

ФГУ «НИИ онкологии  
им. Н.Н. Петрова»  
Минздравсоцразвития РФ,  
Санкт-Петербург

## НАСЛЕДСТВЕННЫЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.Н. Имянитов

*Наследственный рак  
молочной железы (РМЖ)  
является самой частой  
разновидностью семейных  
опухолевых заболеваний.*

### Введение

Наследственные опухолевые синдромы – группа заболеваний, проявление которых заключается в передаче из поколения в поколение практически фатальной предрасположенности к тому или иному виду рака. В отличие от «классических» медико-генетических нозологий – муковисцидоза, фенилкетонурии и т.д., частота которых выражается сотыми долями процента – встречаемость наследственных раков представляется достаточно высокой; действительно, носительство онкоассоциированных мутаций наблюдается примерно у 1-2% людей. Природа наследственных раковых синдромов объясняется существованием т.н. «рецессивных онкогенов» (рис. 1).

Какова цель диагностики наследственных раков? В данном контексте следует выделить 2 категории людей, которые нуждаются в подобных мероприятиях. Первую составляют сами онкологические больные; при установлении наследственного характера заболевания может заметно измениться тактика лечения, в частности, объём операции и/или характер назначаемой терапии. Вторую группу формируют здоровые люди, у которых предполагается наличие генетической предрасположенности к раку; в случае подтверждения присутствия соответствующей мутации организуется комплекс мероприятий, направленных

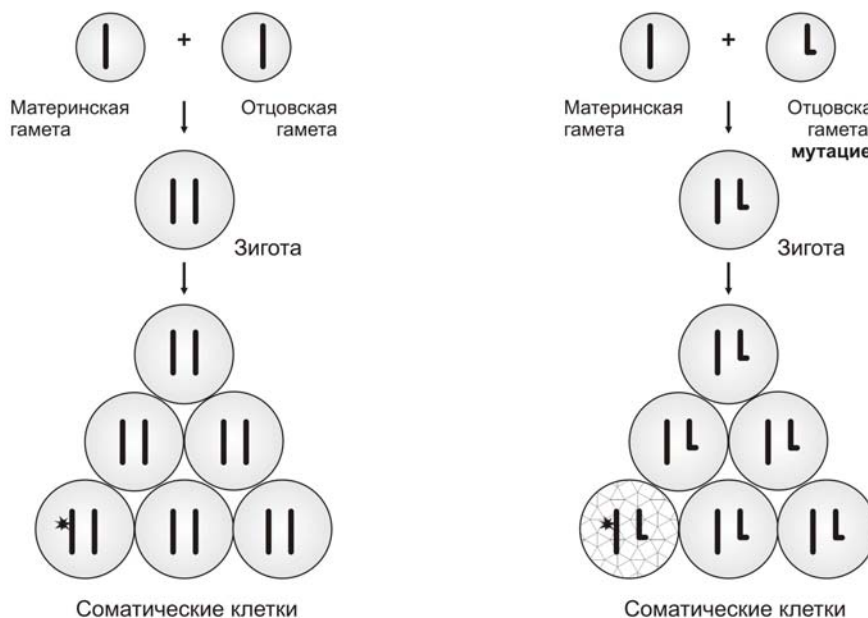


Рис. 1. 2–ударная модель возникновения раковых синдромов.

Клетки, сохраняющие хотя бы один интактный аллель рецессивного онкогена, остаются нормальными, поэтому у здоровых индивидуумов (слева) периодически возникающие соматические мутации (обозначены звёздочкой), как правило, не приводят к трагическим последствиям. Однако у носителей зародышевой раковой мутации (справа) каждая соматическая клетка имеет лишь единственную неповреждённую копию данного гена; для возникновения трансформированного клона (заштриховано) достаточно повреждения оставшейся копии хотя бы в одной из соматических клеток органа-мишени

на предупреждение и раннюю диагностику онкологической патологии.

Наследственный рак молочной железы (РМЖ) является самой частой разновидностью семейных опухолевых заболеваний. Его вклад в общую встречаемость РМЖ составляет примерно 5-10%. «Классические» разновидности наследственного РМЖ ассоциированы с высоким риском рака яичника (РЯ), поэтому в медицинской литературе обычно используется термин «синдром РМЖ/РЯ» (breast-ovarian cancer syndrome). Вклад наследственного РМЖ/РЯ в общую заболеваемость новообразованиями яичника ещё более заметен: считается, что как минимум 10-15% случаев РЯ можно объяснить присутствием генетического дефекта.

### Идентификация генов предрасположенности к раку молочной железы

Наследственный синдром РМЖ/РЯ стал предметом для интенсивных исследований в начале 1990-х гг. В 1994 г. был открыт первый ген, ассоциированный с данным заболеванием – BRCA1 (BRest CAncer 1) [25], а годом позже – второй ген, BRCA2 [42]. BRCA1 и BRCA2 кодируют непохожие друг на друга белки, однако оба продукта этих генов играют ключевую роль в поддержании целостности генома, в частности в процессах репарации ДНК [20, 28]. Примечательно, что мутации в BRCA1 или BRCA2 наблюдаются не более чем в 20-30% семейных случаев РМЖ/РЯ. Огромные усилия учёных направлены на идентификацию других генов наследственного рака молочной железы и/или яичников. В ходе этих исследований удалось обнаружить новые значимые мутации, приводящие к инактивации генов CHEK2, NBS1, PALB2 и т.д. [30].

