

ФГУ «НИИ онкологии
им. Н.Н. Петрова
Росмедтехнологий»,
г. Санкт-Петербург

*Разрешение проблемы
так называемых «семейных
раков» представляется
наиболее впечатляющим
клинико-прикладным
успехом молекулярной
онкологии.*

СКРИНИНГ ДЛЯ ЛИЦ С НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬЮ К РАКУ

Е.Н. Имянитов

Введение

Разрешение проблемы так называемых «семейных раков» представляется наиболее впечатляющим клинико-прикладным успехом молекулярной онкологии. Наследственные опухолевые синдромы составляют незначительную пропорцию от общего числа новообразований (около 1%), хотя для отдельных локализаций (молочная железа, яичник, толстая кишка) их удельный вклад достигает значительно более высоких показателей (5-20%). Причиной подобных заболеваний является носительство наследуемой «раковой» мутации. Лица, имеющие такое генетическое повреждение, до определенного момента остаются практически здоровыми, однако они обладают фатально увеличенным риском возникновения неоплазм – пенетрантность соответствующих мутаций обычно составляет 85-100% [1, 35, 39].

Остановимся подробнее на механизмах, посредством которых высокая предрасположенность к определенным типам опухолей зачастую передается от родителей к потомству. Причина заключается в существовании т.н. рецессивных онкогенов. Если в соматической клетке поврежден лишь один аллель подобного гена, то клетка остается фенотипически нормальной. Однако если мутированы и материнская, и отцовская копии, то клетка приобретает некоторые черты злокачественной трансформации. Теперь представим, что мутация одного из аллелей рецессивного онкогена передана пациенту через гаметы. Тогда все его соматические клетки будут иметь лишь одну «здоровую» копию. Достаточно повреждения оставшегося интактного аллеля лишь в одной из миллионов клеток органа-мишени, и возникнет клон с потенциями к злокачественному росту. Существенно, что если на уровне клетки подобные нарушения носят рецессивный характер – опасно лишь повреждение обоих аллелей, то на уровне организмов наследование происходит по доминантному типу [1, 21, 22].

Из подобной схемы вытекают основные клинико-генетические характеристики наследственных опухолевых синдромов: 1) доминантный тип наследования (гетерозиготы, т.е. лица с врожденным поражением лишь одного из двух аллелей антионкогена, являются «большими»); 2) исключительно высокая встречаемость онкологической патологии среди кровных родственников больного (это редкий пример заболевания, при котором доминантность признака сочетается с высокими шансами дожить до детородного возраста, а также нормальной фертильностью; следовательно, риск новообразования легко передается из поколения в поколение); 3) необычно ранний возраст появления неоплазм (достаточно мутации всего в одном аллеле антионкогена, а не в двух, поэтому полная функциональная инактивация последнего у носителей случается намного быстрее, чем у здоровых); 4) множественность опухолей (больше шансов, что блокировка супрессорного гена произойдет в двух независимых клеточных клонах). Таким образом, клиническими основаниями для проведения генетического обследования онкологического пациента или его родственников являются необычно ранний возраст заболевания и/илиотягощенный семейный анамнез и/или наличие синхронных или метасинхронных первично-множественных новообразований [1, 22].

Подавляющее большинство известных рецессивных онкогенов составляют т.н. супрессорные гены (табл. 1). Эти генетические элементы в норме осуществляют негативный контроль клеточного деления, регулируют процессы репарации ДНК, запускают механизмы программируемой клеточной гибели и т.д. Если происхо-

