## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ**

**ІНСТИТУТ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ, ОНКОЛОГІЇ І РАДІОБІОЛОГІЇ ІМ. Р.Є. КАВЕЦЬКОГО**

###### На правах рукопису

##### ДАЦЮК ІГОР ОЛЕГОВИЧ

УДК: 616-006.04:618.19

**спадковий рак молочної залози: клінічні, морфологічні та імуногістохімічні особливості**

**14.01.07 – онкологія**

**Дисертація на здобуття наукового ступеня**

**кандидата медичних наук**

**Науковий керівник:**

**Бородай Наталія Володимирівна,**

**доктор медичних наук.**

**Київ – 2008**

**ЗМІСТ**

Список скорочень 4

**Вступ** 5

**Розділ 1.** Огляд літератури 11

1.1.Значення клініко-генеалогічних досліджень для діагностики та

лікування хворих на РМЗ. Поняття спадкового та

сімейного РМЗ 11

1.2.Роль генів *BRCA1* і *BRCA2* та їхніх білкових продуктів у

патогенезі РМЗ 17

1.3.Клініко-морфологічні особливості пухлин та прогноз

перебігу захворювання у хворих на спадковий РМЗ 21

1.3.1. Значення доброякісної патології у розвитку спадкового РМЗ 21

1.3.2. Рецептори стероїдних гормонів та їхня експресія у хворих з обтяженим сімейним анамнезом 25

1.3.3. Клінічний перебіг захворювання та морфологічні особливості

пухлин у хворих на спадковий РМЗ 28

1.4. Виживаність хворих на спадковий та спорадичний РМЗ 34

1.5. Лікування та профілактика хворих на спадковий РМЗ 36

**Розділ 2.** Матеріал та методи дослідження 39

2.1. Характеристика клінічного матеріалу 39

2.2. Клініко-генеалогічний метод дослідження 42

2.3. Метод гістологічного дослідження пухлин молочної залози 49

2.4. Імуногістохімічний метод визначення експресії білка BRCA1

у клітинах РМЗ 50

2.5. Метод визначення експресії РЕ та РП у клітинах РМЗ 52

2.6. Метод визначення проліферативої активності пухлин 52

2.7. Методи дослідження мітотичного режиму пухлин молочної залози 53

2.8. Статистичні методи 53

**Розділ 3.** Результати власних досліджень 55

3.1. Клініко-генеалогічне дослідження хворих на РМЗ 55

3.1.1. Виявлення хворих на спадковий, сімейний та спорадичний

РМЗ за допомогою клініко-генеалогічнго анкетування 55

3.1.2. Генетична компонента у хворих на спадковий та сімейний РМЗ 65

3.1.3. Аналіз доброякісної патології та інших ендогенних

та екзогенних факторів ризику розвитку пухлин у хворих на

спадковий, сімейний та спорадичний РМЗ 66

3.2. Клінічні особливості перебігу захворювання та морфологічні особливості пухлин у хворих на спадковий, сімейний та спорадичний РМЗ 70

3.2.1. Клінічні особливості РМЗ 70

3.2.2. Морфологічні особливості пухлин 74

3.2.3. Проліферативна активність та мітотичний індекс 77

3.3. Експресія стероїдних гормонів в пухлинах хворих на спадковий, сімейний та спорадичний РМЗ  83

3.4. Аналіз експресії білка BRCA1 у хворих на спадковий, сімейний та спорадичний РМЗ 86

3.5. Виживаність хворих на спадковий, сімейний та спорадичний РМЗ 89

3.6. Кореляційний зв’язок між рівнем експресії BRCA1 та іншими біологічними характеристиками пухлин хворих на спадковий, сімейний та спорадичний РМЗ 95

Обговорення отриманих результатів дослідження 98

Висновки 114

Практичні рекомендації 116

Список літератури 117

**Список скорочень**

ДГМЗ – дисгормональні гіперплазії молочної залози

РЕ – рецептори естрогенів

РМЗ – рак молочної залози

РП – рецептори прогестерону

ФА – фіброаденома молочної залози

ФКМ – фіброзно-кістозна мастопатія

**Вступ**

**Актуальність проблеми.** Рак молочної залози (РМЗ) є однією з найбільш актуальних медико-соціальних проблем. За даними ВООЗ щорічно в світі реєструється понад мільйон нових випадків РМЗ [49]. Захворюваність на РМЗ у багатьох країнах світу має тенденцію до зростання і за зведеними даними популяційного ракового реєстру європейських країн злоякісні пухлини молочної залози в Європі займають перше місце серед усіх пухлин у жінок [157, 196]. В Росії з 1995 р. по теперішній час РМЗ займає перше місце в структурі онкологічної захворюваності і смертності серед жіночого населення [55, 33]. В Україні РМЗ посідає також перше місце серед злоякісних пухлин у жінок. Згідно даних Національного канцер-реєстру України у 2006 році в країні на РМЗ захворіло 16346 жінки (64,5 випадків на 100 тис. жіночого населення). Кількість зареєстрованих смертей від даного захворювання у 2006 році становила в Україні 7891 випадків, що обумовило високу смертність – 31,1 випадків на 100 тис. жіночого населення [44]. Такий стан пов’язаний в основному з усе ще не високим загальним рівнем ранньої діагностики цієї патології і незадовільними результатами лікування [58, 62].

Накопичений досвід багатьох онкологічних клінік довів, що успіх лікування РМЗ в значній мірі пов’язаний зі своєчасною діагностикою захворювання. Так, за останні 10 – 15 років відмічається зниження смертності від РМЗ в країнах, де впроваджені загальнонаціональні програми мамографічного скринінгу [49]. Показано, що регулярне профілактичне обстеження жіночого населення і доклінічне виявлення захворювання призводить до скорочення смертності від РМЗ на 25 – 30% [48]. Проте, помітне зниження смертності і, відповідно, збільшення показників виживаності хворих на РМЗ пов’язане також з прогресом ад’ювантної терапії, появою нових високоефективних хіміопрепаратів і гормональних засобів. Тому в ряді країн спостерігаються чіткі тенденції до зниження смертності від РМЗ. Проте ознак зниження захворюваності на РМЗ до цього часу в жодній країні не спостерігається [48, 55, 139, 178]. Що стосується України, то високі показники захворюваності та смертності, сумнівний прогноз щодо повного одужання та низька якість життя хворих роблять проблему своєчасної діагностики та профілактики РМЗ однією з найбільш важливих в клінічній онкології [62].

Одним з надзвичайно важливих, але найменш розроблених напрямків у боротьбі з РМЗ є вивчення клінічного поліморфізму злоякісних пухлин (різний вік початку захворювання, гістологічні особливості пухлини, динаміка пухлинного росту, схильність до метастазування, виживаність тощо). Такий поліморфізм характерний для мультифакторних хвороб, у схильності до яких мають значення як спадкові, так і не спадкові фактори (фактори зовнішнього середовища та ендогенні фактори ризику) [35]. Ідентифікація генів спадкової схильності виникнення злоякісного росту у молочній залозі і яєчнику BRCA1 і BRCA2 послужила підґрунтям для більш поглибленого дослідження ролі спадкового фактору у розвитку РМЗ. Завдяки таким дослідженням були окреслені різні варіанти РМЗ – спадковий і не спадковий, які відрізняються варіабельним клінічним перебігом. Роботи у напрямку характеристики клінічного перебігу та виявлення клінічних особливостей спадкового РМЗ поодинокі [157]. Результати досліджень різних авторів часто є суперечливими або навіть протилежними [30]. На думку багатьох вчених такі результати, насамперед, можуть бути обумовлені географічними та етнічними особливостями популяції, в якій проводилось дослідження [156, 192]. Отже вони не можуть бути перенесені на інші популяції, оскільки різні популяції відрізняються між собою не тільки за демографічними, етнічними та національними ознаками а і впливом на організм жінок різноманітних шкідливих чинників навколишнього середовища, які зустрічаються саме на цій території. Тому підхід до вивчення такої складної проблеми як біологічна гетерогенність РМЗ потребує проведення комплексних досліджень з урахуванням клініко-генеалогічного аналізу для виявлення падкової схильності до виникнення злоякісних пухлин молочної залози.

Наведені вище дані свідчать про актуальність і необхідність подальших фундаментальних досліджень щодо біологічних особливостей спадкового РМЖ, результати яких будуть мати значення для клінічної онкології, а саме для розуміння патогенетичних механізмів розвитку і ранньої діагностики РМЖ.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами і темами.**

Дисертаційна робота виконана у відділі механізмів протипухлинної терапії Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України у відповідності з напрямком науково-дослідної роботи інституту за темою: “Особливості функціонування онкогеному” (2002 – 2006 рр., державний реєстраційний № 0102U003228)..

