

НИИ онкологии  
им. Н.Н. Петрова,  
С.-Петербург

**Наследственные  
опухолевые синдромы  
являются самой  
частой разновидностью  
медико-генетической  
патологии**

## ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О НАСЛЕДСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕВЫХ СИНДРОМАХ

Е.Н. Имянитов

Под термином «наследственный опухолевый синдром» подразумевается присутствие генного дефекта, который ассоциирован с практически фатальным риском возникновения новообразования в определенном органе. Эта группа заболеваний является самой частой медико-генетической патологией: если встречаемость «классических» наследственных болезней исчисляется единичными случаями среди сотен тысяч индивидуумов, то частота носителей «раковых» мутаций как минимум на 2 порядка выше – даже неполный перечень ДНК-тестов, доступных на сегодняшний день, позволяет найти явные признаки онкологической предрасположенности у 1-2% людей.

### Механизмы реализации онкологической предрасположенности

Почему носители некоторых мутаций почти всегда становятся жертвами онкологического заболевания? В основе объяснения этому феномену лежат представления о т.н. 2-ударной инактивации гена, высказанные А. Knudson еще в 1971 г. Каждый человек содержит двойной набор генов – одна копия наследуется от матери, а другая – от отца. В случае носительства мутации в «раковом» гене каждая клетка организма остается всего с одной его копией; этого, как правило, вполне достаточно для поддержания нормальной жизнедеятельности организма. Тем не менее, возникает фатальная вероятность того, что в одной из клеток органа-мишени произойдет вторая мутация, которая затронет оставшийся аллель гена и приведет к полной инактивации последнего. Именно это событие и является катастрофическим: гены наследственных раков участвуют в сдерживании клеточного деления, контроле систем поддержания целостности генома, регуляции процесса экспрессии, поэтому утрата даже одного фермента с подобными функциями является необратимой ступенькой в процессе злокачественной трансформации [8, 25, 26].

2-ударная модель реализации наследственной онкологической предрасположенности длительное время считалась неоспоримой догмой медицинской генетики. В последние годы стали накапливаться сведения о том, что данный механизм не является универсальным. В частности, если ранее считалось, что клетки с одной копией гена BRCA1 функционируют примерно так же, как и нормальные клетки, то новейшие экспериментальные данные выявляют признаки пограничного уменьшения эффективности репарации ДНК при 2-кратном снижении «дозы» этого гена. Более того, по крайней мере часть BRCA1-ассоциированных карцином молочной железы *de facto* демонстрирует сохранность оставшегося аллеля данного гена [9, 24]. Соматическая инактивация второго аллеля не является характерной для новых разновидностей наследственных раков – опухолей, возникающих у носителей мутаций в генах CHEK2, NBS1 и BLM [38]. Очень важно подчеркнуть, что именно 2-ударная мутационная модель является обоснованием использования специфических препаратов для лечения семейных опухолей – производных платины и PARP-ингибиторов [19]. Сомнения в универсальности этого механизма могут иметь практические последствия – не исключено, что соматический статус мутированного гена должен учитываться при планировании лекарственной терапии.