Таблица 1.
Наследственные опухолевые синдромы

Синдром (ОМIM код)	Ген (хромосомная локализация)	Функция гена	Основные онкологические проявления синдрома	Комментарии
Наследственный рак молочной железы и/или яичников (#114480)	BRCA1 (17q21), BRCA2 (13q12.3)	Регуляция клеточного ответа на повреждение ДНК, репарации двунитевых разрывов ДНК, транскрипции	Рак молочной железы, рак яичника; реже – карциномы эпителиальной выстилки брюшной полости	Гомозиготная мутация в гене BRCA2 проявляется в виде одной из разновидностей анемии Fanconi (#605724)
Наследственный рак молочной железы (#114480)	CHEK2 (22q12.1), NBS1 (8q21), ATM (11q22-23); PALB2 (16p12)	Регуляция клеточного ответа на повреждение ДНК, репарации двунитевых разрывов ДНК	Рак молочной железы	Пенетрантность этих генов по-видимому несколько ниже по сравнению с таковой для генов BRCA. Гомозиготная мутация в гене NBS1 проявляется в виде т.н. Nijmegen breakage syndrome (#251260; выраженный иммунодефицит, множественные пороки развития); гомозиготная инактивация гена ATM лежит в основе синдрома атаксии-телеангиэктазии (#208900); гомозиготная мутация в гене PALB2 проявляется в виде одной из разновидностей анемии Fanconi (#610832)
Синдром Lynch (наследственный неполипозный рак толстой кишки, HNPCC; #120435)	MLH1 (3p21.3), MSH2 (2p22-p21), MSH6 (2p16), PMS2 (7p22)	Репарация неспаренных оснований ДНК	Рак толстой кишки, рак эндометрия; реже – опухоли желудка, тонкой кишки, яичников, мозга, желче- и мочевыводящих путей	Гомозиготные или сочетанные гетерозиготные мутации в перечисленных генах проявляются в виде т.н. Turcot синдром (#276300), для которого характерно сочетание опухолей мозга и желудочно-кишечного тракта
Синдром Muir-Torre (#158320)	MLH1 (3p21.3), MSH2 (2p21-22)	Репарация неспаренных оснований ДНК	Опухоли сальных желез; опухоли, ассоциированные с синдромом Lynch	
Семейный аденоматозный полипоз толстой кишки (FAP, #175100)	APC (5q21-22)	Клеточная адгезия, сигнальные каскады	Множественные аденоматозные полипы толстой кишки, карциномы толстой кишки	
MYH-ассоциированный аденоматозный полипоз толстой кишки (MAP, #608456)	MYH (1p32.1-34.3)	Эксцизионная репарация оснований ДНК	Множественные аденоматозные полипы толстой кишки, карциномы толстой кишки	Рецессивный тип наследования
Наследственный диффузный рак желудка (+192090)	CDH1 (16q22.1)	Клеточная адгезия	Диффузный рак желудка, лобулярные карциномы молочной железы	
Синдром множественных эндокринных неоплазий I типа (MEN1, +131100)	MEN1 (11q13)	Регуляция транскрипции	Опухоли островков Лангерганса поджелудочной железы, гипофиза, паращитовидных желез	
Синдром множественных эндокринных неоплазий II типа (MEN2A, #171400; MEN2B, #162300)	RET (10q11.2)	Рецепторная тирозинкиназа	Медуллярные карциномы щитовидной железы, феохромоцитомы, опухоли паращитовидных желез (MEN2A), невриномы (MEN2B)	
Наследственный рак щитовидной железы (#155240)	RET (10q11.2)	Рецепторная тирозинкиназа	Медуллярные карциномы щитовидной железы	

Продолжение табл. 1.

Синдром (ОМIM код)	Ген (хромосомная локализация)	Функция гена	Основные онкологические проявления синдрома	Комментарии
Cowden синдром (#158350)	PTEN (10q23.31)	Тирозин- и серин/треонин-специфическая протеинфосфатаза	Множественные гамартомы, специфические поражения кожи и слизистых оболочек, опухоли молочной железы, опухоли щитовидной железы	
Li-Fraumeni синдром (#151623)	TP53 (17p13.1)	Регуляция клеточного ответа на повреждение ДНК, клеточного цикла, транскрипции	Опухоли различных типов (саркомы, опухоли молочной железы, опухоли мозга, лейкозы и т.д.)	
Peutz-Jeghers синдром (#175200)	STK11 (19p13.3)	Серин/треонин-киназа	Множественные гамартомы; специфические пигментные пятна на губах, слизистых оболочках ротовой полости, пальцах; полипы и опухоли различных локализаций	
Наследственная меланома (#155600)	CDKN2A (9p21), CDK4 (12q14)	Регуляция клеточного цикла	Диспластические невусы и меланомы	
Gorlin синдром (#109400)	PTCH1 (9q22.3)	Sonic Hedgehog рецептор	Невоидные базалиомы	
Нейрофиброматоз I типа (+162200)	NF1 (17q11.2)	Регуляция RAS-зависимого сигнального каскада	Специфические поражения кожи («кофейные» пятна), нейрофибромы	
Нейрофиброматоз II типа (#101000)	NF2 (22q12.2)	Контактное торможение клеточной пролиферации	Опухоли акустического нерва, менингиомы	
Von Hippel-Lindau синдром	VHL (3p25-26)	Регуляция клеточного ответа на гипоксию	Опухоли почек, надпочечников, поджелудочной железы, сетчатки; гемангиобластомы	
Наследственная ретинобластома (+180200)	RB1 (13q14.2)	Регуляция клеточного цикла	Ретинобластомы, остеосаркомы	
Наследственная опухоль Вилмса (#194070)	WT1 (11p13)	Регуляция транскрипции	Нефробластомы	

Таблица составлена по материалам работ [2, 3, 6, 8-11, 15, 16, 19, 20, 23, 24, 26, 29, 30, 32, 33, 38, 40, 43, 45-47].