**Мета дослідження.** Охарактеризувати біологічні особливості спадкового та сімейного РМЗ для подальшого визначення тактики диференційної діагностики спадкового РМЗ та раннього виявлення захворювання у родичів хворих на спадковий РМЗ.

**Завдання.**

1. Провести клініко-генеалогічне дослідження хворих на РМЗ для виділення сімей з спадковим, сімейним та спорадичним РМЗ та виявити найбільш характерні асоціації пухлин різних локалізацій у цих сім’ях.
2. Провести дослідження факторів ризику та доброякісної патології молочних залоз у хворих на спадковий, сімейний та спорадичний РМЗ.
3. Визначити клініко-морфологічні особливості пухлин у пробандів із сімей зі спадково-обумовленою та спорадичною формами РМЗ.
4. Провести аналіз експресії рецепторів естрогенів, прогестерону та BRCA1 у хворих на спадковий, сімейний та спорадичний РМЗ та виявити особливості цих показників, характерні для спадкового РМЗ.
5. Провести аналіз виживаності хворих на спадковий, сімейний та спорадичний РМЗ. Дослідити взаємозв’язок виживаності з експресією BRCA1 в цих групах хворих.
6. На основі комплексу клініко-біологічних особливостей спадкового РМЗ, виявити найбільш характерні для цієї патології ознаки.

**Об’єкт дослідження.** Хворі на РМЗ, операційний матеріал, історії хвороби хворих, амбулаторні карти.

**Предмет дослідження.** Клінічні та морфологічні показники у хворих на РМЗ, експресія рецепторів естрогенів, рецепторів прогестерону, білка BRCA1, експресія антигенів проліферації Кі-67, виживаність хворих.

**Методи дослідження.** Загальноклінічні, клініко-генеалогічний, морфологічний, імуногістохімічний (визначення ступеня експресії рецепторів естрогенів, рецепторів прогестерону, білка BRCA1, ступеня проліферації), статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Встановлені асоціації пухлин певної локалізації, що найбільш характерні для сімей хворих на спадковий та сімейний рак молочної залози. Визначено особливості спадкового та сімейного раку молочної залози за клінічними і морфологічними параметрами, експресією рецепторів естрогенів**,** прогестерону та експресією білка BRCA1, рівнем проліферації, мітотичною активністю. Показано, що спадковий рак молочної залози має більш злоякісний перебіг у порівнянні із сімейним та спорадичним раком молочної залози. Виявлено, що 3-, 5-, та 10-річна виживаність хворих на спадковий рак молочної залози гірша, ніж у хворих на сімейний та спорадичний рак молочної залози.

**Практичне значення отриманих результатів.** Отримані дані доводять доцільність проведення клініко-генеалогічного дослідження у хворих на РМЗ з метою виявлення хворих на спадковий РМЗ, який, згідно результатів дослідження, є більш агресивним за клініко-морфологічними характеристиками у порівнянні з сімейним та спорадичним РМЗ. Виділення окремої групи хворих на спадковий РМЗ дозволить сформувати групу ризику з їхніх родичів, яким рекомендується проводити генетичний аналіз ДНК на предмет встановлення мутацій в гені BRCA1. Динамічне спостереження за родичами хворих на спадковий РМЗ дозволить виявляти захворювання на ранніх або доклінічних стадіях. На сучасному рівні діагностики і лікування хворих визначення показників рівня експресії рецепторів естрогенів, прогестерону, білка BRCA1, проліферації клітин у видалених при оперативному втручанні пухлинах мають стати важливою складовою комплексного клінічного обстеження хворих на спадковий РМЗ. Виділення окремої групи хворих на спадковий РМЗ та проведення обліку цих хворих дасть змогу для динамічного спостереження за ними та сприятиме диференційним підходам у виборі лікувальної тактики.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертантом особисто зібрана і проаналізована література за темою дисертації. Самостійно проведені клініко-генеалогічні дослідження, аналіз родоводів, зібрано і проаналізовано клінічний матеріал; охарактеризовані клінічні особливості РМЗ; самостійно проведені імуногістохімічні дослідження та аналіз виживаності хворих. Автор особисто провів статистичну обробку даних. Автором проведено теоретичне узагальнення результатів роботи, сформульовані основні положення і висновки дисертації.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації доповідались та обговорювались на: 16-th European Conference of Medical Students (Берлін, 2005); 4-th International Conference Cancer Prevention” (Сент Гален, Швейцарія, 2006); ІХ з’їзді онкологів України (Судак, Крим, 2006); VIII конференції молодих онкологів з міжнародною участю “Сучасні проблеми експериментальної і клінічної онкології” (Київ, 2007).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 8 наукових робіт, у тому числі 4 статті у провідних фахових журналах, рекомендованих ВАК України та 4 тези у матеріалах вітчизняних та іноземних з’їздів та конференцій.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 144 сторінках, складається із вступу, огляду літератури, розділу власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку літератури, який включає 246 першоджерел, у тому числі 182 зарубіжних. Робота ілюстрована 19 таблицями та 24 рисунками.

**Висновки**

 У дисертації на підставі результатів клініко-генеалогічного, морфологічного та імуногістохімічного досліджень охарактеризовані клініко-морфологічні особливості спадкового раку молочної залози.

1. На основі проведеного клініко-генеалогічного дослідження виділені сім’ї зі спадковим, сімейним та спорадичним РМЗ. Виявлено, що в сім’ях хворих на спадковий РМЗ характерним є асоціація у родичів пробанда раку молочної залози, раку яєчників та раку шлунка. Для хворих на сімейний РМЗ характерна наявність родичів хворих на рак тіла або шийки матки, рак товстого кишківника, рак прямої кишки та рак передміхурової залози.
2. У хворих на спадковий РМЗ характерним є відсутність факторів ризику, які передують розвитку злоякісного процесу в переважній кількості випадків, що відрізняє цей тип раку від сімейного, при якому відмічена наявність факторів ризику в основному ендогенного походження, та від спорадичного, при якому частіше мають місце екзогенні фактори ризику. Для хворих на спадковий РМЗ характерною фоновою патологією є фіброаденоми та кісти, які мають локалізований характер, на відміну від сімейного та спорадичного РМЗ, де переважає фіброзно-кістозна мастопатія.
3. Встановлено, що для хворих на спадковий РМЗ характерними є: ранній вік початку захворювання (не більше 47 років), невеликий розмір пухлини (не більше 2 см), частіше метастазування у регіонарні лімфатичні вузли, локалізація пухлини в центральній ділянці молочної залози, пухлини із солідним характером росту або скір, високий ступінь злоякісності та високий проліферативний потенціал пухлин.
4. При імуногістохімічному дослідженні встановлено, що для пухлин хворих на спадковий РМЗ характерна відсутність або низький ступінь експресії РЕ, РП та BRCA1. Встановлено достовірну різницю ступеня експресії РЕ, РП та BRCA1 в пухлинах хворих на спадковий, сімейний та спорадичний РМЗ (p<0,05).
5. Показано, що хворі на спадковий РМЗ мають гіршу виживаність та достовірно нижчу медіану тривалості життя у порівнянні з хворими на сімейний та спорадичний РМЗ. Медіана 10-річної виживаності при спадковому РМЗ становила 54 місяці, при сімейному РМЗ – 96 місяців і при спорадичному РМЗ – 102 місяці. Трирічна виживаність при спадковому РМЗ складала 78,9%, при сімейному РМЗ – 85,7%, при спорадичниму РМЗ – 93,3%; п’ятирічна виживаність відповідно становила 52,6%, 76,2% і 80,0%; десятирічна виживаність – 15,8%, 23,8% і 26,7% відповідно. Кореляційний аналіз показав сильний ступінь оберненого взаємозв’язку (r = – 0,83) між виживаністю та експресією BRCA1.

**Практичні рекомендації**

1. При комплексному обстеженні хворих на РМЗ необхідним є проведення клініко-генеалогічного дослідження для виявлення хворих на спадковий РМЗ та формування груп ризику розвитку цього захворювання у родичів із таких сімей для подальшого динамічного спостереження за ними. В протокол регулярного обстеження таких осіб мають бути включені мамографія, УЗД молочних залоз, визначення рівня пухлинних маркерів СА-15,3, СА-125, консультації мамолога, гінеколога.
2. З метою встановлення остаточного діагнозу спадкового РМЗ та прийняття рішення про проведення аналізу ДНК для виявлення мутацій в гені *BRCA1* обов’язковою умовою є визначення експресії білка BRCA1 в пухлинах хворих на РМЗ з обтяженим сімейним анамнезом.
3. Родичам хворих на спадковий РМЗ з метою виявлення РМЗ на доклінічній стадії необхідно провести аналіз ДНК на предмет виявлення мутацій в гені *BRCA1*. У випадку відсутності мутацій у гені *BRCA1* необхідним є тестування гена *BRCA2*.