Первые данные о причастности генов BRCA1 и BRCA2 к возникновению РМЖ и РЯ были получены на пациентках, проживающих в Европе и Северной Америке. Оказалось, что спектр мутаций в этих генах исключительно широк [11]. Это обстоятельство значительно затрудняет диагностику соответствующих нарушений нуклеотидной последовательности; действительно, полноценный анализ BRCA1 и BRCA2 включает в себя не только полное секвенирование всех кодирующих участков этих достаточно протяжённых генов, но и детекцию перестроек посредством метода MPLA (multiple ligation-dependent probe amplification). Ещё в середине 1990-х гг. было обнаружено, что относительно небольшие, биологически изолированные народности характеризуются выраженным эффектом предшественника (founder effect) – преобладанием т.н. повторяющихся мутаций в BRCA1 и BRCA2. Например, у евреев европейского происхождения (евреев Ашкенази) практически все повреждения генов BRCA1 и BRCA2 сводятся к мутациям BRCA1 185delAG, BRCA1 5382insC и BRCA2 6174delT, у жителей Исландии – к аллелю BRCA2 999del5 [13, 29]. Особенности спектра мутаций в том или ином географическом регионе в значительной мере отражаются на организации диагностики наследственного РМЖ. В странах без выраженного

эффекта предшественника генетическому анализу подвергаются преимущественно те случаи онкологического заболевания, при которых вероятность обнаружения мутаций достаточно высока, а именно пациентки с выраженным семейным онкологическим анализом и/или больные с первично-множественными опухолями и/или молодые женщины с РМЖ или РЯ. Присутствие «эффекта предшественника» значительно упрощает процедуру тестирования ДНК, предоставляя возможность для проведения широкомасштабных исследований, в частности для изучения вклада мутаций в генах наследственного рака в общую заболеваемость РМЖ и РЯ, а также анализа распространённости соответствующих генных дефектов у здоровых людей [2].

### Эпидемиология мутаций BRCA1, BRCA2, CHEK2 и NBS1 в России

Российские исследования наследственного синдрома РМЖ/РЯ начались с некоторым отставанием от США и Европы, и привели к совершенно неожиданным результатам. Первая работа в данной области была опубликована в 1997 г. и включала больных с семейными формами РЯ, проживающих в Москве или некоторых других регионах постсоветского пространства [16]. Главным итогом этой работы является вывод об исключительно частой встречаемости мутации BRCA1 5382insC (рис. 2). Как упоминалось выше, эта мутация была изначально описана у пациенток еврейского происхождения и поэтому долгое время упоминалась преимущественно в контексте исследований именно этой этнической группы [32]. По-видимому, представления о еврейском происхождении аллеля BRCA1 5382insC являются не совсем верными: данная мутация обнаруживается не только у жителей различных регионов России, но и у коренного населения Польши, Литвы, Латвии, Белоруссии [10, 18, 39, 40]. Вероятно, более уместно говорить о славянском происхождении BRCA1 5382insC, а относительно частое обнаружение данного варианта у евреев Ашкенази, наблюдаемое преимущественно в Восточной Европе, по-видимому, является следствием длительного сосуществования славян и евреев на территории Прибалтики и некоторых других сопряжённых территорий.

Эпидемиология мутации BRCA1 5382insC вызывает по меньшей мере удивление, т.к. она противоречит устоявшимся представлениям о многовековом «смешении кровей» на территории Российской Империи и Советского Союза (табл. 1). BRCA1 5382insC составляет до 90% всех мутаций гена BRCA1 у пациенток, проживающих в достаточно отдалённых друг от друга регионах России – в Москве, С.-Петербурге, Краснодаре, Томске и т.д. [16, 19, 24, 33-35, 37, 38]. Более того, эта мутация доминирует в перечисленных выше пограничных государствах с преимущественно славянским населением – в Польше, Белоруссии, Латвии и Литве [10, 18, 39, 40]. Примечательно, что представленные данные в пользу относительной генетической гомогенности славян в целом согласуются с результатами популяционных исследований, посвящён-

Таблица 1.  
Гены наследственного РМЖ и РЯ в России

Ген	Основные мутации	Встречаемость у здоровых людей	Встречаемость у больных РМЖ с клиническими признаками наследственного рака	Встречаемость у «случайных» больных РМЖ	Встречаемость у больных РЯ	Ссылки
BRCA1	5382insC, 4153delA, 185delAG	~0,1%	~10%	2-4%	> 10%	19, 22, 24, 26, 33-35, 37, 38
CHEK2	1100delC, IVS2+1G>A	< 1%	~5%	~2%	<1%	8, 12, 23, 37
NBS1	657del5	0,5%	~1%	0,7%	<1%	5, 37

ных общим вопросам генного разнообразия у жителей нашей страны [3]. Встречаемость аллеля BRCA1 5382insC у здоровых женщин составляет примерно 0,1%. Данный вариант отвечает примерно за 2-5% общей заболеваемости РМЖ. Среди пациенток «высокого риска», а именно больных с наличием семейного онкологического анамнеза, билатерального поражения молочных желёз или ранним началом заболевания, данная мутация обнаруживается в каждом десятом случае. Ещё примечательнее вклад аллеля BRCA1 5382insC в заболеваемость раком яичника: эта мутация обнаруживается у более чем 10-15% больных данной категории. Существенно, что в отличие от РМЖ, распределение варианта BRCA1 5382insC у женщин с РЯ не зависит ни от возраста пациенток, ни от семейного анамнеза, ни от количества первичных опухолевых очагов [37]. Поэтому, если для больных РМЖ можно обсуждать целесообразность приоритетного ДНК-тестирования тех больных, которые обладают клиническими признаками наследственного рака, то для РЯ сам по себе диагноз злокачественного поражения яичников является основанием для лабораторного генетического обследования.

В упоминавшейся выше пионерской работе [16] была также описана относительно частая встречаемость мутации BRCA1 4153delA (4154delA). Данная мутация выявляется не только у больных различных регионов России, но и в других славянских государствах [10, 18, 39, 40]. Тем не менее частота BRCA1 4153delA у российских пациенток на порядок ниже по сравнению с BRCA1 5382insC [22, 35, 37]. Многие исследования демонстрируют относительно частую встречаемость «еврейского» аллеля BRCA1 185delAG у российских пациенток [24, 33, 35, 37]. Но эта мутация, в отличие от BRCA1 5382insC, не является доминирующей, поэтому её присутствие, скорее, можно объяснить межэтническими браками.