дит их инактивация, то соответствующий клон приобретает новые качества (ускоренная пролиферация, иммортализация, патологическое накопление мутаций и т.д.). Подобные события ускоряют приобретение новых критических генетических нарушений – возникает цепная реакция, в конечном счете приводящая к образованию опухоли [1, 43].

Генетическое исследование при подозрении на наследственный раковый синдром начинается со сбора онкологического анамнеза; при этом первостепенное внимание уделяется случаям злокачественных заболеваний у кровных родственников. В результате, составляются родословные, позволяющие с той или иной степенью вероятности заподозрить или отвергнуть наследственную патологию. При составлении родословных принимаются во внимание нозологические формы онкологических заболеваний, возраст возникновения патологии, наличие первично-множественных форм опухолей. Следующим, решающим этапом является лабораторная диагностика

– главным образом, анализ ДНК. Она позволяет установить, присутствуют ли в генотипе больного, а также членов его семьи подозреваемые мутации [1, 14, 26, 48].

Подобная схема проста лишь в теории. На самом деле как диагностика наследственных новообразований, так и принятие решений по поводу тактики ведения подобных больных (семей) – исключительно сложный процесс. Во-первых, сбор генетического анамнеза редко заканчивается построением родословной – в реальной жизни медицинская информация о членах семьи часто недостоверна или отсутствует вовсе. Во-вторых, адекватная лабораторная диагностика зачастую требует полного анализа нуклеотидной последовательности нескольких генов, что сопряжено со значительными материальными затратами. В-третьих, отрицательные результаты генетического тестирования обладают умеренной информативностью; в частности, отсутствие наследственного анамнеза не исключает появления зародышевой мутации у пациента *de novo*, на стадии зиготы; с другой

стороны, исключение подозреваемых наследственных дефектов посредством анализа ДНК не отрицает участия другого, пока неидентифицированного генетического повреждения [1, 28].

Наследственный рак молочной железы и яичников

Синдром рака молочной железы (РМЖ) и яичников (РЯ) вносит существенный вклад в онкологическую заболеваемость: на его долю приходится около 5-7% случаев РМЖ и до 15-20% случаев РЯ. Причиной данного синдрома является мутация в генах BRCA1 или BRCA2. Спектр инактивирующих мутаций в генах BRCA характеризуется исключительным разнообразием, поэтому диагностика наследственного РМЖ или РЯ требует полного секвенирования упомянутых генов. Удивительно, что в такой огромной стране, как Россия, обнаруживается исключительно выраженный эффект предшественника. Действительно, подавляющую часть BRCA мутаций составляют варианты BRCA1 5382insC и BRCA1 4153delA. Следовательно, диагностика наследственных форм РМЖ и РЯ в России зачастую может ограничиваться лишь несколькими ПЦР-тестами, что позволяет применять генетическое исследование по расширенным показаниям. Другая интересная особенность российской популяции – частая причастность к возникновению РМЖ мутаций в генах CHEK2 и NBS1. Следует оговориться, что CHEK2 и NBS1 обладают заметно меньшей пенетрантностью по сравнению с генами BRCA [3, 7, 9, 26, 41, 42, 44].

В дополнение к вышесказанному следует заострить внимание читателей на нескольких принципиально важных аспектах. Во-первых, в то время как для больных РМЖ, как правило, практикуется отбор на ДНК-диагностику по косвенным клиническим характеристикам семейного рака (молодой возраст начала заболевания, семейный анамнез, первично-множественный характер злокачественного процесса), сам по себе диагноз РЯ является достаточным основанием для BRCA-тестирования. В нашей стране мутации BRCA1 обнаруживают-

ся примерно у каждой седьмой женщины со злокачественным поражением яичника, носительство дефекта данного гена не проявляет выраженной ассоциации с клиническими особенностями РЯ. Во-вторых, многие носительницы BRCA-мутаций не имеют выраженного семейного анамнеза; подобная особенность объясняется бессимптомной передачей мутации по мужской линии. В-третьих, имеются некоторые свидетельства об особом спектре химиочувствительности BRCA-ассоциированных РМЖ. В частности, предполагается, что подобные опухоли неплохо отвечают на лечение антрациклинами и препаратами платины, в то время как успех от терапии таксанами вероятен в меньшей степени. Помимо этого большой интерес вызывают испытания ингибиторов PARP для лечения новообразований у BRCA-носителей [4, 12, 18, 31, 36, 42, 44].