**Список літератури**

1. Акуленко Л.В. Организационно-методические принципы системного подхода к прoфилактике и ранней диагностике наследственных форм злокачественных новообразований (на примере семейного рака органов женской репродуктивной системы): Авто-реф. дис. ... д-ра мед. наук. М 1995.
2. Акуленко Л.В., Брюзгин В.В., Базыма И.Н. и др. Медико-генетический подход в диагностике рака // Вопр. онкол. – 1991. – Том 37, № 2. – С. 211 – 215.
3. Барышников А.Ю. Молекулярно-биологические аспекты лекарственной резистентности опухолевых клеток // Онкология 2000. Тез. II съезда онкологов стран СНГ, Украина, Киев, 23 – 26 мая 2000г. – С. 295.
4. Берштейн Л.М. Онкоэндокринология: традиции, современность и перспективы. – Санкт-Петербург, 2004. – 343 с.
5. Божок А.А., Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. и соавт. Прогностические и предсказательные факторы при раке молочной железы. – 2005. – Т. 51, № 4. – С. 434 – 442.
6. Бородай Н.В. Роль генетического компонента в возникновении и развитии опухолей // Злоякісні новоутворення. Збірка наукових робіт. Матеріали науково-практичної конференції „Сучасні аспекти комплексного лікування РМЗ із застосуванням органозберігаючих та реконструкт. операцій. Ужгород, 16 – 17 травня 2002 р.” – К.: 2002. – С. 21 – 25.
7. Бородай Н.В., Клюшин Д.А. Клинико-генеалогическое обследование больных раком молочной железы // Онкология. – 1999. – № 4. – 290 – 293.
8. Ганина К.П. Роль генетического компонента в онкологии // Цитол. и генет. – 1993. – Т. 27, № 4. – С. 96 – 104.
9. Гарькавцева Р.Ф. Генетический анализ наследственного предрасположения и прогнозирование рака молочной железы // Маммология. – 1996. - № 3. – С. 3 – 10.
10. Гарькавцева Р.Ф., Гарькавцев И.В. Молекулярно-генетические аспекты злокачественных новообразований // Вопр. онкол. – 1999. – С. 38 – 44.
11. Гарькавцева Р.Ф., Казубская Т.П., Амосенко Ф.А., Любченко Л.Н. Генодиагностика, прогнозирование развития и профилактика наследственных форм злокачественных заболеваний // Мат. 3 сьезда онкологов и радиологов СИТ. – Минск, 2004. – Т.1. – С. 58 – 62.
12. Гарькавцева Р.Ф., Казубская Т.П., Любченко Л.Н. и др. Наследственный рак: идентификация, генетическая гетерогенность, медико-генетическое консультирование // Вестн. РАМН. – 2001. – № 9. – С. 27 – 32.
13. Гарькавцева Р.Ф., Нефедов М.Д., Летягин В.П., Самгина А.А. Наследственные аспекты и гетерогенность рака молочной железы // Цитол. и генетика. – 1999. – Т. 33, № 2 – С. 92 – 96.
14. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Москва: Практика, 1999. 459 с.
15. Демидов С.М. Гормонально-иммунологический статус при пролиферативных дисплазиях молочной железы и способы его коррекции: Дис. …канд. мед. наук: М., 1991.
16. Дмитренко В.В. Идентификация новых опухолеспецифических молекулярных маркеров методами экспрессионной генетики // Exper. Oncol. – 1999. – Т. 21, № 2. – С. 96 – 103.
17. Жукова Л.Г., Жуков Н.В. Молекуляные маркеры в прогнозировании результатов лечения рака молочной железы // Рос. онкол. журнал. – 2003. – № 5. – С. 43 – 48.
18. Зинченко В.А., Кулик Г.И., Соляник Г.И. Перекрестная радио- и химиорезистентность злокачественных новообразований // Х з’їзд онкологів України. Матеріали з’їзду. – Київ, 2001. – С. 40 – 41.
19. Имянитов Е.Н., Комочков И.В., Лышев А.А., Того А.В. Молекулярные аспекты патогенеза первично-множественных опухолей // Рос. онкол. журнал. – 1998. – № 5. – С. 47 – 51.
20. Кавецкий Р.Е. Взаимодействие организма и опухоли. – К.: Наук. думка, 1977. – 372 с.
21. Карпович М.П. Сравнительный анализ клинических, морфологических и прогностических особенностей “семейного” и спорадического рака молочной железы // Вестн. Онкол. научн. центра. – РАМН. – 1999. ‑ № 4. – С. 38 – 41.
22. Карпухин А.В., Логинова А.Н., Хомич Е.А., Поспехова Н.И. Мутации в генах BRCA1 и BRCA2 при раке молочной железы // Медицинская генетика. – 2002. – Т.1, № 6. – С. 254 – 261.
23. Карпухин А.В., Поспехова Н.И., Любченко Л.Н., и др. Частоты олигонуклеотидных полиморфизмов и мутаций в гене BRCA 1 при наследственно обусловленном раке молочной железы и/или яичников // Доклады Академии наук, М., 2002. – Т. 383, № 5. – С. 1 – 4.
24. Косцик Н.Р. Генетична та середовищна компонента у розвитку екозалежних тиропатій // Практична медицина. – 1999. – № 3 – 4. – С. 111 – 114.
25. Курпешов С.А., Цыб А.Ф., Мардынский Ю.С., Бердов Б.А. Механизмы развития и пути преодоления химиорезистентности опухолей // Рос. онкол. журнал. – 2003. – №2. – С. 50 – 53.
26. Лазарев А.Ф., Климачев В.В., Авдалян А.М. и соавт. Экспрессия Ki-67 и p53 при дисплазии и раке желудка // Арх. пат. – 2006. – Т. 68, № 3. – С. 6 – 10.
27. Левшин В.Ф., Пихут П.М. Доброкачественные заболевания и рак молочной железы (обзор литературы) // Маммология. – 1994. – №3. – С. 4 – 12.
28. Логинова А.Н., Поспехова Н.И., Любченко Л.Н. и соавт. Спектр мутаций в гене BRCA1 при наследственных формах рака молочной железы и яичников в российских семьях // БЭБМ. – 2003. – Т. 136, № 9. – С. 315 – 317.
29. Любченко Л.Н., Гарькавцева Р.Ф. Клинико-генетическая гетерогенность семейного рака молочной железы // Совр. Онкол. – 2004. – Т. 6, № 2. – С. 4 – 10.
30. Любченко Л.Н., Гарькавцева Р.Ф., Брюзгин В.В., Летягин В.П. Медико-генетическое консультирование при заболеваниях молочной железы: возможности, проблемы, перспективы // Маммология. – 2006. – № 2. – С. 45 – 50.
31. Любченко Л.Н., Гарькавцева Р.Ф., Поспехова Н.И. и др. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование при наследственной предрасположенности к раку молочной железы. В сборн. "Возможности современной онкологии в диагностике и лечении злокачественных заболеваний". М., 2003; с. 44–47.
32. Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Ожирение: эпидемиология, классификация, патогенез, клиническая симптоматика и диагностика // Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты: Руководство для врачей / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: МИА, 2004. – С. 16 – 43.
33. Мерабишвили В.М., Старинский В.В., Петрова Г.В. и соавт. Злокачественные новообразования в Северо-Западном Федеральном округе России. – СПб., 2005. – 312 с.
34. Молекулярная клиническая диагностика. Методы. Под ред. С. Херрингтона – М. : “Мир” – 1999. – C. 395 – 427.
35. Молочная железа: рак и предраковые заболевания / Под ред. В.И. Тарутинова. – К.: Полиграфист, 2006. – 415 с.
36. М’ясоєдов Д.В., Поліщук Л.З., Налєскіна Л.А. та співавт. Сімейний раковий синдром як підстава для індивідуалізації лікування хворих на рак молочної залози // Злоякісні новоутворення. Збірка наукових робіт. Матеріали науково-практичної конференції „Сучасні аспекти комплексного лікування РМЗ із застосуванням органозберігаючих та реконструкт. операцій. Ужгород, 16 – 17 травня 2002 р.” – К.: 2002. – С. 102 – 103.
37. Налескина Л.А., Ганина К.П., Осинская Е.В., Бородай Н.В. Сегрегационный и генетико-дисперсионный анализ родословных больных раком молочной железы киевского региона // Цитология и генетика. – 1995. – Т. 29, №5. – С. 60 –64.
38. Немцова М.В., Землякова В.В., Кузнецова Е.В. и соавт. Анализ корреляции генетических и имуногистохимических маркеров (гены – регуляторы клеточного цикла RB1, p16, и p53) при спорадическом раке молочной железы // Арх. патол. – 2007. – Т. 69, № 2. – С. 3 – 6.
39. Нефедов М.Д., Трубников В.И., Гарькавцева Р.Ф. Генетика рака молочной железы // Генетика. – 1988. – Т. 24, № 8. – С. 1456 – 1461.
40. Пилипенко М.І., Радзішевська Є.Б., Книгавко В.Г. Лекції з математичної статистики для лікарів. Харків: 2001. 88 с.