## Клинические характеристики наследственных опухолей

Индивидуальный риск возникновения рака на протяжении жизни весьма велик – он достигает уровня 40-50%. Однако, большинство опухолей манифестируют в глубоком пожилом возрасте – для накопления критического количества мутаций, ассоциированных с полной картиной злокачественного фенотипа, необходимо время. У пациентов с наследственными раковыми синдромами одна из таких мутаций уже унаследована от родителей – таким образом, «путь к раку» становится короче на 1 событие. Отсюда следуют не только сам факт онкологической предрасположенности, но и особенности проявления злокачественного фенотипа. Наследственные опухоли зачастую характеризуются ранним возрастом возникновения – они развиваются примерно на 20-25 лет раньше, чем «обычные», спорадические раки. Количество новообразований также может различаться. Здоровый человек, если и заболевает раком, то происходит это во второй половине жизни – времени для развития новой опухоли уже не остается, поэтому успешно излеченные онкологические больные чаще всего умирают от других геронтологических патологий. Пациенты с наследственными раковыми синдромами характеризуются не только ранним возрастом появления первой опухоли, но и резко повышенным уровнем онкологической предрасположенности – получается, что в случае эффективного контроля исходного неопластического процесса у них наблюдается фатальный риск возникновения новых неоплазм. В частности, у BRCA1-носительницы, перенесшей мастэктомию по поводу рака молочной железы (РМЖ), вероятность возникновения контралатеральной карциномы в последующие 10 лет достигает 50%! Наследственные опухоли, в отличие от спорадических, ассоциированы с мутацией в определенном гене – именно поэтому они демонстрируют меньшую гетерогенность фенотипов по сравнению с «обычными» карциномами и отличаются определенными морфологическими и иммуногистохимическими особенностями. Например, для BRCA1-ассоциированных новообразований молочной железы характерен «трижды негативный» рецепторный статус, яичника – серозный гистологический тип. И, наконец, большинство наследственных раков поражают свои жертвы после пика репродуктивной активности – таким образом, носительство соответствующего генного дефекта практически не отражается на шансах оставить потомство. Следовательно, носители раковых мутаций характеризуются семейным онкологическим анамнезом [2, 4, 12, 13, 22, 26].

Представленные выше сведения имеют непосредственное практическое значение. Подавляющее большинство врачей уделяют должное внимание лишь одному признаку наследственного рака – наличию онкологических заболеваний у родственников пациента. Этот признак ни в коем случае нельзя считать обязательным маркером присутствия мутации. Например, самая частая разновидность наследственных опухолей – карциномы молочной же-

лезы и яичника – по понятным причинам встречаются только у женщин. Пациентки, которые унаследовали дефектный ген по отцовской линии, могут не иметь никакого семейного онкологического анамнеза вовсе. Крайне важно уделять внимание другим клиническим признакам наследственного рака – молодому возрасту больных, наличию множественных опухолей, присутствию характерных фенотипических характеристик. Например, в случае карцином молочной железы ДНК-тестирование должно назначаться не только женщинам, сообщившим о случаях РМЖ или рака яичника (РЯ) у своих родственников, но и пациенткам моложе 45-50 лет, индивидуумам с билатеральным поражением молочных желез, а также больным с «трижды негативными» опухолями [4, 13, 22, 34, 39, 40].

## Вероятность онкологического заболевания у носителей мутаций (пенетрантность)

Мы неоднократно отмечали выше, что носительство мутаций в определенных генах связано с практически фатальным риском возникновения онкологического заболевания. Тем не менее, это положение нуждается в определенных комментариях. Действительно, одна и та же мутация у разных людей может проявляться несколько по-разному; наиболее очевидным примером является вариабельность возраста начала онкологического заболевания. Например, одни носительницы мутации в гене BRCA1 доживают до среднего возраста без какой-либо патологии, в то время как у других первая карцинома диагностируется уже в 23-27 лет. Первоначальные расчеты показывали, что индивидуальный риск возникновения онкологического заболевания у носителей мутаций достигает 90% к возрасту 70 лет – подобные показатели считаются характерными для большинства известных раковых синдромов. Эти цифры позже стали подвергаться определенной критике. Дело в том, что все первые исследования пенетрантности «раковых» мутаций делались на основе анализа больших семей, характеризующихся крайне высоким числом онкологических больных. Более поздние работы, выполненные на тех носителях мутаций, которые были идентифицированы в ходе популяционного скрининга, выявили более скромные риски. Например, некоторые расчеты показывают, что носительство мутации в гене BRCA1 ассоциировано «все-го» с 60%-м риском рака молочной железы на протяжении первых 70 лет жизни; аналогичный показатель для BRCA2 не превышает даже 50%. Более того, относительно умеренная пенетрантность характерна для большинства новых генов наследственного рака – PALB2, CHEK2, NBS1, BLM и т.д. [3, 5, 9, 14, 28, 29, 31, 36, 41].