Мутационный статус гена BRCA1 у больных с семейным РМЖ/РЯ неоднократно подвергался анализу посредством секвенирования всех кодирующих участков упомянутого гена. Исследования, проведённые в Москве, С.-Петербурге и Томске, продемонстрировали сходные результаты: мутации, не относящиеся к категории повто-

ряющихся, встречаются в России значительно реже, чем странах Европы и Северной Америке [16, 19, 21, 24, 33, 38]. Тем не менее, стремительное упрощение и удешевление технологий ДНК-анализа позволяет предположить, что в недалёком будущем полное секвенирование гена BRCA1 станет настолько доступным, что будет применяться даже в случаях относительно низкой вероятности обнаружения генного дефекта. Анализ крупных перестроек гена BRCA1 проводился всего в одной работе; полученные данные указывают на невысокую частоту подобных мутаций у российских больных с наследственным РМЖ/РЯ [21].

В то время как ген BRCA1 подвергался относительно систематическому анализу, сведения об эпидемиологии мутаций BRCA2 в России носят отрывочный характер. Исследование больных из Сибири обнаружило несколько случаев инактивации BRCA2 у больных с семейным РМЖ/РЯ [38], однако данные московских специалистов указывают на непричастность данного гена к онкологической заболеваемости в Европейской части России [33]. Следует заметить, что исчерпывающие работы в данной области были опубликованы польскими коллективами; они также указывают на незначительный вклад мутаций BRCA2 в этиологию РМЖ и РЯ у славян [17].

Интересной особенностью российских пациенток является частая встречаемость мутаций в гене CHEK2. Данный ген, также как BRCA1 и BRCA2, принимает участие в поддержании стабильности генома. Гетерозиготное носительство мутаций CHEK2 достаточно часто наблюдается в Финляндии, Нидерландах, Польше и некоторых других странах [7, 18]. В Российской Федерации мутации CHEK2 выявляются не менее чем у 2% «случайных» больных РМЖ, а при отборе пациенток по клиническим признакам семейного рака данный показатель возрастает как минимум до 5% [8]. В отличие от BRCA1 и BRCA2, гетерозиготная инактивация CHEK2 не сопровождается повышением риска рака яичников [23, 37].

Ещё один значимый для России ген – ген NBS1 (NBN). Гомозиготные дефекты данного гена были открыты в рамках изучения тяжелейшего иммунодефицита – т.н. Nijmegen breakage syndrome [41]. Гетерозиготное носи-



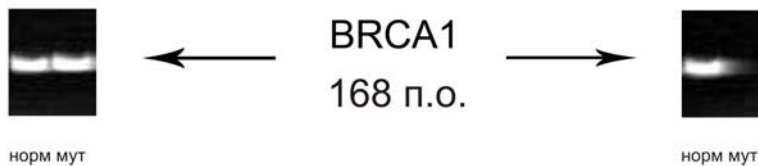
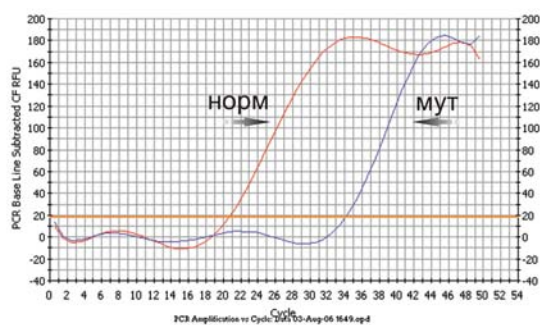
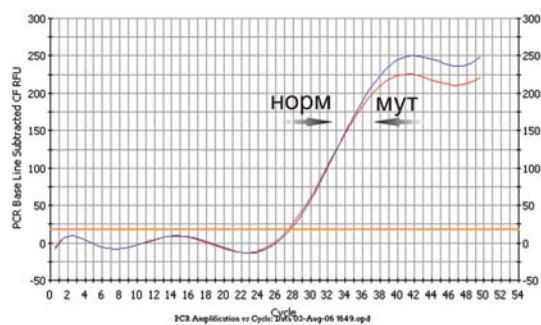


Рис. 2. Выявление мутации BRCA1 5382insC посредством аллель-специфической полимеразной цепной реакции.

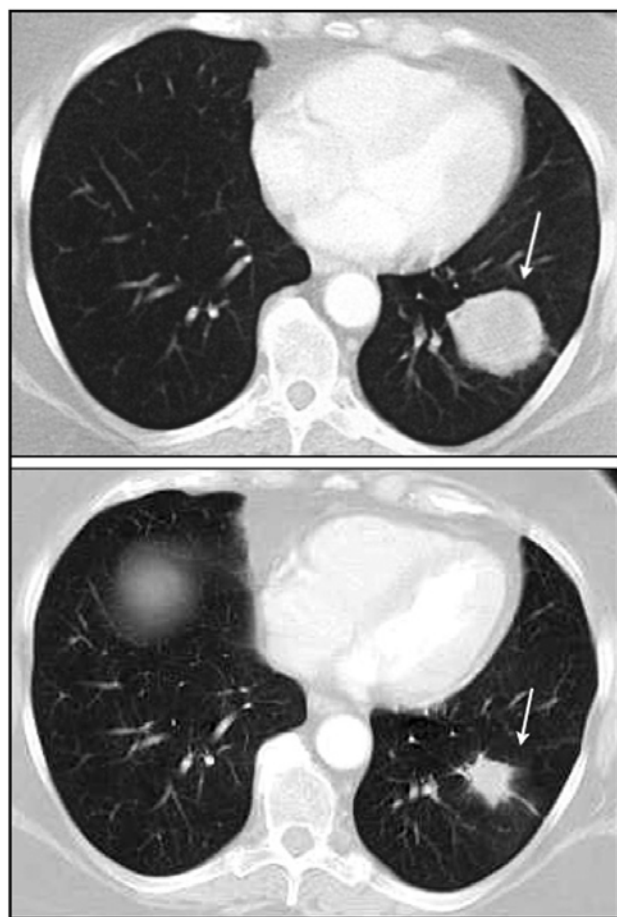


Рис. 3. Выраженный регресс BRCA1-ассоциированного РМЖ под воздействием цисплатина. Данная пациентка была успешно прооперирована по поводу РМЖ, однако спустя полтора года при плановом обследовании у неё выявлен метастаз в лёгком. Лечение комбинацией эпирубина и доцетаксела привело лишь к непродолжительной стабилизации заболевания. В качестве второй линии терапии был назначен цисплатин (100 мг/м<sup>2</sup>); на компьютерной томограмме органов грудной полости наблюдается выраженное уменьшение размера метастатического очага после 4 циклов приёма препарата. Подробное описание данного клинического случая представлено в работе [27]