41. Полищук Л.З., Несина И.П., Новак Е.Е. Рак яичника: генетические изменения и их связь с клиническими особенностями опухолевого процесса //Онкология. – 2002. – Т.4, № 1. – С. 9 – 13.
42. Поліщук Л.З. Сімейний раковий синдром: вирок чи засторога? // Вісн. НАН України. – 2003. – №1. – С. 24 – 25.
43. Поліщук Л.З., Налєскіна Л.А., Бучинська Л.Г., Нєсіна І.П. Роль генетичної нестабільності у розвитку злоякісних новоутворень. – Шляхи та перспективи розвитку експериментальної онкології в Україні. – Київ: ДІА, 2001. – С. 35 – 45.
44. Рак в Україні, 2005-2006. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюлетень національного канцер-реєстру України № 8. – Київ – 2007. – С. 39 ‑ 40.
45. Розин Д.Л. Опухоли молочных протоков. Баку. 1989. – 372 с
46. Самсонова ЕА, Максимова НА, Урманчеева АФ, Пожарисский КМ. Экспрессия рецепторов эстрогенов, прогестерона и онкобелка HER2 как показатели клинического течения и исхода эндометриоидной аденокарциномы тела матки (иммуногистохимическое исследование) // Вопр. онкол. – 2004. – Т. 50, № 2. – С. 196 – 201.
47. Семиглазов В.Ф., Айламазян Э.К., Байлюк Е.Н. и соавт. Профилактика рака молочной железы у больных пролиферативными процессами репродуктивной системы // Вопр. онкол. – 2006. – Т. 52, № 3. – С. 247 – 258.
48. Семиглазов В.Ф., Нургазиев К.Ш., Арзуманов А.С. Опухоли молочной железы (лечение и профилактика). – Алматы, 2001. – 344 с.
49. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Клецель А.Е. Неинвазивные и инвазивные опухоли молочной железы – СПб, 2005. – 350 с.
50. Сидоренко Л.Н. Мастопатия. Ленинград. Медицина. – 267 с.
51. Слоан Д. Передраковые изменения в молочной железе. В кн.: Передраковые состояния. Ред. Картер Р.Л. М., 1987. – С. 113 – 152.
52. Соркин В.М. Клинико-генеалогический анализ родословных при множественных злокачественных опухолях с поражением молочной железы // Онкол. – 2001. – Том 3, №4. – С. 256 – 259.
53. Соркин В.М., Телькиева Г.Н., Петрова О.В. Влияние химиотерапии на риск повторного развития первичных злокачественных опухолей у больных раком молочной железы с генетической предрасрположенностью // Онкология. – 2005. – Т.7, № 2 – С. 136 – 138.
54. Терещенко И.В., Бэшэм В.М., Слонимская Е.М. и соавт. Тестирование мутаций генов BRCA1 и BRCA2 у 52 больных раком молочной железы // Вопр. онкол. – 2002. – Т. 48, № 1. – С. 24 – 28.
55. Трапезников Н.Н., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ. – М., 2001. – 72 с.
56. Упоров А.В., Семиглазов В.Ф., Пожарисский К.М. Иммуногистохимическое изучение клеток рака молочной железы с использованием разных маркеров пролиферации // Арх. патол. – 2000. – Т.62, № 2. – С. 26 – 30.
57. Упоров А.В., Цырлина Е.В., Пожарисский К.М. Сравнительное изучение пролиферации (по выявлению антигена Кi-67) и активности ядрышковых организаторов клеток рака молочной железы // Вопр. Онкол. – 1998. – Т. 44, № 3. – С. 316 – 324.
58. Хайленко В.А. Ранняя диагностика рака молочной железы // Материалы 6-й Российской онкологической конференции, тезисы докладов. – Москва: 2002. – С. 61 – 65.
59. Хансон К.П., Имянитов Е.Н. Генетические аспекты возникновения и развития первично-множественных новообразований. Москва.: Медицина, 2000. – С. 29 – 40.
60. Чехун В.Ф. Новая стратегия лечения лимфопролиферативных заболеваний // Онкология. – 2003. – Т.5, № 2 – С. 170 – 174.
61. Чудина А.П. Заполнение генетической анкеты онкологическими больными как метод выявления наследственной предрасположенности к раку // Рос. онкол. журн. – 1998. - № 1. – С. 55 – 57.
62. Шпарик Я.В. Гормональна терапія раку грудної залози: роль летрозолу. Посібник для лікарів. – Львів: Галицька видавнича спілка, 2001 – 96 с.
63. Якубовская Р.И., Кармакова Т.А.. Борисов В.И., Сергеева Н.С. Патогенетические основы первичной множественности злокачественных опухолей. В: Первично-множественные злокачественные опухоли. Москва.: Медицина, 2000. – С. 40 – 52.
64. Якубовская Р.Н. Современные представления о молекулярных механизмах канцерогенеза и опухолевой прогрессии как основа для разработки новых методов терапии злокачественных новообразований // Рос. онкол. журнал. – 2000. – № 6. – С. 42 – 50.
65. Abeliovich D., Kaduri L., Lerer I. et al. The founder mutations 185del and 5382insC BRCA1 and 6174del in BRCA2 appear in 60% of ovarian cancer and 30% of early onset breast cancer patients among Ashkenazi women // Amer. J. Hum. Genet. – 1997. – Vol. 60. – P. 505 – 514.
66. Agnarsson B., Jonasson J., Bjorndottir I et al. Inherited BRCA 2 mutation associated with high grade breast cancer // Breast Cancer Res. Treat. – 1998. – Vol. 47. – P. 121 – 127.
67. Albano W., Recabaren J., Lynch H. et al. Natural history of hereditary cancer of the breast and colon // Cancer. – 1982. – Vol. 50. – P. 360 – 363.
68. Allred D.C., Harvey J.M., Berado M., Clark G.M. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis // Mod. Path. – 1998. – Vol. 11. – P. 155 – 168.
69. Amundson, S.A., Patterson, A., Do, K.T., Fornace, A.J. A nucleotide excision repair master-switch: p53 regulated coordinate induction of global genomic repair genes // Cancer Biol. Ther. – 2002. – Vol. 1. – P. 145–149.
70. Anderson D., Badzioch M. Risk of familial breast cancer // Cancer. – 1985. – Vol. 56. – P. 383 – 387.
71. Anderson K., Jacobson S., Heitjan D. et al. Cost-effectiveness of preventive strategies for Women with a BRCA1 or BRCA2 mutation // Ann. Intern. Med. – 2006. – Vol. 144. – P. 397 – 406.
72. Anderson W.F., Pfeiffer R.M., Dores G.M., Sherman M.E. Comparison of age distribution patterns for different histopathologic types of breast carcinoma // Cancer Epidemiol. Biomarkers. Prev. – 2006. – Vol. 15, № 10. – P. 1899 – 1895.
73. Ansquer Y., Gautier C., Fourquet A. et al. Survival in early-onset BRCA1 breast cancer patients: Institute Curie Breast Cancer Group // Lancet. – 1998. – Vol. 352. – P. 541.
74. Armes J., Egan A., Southy M. et al. The histologic phenotypes of breast carcinoma occurring befor 40 years in women with and without BRCA 1 or BRCA 2 germline mutations // Cancer. – 1998. – Vol. 83. – P. 2335–2345.
75. Armour J., Barton D., Cockburn D. Taylor G. The detection of large deletions or duplications in genomic DNA // Hum. Mutat. – 2002. – Vol. 20. – 325 – 327.
76. Armstrong K., Eisen A.,Weber B. Assessing the Risk of Breast Cancer // N. Engl. J. Med. – 2000 – Vol. 342. – 564 – 571.
77. Atalay G., Dirix L., Biganzolli L. et al. The effect of exemestane on serum lipid profile in postmenopausal women with metastatic breast cancer: a companion study to EORTC Trial 10951, “Randomized phase II study in first line hormonal treatment for metastatic breast cancer with exemestane or tamoxifen in postmenopausal patients” // Ann. Oncol. – 2004. – Vol. 15. – P. 211 – 217.
78. Baldeyron C., Jacquemin E., Smith, J. et al. A single mutated BRCA1 allele leads to impaired fidelity of double strand break end-joining // Oncogene. – Vol. 21. – P. 1401–1410.
79. Barrois M., Bieche I., Mazoyer S. et al. Real-time PCR-based gene dosage assay for detecting BRCA1 rearrangements in breast-ovarian cancer families// Clin. Genet. – 2004. – Vol. 65 – P. 131 – 136.
80. Bates T., Riley D.L. Breast cancer in elderly women: a cancer research campaign – trial comparing treatment with tamoxifen alone. – The Оldesly Breast Cancer Working Party. // Br. I. Surg. – 1991. – Vol. 78. – P. 591-594.
81. Baum M., Kalterstein D., Zimmerhoff R. Tamoxifen und kontraleterale Mammakarzinom // Der Onkologe. – 1999. – № 3. – S. 128 – 136.