Расчет индивидуальных рисков, особенно в зависимости от возраста, составляет исключительно важную клиническую проблему. В частности, для некоторых разновидностей наследственного рака наиболее эффективным способом контроля заболевания является профилактическая операция – превентивное удаление еще здорово-

го органа. Разумеется, оправданность подобных вмешательств напрямую зависит от уровня риска, который прогнозируется по результатам генетического анализа.

Почему присутствие одних и тех же мутаций сопровождается катастрофическими последствиями у одних индивидуумов и не приводит к раннему развитию рака у других? Наблюдение за носителями подобных генетических дефектов не выявило особенностей стиля жизни, которые оказывали бы заметное влияние на вероятность проявления онкологического заболевания. По-видимому, решающую роль в модификации пенетрантности играют не столько факторы внешней среды, сколько особенности генетического фона индивидуума. Выявлены многочисленные вариации нуклеотидных последовательностей различных участков, которые увеличивают или уменьшают пенетрантность генов наследственного рака. К сожалению, все эти данные носят пока лишь предварительный характер и совершенно далеки от практического внедрения [33].

### Основные наследственные опухолевые синдромы

Общее число основных наследственных опухолевых синдромов относительно невелико и исчисляется несколькими десятками нозологий.

Наиболее частым и известным является синдром наследственного рака молочной железы и яичников. На долю этого синдрома приходится не менее 5% заболеваемости РМЖ и 15% случаев РЯ. Он вызывается мутацией в генах BRCA1 или BRCA2, играющих роль в системе репарации двунитевых разрывов ДНК. Помимо опухолей репродуктивной сферы у женщин этот синдром ассоциирован с увеличением риска рака поджелудочной железы и желудка. За последние годы было открыто несколько новых генов наследственного рака молочной железы: PALB2, CHEK2, BRIP1, NBS1, BLM. Причастность последних к увеличению риска РЯ остается неясной [17, 31].

Второе место по встречаемости занимает наследственный неполипозный рак толстой кишки (т.н. синдром Линча); в зарубежной литературе данное заболевание обычно обозначается аббревиатурой HNPCC (hereditary non-polyposis colorectal cancer). Этот синдром вызван мутациями в генах репарации неспаренных оснований ДНК. Помимо опухолей толстой кишки для носительниц мутаций в генах HNPCC характерно развитие карцином эндометрия. Неоплазмы, связанные с данным синдромом, имеют выраженные признаки т.н. микросателлитной нестабильности – особого портрета генетических нарушений, выявляемого посредством относительно простого ДНК-теста. HNPCC-ассоциированные опухоли характеризуются резким контрастом между морфологическими особенностями и характером течения: как правило, они демонстрируют крайне низкий уровень дифференцировки, но при этом протекают относительно доброкачественно [1, 7, 23].

Наследственный полипоз толстой кишки может вызываться целым спектром генов. Примечательно, что раз-

ные генетические локусы характеризуются разной экспрессивностью заболевания. В частности, для носителей мутаций в гене APC характерно наличие сотен полипов, в то время как для пациентов с дефектами в гене MUTYH – «только» десятков [18].

Большинство раковых синдромов характеризуются строгой органоспецифичностью – присутствие мутации ассоциируется с повышением риска новообразований только в отдельных органах. Причины подобной органоспецифичности остаются неясными – особенно с учетом того факта, что в основе заболевания лежат дефекты в генах «общего профиля», например, в системах репарации ДНК. Одним из исключений из этой закономерности является синдром Ли-Фраумени. Он вызывается мутациями в гене p53 и приводит к многократному увеличению риска целого спектра опухолей. В некоторых случаях носительство дефектов в гене p53 проявляется раком молочной железы, возникающим в очень молодом возрасте (до 30 лет) [32, 42].