тельство мутаций NBS1 наблюдается преимущественно у славян и ассоциировано с повышенным риском рака молочной железы [4, 5, 36]. Пациентки с РЯ не характеризуются повышенной частотой нарушений данного гена [37]. Тем не менее, в единственном описанном в литературе случае сочетанной наследственной гетерозиготности по генам BRCA1 и NBS1 опухоль яичника демонстрировала соматическую инактивацию именно гена NBS1, в то время как статус гена BRCA1 оставался интактным [31]. Подобное наблюдение может служить определённым аргументом в пользу причастности гена NBS1 к формированию риска РЯ.

### Клинические аспекты наследственного РМЖ

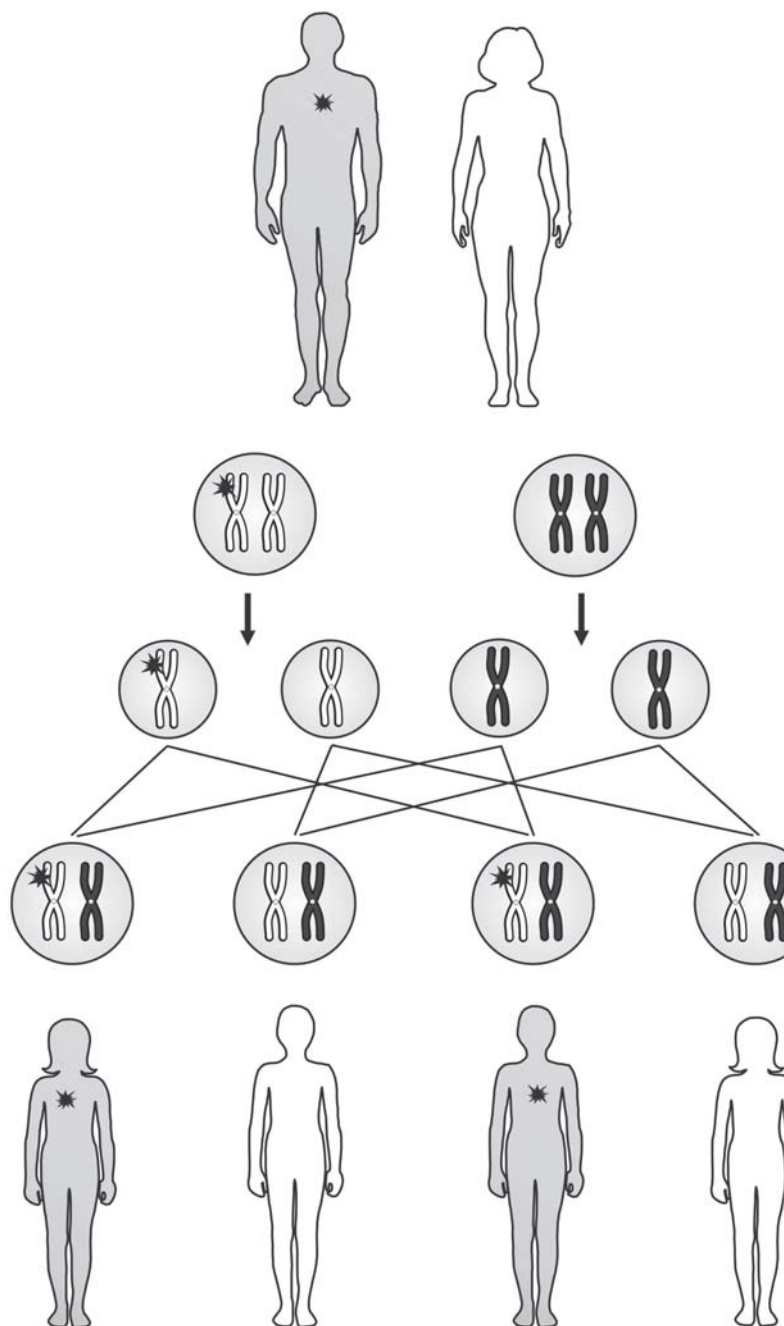
Что делать, если у женщины обнаружена мутация, ассоциированная с синдромом наследственного РМЖ? Соответствующие рекомендации достаточно подробно разработаны только для носительниц дефектных вариантов генов BRCA1 или BRCA2, в то время как клинические алгоритмы в отношении CHEK2-, PALB2- и NBS1-гетерозигот остаются предметом для дискуссий. Следует подчеркнуть, что существующие медицинские стандарты установлены преимущественно для здоровых женщин с мутациями; вопрос об особенностях лечения BRCA1/2-ассоциированного РМЖ и РЯ стал подниматься в научной литературе относительно недавно.

Главной целью диагностики наследственных раковых синдромов является поиск здоровых женщин-носительниц BRCA-мутаций. Подразумевается, что своевременное выявление генного дефекта позволит предотвратить летальный исход от онкологического заболевания. Женщины, у которых наблюдается гетерозиготность по генам BRCA1 и BRCA2, подвергаются регулярным обследованиям на предмет ранней диагностики РМЖ и РЯ. Соответствующая схема медицинского мониторинга подробно изложена в нашей предшествующей работе [1]. Помимо этого, носительницам мутаций в генах BRCA рекомендуется выполнение профилактических операций, направ-

ленных на удаление тканей-мишеней [1, 9].