82. Belogianni I., Apessos A., Mihalatos M., et al. Characterization of a novel large deletion and single point mutations in the BRCA1 gene in a Greek cohort of families with suspected hereditarybreast cancer // BMC Cancer. – 2004. – Vol. 4. – P. 61 – 69.
83. Berg J. Clinical implications of risk factors for breast cancer // Cancer. – 1984. – Vol. 53. – P. 589 – 591.
84. Berry D.A., Iversen E.S., Gudbjartsson D.F. et al. BRCAPRO validation, sensitivity of genetic testing of BRCA1/BRCA2, and prevalence of other breast cancer susceptibility genes // J. Clin. Oncol. – 2002. – Vol. 20 – P. 2701 – 2712.
85. Bloom H. J. G., Richardson W.W. Histological grading and prognosis in breast cancer // Brit. J. Cancer. – 1957. – Vol. 11. – P. 359 – 377.
86. Brown D. Multifucktorial analysis of differences between sporadic breast cancers involving BRCA1 and BRCA2 mutations // JNCI. – 1999. – Vol. 91, № 16. – P. 1421 – 1422.
87. Brekelmans C., Seynaeve C., Menke-Pluymers M. et al. Survival and prognostic factors in BRCA1-associated breast cancer // Ann. Oncol. – 2006. – Vol. 17, №3. – P. 391 – 400.
88. Brekelmans C., Tilanus-Linthorst M., Seynaeve C. et al. Tumour characteristics, survival and prognostic factors of hereditary breast cancer from BRCA2-, BRCA1- and non-BRCA1/2 families as compared to sporadic breast cancer cases // Eur. J. Cancer. – 2007. – Vol. 43, № 5. – P. 867. – 876.
89. Broca P. Traites des Tumeurs. – Paris, 1866.
90. Byers T., Graham S., Rzepka T., Marshall J. Lactation and breast cancer. Evidence for a negative association in premenopausal women // Amer. J. Epidem. – 1985. – Vol. 5. – P. 664 – 674.
91. Calderon-Margalit R., Paltiel O. Prevention of breast cancer in women who carry BRCA1 or BRCA2 mutations: a critical review of the literature // Int. J. Cancer. – 2004. – Vol. 112, № 3. – P. 357 – 364.
92. Chang J. et al. Robustness, scalability, and integration of a wound-response gene expression signature in predicting breast cancer survival // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2005.– Vol. 102. – P. 3738–3743.
93. Chappuis P., Nethercot V., Foulkes W. Clinicopathological characteristics of BRCA1- and BRCA2-related breast cancer // Semin. Surg. Oncol. – 2000. – Vol. 18. – P. 287 – 295.
94. Claus E.B., Risch N., Thompson W.D. Genetic analysis of breast cancer in the Cancer and Steroid Hormone Study // Ibid. – 1991. – Vol. 60. – P. 505 – 514.
95. Colditz G., Rosner B. Chen W. et al. Risk factors for breast cancer according to estrogen and progesterone receptor status // J. Natl. Cancer Inst. – 2004. – Vol. 96. – P. 218 – 228.
96. Couch F., De Shano M., Blackwood A. et.al. BRCA1 mutations in women attending clinics that evaluate the Risk of breast cancer // New. Engl. J. Med. – 1997. – Vol. 336, № 20. –P. 1409 – 1415.
97. Crescenzi M., Seto M., Herzig G.P. et al Thermostable DNA polymerase chain amplification of t (14; 18) chromosome breakpoints and detection of minimal residual disease // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1988. – 85. – P. 4869 – 4873.
98. Cristofaro G., Lynch H., Caruso M. New phenotypic aspects in a family with Lynch syndrome II // Cancer. – 1987. – Vol. 60. – P. 51 – 58.
99. Crowe D., Lee M. New role for nuclear hormone receptors and coactivators in regulation of BRCA1-mediated DNA repair in breast cancer cell lines // Breast Cancer Res. – 2006. – Vol. 8, № 1 – P. 1127 – 1134.
100. Cumming S., Eckert S., Krueger K. et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in post-menopausal women: results from the MORE randomized trial: Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation // JAMA. – 1999. – Vol. 281. – P. 2189 – 2197.
101. Cuzick J. Aromatase inhibitors in prevention – data from the ATAC (arimidex, tamoxifen alone or in combination) trial and the design of IBIS –II (the second International Breast Cancer Intervention Study) // Recent Results Cancer Res. – 2003. – Vol. 163. – P. 96 –103.
102. Cuzick J., Forbes J., Edwards R. et. al. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomized prevention trial // Lancet. – 2002. – Vol. 360. – P. 817 – 824.
103. Daidone M.G., Luigii A. Biological characteristics of primary breast cancer in the oldesly. In: Balducci L., Lyman G.H., Ershler W.B. Compregensive geriatric oncology. – Harwood Academic Publichers, Amsterdam // 1998. – Р. 197-200.
104. Deng Ch., Wang R. Roles of BRCA1 in DNA damage repair: a link between development and cancer // Hum. Mol. Genet. – 2003. – Vol. 12. – P. 113 – 123.
105. Diab S., Elledge R., Clark G. Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with beast cancer // J. Nat. Cancer Inst. – 2000. – Vol. 92. – P. 550 – 556.
106. Domchek S.M., Weber B.L. Clinical management of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers // Oncogene. – 2006. – Vol. 25, № 43. – P. 5825 – 5831.
107. Dörk T., Bendix R., Bremer M. et al. Spectrum of ATM gene mutations in a Hospital-based series of unselected breast cancer patients // Cancer Res. – 2001. – Vol. 61. – P. 7608 – 7615.
108. Dunning A.M., Chiano M., Smith N.R et al. Common BRCA1 variants and susceptibility to breast and ovarian cancer in general population // Hum. Mol. Gen. – 1997. – Vol. 6. – P. 285 – 289.
109. Dupont W, Page D, Parl F et al. Long-term breast cancer risk in women with fibroadenoma. N Engl J Med 1994; 331: 10 – 15.
110. Easton D., Bishop D., Ford D. et al. Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer: results from 214 patients // Amer. J. Hum. Genet. – 1993. – Vol. 52. – P. 6788 – 6701.
111. Eeles R. Screening for hereditary cancer and genetic testing, epitomized by breast cancer // Eur. J. Cancer. – 1999. – Vol. 35, № 14. – P. 1954 – 1962.
112. Eisinger F., Jacquemier J., Nogues C. et al. Steroid receptors in hereditary breast carcinomas associated with BRCA1 or BRCA2 mutations or unknown susceptibility genes // Cancer. – 1999. – Vol. 85 № 10. – P. 2291 – 2295.
113. Eisinger F., Stoppa-Lyonnett D., Longy M. et al. Germ line mutation at BRCA1 affects the histoprognostic grade in hereditary breast cancer // Cancer. Res. – 1996. – Vol. 56. – P. 471 –474.
114. Elsakov P., Kurtinaitis J., Ostapenko V. Prognostic value of BRCA1 mutations in familial breast cancer patients affected by a second primary cancer // Fam. Cancer. – 2007. – Vol.
115. Elston C.W., Ellis I.O. Pathological prognostic factors in breast cancer. I.The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up // Histopathology. – 1991. – Vol. 19. – P. 403–410.
116. Engel J., Baumert J., Dirschedl P., Sauer H., Hölzel D. Die neue Wirksamkeit der Selbstuntersuchung, Palpation und Mammographie zur Früherkennung des Mammakarzinoms: Erste Ergebnisse der Feldstudie. – München. Geburtsh Frauenheil, 2007. – 247 S.
117. Esteban J, Baker J, Cronin M, et al. // Tumor gene expression and prognosis in breast cancer: multi-gene RT-PCR assay of paraffin-embedded tissue // Prog. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. – 2003. ‑ Vol. 22. – P. 850.
118. Evans D., Fentiman I., McPherson K. et al. The calculation of diseases in population // Brit. med. J. – 1994. – Vol. 308. – P. 183 – 187.
119. Fischer B., Costantio J., Wickerham D. et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study // J. Natl. Cancer Inst. – 2005. – Vol. 97. – P. 1652 – 1662.
120. Ford D., Easton D., Stratton M. et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families // Am. J. Hum. Genet. – 1998. – Vol. 62. – P. 676–689.
121. Foretova L., Machackova E., Navratilova M. et al. BRCA1 and BRCA2 mutations in women with familial or early-onset breast/ovarian cancer in the Czech Republic // Hum. Mutat. – 2004. – Vol. 23. – P. 397 – 398.