Скрининг РМЖ у женщин с наследственной предрасположенностью к заболеванию заметно отличается от рекомендаций по ранней диагностике новообразований молочной железы в общей популяции (табл. 2). В частности, целесообразность регулярного самообследования молочных желез у «обычных» женщин представляется как минимум спорной. В то же время пациенткам с выявленными мутациями в генах BRCA рекомендуется осуществлять данную процедуру с интервалами один раз в месяц начиная с 18-летнего возраста. Маммография является «золотым стандартом» скрининга РМЖ у женщин постменопаузального возраста. К сожалению, эффективность маммографии для выявления BRCA-ассоциированных раков представляется исключительно низкой. Во-первых, значительная часть наследственных РМЖ возникает в возрасте до 40 лет, т.е. на фоне высокой концентрации репродуктивных гормонов. Ткань молочных желез у столь молодых женщин характеризуется высокой степенью рентгенологической плотности, что значительно затрудняет выявление опухолей. Во-вторых, семейные РМЖ демонстрируют высокую скорость пролиферации. Как следствие, именно для BRCA-ассоциированных РМЖ типично короткое время удвоения, поэтому даже частое

Таблица 2.

Скрининг для лиц с наследственной предрасположенностью к раку

Тип новообразования	Рекомендуемые процедуры	Возраст начала обследований	Интервал
Наследственный рак молочной железы и яичника			
Рак молочной железы	Самообследование молочных желез	18 лет	1 мес.
	Обследование молочных желез у маммолога	25 лет	6 мес.
	Магнитно-резонансная томография	25-30 лет	6-12 мес.
	Маммография	25 лет	6-12 мес.
Рак яичника	Ультразвуковое исследование	35 лет	6 мес.
	Определение уровня маркера СА-125	35 лет	6 мес.
Наследственный рак толстой кишки (и эндометрия)			
Рак толстой кишки	Колоноскопия	20-25 лет	12-36 мес. до 40 лет; 12 мес. после 40 лет.
Рак эндометрия	Ультразвуковое исследование	30 лет	12 мес.
	Аспирационная биопсия эндометрия	30 лет	12 мес.
Семейный полипоз толстой кишки			
Полипы и злокачественные новообразования толстой кишки	Колоноскопия, сигмоидоскопия	10-15 лет	12 мес.

применение диагностических процедур (один раз в 6 месяцев) не исключает возникновения так называемых «интервальных» раков (т.е. опухолей, клинические проявления которых были обнаружены между профилактическими осмотрами). В-третьих, BRCA-индуцированные раки обладают особым гистологическим строением, которое мало отличается по уровню рентгенологической контрастности от нормальных тканей. Имеется значительное количество данных, свидетельствующих о необходимости включения в схему скрининга наследственного РМЖ магнитно-резонансной томографии (МРТ). Примечательно, что МРТ не заменяет маммографию, а лишь дополняет это исследование. Использование ультразвуковой диагностики для раннего выявления семейных РМЖ не практикуется вследствие низкой эффективности данного метода [9].

К сожалению, даже применение всех доступных способов ранней диагностики РМЖ у женщин с генетической предрасположенностью не гарантирует ни своевременного выявления рака, ни благополучного исхода заболевания. Именно поэтому в качестве одного из самых эффективных методов предупреждения РМЖ у BRCA-носительниц позиционируется профилактическая подкожная мастэктомия с последующим эндопротезированием молочных желез. Данная операция, рекомендуемая женщинам старше 30 лет, приводит к неизбежным потерям качества жизни, поэтому на ее применение соглашаются менее 30% пациенток с BRCA-мутациями [37; 48]. Превентивный эффект мастэктомии исключительно высок; тем не менее, в литературе отмечены случаи возникновения РМЖ из остаточных клеток молочной железы даже у тех женщин, которые подверглись профилактической операции. В качестве иллюстрации рисков можно привести исследование Rebbeck et al. (2004), включавшее 483 BRCA-носительниц с медианой наблюдения 6,4 года. 379 женщин отказались от операции и предпочли ограничиться мероприятиями по ранней диагностике РМЖ; у 184 (49%) за период исследования был выявлен РМЖ. В то же время 105 женщин избрали радикальное решение – профилактическую мастэктомию; в этой группе последующее развитие РМЖ было отмечено у 2 (2%) женщин [34]. В нашей стране профилактические мастэктомии практически не применяются, что связано с негативным отношением медицинской общественности к удалению здоровых органов в целях предупредительного характера.

