87% (95% доверительный интервал 72-95%) и 44%, соответственно (95% доверительный интервал 28-56%). Соответствующий риск (также основанный на данных BCLC) для женщин-носительниц BRCA2 мутаций составляет 84% (95% доверительный интервал 43-95%) и 27% (95% доверительный интервал 0-47%), соответственно.

Пятилетняя общая выживаемость пациентов с генетическими дефектами в генах BRCA1, BRCA2 составляет 86 %; по продолжительности безрецидивного промежутка и частоты местных рецидивов нет существенных различий при сравнении со случаями спорадического РМЖ [7,12]. У женщин с наследственной предрасположенностью к раку молочной железы профилактическая мастэктомия рассматривается как радикальный способ избежания столь грозного заболевания. У носителей BRCA1 и BRCA2-мутаций овариоэктомия снижает вероятность развития РЯ до 90 %, тогда как риск возникновения РМЖ снижается на 50 %. Профилактическая мастэктомия у таких пациентов снижает риск развития РМЖ, однако не гарантирует пациентке полного избавления [15,16].

Заключение

Все это определяет необходимость разработки и внедрения автоматизированных систем генетического скрининга и мониторинга онкологическиотягощенных семей, идентификации наследственно обусловленных форм рака и предрасположенности к их развитию.

Знание прогноза чрезвычайно важно, поскольку может в той или иной мере повлиять на выбор адъювантной терапии, а также на определение степени риска для профилактической хирургии и других возможных превентивных мероприятий. В этом отношении важным направлением является поиск высокоинформативных прогностических факторов среди многочисленных и активно изучаемых молекулярных маркеров опухоли. Производя прогностическую оценку, с использованием всех известных факторов, генетик должен выработать для пациентки индивидуальный алгоритм наблюдения, который бы гарантированно обеспечил обнаружение начала канцерогенеза и, соответственно, полноценное радикальное лечение.

Идентификация высокопенетрантных к развитию РМЖ генов BRCA1 и BRCA2 привела к лучшему пониманию молекулярного патогенеза ряда наследственных раков и к открытию новой эры в изучении РМЖ, что обещает значительно снизить

заболеваемость и смертность при этой патологии. Необходимо детально изучать характер распределения признаков наследственного РМЖ (подробное изучение семейного анамнеза, ранний возраст возникновения РМЖ до 45 лет, первично-множественный характер процесса и т.д.), а также анализировать взаимосвязь между собой перечисленных особенностей и носительством «горячих» мутаций в генах BRCA1 и BRCA2. Необходимо четко определить сходные и различные признаки наследственного и спорадического РМЖ, используя, по показаниям, генетическое консультирование для пациентов с учетом клинических особенностей, перечисленных выше. Диагноз «наследственного» РМЖ имеет на сегодняшний день огромную клиническую значимость, т.к. позволяет обнаружить у женщин с помощью лабораторных тестов высокий риск возникновения РМЖ и РЯ. Необходимо определить, какое количество пациентов нуждается в подобном дополнительном обследовании, которое позволяет идентифицировать наследственные формы РМЖ; проанализировать связь между наличием мутаций в генах BRCA1, BRCA2 и клиническими характеристиками наследственного РМЖ.

Литература

1. Онкология: учеб. пособие / Антоненкова Н.Н. [и др.]; под общ. ред. И.В. Залуцкого. - Минск: Выш. шк., 2007. - С. 298-299.
2. Петрова Г.В. Показатели онкологической помощи больным раком молочной железы в России / Г.В. Петрова, О.П. Грецова, Н.В. Харченко // Российский онкологический журнал, 2007 - № 4. - С. 42-46.
3. Imyanitov E.N. Searching for cancer-associated gene polymorphisms: promises and obstacles / E.N. Imyanitov, A.V. Togo, K.P. Hanson // Cancer Lett., 2004. - Vol. 204. - P. 3-14.
4. Hanahan D. The hallmarks of cancer / D. Hanahan, R.A. Weinberg // Cell, 2000. - Vol.100. - P. 57-70.
5. Заридзе Д.Г. Канцерогенез / Заридзе Д.Г. - М.: Медицина, 2004. - С. 57-88.
6. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer / L.J. Van de Vijver [et al.] // Nature. - 2002. - Vol. 415. - P. 530- 536.
7. ACOG Committee on Genetics. Breast-ovarian cancer screening. // Obstet Gynecol. - 1996. - Vol. 176. - P. 1-2.
8. Имянитов, Е.Н. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза билатерального рака молочной железы. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Е.Н. Имянитов. - СПб., 2001. - С. 6-11.
9. Семиглазов, В. Ф. Опухоли молочной железы (лечение и профилактика) / В.Ф. Семиглазов, К.Ш. Нургазиев, А.С. Арзуманов. - СПб. - 1997. - С. 6-24.
10. Якубовская, Р. И. Современные представления о молекулярных механизмах канцерогенеза и опухолевой прогрессии как основа для разработки новых методов терапии злокачественных новообразований / Р.И. Якубовская // Российский онкологический журнал, 2000 - № 6. - С. 42-50.
11. A descriptive study of BRCA1 testing and reactions to disclosure of test results / H. Lynch [et al.] // Cancer. - 1997. - Vol. 79. - P. 2219-2228.
12. Vogelstein, B. The genetic basis of human cancer / B. Vogelstein, K. Kinzler. - New York: McGraw-Hill, 1998. - P. 229-236.
13. Имянитов, Е.Н. Молекулярные аспекты патогенеза первично-множественных опухолей / Е.Н. Имянитов, К.П. Хансон // Росс. онкол. журн. - 1998. - № 5. - С. 47-58.
14. Генетические аспекты метакронного рака молочной железы / Н.В. Лепкова [и др.] // Российский онкологический журнал. - 2008. - № 2. - С. 4-8.
15. Имянитов, Е.Н. Молекулярная онкология: клинические аспекты / Е.Н. Имянитов, К.П. Хансон // СПб.: Изд. дом СПбМАПО, 2007. - С. 10-18.
16. Моисеенко, В.М. Современное лекарственное лечение местного-распространенного и метастатического рака молочной железы / В.М. Моисеенко, В.Ф. Семиглазов, С.А. Тюляндин - СПб.: «Гриффон», 1997. - С. 11-16.
17. Молекулярная генетика опухолей человека / Е.Н. Имянитов [и др.] // Вопр. онкол. - 1996. - Т. 43, №5. - С. 7-12.

Поступила 17.06.08