122. Forsti, A., Luo, L., Vorechovsky, I., Soderberg, M. et al. Allelic imbalance on chromosomes 13 and 17 and mutation analysis of BRCA1 and BRCA2 genes in monozygotic twins concordant for breast cancer // Carcinogenesis. – 2001. – Vol. 22. – P. 27 – 33.
123. Foulkes W., Metcalfe K., Sun P. Estrogen receptor status in BRCA1- and BRCA2-related breast cancer: the influence of age, grade and histological type // Clin. Cancer Res. – 2004. – Vol. 10. – P. 2029 – 2034.
124. Gad S., Klinger M., Caux-Moncoutier V. et al. Bar code screening on combed DNA for large rearrangements of the BRCA1 and BRCA2 genes in French breast cancer families // J. Med. Genet. – 2002. – Vol. 39. – P. 817 –821.
125. Ganguly A., Rock M.., Prockop D. Confirmation-sensitive gel electrophoresis for rapid detection of single-base difference in double stranded PCR product and DNA fragments: evidence for solvent-induced bends in DNA heteroduplexes // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 1993. – Vol. 90. – P. 10325 – 10329.
126. Gauther S.A., Harrington P., Russel P. et al. Frequently occurring germ-line mutations of the BRCA1 gene in ovarian cancer families from Russia // Amer. J. hum. Genet. – 1997. – Vol. 60. – P. 1239 – 1242.
127. Gauther S.A., Harrington P., Russel P. et al. Rapid detection of regionally clustered germ-line BRCA1 mutations by multiplex heteroduplex analysis // Amer. J. Hum. Genet. – 1996. – Vol. 58. – P. 451 – 456.
128. Goss P., Ingle J. Martino S. et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuwant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA. 17 // J. Natl. Cancer Inst. – 2005. – Vol. 97. – P. 1262 – 1271.
129. Gudas J.M., Nguyen H., Li T. et al. Hormone-dependent regulation of BRCA1 in human breast cancer cells // Cancer Res. – 1995. – Vol. 55. – P 4561 – 4565.
130. Haagensen C, Bodian C, Haagensen D et.al. Breast Cancer Risk and Detection. Philadelphia: WB Saunders; 1981 – P. 70 – 75.
131. Hall J.M. et al. // BRCA1 mutation of breast and ovarian cancer patients. Science. – 1990. – Vol. 250. – P. 1684 – 1689.
132. Hamann U., Sinn H.: Survival and tumor characteristics of German hereditary breast cancer patients // Breast Cancer Res. Treat. – 2000. – Vol. 59. – P. 185 – 192.
133. Hartman, A.R., Ford, J.M. BRCA1 induces DNA damage recognition factors and enhances nucleotide excision repair // Nat. Genet. – 2002. – Vol. 32. – P. 180–184.
134. Hartmann L.C., Schaid D.J., Woods J.E. et al. Efficiacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 340. – P. 77–84.
135. Hofmann W., Guergens H., John A., Horn D. et al. Screening for large rearrangements of the BRCA1 gene in German breast or ovarian cancer families using semi-quantitative multiplex PCR method // Hum. Mutat. – 2003. – Vol. 22. – P. 103 – 104.
136. Holt J.T., Thompson M.E., Szabo C.I. et al. Growth retardation and tumor inhibition by BRCA1 // Nature Genet. – 1996. – Vol. 12. – P. 298 – 302.
137. Holzner J. Krebsvorstaden und Frühkarzinome der Mamma // Der Onkologe. – 2003. – №4. – S. 1132 – 1138.
138. Honrado E., Benitez J., Palacios J. Histopathology of BRCA1- and BRCA2-associated breast cancer // Crit. Rev. Oncol. Hematol. – 2006. – Vol. 59, № 1. – P. 27 – 39.
139. Hortobagyi G.N. Progress in Systemic Chemotherapy of Primary Breast Cancer: an Overview // J. Natl. Cancer Inst. Monographs. – 2001. – № 30. – P. 72 – 79.
140. Howell A., Cuzick J., Baum M. et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years’ adjuvant treatment for breast cancer // Lancet. – 2005. – Vol. 365. – P. 60 – 62.
141. Hoya M., Gutierrez-Enriquez S., Velasco E. Genomic rearrangements at the BRCA1 locus in Spanish families with breast/ovarian cancer // Clin. Chem. – 2006. – Vol. 52. – P. 1480 – 1485.
142. Husain A., He G., Venkatraman E. et al. BRCA1 up-regulation is associated with repair-mediated resistance to cis-diamminedichloroplatinum (II) // Cancer Res. – 1998. – Vol. 58. – P. 1120 – 1123.
143. Innis M., Gelfand D., Snisky J. et. al. PCR protocols, a guide to methods and applications // Academic Press, San Diego, California – 1990.
144. Itamochi H., Kigawa G., Sultana S. et al. Sensitivity to anticancer agents and resistance mechanisms in clear cell carcinoma of the ovary // Jpn. J. Cancer Res. – 2002. – Vol. 93, № 6. – P. 723 – 728.
145. Jandrig B., Grade K., Seitz S. et al. BRCA1 mutations in German breast-cancer families // Int. J. Cancer. – 1996. – Vol. 68. – P. 188–192.
146. Jernstrom H., Lerman C., Ghaditian P. et al. Pregnancy and risk of early breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 // Lancet. – 1999. – Vol. 354. – P. 1846–1850.
147. Johannson O., Idvall I., Anderson C. et al. Tumor biological features of BRCA 1-inducted breast and ovarian cancer // Eur. J. Cancer. – 1997. – Vol. 33. – P. 362–371.
148. Johanson O., Ranstam J., Borg A. et al. Survival of BRCA1 breast cancer patients: a population-based study from southern Sweden // J. Clin. Oncol. – 1998. – Vol. 16. – P. 397 – 404.
149. Joo W.S., Jeffrey P.D., Cantor S.B. et al. Structure of the 53BP1 BRCT region bound to p53 and its comparison to the BRCA1 BRCT structure // Genes. Dev. – 2002. – Vol 16. – P. 583 – 593.
150. Jubelirer S., Crowell E. The STAR (Study of Tamoxifen and Raloxifene) trial in West Virginia // West Virginia Med. J. – 2000. – Vol. 96. – P. 602 – 604.
151. Keen J., Davidson N. The biology of Breast Carcinoma // Cancer. – 2003. – Vol. 97 (3). – P. 825 – 833.
152. Kennedy R., Qiunn J., Mullan P. et al. The role of BRCA1 in the cellular response to chemotherapy // JNCI. – 2004. – Vol. 96, № 22. – P. 1659 – 1670.
153. King G., Willebrand H., Karsten M. Gutartige Tumoren den Mammakarzinomen. Die Mechanisme zukunftiger Malignisation in eine Forschung // Der Onkologe. – 2007. – № 2. – S. 36 – 44.
154. King M., Wieand S., Hale K., Lee M. et al. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial // JAMA – 2001. – Vol. 286. – P. 2251 – 2256.
155. Knudson A. Genetics and cancer // Amer. J. Med. – 1980. – Vol. 69. – P. 1 – 3.
156. Komenaka I. Ditkoff B., Joseph K. The development of interval Breast Malignancies in Patients with BRCA mutations // Cancer Contr. – 2002. – Vol. 9. – P.457 – 465.
157. Kuhl C.K., Schrading S., Weigel S. et al. The "EVA" Trial: Evaluation of the Efficacy of Diagnostic Methods (Mammography, Ultrasound, MRI) in the secondary and tertiary prevention of familial breast cancer. Preliminary results after the first half of the study period // Rofo. – 2005. – Vol. 177, № 6. – P. 818 – 827.
158. Lahti-Domenici J., Rapakko K., Paakkonen K. et al. Exclusion of large deletions and other rearrangementsin BRCA1 and BRCA2 in Finnish breast and ovarian cancer families // Cancer Genet. Cytogenet. – 2001 – Vol. 129. – P. 120 – 123.
159. Lai L. Role of steroid hormones and growth factors in breast cancer // Clin. Chem. Lab. Med. – 2002. – Vol. 40, № 10. – P. 969 – 974.
160. Lakhani S., Jacquemier J., Sloane J., et al: Multifactorial analysis of differences between sporadic breast cancers and cancers involving BRCA1 and BRCA2 mutations // J Natl. Cancer. Inst. – 1998. – Vol. 90. – P. 1138 – 1145.
161. Lakhani S., Marc J., Jacquemier J. at al. The pathology of familial breast cancer: predictive value of immunohistochemical markers estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and p53 in patients with mutations in BRCA1 and BRCA2 // J. Clin. Oncol. – 2002. – Vol. 20, № 9. – P. 2310 – 1238.
162. Lee J., Wacholder S., Struewing J. et al. Survival after breast cancer in Ashkenazi Jewish BRCA1 and BRCA2 mutation carriers // J. Natl. Cancer. Inst. – 1999. – Vol. 91, № 3. – P. 259 – 263.