Одно из интенсивных направлений исследований – поиск способов химиопрофилактики РМЖ. Установлено, что выполненная в молодом возрасте овариэктомия снижает риск РМЖ у BRCA-носительниц почти в 2 раза; этот эффект объясняется устранением главного источника женских половых гормонов [37]. Сходные результаты дает профилактический прием тамоксифена [13]. Столь выраженный протективный результат эндокринных вмешательств сложно объяснить, так как большинство BRCA-индуцированных РМЖ характеризуются негативным статусом рецепторов стероидных гормонов и, как следствие,

гормон-независимым ростом. Весьма популярными являются клинические испытания производных кремния: предполагается, что эти вещества могут существенно влиять на риск РМЖ в группах наследственного риска [17]. Следует подчеркнуть, что ни один из известных в настоящее время способов химиопрофилактики РМЖ не дает удовлетворительных результатов, поэтому интенсивное наблюдение и профилактические операции остаются незаменимыми мероприятиями для BRCA-носительниц.

Скрининг РЯ у больных с наследственной предрасположенностью начинается в возрасте 35 лет. Стандартная схема обследования включает трансвагинальное ультразвуковое исследование яичников, а также определение уровня маркера СА-125. Рекомендуемый интервал между обследованиями составляет 6 месяцев. Как и в случае РМЖ, эффективность ранней диагностики РЯ далека от желаемой; поэтому женщинам старшего возраста (после 40 лет) настойчиво рекомендуется профилактическая овариэктомия. Если на момент решения вопроса о профилактическом удалении яичников у пациентки сохранен менструальный цикл, данная операция сопровождается назначением гормон-заместительной терапии. Как и в случае превентивной мастэктомии, удаление яичников не приводит к абсолютному снижению онкологического риска: у прооперированных женщин изредка наблюдается возникновение перитонеальных карцином, проявляющих гистогенетическое сходство с РЯ. В отличие от мастэктомии профилактическая овариэктомия в пострепродуктивном возрасте не сопровождается снижением качества жизни [20].

Наследственный неполипозный рак толстой кишки (и эндометрия)

Наследственный неполипозный рак толстой кишки (HNPCC, hereditary non-polyposis colorectal cancer, или так называемый синдром Линча) вносит существенный вклад в онкологическую заболеваемость. Само историческое название данного синдрома представляется неудачным; дело в том, что если носителем мутации в соответствующем гене мисматч-репарации (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) является женщина, то риск рака эндометрия абсолютно сопоставим с таковым для опухолей желудочно-кишечного тракта. На долю HNPCC приходится 2-3% злокачественных новообразований толстой кишки и 2-3% карцином эндометрия. Неоплазмы, ассоциированные с синдромом Линча, развиваются по типу так называемой микросателлитной нестабильности (microsatellite instability, MSI). Они содержат тысячи мутаций в микросателлитных повторах и характеризуются явным несоответствием между морфологическими и клиническими характеристиками заболевания. Действительно, хотя большинство MSI-положительных опухолей обладают чрезвычайно низкой степенью гистологической дифференцировки, прогноз для данной разновидности карцином представляется относительно благополучным [27].

Предварительная диагностика синдрома Линча сводится к выявлению микросателлитной нестабильности в

опухолевой ткани; для этого рекомендуется использовать стандартную панель маркеров, причем один единственный маркер – BAT26 – обладает почти 100% чувствительностью и специфичностью [49]. В случае обнаружения множественных мутаций микросателлитов целесообразно применять иммуногистохимическое окрашивание генов MLH1, MSH2, MSH6, PMS2. Подразумевается, что отсутствие экспрессии может указать на ген, в котором наиболее вероятно присутствие мутации. Подобные мероприятия позволяют сократить объем трудоемкого и дорогостоящего секвенирования ДНК [10, 33].

Здоровых носителей мутаций в генах MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 полагается обследовать посредством колоноскопии, причем на начальных этапах скрининга (с 20–25 лет) допускается достаточно длительный временной промежуток между диагностическими процедурами (до 2–3 лет). После 40 лет рекомендуется сократить интервал между обследованиями до 12 месяцев. Эффективность ранней диагностики наследственного рака толстой кишки достаточно высока, что связано с относительно благополучным течением данного заболевания. Примечательно, что именно для синдрома HNPCC достоверно продемонстрировано положительное влияние скрининга на снижение смертности от онкологической патологии [2, 25, 45, 46].