До недавних пор лекарственное лечение РМЖ у больных с мутациями гена BRCA1 не отличалось от терапии спорадического заболевания. Однако, в последние 2-3 года стали накапливаться убедительные сведения, свидетельствующие об особом спектре химиочувствительности наследственных РМЖ. Предполагается, что BRCA1-ассоциированные РМЖ характеризуются резистентностью к «золотому стандарту» терапии РМЖ –

препаратам из группы таксанов [6]. В то же время, РМЖ у BRCA1-гетерозигот демонстрируют исключительно выраженный регресс при лечении цисплатином – хорошо известным и дешёвым препаратом, который широко используется для лечения других разновидностей опухолей, но пока не входит в стандарты терапии карцином молочной железы [6, 27]. Подобный эффект связан с наличием уникального терапевтического окна: в опухолях у BRCA1-носительниц наблюдается полная



**Рис. 4. Аутосомно-доминантный тип наследования семейного рака молочной железы.** Половина гамет от каждого гетерозиготного носителя содержит мутированную копию рецессивного онкогена, в то время как другая половина несёт здоровый геном. Таким образом, шансы передать повреждённый ген потомству составляют 50%. Все известные гены наследственного РМЖ/РЯ расположены на аутосоме, поэтому вероятность носительства мутации одинакова у детей обоих полов. Однако патологическое значение мутаций, ассоциированных с раком молочной железы и яичника, проявляется только у женщин, что может затруднять анализ родословных

инактивация упомянутого гена, что приводит к дефекту гомологичной рекомбинации; BRCA1-дефицитные клетки проявляют исключительную уязвимость к цисплатину – препарату, вызывающему одно- и двунитевые разрывы ДНК. Существенно, что нормальные ткани, в отличие от опухолевых, сохраняют гетерозиготный статус BRCA1, причём наличие единственной функциональной копии данного гена оказывается достаточным для выполнения его функций (рис. 1). Уникальная эффективность цисплатина по отношению к BRCA1-индуцированным опухолям подтверждается нашими собственными наблюдениями (рис. 3). Помимо цисплатина, перспективным направлением лечения наследственных раков является применение ингибиторов поли-АДФ-рибоз-полимеразы (PARP); результаты первых клинических испытаний продемонстрировали высокую частоту и длительность ответов опухолей на проводимую терапию [14, 15].

### Генетическое консультирование больных с наследственным РМЖ: собственный опыт

Проблема наследственных раков зачастую несколько настороженно воспринимается как самими пациентами, так и врачами. Одно из опасений связано с психологическими осложнениями, ассоциированными с диагностикой онкологической предрасположенности. Наш многолетний опыт работы в этой области показывает, что подобные риски в значительной степени преувеличены. В подавляющем большинстве случаев причиной для обращения к врачу-генетику является выраженный семейный онкологический анамнез. Таким образом, обратившиеся пациентки заранее знают о своей возможной предрасположенности к раку: генетическое консультирование не может преподнести подобным людям новых неприятных сюрпризов; напротив, оно позволяет перевести неосознанное беспокойство в рациональное русло и предоставить необходимый план превентивных мероприятий.

В то же время сам термин «семейный рак» зачастую слишком узко истолковывается специалистами-онкологами. Практически все врачи прекрасно понимают, что информация о многочисленных случаях опухолевых заболеваний у родственников больной является безусловным показанием для генетического консультирования. К сожалению, другие признаки наследственного рака – ранний возраст начала заболевания, первично-множественный характер опухолевого процесса, наличие у пациентки рака яичников – как правило игнорируются. Наш опыт показывает, что ввиду малодетности семей в России примерно половина носительниц мутаций не имеют наследственного онкологического анамнеза. Данная проблема усугубляется тем, что наследственный РМЖ/РЯ проявляется только у женщин, т.е. для этого синдрома характерна бессимптомная вертикальная передача мутаций по мужской линии (рис. 4).

Как упоминалось выше, главная цель диагностики наследственных раков – выявление здоровых носительниц мутаций в генах наследственного РМЖ/РЯ и предоставление им спектра медицинских услуг, направленных на предотвращение неблагоприятного исхода онкологического заболевания. Подобные женщины обычно обнаруживаются в процессе обследования родственниц тех больных с РМЖ или РЯ, у которых при генетическом консультировании был обнаружен генный дефект. По существующим правилам, инициатива приглашения членов семьи на ДНК-анализ должна принадлежать самой пациентке. Как показывает наша практика, возможностью ДНК-тестирования пользуются далеко не все родственницы BRCA-носительниц; можно предположить, что либо сами пациентки неохотно предоставляют своим близким информацию об обнаружении у них наследственного заболевания, либо здоровые женщины попросту избегают медицинских мероприятий, направленных на уточнение индивидуального онкологического риска. Ещё более неожиданным является тот факт, что большинство находящихся у нас на мониторинге здоровых женщин с BRCA1-мутациями проявляют удивительную недисциплинированность в отношении профилактических обследований. В наивысшей степени болезненным представляется вопрос о профилактических операциях. В то время как превентивная хирургия считается компонентом повседневной клинической практики в США, Канаде, Западной и Восточной Европе, Израиле, Австралии, ЮАР, Японии, Южной Корее и т.д. [1, 9], в России обсуждение данной проблемы замалчивается или извращается не только обывателями, но и медицинским сообществом. Представляется, что позиция отечественных специалистов в отношении профилактических операций нуждается в дальнейших дискуссиях и должна подвергнуться пересмотру.

В заключение следует подчеркнуть, что практически вся информация, полученная в отношении наследственного РМЖ/РЯ у нас в стране, имеет отношение к женщинам славянского происхождения. Представительницы других этнических групп, населяющих Российскую Федерацию и территорию Содружества Независимых Государств, почти наверняка имеют отличный от славян спектр мутаций в генах семейного рака. Обсуждаемые в настоящей работе генодиагностические процедуры (тестирование генов BRCA1, BRCA2, CHEK2, NBS1) могут оказаться абсолютно неуместными для жительниц Кавказа, среднеазиатских регионов и т.д. Следует надеяться, что стремительное увеличение производительности и удешевление молекулярно-генетических технологий позволит в самом недалёком будущем прояснить причины наследственного РМЖ у представительниц тех национальностей, которые пока не подвергались изучению.