163. Lemaire V. Quelle, est l’importance d’un atecedent familial commone facteur preditif de cancer du sein? // Concour med. – 1994. – Vol. 116, № 5. – P. 1119 – 1120.
164. Llort G., Peris M., Blanco I. et al. Hereditary breast and ovarian cancer: primary and secondary prevention for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers // Med. Clin. (Barc). – 2007. – Vol. 128, № 12. – P. 468 – 476.
165. Loman N., Johannson O., Bendahl O., et al. Steroid receptors in hereditary breast carcinomas associated with BRCA1 or BRCA2 mutations or unknown susceptibility genes // Cancer. – 1998. – Vol. 83. – P. 310 – 319.
166. Lynch H., Marcus J., Watson P. et al. // Familial and hereditary breast cancer. Endocrine-Related Cancer. – Amsterdam, 1989. – P. 9 – 15.
167. Lynch H., Watson P., Theresa A. Clinical/genetic features in hereditary breast cancer // Breast Cancer Res. Treat. – 1990. – Vol. 15. – P. 63 – 71.
168. Lynch H.T., Lynch J. Lynch Syndrome: Genetics, natural history, genetic counselling and prevention // J.Clin Oncol. – 2000. – Vol. 18, № 21. – P. 19 – 31.
169. Malone K., Daling J., Neal C. et al. Frequency of BRCA1/BRCA2 mutations in a population-based sample of young breast carcinoma cases // Cancer – 2000. – Vol. 88. – P. 1393 – 1402.
170. Malone K., Daling J., Thompson J. et al. BRCA1 mutations and breast cancer in the general population: analyses in women before age 35 years and in women before age 45 years with first-degree family history // JAMA. – 1998. – Vol. 279. – P. 922–929.
171. Marchetti P., Rosso C., Ricevuto E. et al. Reducing breast cancer incidence in familial breast cancer: overlooking the present panorama // Ann. Oncol. – 2004. – Vol. 15, № 1. – P. 127 – 134.
172. Marcus J., Watson P., Page D. et al. BRCA2 hereditary breast cancer phenotype // Breast Cancer Res Treat. – 1997. – Vol. 44. – P. 275–287.
173. Marcus J., Watson P., Pade D. et al. Hereditary breast cancer pathobiology, prognosis, BRCA1 and BRCA2 gene linkage // Cancer. – 1996. – Vol. 77. – P. 697 – 709.
174. Mazoyer S. Genomic rearrangements in the BRCA1 and BRCA2 genes // Hum. Mutat. – 2005. – Vol. 25. – P. 415 – 422.
175. Meindl A. Comprehensive analysis of 989 patients with breast or ovarian cancer provides BRCA1 and BRCA2 mutation profiles and frequencies for the German population // Int. J. Cancer. – 2002. – Vol. 97. – P. 472–480.
176. Mejers-Hejboer H., Brekelmans C., Menke-Pluymers M. et al. Use of genetic testing and prophylactic mastectomy and oophorectomy in women with breast or ovarian cancer from families with a BRCA1 or BRCA2 mutation // J. Clin. Oncol. – 2003. – Vol. 21. – P. 1675 – 1681.
177. Miky Y., Swensen J., Scattuck-Eidens D. et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1 // Science. – 1994. – Vol. 266. – P. 66 – 71.
178. Mincey B.A., Palmeri F.M., Perez E.A. Adjuvant Therapy for Breast Cancer: Recommendations for Management Based on Consensus Review and Recent Clinical Trials // Oncologist. – 2002. Vol. 7, № 3. ‑ P. 246 – 250.
179. Montagna M., Dalla Palma M., Menin C. et al. Genomic rearrangements account for more than one-third of the BRCA1 mutations in northern Italian breast/ovarian cancer families // Hum. Mol. Genet. – 2003. Vol. 12. – P. 1055 – 1061.
180. Mote P., Leary J., Avery K. et al. Germ-line mutations in BRCA1 or BRCA2 in the normal breast are associated with altered expression of estrogen-responsive proteins and the predominance of progesterone receptor A // Genes Chromosomes Cancer. – 2004. – Vol. 39, № 3. – P. 236 – 248.
181. Narod S. Hormonal prevention of hereditary breast cancer // Ann. NY. Acad. Sci. – 2001. – Vol. 952. – P. 36 – 43.
182. Narod S., Offit K. Prevention and management of hereditary breast cancer // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 23, № 8. – P. 1656 – 1663.
183. Nathanson K., Wooster R., Weber B et al. Breast cancer genetics: what we know and what we need // Nat. Med. – 2001. – Vol. 7. – P. 552–556.
184. Neuhausen S.L., Mazoyer S., Friedman L. et al. Haplotype and phenotype analysis of six recurrent BRCA1 mutations in 61 families: results of an international study // Amer. J. Hum. Genet. – 1996. – Vol. 58. – P. 271 – 280.
185. Newman B., Austin M., Lee M., King M. Inheritance of human breast cancer. Evidence for autosomal dominant transmission in high-risk families // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 1988. – Vol. 85. – P. 3044 – 3048.
186. Newman B., Mu H., Butler L., et al. Frequency of breast cancer attributable to BRCA1 in a population-based series of American women // JAMA – 1998. – Vol. – 279. – P. 915-921.
187. Nicoletto M., Donach M., Nicolo A. et al. BRCA1- and BRCA2 mutations, as prognostic factors in clinical practice and genetic counselling // Cancer Treat. Rev. – 2001. – Vol. 27. – P. 295 – 304.
188. Nieburg H., Cancer Prevention & Control Strategy Resolution adopted by the 58th World Health Assembly, Geneva, May 25, 2005. // Cancer Detect. Prevent. – 2005. – Vol. 29. – P. 403 – 404.
189. Noguchi S., Kasugai T., Miki Y. et al. Clinicopathologic analysis of BRCA1- or BRCA2-associated hereditary breast carcinoma in Japanese women // Cancer. – 1999. – Vol. 85, № 10. – P. 2200 – 2205.
190. Odink A.E., van Asperen C.J., Vandenbroucke J.P., et al. An association between cartilaginous tumours and breast cancer in the national pathology registration in The Netherlands points towards a possible genetic trait // J. Pathol. – 2001. – Vol. 193. – P. 190–192.
191. Oesterreich S., Deng W., Jiang S., et al. Estrogenmediated down-regulation of E-cadherin in breast cancer cells // Cancer Res. – 2003. – Vol. 63. – P. 5203–5208.
192. Olsson H., A hypothesis about tumor development and the clinical features of hereditary breast cancers // Eur. J. Cancer. – 2001. – Vol. 37. – P. 2023 – 2029.
193. Oosterwijk J., Sijmons R., Menko F. et al Genetic predisposition to Breast Cancer. Analysis in families // Am. J. Hum. Genet. – 1993. – Vol. 52, № 4. – P. 769 – 773.
194. Oostrom I., Meijers-Heijborer H., Duivenvoorden H. et al. Family system characteristics and psychological adjustment to cancer susceptibility genetic testing: a prospective study // Clin. Genet. – 2007. – Vol. 71, №1. – P. 35 – 42.
195. Osin P., Gusterson B.A., Philp E. et al. Predicted Anti-oestrogen Resistance in BRCA-associated Familial Breast Cancers // Europ. J. Cancer. – 1998. – Vol. 34, №11. – Р. 1683 – 1686.
196. Parkin D.W. Global cancer statistics in the year 2000 // Lancet Oncol. – 2001. – Vol. 2. – P. 533 – 543.
197. Peto J., Collins N., Barfoot R., et al: Prevalence of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in patients with early-onset breast cancer // J. Natl. Cancer Inst. – 1999. – Vol 91. – P. 943-949.
198. Phillips K.A. Immunophenotypic and pathologic differences between BRCA1 and BRCA2 hereditary breast cancers // J. Clin. Oncol. – 2000. – Vol. 18, № 21. – P. 107 – 112.
199. Pientka Z., Friedrich C. Grundladen Geriatrie. Geriatrisches Assessment und Nutzer für die Oncologie // Der Onkologe. – 2002. – №. 8. – S. 140 – 150.
200. Pisano M., Cossu A., Persico I. et al. Identification of a founder BRCA2 mutation in Sardinia // Br. J. Cancer. – 2000. – Vol. 82. – P. 553–559.
201. Poole A., Li Y., Kim Y. et al. Prevention of Brca1-mediated mammary tumorigenesis in mice by a progesterone antagonist // Science. – 2006. – Vol. 314, № 5804. – P. 1467 – 1470.
202. Powles T. Anti-oestrogenic prevention of breast cancer – the make or break point // Nat. Rev. Cancer. – 2002. – Vol. 2. – P. 787 – 794.