### Зачем диагностировать наследственные раки?

Изначально наука о наследственных раках формировалась как компонент ранней диагностики и профилактики новообразований. Основная цель выявления семейных опухолевых синдромов – идентификация еще здоровых родственников пациента, у которых тоже имеются патогенные мутации, и организация комплекса мероприятий, направленных на предотвращение неблагоприятного исхода онкологической патологии. В первую очередь, разумеется, речь идет о подходах, предусматривающих мониторинг подобных индивидуумов. Например, женщины, являющиеся носительницами мутаций в генах BRCA1 и BRCA2, регулярно посещают маммолога и гинеколога, подвергаются инструментальным обследованиям молочных желез и яичника, проходят контроль уровня маркера СА-125 и т.д. [6, 31, 35]

В последние годы стали накапливаться убедительные сведения о том, что по отношению к наследственным опухолям должны применяться особые схемы лечения. Например, BRCA1-ассоциированный рак молочной железы демонстрирует уникальную чувствительность к цисплатину – препарату, который никогда не используется для лечения «обычных», спорадических РМЖ. Хорошие шансы на регистрацию имеют ингибиторы фермента PARP – этот класс препаратов сознательно разрабатывался именно для лечения карцином у носителей мутаций в генах BRCA1 или BRCA2! Если РМЖ возникает у носительницы мутации в гене p53, то в таких случаях рекомендуется отказаться от послеоперационного облучения – считается, что шанс индукции новой опухоли значительно превышает возможный риск от присутствия регионарных метастазов. Первые клинические испытания ингибитора тирозинкиназы RET – вандетаниба – включали больных с семейным раком щитовидной железы. Другой молекулярный ингибитор – висмодегиб – продемонстрировал хорошую активность у пациентов с наслед-

ственным базально-клеточным раком кожи. Опухоли, ассоциированные с семейным раком толстой кишки, как правило, отличаются резко увеличенной иммуногенностью – ожидается, что эта категория новообразований может оказаться перспективной для испытаний иммуномодуляторов [19, 20, 32].

### Риск онкологического заболевания у родственников

Среди обывателей, и даже среди врачей, бытует мнение, что если факт наследственного рака установлен, то все члены семьи находятся под «дамкловым мечом». Это представление ни в коей мере не соответствует действительности. Как происходит наследование «раковых» мутаций? Если обратиться к учебной литературе, то механизм вертикальной передачи подобных аллелей определяется как «аутосомно-доминантный». Слово «аутосомный» означает, что наследование генетических дефектов осуществляется не по половым хромосомам; таким образом, мальчики и девочки имеют одинаковый шанс получения поврежденного гена от одного из родителей. Термин «доминантный» свидетельствует, что повреждение одной из копий генов (материнской или отцовской) достаточно для реализации онкологической предрасположенности. Таким образом, каждый носитель мутации в гене наследственного рака является потенциальным онкологическим пациентом. При формировании половых клеток половина из них получает отцовскую копию гена, а другая половина – материнскую. Таким образом, поврежденный аллель находится лишь в 50% гамет, и, следовательно, риск передачи заболевания потомству составляет тоже 50%. Такая же 50%-я вероятность присутствия дефектного гена наблюдается у родных братьев и сестер пациента. Для более отдаленных родственников эта вероятность падает пропорционально степени родства. Именно выделение носителей мутации и здоровых членов семьи является главной целью ДНК-тестирования – оно позволяет ограничить профилактические мероприятия только теми родственниками, которые действительно нуждаются в диагностических и превентивных мерах.

Следует оговориться, что преобладание доминантного механизма наследования при раковых синдромах, по крайней мере, отчасти, является следствием методологии их изучения. Некоторые соображения свидетельствуют о том, что предрасположенность к раку, по-видимому, может передаваться и по рецессивному типу. В этом случае родители, будучи носителями одного дефектного аллеля, остаются здоровыми. В такой семье, по статистическим расчетам, должен заболеть не каждый второй, а только каждый четвертый ребенок – именно тот, который унаследовал поврежденные копии гена и от отца, и от матери [27].

### Этнические аспекты

Вся медицинская генетика – это наука о наших предках. К настоящему моменту систематические медико-ге-

нетические исследования проводились преимущественно в США и странах Европы. Соответственно, большинство сведений о наследственных патологиях отражает пул генов, которым обладали прауродители западно-европейской цивилизации.