Помимо колоноскопии, по отношению к женщинам применяются мероприятия, направленные на своевременное выявление рака эндометрия. Обследования проводятся ежегодно, начиная с возраста 30 лет, и включают ультразвуковую диагностику и аспирационные биопсии эндометрия [2, 20].

Профилактические операции при синдроме Линча производятся редко. Это связано с неблагоприятным влиянием подобных вмешательств на качество жизни, относительно высоким риском послеоперационных осложнений, а также хорошим прогнозом HNPCC-ассоциированных опухолей. Тем не менее, если у носителя мутации выявляется новообразование толстой кишки, рекомендуется полное удаление данного органа [20].

Семейный аденоматоз толстой кишки

Семейный аденоматоз толстой кишки (familial adenomatosis coli, FAP) характеризуется появлением сотен полипов на слизистой оболочке органа. Наиболее часто FAP вызывается гетерозиготной инактивацией гена APC, расположенного на длинном плече хромосомы 5. Несколько реже наблюдается «легкая» форма FAP, при которой количество полипов измеряется не сотнями, а десятками; эта разновидность FAP обусловлена мутацией в гене MYH. Мероприятия по скринингу больных FAP подразумевают регулярные колоноскопии и сигмоидоскопии, начиная с возраста 10–15 лет. Как правило, пациентам с уже имеющимися клиническими признаками FAP настойчиво рекомендуют профилактическую операцию, заключающуюся в полном удалении толстой кишки [5].

Другие семейные раковые синдромы

Другие разновидности наследственного рака (табл. 1) встречаются исключительно редко, поэтому специфические меры скрининга для носителей соответствующих мутаций не подвергались должной апробации и преимущественно основываются на общих рекомендациях по ранней диагностике новообразований. Отдельного упоминания заслуживают синдром множественных эндокринных неоплазий второго типа, а также наследственный рак щитовидной железы, вызываемые мутацией в онкогене RET. Гетерозиготная инактивация гена RET является показанием к профилактической тиреоидэктомии, осуществляемой в детском возрасте; рекомендуемый возраст выполнения операции определяется типом выявленной мутации [29].

Работа выполнена при поддержке
гранта Правительства Москвы
(проект 15/10-Ген-М).

Литература

1. Имянитов Е.Н., Хансон К.П. Молекулярная онкология: клинические аспекты. С.-Петербург: Печатный дом МАПО. – 2007. – 210 с.
2. Abdel-Rahman W.M., Mecklin J.P., Peltomäki P. The genetics of HNPCC: application to diagnosis and screening // Crit. Rev. Oncol. Hematol. – 2006. – Vol.58. – P.208–20.
3. Buslov K.G., Iyevleva A.G., Chekmariova E.V., Suspitsin E.N., Togo A.V., 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., Imyaninov E.N. NBS1 657del5 mutation may contribute only to a limited fraction of breast cancer cases in Russia // Int. J. Cancer. – 2005. – Vol.114. – P.585–589.
4. 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. – Vol.28. – P.375–379.
5. Cairns S.R., Scholefield J.H., Steele R.J., Dunlop M.G., Thomas H.J., Evans G.D., Eaden J.A., Rutter M.D., Atkin W.P., Saunders B.P., Lucassen A., Jenkins P., Fairclough P.D., Woodhouse C.R. British Society of Gastroenterology; Association of Coloproctology for Great Britain and Ireland. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002) // Gut. – 2010. – Vol.59. – P.666–689.
6. Carneiro F., Oliveira C., Suriano G., Seruca R. Molecular pathology of familial gastric cancer, with an emphasis on hereditary diffuse gastric cancer // J. Clin. Pathol. – 2008. – Vol.61. – P.25–30.