*Данная работа выполнена при поддержке грантов Министерства образования и науки Российской Федерации (№ 02.740.11.0780) и Правительства Москвы (№ 15/10-Ген-М).*

**Наследственный рак молочной железы (РМЖ): основные факты****Встречаемость**

5-10% всех случаев РМЖ, 10-15% всех случаев рака яичника (РЯ)

**Гены наследственного РМЖ**

BRCA1, BRCA2, CHEK2, NBS1, PALB2

**Клинические признаки наследственного РМЖ**

- Молодой возраст начала заболевания (до 40-45 лет)
- Первично-множественные опухоли (РМЖ и РЯ; синхронные и метакронные)
- Семейный онкологический анамнез (РМЖ, РЯ, рак желудка (?))
- Негативный статус рецепторов (ER, PR, HER2) – только для BRCA1-ассоциированного РМЖ

**Зачем диагностировать наследственный РМЖ?**

- Пациентки: улучшение эффективности лечения (модификация тактики хирургического вмешательства и лекарственной терапии)
- Здоровые родственницы пациенток: выявление носительниц; мероприятия по ранней диагностике; профилактические операции

**Лечение наследственного РМЖ**

- Отказ от органосохраняющих операций (?)
- Дополнение стандартного хирургического вмешательства профилактическими операциями (?)
- Отказ от назначения таксанов на ранних этапах лечения (адьювантная терапия, терапия первой линии) (?)
- Приоритетное использование цисплатина (?)
- PARP-ингибиторы

**Какова вероятность передачи мутации потомству?**

50%

**В каком возрасте можно делать ДНК-тест?**

Не ранее 18 лет

**Какова вероятность возникновения онкологического заболевания у носительниц мутаций?**

> 90%

**Заболевания, ассоциированные с генами наследственного РМЖ**

- Рак молочной железы
- Рак яичника
- Рак поджелудочной железы (?)
- Рак желудка (?)

**Что делать здоровым носительницам мутаций?**

- Онкологическая настороженность (внимание к симптомам)
- Самообследование молочных желёз (с 18 лет, ежемесячно) (?)
- Обследование молочных желёз у маммолога (с 25 лет, 1 раз в 6 мес.)
- Магнитно-резонансная томография молочных желёз (с 25-30 лет, 1 раз в 6-12 мес.)
- Маммография (с 25 лет, 1 раз в 6-12 мес.)
- Ультразвуковое исследование яичников (с 35 лет, 1 раз в 6 мес.)
- Определение уровня маркера СА-125 (с 35 лет, 1 раз в 6 мес.)
- Профилактическая подкожная мастэктомия, установка имплантов (после 30-35 лет)
- Профилактическая овариэктомия (после 40-50 лет)

**Дополнительная информация**

- Исключительно частая встречаемость мутация BRCA1 5382insC в России – целесообразность диагностики по расширенным показаниям?
- BRCA1-тест рекомендован всем больным РЯ, вне зависимости от клинических характеристик заболевания
- Эпидемиология генов наследственного РМЖ не изучалась у неславянского населения СНГ: сомнительная информативность генодиагностики у представительниц неславянских этнических групп