Следовательно, спектр ДНК-тестов ни в коем случае не может переноситься из одной страны в другую без специальных исследований, посвященных региональным особенностям того или иного медико-генетического заболевания. Именно в этом аспекте медицинская генетика коренным образом отличается от других сфер здравоохранения. Действительно, даже соседствующие друг с другом Северо-Западная Россия и Финляндия коренным образом отличаются по спектру генов наследственного РМЖ: в России преобладают мутации в гене BRCA1, а мутации BRCA2 весьма редки; в Финляндии наблюдается низкая частота мутаций генов BRCA в целом, при этом дефекты BRCA1 практически не встречаются вообще [15, 16].

Знания об этнических особенностях наследственных заболеваний имеют колоссальное практическое значение. Например, у славянских жителей России в значительной мере выражен «эффект основателя», поэтому генетическое тестирование РМЖ и РЯ на практике может ограничиваться небольшим перечнем повторяющихся мутаций [21, 37]. В то же время представители практически всех других народов, населяющих Россию, пока не изучались вовсе, именно поэтому применение традиционного набора генетических тестов у неславянских пациентов представляется по меньшей мере спорным. К сожалению, социальную и практическую значимость изучения генетических заболеваний у представителей различных этнических групп зачастую не понимают ни организаторы здравоохранения, ни эксперты различных научных фондов – проекты по изучению региональной специфики тех или иных наследственных дефектов обычно воспринимаются как второстепенные работы, характеризующиеся описательным характером и отсутствием оригинальности.

### Этические аспекты

Рассуждения об этике не требуют значительных знаний генетики и молекулярной биологии, поэтому обсуждению этических особенностей медико-генетического консультирования уделяется непропорционально большое внимание. На самом деле, деонтологические аспекты работы медицинского генетика почти не отличаются от правил поведения других категорий врачей. Разумеется, ДНК-тестирование требует безупречного соблюдения врачебной тайны; например, многими специалистами высказываются опасения в отношении потенциальной дискриминации носителей мутаций при приеме на работу или предоставлении медицинской страховки. Часто обсуждаются психологические аспекты общения между членами семьи, у которых обнаружена или не обнаружена патогенная мутация [30].

Наиболее сложный вопрос касается роли врача в поиске родственников пациента с наследственными забо-



лениями. Во многих случаях больные, у которых выявлен генетический дефект, не стремятся вызывать на ДНК-тестирование своих близких – либо сознательно, либо по причине простой безответственности. Контакты врача с родственниками «через голову пациента» могут в определенных случаях рассматриваться как разглашение конфиденциальной информации. С другой стороны, человек, не сообщивший о своем заболевании родным, *de facto* подвергает их смертельному риску – это поведение также может рассматриваться как неприемлемое. Четких рекомендаций по поведению врача в подобных ситуациях пока не разработано. В целом медицинские специалисты склоняются к мнению, что активный поиск родственников со стороны врача представляется оправданным действием; разумеется, крайне желательно, чтобы он проходил с минимальным количеством конфликтных ситуаций, однако в случае возникновения разногласий необходимость охраны здоровья членов семьи пациента ставится выше, чем его стремление сохранить конфиденциальность [30].

### Полногеномное секвенирование

Мы являемся свидетелями внедрения одного из самых значимых достижений биомедицинской науки – технологии т.н. полногеномного секвенирования (секвенирование нового поколения; next generation sequencing, NGS). Полногеномное секвенирование позволяет проанализировать всю нуклеотидную последовательность каждого отдельно взятого человека всего в течение нескольких дней. NGS является мощнейшим инструментом открытия новых генов, ассоциированных с наследственными заболеваниями. Именно благодаря массивному парал-

лельному секвенированию наши знания о генетических патологиях многократно увеличатся уже в этом десятилетии. По-видимому, полногеномный анализ станет являться инструментом скрининга уже в ближайшие 5-7 лет [11].