7. Chekmariova E.V., Sokolenko A.P., Buslov K.G., Iyevleva A.G., Ulibina Y.M., Rozanov M.E., Mitiusbkina N.V., Togo A.V., 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. – Vol.100. – P.99-102.
8. Davidson N.O. Genetic testing in colorectal cancer: who, when, how and why // *Keio J. Med.* – 2007. – Vol.56. – P.14-20.
9. Dent R., Warner E. Screening for hereditary breast cancer // *Semin. Oncol.* – 2007. – Vol.34. – P.392-400.
10. Evans D.G., Walsh S., Hill J., McMahon R.T. Strategies for identifying hereditary nonpolyposis colon cancer // *Semin. Oncol.* – 2007. – Vol.34. – P.411-417.
11. Field M., Shanley S., Kirk J. Inherited cancer susceptibility syndromes in paediatric practice // *J. Paediatr. Child. Health.* – 2007. – Vol.43. – P.219-229.
12. Fong P.C., Boss D.S., Yap T.A., Tutt A., Wu P., Mergui-Roelvink 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. – Vol.361. – P.123-134.
13. Gronwald J., Tung N., Foulkes W.D., Offit K., Gershoni R., Daly M., Kim-Sing C., Olsson H., Ainsworth P., Eisen A., Saal H., Friedman E., Olopade O., Osborne M., Weitzel J., Lynch H., Ghadirian P., Lubinski J., Sun P., Narod S.A. Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Tamoxifen and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers: an update // *Int. J. Cancer.* – 2006. – Vol.118. – P.2281-2284.
14. Guillem J.G., Wood W.C., Moley J.F., Berchuck A., Karlan B.Y., Mutch D.G., Gagel R.F., Weitzel J., Morrow M., Weber B.L., Giardiello F., Rodriguez-Bigas M.A., Church J., Gruber S., Offit K. ASCO/SSO. ASCO/SSO review of current role of risk-reducing surgery in common hereditary cancer syndromes // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol.24. – p.4642-4660.
15. Gustafson S., Zbuk K.M., Scacheri C., Eng C. Cowden syndrome // *Semin. Oncol.* – 2007. – Vol.34. – P.428-434.
16. Howlett N.G., Taniguchi T., Olson S., Cox B., Waisfisz Q., De Die-Smulders C., Persky N., Grompe M., Joenje H., Pals G., Ikeda H., Fox E.A., D'Andrea A.D. Biallelic inactivation of BRCA2 in Fanconi anemia // *Science.* – 2002. – Vol.297. – P.606-609.
17. Huzarski T., Byrski T., Gronwald J., Kowalska E., Zajacsek S., Gyrski B., Huzarska J., Cybulski C., Narod S.A., Lubinski J.A. Lowering of Breast and Ovarian Cancer Risk in Women with a BRCA1 Mutation by Selenium Supplementation of Diet // *Hered. Cancer Clin. Pract.* – 2006. – Vol.4. – P.58.
18. Imyanitov E.N. Choice of chemotherapy for breast cancer treatment: will BRCA-testing help? // *Hered. Cancer Clin. Pract.* – 2007. – Vol.5. – P.124-125.
19. Kastrinos F., Syngal S. Recently identified colon cancer predispositions: MYH and MSH6 mutations // *Semin. Oncol.* – 2007. – Vol.34. – P.418-424.
20. Keboe S.M., Kauff N.D. Screening and prevention of hereditary gynecologic cancers // *Semin. Oncol.* – 2007. – Vol.34. – P.406-410.
21. Knudson A.G. Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1971. – Vol.68. – P.820-823.
22. Knudson A.G. Cancer genetics // *Amer. J. Med. Genet.* – 2002. – Vol.111. – P.96-102.
23. Lakbani V.T., You Y.N., Wells S.A. The multiple endocrine neoplasia syndromes // *Annu. Rev. Med.* – 2007. – Vol.58. – P.253-265.
24. Lee M.J., Stephenson D.A. Recent developments in neurofibromatosis type 1. – *Curr. Opin. Neurol.* – 2007. – Vol.20. – P.135-141.
25. Lindor N.M., Petersen G.M., Hadley D.W., Kinney A.Y., Miesfeldt S., Lu K.H., Lynch P., Burke W., Press N. Recommendations for the care of individuals with an inherited predisposition to Lynch syndrome: a systematic review // *JAMA.* – 2006. – Vol.296. – P.1507-1517.
26. Lynch H.T., Silva E., Snyder C., Lynch J.F. Hereditary breast cancer: part I. Diagnosing hereditary breast cancer syndromes // *Breast. J.* – 2008. – Vol.14. – P.3-13.
27. Lynch H.T., Lynch J.F., Attard T.A. Diagnosis and management of hereditary colorectal cancer syndromes: Lynch syndrome as a model // *CMAJ.* – 2009. – Vol.181. – P.273-280.
28. Lynch P.M. New issues in genetic counseling of hereditary colon cancer // *Clin. Cancer Res.* – 2007. – Vol.13 (22 Pt 2). – 6857s-6861s.
29. Machens A., Dralle H. Multiple endocrine neoplasia type 2 and the RET protooncogene: from bedside to bench to bedside // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2006. – Vol.247. – P.34-40.
30. Marx S.J. Molecular genetics of multiple endocrine neoplasia types 1 and 2 // *Nat. Rev. Cancer.* – 2005. – Vol.5. – P.367-375.
31. 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.S., 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. – Vol.197. – P.91-94.
32. Patel K.J. Fanconi anemia and breast cancer susceptibility // *Nat. Genet.* – 2007. – Vol.39. – P.142-143.
33. Ponz de Leon M., Bertario L., Genuardi M., Lanza G., Oliani C., Ranzani G.N., Rossi G.B., Varesco L., Venesio T., Viel A. Identification and classification of hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome): adapting old concepts to