## Литература

1. Имянитов Е.Н. Скрининг для лиц с наследственной предрасположенностью к раку. *Практ. онкол.*, 11 (2), 102-109.
2. Abbott A. Manhattan versus Reykjavik. *Nature*, 2000, 406, 340-342.
3. Balanovsky O., Roots S., Psbenichnov A., Kivisild T., Churnosov M., Evseeva I., Pocheshkbkova E., Boldyreva M., Yankovsky N., Balanovska E., Vilems R. Two sources of the Russian patrilineal heritage in their Eurasian context. *Am J Hum Genet*, 2008, 82, 236-250.
4. Bogdanova N., Feshchenko S., Schürmann P., Waltes R., Wieland B., Hillemanns P., Rogov YI., Dammann O., Bremer M., Karstens J.H., Sobn C., Varon R., Dörk T. Nijmegen Breakage Syndrome mutations and risk of breast cancer. *Int J Cancer*, 2008, 122, 802-806.
5. Buslov K.G., Iyevleva A.G., Chekmariova E.V., Suspitsin E.N., Togo AV., Kuligina E.Sh., Sokolenko A.P., Matsko D.E., Turkevich E.A., Lazareva Y.R., Chagunava O.L., Bit-Sava E.M., Semiglazov V.F., Devilee P., Cornelisse C., Hanson K.P., Imyanitov E.N. NBS1 657del5 mutation may contribute only to a limited fraction of breast cancer cases in Russia. *Int J Cancer*, 2005, 114, 585-589.
6. Byrski T., Gronwald J., Huzarski T., Grzybowska E., Budryk M., Stawicka M., Mierzuwa T., Szwiec M., Wisniewski R., Siolek M., Dent R., Lubinski J., Narod S. Pathologic complete response rates in young women with BRCA1-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*, 2010, 28, 375-379.
7. CHEK2 Breast Cancer Case-Control Consortium. CHEK2\*1100delC and susceptibility to breast cancer: a collaborative analysis involving 10,860 breast cancer cases and 9,065 controls from 10 studies. *Am J Hum Genet*, 2004, 74, 1175-1182.
8. Chekmariova E.V., Sokolenko A.P., Buslov K.G., Iyevleva A.G., Ulbina Y.M., Rozanov M.E., Mitiushkina N.V., Togo AV., Matsko D.E., Voskresenskiy D.A., Chagunava O.L., Devilee P., Cornelisse C., Semiglazov V.F., Imyanitov E.N. CHEK2 1100delC mutation is frequent among Russian breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*, 2006, 100, 99-102.
9. Dent R., Warner E. Screening for hereditary breast cancer. *Semin Oncol*, 2007, 34, 392-400.
10. Elsakov P., Kurtinaitis J., Petraitis S., Ostapenko V., Razumas M., Razumas T., Meskauskas R., Petrulis K., Luksite A., Lubicki J., Gyrski B., Narod SA., Gronwald J. The contribution of founder mutations in BRCA1 to breast and ovarian cancer in Lithuania. *Clin Genet*, 2010, 78, 373-376.
11. Fackenthal J.D., Olopade O.I. Breast cancer risk associated with BRCA1 and BRCA2 in diverse populations. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7, 937-948.
12. Fedorova O.E., Liubchenko L.N., Paiadini Iu.G., Kazubskaja T.P., Amosenko FA., Gar'kavtseva R.F., Zasedatelev A.S., Nasedkina T.V. Analysis of BRCA1/2 and CHEK2 mutations in ovarian cancer and primary multiple tumors involving the ovaries. Patients of Russian population using biochips. *Mol Biol (Mosk)*, 2007, 41, 32-36.
13. Ferla R., Calò V., Cascio S., Rinaldi G., Badalamenti G., Carreca I., Surmacz E., Colucci G., Bazan V., Russo A. Founder mutations in BRCA1 and BRCA2 genes. *Ann Oncol*, 2007, 18 Suppl 6, vi93-vi98.
14. Fong P.C., Boss D.S., Yap TA., Tutt A., Wu P., Mergui-Roelwink M., Mortimer P., Swaisland H., Lau A., O'Connor M.J., Ashworth A., Carmichael J., Kaye S.B., Schellens J.H., de Bono J.S. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med*, 2009, 361, 123-34.
15. Fong P.C., Yap TA., Boss D.S., Carden C.P., Mergui-Roelwink M., Gourley C., De Greve J., Lubinski J., Shanley S., Messiou C., A'Hern R., Tutt A., Ashworth A., Stone J., Carmichael J., Schellens J.H., de Bono J.S., Kaye S.B. Poly(ADP)-ribose polymerase inhibition: frequent durable responses in BRCA carrier ovarian cancer correlating with platinum-free interval. *J Clin Oncol*, 2010, 28, 2512-9.
16. Gayther SA., Harrington P., Russell P., Kharkevich G., Garkavtseva R.F., Ponder BA. Frequently occurring germ-line mutations of the BRCA1 gene in ovarian cancer families from Russia. *Am J Hum Genet*, 1997, 60, 1239-1242.
17. Gyrski B., Byrski T., Huzarski T., Jakubowska A., Menkiszak J., Gronwald J., Pluzaccka A., Bebenek M., Fischer-Maliszewska L., Grzybowska E., Narod SA., Lubicki J. Founder mutations in the BRCA1 gene in Polish families with breast-ovarian cancer. *Am J Hum Genet*, 2000, 66, 1963-1968.
18. Gyrski B., Cybulski C., Huzarski T., Byrski T., Gronwald J., Jakubowska A., Stawicka M., Gozdecka-Grodecka S., Szwiec M., Urbacski K., Mitur J., Marczyk E., Dziuba J., Wandzel P., Surdyka D., Haus O., Janiszewska H., Debniak T., Toioczko-Grabarek A., Medrek K., Masoja B., Mierzejewski M., Kowalska E., Narod SA., Lubicki J. Breast cancer predisposing alleles in Poland. *Breast Cancer Res Treat*, 2005, 92, 19-24.
19. Grudinina NA., Golubkov VI., Tikhomirova O.S., Brezhneva T.V., Hanson K.P., Vasilyev V.B., Mandelshtam M.Y., Prevalence of widespread BRCA1 gene mutations in patients with familial breast cancer from St. Petersburg, *Russ J Genet*, 2005, 41, 318-322.
20. Gudmundsdottir K., Ashworth A. The roles of BRCA1 and BRCA2 and associated proteins in the maintenance of genomic stability. *Oncogene*, 2006, 25, 5864-5874.
21. Iyevleva A.G., Suspitsin E.N., Kroeze K., Gorodnova T.V., Sokolenko A.P., Buslov K.G., Voskresenskiy D.A., Togo AV., Kovalenko S.P., Stoep N., Devilee P., Imyanitov E.N. Non-founder BRCA1 mutations in Russian breast cancer patients. *Cancer Lett*, 2010, 298, 258-263.
22. Krylova N.Y., Lobeiko O.S., Sokolenko A.P., Iyevleva A.G., Rozanov M.E., Mitiushkina N.V., Gergova M.M., Porbanova T.V.,



Urmanchbeyeva A.F., Maximov S.Y., Togo A.V., Imyanitov E.N. BRCA1 4153delA founder mutation in Russian ovarian cancer patients. *Hered Cancer Clin Pract*, 2006, 4, 193-196.

23. Krylova N.Y., Ponomariova D.N., Sherina N.Y., Ogorodnikova N.Y., Logvinov D.A., Porbanova N.V., Lobeiko O.S., Urmanchbeyeva A.F., Maximov S.Y., Togo A.V., Suspitsin E.N., Imyanitov E.N. CHEK2 1100 delC mutation in Russian ovarian cancer patients. *Hered Cancer Clin Pract*, 2007, 5, 153-156.

24. Loginova A.N., Pospekhova N.I., Lyubchenko L.N., Budilov A.V., Zakhar'ev V.M., Gar'kavtseva R.F., Ginter E.K., Karpukhin A.V. Spectrum of mutations in BRCA1 gene in hereditary forms of breast and ovarian cancer in Russian families. *Bull Exp Biol Med*, 2003, 136, 276-278.

25. Miki Y., Swensen J., Shattuck-Eidens D., Futreal P.A., Harshman K., Tavtigian S., Liu Q., Cochran C., Bennett L.M., Ding W., Bell R., Rosenthal J., Hussey C., Tran T., McClure M., Frye C., Hattier T., Phelps R., Haugen-Strano A., Katcher H., Yakumo K., Gholami Z., Shaffer D., Stone S., Bayer S., Wray C., Bogden R., Dayananth P., Ward J., Tonin P., Narod S., Bristow P.K., Norris F.H., Helvering L., Morrison P., Rostek P., Lai M., Barrett J.C., Lewis C., Neuhause S., Cannon-Albright L., Goldgar D., Wiseman R., Kamb A., Skolnick M.H. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*, 1994, 266, 66-71.