Практическое использование NGS пока остается несколько ограниченным. Во-первых, лабораторные операционные характеристики этого метода остаются несовершенными – NGS характеризуется ощутимой частотой ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Во-вторых, большинство выявляемых вариаций генома пока не может быть эффективно расценено в отношении их фактической патогенности. Стоимость подобного анализа также пока остается весьма высокой – она измеряется тысячами долларов. Именно поэтому полногеномное диагностическое секвенирование пока рекомендуется только тем больным, в отношении которых использование других методов медицины не позволяет поставить правильный диагноз. Применение «профилактического» обследования здоровых людей при помощи NGS на сегодняшний день считается преждевременным. Тем не менее, появление полногеномного секвенирования по праву считается главным событием в биомедицине со времен появления полимеразной цепной реакции – нет сомнения, что этот метод совершит революцию в подходах к здравоохранению [11].

### Благодарности

Данная работа выполнена при поддержке грантов Российского фонда фундаментальных исследований (№ 13-04-92613 и 14-04-93959).

### Литература

1. *Abdel-Rahman W.M., Peltomäki P.* Lynch syndrome and related familial colorectal cancers. *Crit Rev Oncog.* – 2008. – Vol. 1-22; discussion 23-31.
2. *Alsop K., Fereday S., Meldrum C., deFazio A., Emmanuel C., George J., Dobrovic A., Birrer M.J., Webb P.M., Stewart C., Friedlander M., Fox S., Bowtell D., Mitchell G.* BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group // *J Clin Oncol.* – 2012. – Vol. 30. – P. 2654-2663.
3. *Antoniou A.C., Casadei S., Heikkinen T., Barrowdale D., Pylkäs K., Roberts J., Lee A., Subramanian D., De Leeneer K., Fostira F., Tomiak E., Neuhausen S.L., Teo Z.L., Khan S., Aittomäki K., Moilanen J.S., Turnbull C., Seal S., Mannermaa A., Kallioniemi A., Lindeman G.J., Buys S.S., Andrulis I.L., Radice P., Tondini C., Manoukian S., Toland A.E., Miron P., Weitzel J.N., Domchek S.M., Poppe B., Claes K.B., Yannoukakos D., Concannon P., Bernstein J.L., James P.A., Easton D.F., Goldgar D.E., Hopper J.L., Rahman N., Peterlongo P., Nevanlinna H., King M.C., Couch F.J., Southey M.C., Winqvist R., Foulkes W.D., Tischkowitz M.* Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2 // *N Engl J Med.* – 2014. – Vol. 371. – P.497-506.
4. *Atchley D.P., Albarracin C.T., Lopez A., Valero V., Amos C.I., Gonzalez-Angulo A.M., Hortobagyi G.N., Arun B.K.* Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer // *J. Clin Oncol.* – 2008. – Vol. 26. – P. 4282-4288.
5. *Bnęk A., Janiszewska H., Junkiert-Czarnecka A., Heise M., Pilarska-Deltow M., Laskowski R., Pasicska M., Haus O.* A risk of breast cancer in women - carriers of constitutional CHEK2 gene mutations, originating from the North - Central Poland // *Hered Cancer Clin Pract.* – 2014. – Vol.12. – P.10.
6. *Balmaca J., Diez O., Rubio I., Castiglione M.* ESMO Guidelines Working Group. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines // *Ann. Oncol.* – 2010. – Vol.21(Suppl. 5). – v20-2.
7. *Barrow E., Hill J., Evans D.G.* Cancer risk in Lynch Syndrome // *Fam Cancer.* – 2013. – Vol. 12. – P.229-240.
8. *Berger A.H., Knudson A.G., Pandolfi P.P.* A continuum model for tumour suppression // *Nature.* – 2011. – Vol. 476. – P.163-169.
9. *Beristain E., Guerra I., Vidaurrazaga N., Burgos-Bretones J., Tejada M.I.* LOH analysis should not be used as a tool to assess whether UVs of BRCA1/2 are pathogenic or not // *Fam Cancer.* – 2010. – Vol. 9. – P.289-290.
10. *Beristain E., Ibbcz B., Vergara I., Martinez-Bouzas C., Guerra I., Tejada M.I.* Breast and ovarian cancer risk evaluation in families with a disease-causing mutation in BRCA1/2 // *J. Community Genet.* – 2010. – Vol. 1. – P. 91-99.