recent advancements. Report from the Italian Association for the study of Hereditary Colorectal Tumors Consensus Group // *Dis Colon Rectum*. – 2007. – Vol.50. – P.2126-2134.

34. *Rebbeck T.R., Friebel T., Lynch H.T., Neuhausen S.L., van 't Veer L., Garber J.E., Evans G.R., Narod S.A., Isaacs C., Matloff E., Daly M.B., Olopade O.I., Weber B.L.* Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol.22. – P.1055-1062.

35. *Robson M.E.* Seizing the opportunity: recognition and management of hereditary cancer predisposition // *Semin. Oncol.* – 2007. – Vol.34. – P.367-368.

36. *Robson M.E.* Treatment of hereditary breast cancer // *Semin. Oncol.* – 2007. – Vol.34. – P.384-391.

37. *Rodriguez E., Domchek S.M.* The prevention of hereditary breast cancer // *Semin. Oncol.* – 2007. – Vol.34. – P.401-405.

38. *Rustgi A.K.* The genetics of hereditary colon cancer // *Genes Dev.* – 2007. – Vol.21. – P.2525-2538.

39. *Sarin R.* A decade of discovery of BRCA1 and BRCA2: are we turning the tide against hereditary breast cancers? // *J. Cancer Res. Ther.* – 2006. – Vol.2. – P.157-158.

40. *Silva E., Gatalica Z., Snyder C., Vranic S., Lynch J.F., Lynch H.T.* Hereditary breast cancer: part II. Management of hereditary breast cancer: implications of molecular genetics and pathology // *Breast J.* – 2008. – Vol.14. – P.14-24.

41. *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. – Vol.42. – P.1380-1384.

42. *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. – Vol.6. – P.281-286.

43. *Strahm B., Malkin D.* Hereditary cancer predisposition in children: genetic basis and clinical implications // *Int. J. Cancer.* – 2006. – Vol.119. – P.2001-2006.

44. *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., Shibanov G.A., Lobeiko O.S., Krylova N.Y., Matsko D.E., Maximov S.Y., Urmancheyeva 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. – Vol.7. – P.5.

45. *Vasen H.F., Muslein G., Alonso A., Bernstein I., Bertario L., Blanco I., Burn J., Capella G., Engel C., Frayling I., Friedl W., Hes F.J., Hodgson S., Mecklin J.P., Moller P., Nagengast F., Parc Y., Renkonen-Sinisalo L., Sampson J.R., Stormorken A., Wijnen J.* Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer) // *J. Med. Genet.* – 2007. – Vol.44. – P.353-362.

46. *Vasen H.F., van der Meulen-de Jong A.E., de Vos Tot Nederveen Cappel W.H., Oliveira J.* ESMO Guidelines Working Group. Familial colorectal cancer risk: ESMO clinical recommendations // *Ann. Oncol.* – 2009. – Vol.20, Suppl 4. – P.51-53.

47. *Xia B., Dorsman J.C., Ameiziane N., de Vries Y., Rooimans M.A., Sheng Q., Pals G., Errami A., Gluckman E., Llera J., Wang W., Livingston D.M., Joenje H., de Winter J.P.* Fanconi anemia is associated with a defect in the BRCA2 partner PALB2 // *Nat. Genet.* – 2007. – Vol.39. – P.159-161.

48. *You Y.N., Lakhani V.T., Wells S.A. Jr.* The role of prophylactic surgery in cancer prevention // *World. J. Surg.* – 2007. – Vol.31. – P.450-464.

49. *Zhou X.P., Hoang J.M., Li Y.J., Seruca R., Carneiro F., Sobrinho-Simoes M., Lothe R.A., Gleeson C.M., Russell S.E., Muzeau F., Flitjouw J.F., Hoang-Xuan K., Lidereau R., Thomas G., Hamelin R.* Determination of the replication error phenotype in human tumors without the requirement for matching normal DNA by analysis of mononucleotide repeat microsatellites // *Genes Chromosomes Cancer.* – 1998. – Vol.21. – P.101-107.