26. Mitrofanov D.V., Chasovnikova O.B., Kovalenko S.P., Liakhovich V.V. Detection of 5382insC mutation in human BRCA1 gene using fluorescent labeled oligonucleotides // *Mol Biol (Mosk)*, 2009, 43, 930-936.

27. Moiseyenko V.M., Protsenko S.A., Brezhnev N.V., Maximov S.Y., Gershveld E.D., Hudyakova M.A., Lobeiko O.S., Gergova M.M., Krzhivitskiy P.I., Semionov I.I., Matsko D.E., Iyevleva A.G., Sokolenko A.P., Sherina N.Y., Kuligina E.Sh., Suspitsin E.N., Togo A.V., Imyanitov E.N. High sensitivity of BRCA1-associated tumors to cisplatin monotherapy: report of two cases. *Cancer Genet Cytogenet*, 2010, 197, 91-94.

28. Narod S.A., Foulkes W.D. BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond. *Nat Rev Cancer*, 2004, 4, 665-676.

29. Neuhause S.L. Founder populations and their uses for breast cancer genetics. *Breast Cancer Res*, 2000, 2, 77-81.

30. Oldenburg R.A., Meijers-Heijboer H., Cornelisse C.J., Devilee P. Genetic susceptibility for breast cancer: how many more genes to be found? *Crit Rev Oncol Hematol*, 2007, 63, 125-149.

31. Porbanova N.V., Sokolenko A.P., Sherina N.Y., Ponomariova D.N., Tkachenko N.N., Matsko D.E., Imyanitov E.N. Ovarian cancer patient with germline mutations in both BRCA1 and NBN genes. *Cancer Genet Cytogenet*, 2008, 186, 122-124.

32. Roa B.B., Boyd A.A., Volcik K., Richards C.S. Ashkenazi Jewish population frequencies for common mutations in BRCA1 and BRCA2. *Nat Genet*, 1996, 14, 185-187.

33. Smirnova T.Y., Pospekhova N.I., Lyubchenko L.N., Tjulandin S.A., Gar'kavtseva R.F., Ginter E.K., Karpukhin A.V. High incidence of mutations in BRCA1 and BRCA2 genes in ovarian cancer. *Bull Exp Biol Med*, 2007, 144, 83-85.

34. Sokolenko A.P., Mitiushkina N.V., Buslov K.G., Bit-Sava E.M., Iyevleva A.G., Chekmariova E.V., Kuligina E.Sh., Ulibina Y.M., Rozanov M.E., Suspitsin E.N., Matsko D.E., Chagunava O.L., Trofimov D.Y., Devilee P., Cornelisse C., Togo A.V., Semiglazov V.F., Imyanitov E.N. High frequency of BRCA1 5382insC mutation in Russian breast cancer patients. *Eur J Cancer*, 2006, 42, 1380-1384.

35. Sokolenko A.P., Rozanov M.E., Mitiushkina N.V., Sherina N.Y., Iyevleva A.G., Chekmariova E.V., Buslov K.G., Shilov E.S., Togo A.V., Bit-Sava E.M., Voskresenskiy D.A., Chagunava O.L., Devilee P., Cornelisse C., Semiglazov V.F., Imyanitov E.N. Founder mutations in early-onset, familial and bilateral breast cancer patients from Russia. *Fam Cancer*, 2007, 6, 281-286.

36. Steffen J., Nowakowska D., Niwicska A., Czapczak D., Kluska A., Piatkowska M., Wiñniewska A., Paszko Z. Germline mutations 657del5 of the NBS1 gene contribute significantly to the incidence of breast cancer in Central Poland. *Int J Cancer*, 2006, 119, 472-475.

37. Suspitsin E.N., Sherina N.Y., Ponomariova D.N., Sokolenko A.P., Iyevleva A.G., Gorodnova T.V., Zaitseva O.A., Yatsuk O.S., Togo A.V., Tkachenko N.N., Shiyonov G.A., Lobeiko O.S., Krylova N.Y., Matsko D.E., Maximov S.Y., Urmanchbeyeva A.F., Porbanova N.V., Imyanitov E.N. High frequency of BRCA1, but not CHEK2 or NBS1 (NBN), founder mutations in Russian ovarian cancer patients. *Hered Cancer Clin Pract*, 2009, 7, 5.

38. Tereschenko I.V., Basham V.M., Ponder B.A., Pharoah P.D. BRCA1 and BRCA2 mutations in Russian familial breast cancer. *Hum Mutat*, 2002, 19, 184.

39. Tikhomirova L., Sinicka O., Smite D., Eglitis J., Hodgson S.V., Stengrevics A. High prevalence of two BRCA1 mutations, 4154delA and 5382insC, in Latvia. *Fam Cancer*, 2005, 4, 77-84.

40. Uglanitsa N., Oszurek O., Uglanitsa K., Savonievich E., Lubicki J., Cybulski C., Debniak T., Narod S.A., Gronwald J. The contribution of founder mutations in BRCA1 to breast cancer in Belarus. *Clin Genet*, 2010, 78, 377-380.

41. Varon R., Seemanova E., Chrzanowska K., Hnateyko O., Piekutowska-Abramczuk D., Krajewska-Walasek M., Sykut-Cegielska J., Sperling K., Reis A. Clinical ascertainment of Nijmegen breakage syndrome (NBS) and prevalence of the major mutation, 657del5, in three Slav populations. *Eur J Hum Genet*, 2000, 8, 900-902.

42. Wooster R., Bignell G., Lancaster J., Swift S., Seal S., Mangion J., Collins N., Gregory S., Gumbs C., Micklem G. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature*, 1995, 378, 789-792.