11. *Biesecker L.G., Green R.C.* Diagnostic clinical genome and exome sequencing // *N. Engl J Med.* – 2014. – Vol.370. – P.2418-2425.
12. *Daly P.A.* Hereditary cancer: guidelines in clinical practice—general overview // *Ann Oncol.* – 2004. – Vol. 15 (Suppl. 4). – iv121-5.
13. *Eccles D.M.* Hereditary cancer: guidelines in clinical practice. Breast and ovarian cancer genetics // *Ann. Oncol.* – 2004. – Vol. 15 (Suppl 4). – iv133-8.
14. *Evans D.G., Harkness E., Lalloo F., Howell A.* Long-term prospective clinical follow-up after BRCA1/2 presymptomatic testing: BRCA2 risks higher than in adjusted retrospective studies // *J Med Genet.* – 2014 (in press).
15. *Fackenthal J.D., Olopade O.I.* Breast cancer risk associated with BRCA1 and BRCA2 in diverse populations // *Nat Rev Cancer.* – 2007. – Vol.7. – P. 937-948.
16. *Ferla R., Calm 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.* – Vol. 2007. – Vol. 18 (Suppl 6). – vi93-8.
17. *Hemel D., Domchek S.M.* Breast cancer predisposition syndromes // *Hematol. Oncol. Clin North Am.* – 2010. – Vol. 24. – P.799-814.
18. *Half E., Bercovich D., Rozen P.* Familial adenomatous polyposis // *Orphanet. J. Rare Dis.* – 2009. – Vol. 4. – P.22.
19. *Imyanitov E.N., Moiseyenko V.M.* Drug therapy for hereditary cancers // *Hered Cancer Clin Pract.* – 2011. – Vol. 9. – P.5.
20. *Imyanitov E.N., Byrski T.* Systemic treatment for hereditary cancers: a 2012 update // *Hered Cancer Clin Pract.* – 2013. – Vol. 11. – P.2.
21. *Iyevleva A.G., Suspitsin E.N., Kroeze K., Gorodnova T.V., Sokolenko A.P., Buslov K.G., Voskresenskiy D.A., Togo A.V., Kovalenko S.P., Stoep N., Devilee P., Imyanitov E.N.* Non-founder BRCA1 mutations in Russian breast cancer patients // *Cancer Lett.* – 2010. – Vol. 298. – P. 258-263.
22. *Järvinen H.J.* Hereditary cancer: guidelines in clinical practice. Colorectal cancer genetics // *Ann Oncol.* – 2004. – Vol. 15 (Suppl 4). – iv127-31.
23. *Jass J.R.* Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer: the rise and fall of a confusing term // *World J Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 12. – P.4943-4950.
24. *King T.A., Li W., Brogi E., Yee C.J., Gemignani M.L., Olvera N., Levine D.A., Norton L., Robson M.E., Offit K., Borgen P.I., Boyd J.* Heterogenic loss of the wild-type BRCA allele in human breast tumorigenesis // *Ann Surg Oncol.* – 2007. – Vol.14. – P.2510-2518.
25. *Knudson A.G.Jr.* Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 1971. – Vol. 68. – P.820-823.
26. *Knudson A.G.* Two genetic hits (more or less) to cancer // *Nat Rev Cancer.* – 2001. – Vol. 1. – P.157-162.
27. *Kuligina E.Sh., Sokolenko A.P., Mitiushkina N.V., Alysbeva S.N., Preobrazhenskaya E.V., Gorodnova T.V., Yanus G.A., Togo A.V., Cherdynitseva N.V., Bekhtereva S.A., Dixon J.M., Larionov A.A., Kuznetsov S.G., Imyanitov E.N.* Value of bilateral breast cancer for identification of rare recessive at-risk alleles: evidence for the role of homozygous GEN1 c.2515\_2519delAAGTT mutation // *Fam Cancer.* – 2013. – Vol. 12. – P.129-132.
28. *Lalloo F., Evans D.G.* Familial breast cancer // *Clin Genet.* – 2012. – Vol. 82. – P.105-114.
29. *Lubinski J., Huzarski T., Byrski T., Lynch H.T., Cybulski C., Gbadirian P., Stawicka M., Foulkes W.D., Kilar E., Kim-Sing C., Neubausen S.L., Armel S., Gülchrist D., Sweet K., Gronwald J., Eisen A., Gorski B., Sun P., Narod S.A.* Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. The risk of breast cancer in women with a BRCA1 mutation from North America and Poland // *Int J Cancer.* – 2012. – Vol. 131. – P.229-234.
30. *Lynch H.T., Snyder C., Casey M.J.* Hereditary ovarian and breast cancer: what have we learned? // *Ann Oncol.* – 2013. – Vol. 24 (Suppl 8). – viii83-95.
31. *Mavaddat N., Antoniou A.C., Easton D.F., Garcia-Closas M.* Genetic susceptibility to breast cancer // *Mol Oncol.* – 2010. – Vol. 4. – P. 174-191.
32. *McCuaig J.M., Armel S.R., Novokmet A., Ginsburg O.M., Demsky R., Narod S.A., Malkin D.* Routine TP53 testing for breast cancer under age 30: ready for prime time? // *Fam Cancer.* – 2012. – Vol. 11. – P.607-613.
33. *Milne R.L., Antoniou A.C.* Genetic modifiers of cancer risk for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers // *Ann Oncol.* – 2011. – Vol. 22 (Suppl 1). – i11-7.
34. *Palomba G., Budroni M., Olmeo N., Atzori F., Ionta M.T., Pisano M., Tanda F., Cossu A., Palmieri G.* Triple-negative breast cancer frequency and type of BRCA mutation: Clues from Sardinia // *Oncol Lett.* – 2014. – Vol. 7. – P.948-952.
35. *Petrucelli N., Daly M.B., Feldman G.L.* Hereditary breast and ovarian cancer due to mutations in BRCA1 and BRCA2 // *Genet Med.* – 2010. – Vol.12. – P. 245-259.
36. *Sbuen A.Y., Foulkes W.D.* Inherited mutations in breast cancer genes—risk and response // *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* – 2011. – Vol. 16. – P.3-15.
37. *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., Cornilisse C., Semiglazov V.F., Imyanitov E.N.* Founder mutations in early-onset, familial and bilateral breast cancer patients from Russia // *Fam Cancer.* – 2007. – Vol. 6. – P. 281-286.
38. *Suspitsin E.N., Yanus G.A., Sokolenko A.P., Yatsuk O.S., Zaitseva O.A., Bessonov A.A., Ivantsov A.O., Heinstein V.A., Klimashevskiy V.F., Togo A.V., Imyanitov E.N.* Development of breast tumors in CHEK2, NBN/NBS1 and BLM mutation carriers does not commonly involve somatic inactivation of the wild-type allele // *Med. Oncol.* – 2014. – Vol. 31. – P. 828.
39. *Tan D.S., Marchim C., Reis-Filho J.S.* Hereditary breast cancer: from molecular pathology to tailored therapies // *J. Clin Pathol.* – 2008. – Vol. 61. – P. 1073-1082.
40. *van der Groep P., van der Wall E., van Diest P.J.* Pathology of hereditary breast cancer // *Cell Oncol (Dordr).* – 2011. – Vol. 34. – P. 71-88.
41. *van der Kolk D.M., de Bock G.H., Leegte B.K., Schaapveld M., Mourits M.J., de Vries J., van der Hout A.H., Oosterwijk J.C.* Penetrance of breast cancer, ovarian cancer and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 families: high cancer incidence at older age // *Breast Cancer Res Treat.* – 2010. – Vol. 124. – P. 643-651.
42. *Varley J.M., Evans D.G., Birch J.M.* Li-Fraumeni syndrome - a molecular and clinical review // *Brit. J Cancer.* – 1997. – Vol.76. – P.1-14.