203. Preisler-Adams S., Schцnbuchner I., Fiebig B. et al. Gross rearrangements in BRCA1 but not BRCA2 play a notable role in predisposition to breast and ovarian cancer in high-risk families of German origin // Cancer. Genet. Cytogenet. – 2006. – Vol. 168. – P. 44-49.
204. Putti T., El-Rehim D., Rakha E. et al. Estrogen receptor-negative breast carcinomas: a review of morphology and immunophenotypical analysis // Mod. Pathol. – 2005. – Vol. 18. – P. 26 – 35.
205. Ramus S.J., Kote-Jarai Z., Friedman L.S. et al. Analysis of BRCA1 and BRCA2 mutations in Hungarian families with breast or breast-ovarian cancer // Amer. J. Hum. Genet. – 1996. – Vol. 60. – P. 1242 – 1246.
206. Rennert G., Bisland-Naggan S., Barnett-Griness O. et al. Clinical outcomes of breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 357, №2. – P. 115 – 123.
207. Robson M., Levin D., Federici M. Breast conservation therapy for invasive breast cancer in Ashkenazi women with BRCA gene founder mutations // J. Natl. Cancer Inst. – 1999. – Vol. 91, № 24. – P. 2112 – 2117.
208. Santen R.J. The potential of aromatase inhibitors in breast cancer prevention // Endocrin. Relat. Cancer. – 1999. – Vol. 6. – P. 235 – 243.
209. Scawn R., Shousha S. Morphologic spectrum of estrogen receptor-negative breast carcinoma // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2002. – Vol. 126. – P. 325–330.
210. Schattuk-Eidens D., McClure M., Simard J. et al. A collaborative survey of 80 mutations in the BRCA1 breast and ovarian cancer susceptibility gene// JAMA. – 1995. – Vol. 8. – P. 392 – 398.
211. Scully R., Livingston D. In search of the tumour-suppressor functions of BRCA1 and BRCA2 // Nature. – 2000. – Vol. 408. – P. 429 – 432.
212. Semiglazov V.F. New approaches to neoadjuvant therapy // ASCO. New Orleans. – 2004. – Selections oral presentations. – P. 72 – 75.
213. Semiglazov V.F., Kletzel A.E., Semiglazov V.V. et al. Exemestane vs Tamoxifen as neoadjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with ER+ breast cancer (T2N1–2, T3N0–1, T4N0M0) // 41 Annual Meeting, ASCO, Orlando (USA). – 2005. – P. 5309.
214. Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Ivanov V.G. Preoperative hormonal therapy vs chemotherapy in postmenopausal ER-positive breast-cancer patients // Europ. J. Cancer. – 2004. – Vol. 2. – P. 51 – 71.
215. Skolnic M, Cannon-Albright L, Goldar D et al. Inheritance of proliferative breast disease in breast cancer kinders // Science. – 1990. – Vol. 250. ‑ 1715 – 1720.
216. Smigel K. Breast cancer prevention trial shows major benefit, some risk// J. Nat. Cancer Inst. – 1998. – Vol. 90. – P. 647-648.
217. Sobin L.H. Principles, history and relation to other prognostic factors // Cancer. – 2001. – Vol. 91, №8. – P. 1589 – 1592.
218. Stefanie S., Jeffrey M., Per Eystein L. et al. Genomics-Based Prognosis and Therapeutic Prediction in Breast Cancer // J. Nat. Com. Cancer Net. – 2005. – Vol 3, № 3 – P. 291 – 300.
219. Steinmamm D., Bremer M., Rades D. et al. Mutations of the BRCA1 and BRCA2 genes in patients with bilateral breast cancer // BJC. – 2001. – Vol. 85. – P. 850 – 858.
220. Stoppa-Lyonnet D, Ansquer Y, Dreyfus H et al. Familial Invasive Breast Cancers: Worse Outcome Related to BRCA1 Mutations // J.Сlin. Oncol. – 2000. – Vol. 18. – P. 4053–4059.
221. Szabo C, Neuhausen S, Devilee P et al. BRCA 1 founder mutations: population genetics and genome evolution // BCLC Familial Cancer – 2003. ‑ № 2. – P. 177–178.
222. Tavassoli F.A., Devilee P. (Eds): World Health Organisation Classification of Tumors of the Breast and Female Genital Organs. IARC Press: Lyon 2003.
223. Thompson D., Easton D. Breast Cancer Linkage Consortium: Variation in BRCA1 cancer risks by mutation position // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 2002. – Vol. – 11. – P. 329 – 336.
224. Trafalis D.T., Athanassiou A.E. A guideline for the management of women at substantially, increased risk of breast cancer development // Journal of BUON. – 2005. – Vol. 10. – P. 443 – 458.
225. Tyrer J., Duffy S., Cuzick J. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors // Stat. Med. – 2004. – Vol. 23. – P. 1111 – 1130..
226. Van Dierendonck J. H., Keijzer R., Van de Velde C.J.H., Cornelisse C.J., Nuclear distribution of the Ki-67 antigen during the cell cycle: Comparison with growth fraction in human breast cancer cells // Cancer Res. – 1989. – Vol. 49. – P. 2999 – 3006.
227. Varma A.K., Brown R.S., Birrane G., Ladias J.A. Structural basis for cell cycle checkpoint control by the BRCA1 -CtIP complex // Biochemistry. – 2005. – Vol. 44. – 10941 – 10946.
228. Verhood L., Berns E., Brekelmans C. Prognostic Significance of Germline BRCA2 Mutations in Hereditary Breast Cancer Patients // JCO. – 2000. – Vol. 18, № 21 – P. 119 – 124.
229. Verhoog L., Brekelmans C., Seynaeve C. et al. Survival and tumor chracteristics of breast cancer patients with germline mutations of BRCA1 // Lancet. – 1998. – Vol. 351. ‑ 316–321.
230. Veronese S.M., Gambacorta M., Gottardi O. et. al. Proliferation index as a prognostic marker in breast cancer // Cancer (Philad.). – 1993. – Vol. 71. – P. 3926 – 3931.
231. Veronesi A., Giacomi C., Magri M. et al. Familial breast cancer: characteristics and outcome of BRCA 1–2 positive and negative cases // BMC Cancer. – 2005. – Vol. 5, № 70. – P. 1 – 6.
232. Veronesi U., Maisonneuve P., Rotmensz N. et al. Italian randomized trial among women with hysterectomy: tamoxifen and hormone-dependent breast cancer in high-risk women // J. Natl. Cancer Inst. – 2003. – Vol. 95. – P. 160 – 165.
233. Visotskaya I., Bogatyrev V., Somova M. et al. Pretreatment S-phase fraction and degree of pathologic response in patients with locally advanced breast cancer treated with preoperative chemotherapy (preliminary results) // Acta cytol. – 1998. – Vol. 42, №2. – P. 592.
234. Walker R.A., Complejohn R.S. Comparison of monoclonal antibody Ki-67 reactivity with grade and DNA flow cytometry of breast carcinomas // Brit. J. Cancer. – 1989. – Vol. 57. – P. 281 – 283.
235. Wang T., Wang H., Soong Y. et al. Paclitaxel-induced cell death: where the cell cycle and apoptosis come together // Cancer. – 2000. – Vol. 28 – P. 2619 – 2628.
236. Wang Y., Cortez D., Yazdi, P., Neff, N., Elledge, S.J. and Qin, J. BASC, a super complex of BRCA1-associated proteins involved in the recognition and repair of aberrant DNA structures // Genes Dev. – 2000. – Vol. 14. – P. 927 – 939.
237. Watson M., Lloyd S., Davidson J. et al. The impact of genetic counselling on risk perception and mental health in women with a familiy history of brest cancer // Br. J. Cancer. – 1999. – Vol. 79. – P. 868–874.
238. Williams R.S., Green R., Glover J.N. Crystal structure of the BRCT repeat region from the breast cancer-associated protein BRCA1 // Nat. Struct. Biol. – 2001. – Vol. 8. – P. 838 – 842.
239. Woodward A., Davis T.A., Silva A.G. et al. Large genomic rearrangements of both BRCA2 and BRCA1 are a feature of the inherited breast/ovarian cancer phenotype in selected families // J. Med. Genet. – 2005. – Vol. 42. – P. 31 – 39.
240. Wooster R., Bignell G., Lancaster J. et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2 // Nature. – 1995. – Vol. 378. – P. 789 – 792.
241. Xu X., Quiao W., Linke S. et al. Genetic interactions between tumor suppressors BRCA1 and p53 in apoptosis, cell cycle and tumorgenesis // Nat. Genet. – 2001. – Vol. 28. – P. 266 – 271.
242. Yazdi, P.T., Wang, Y., Zhao, S., Patel, N., Lee, E.Y. and Qin, J. (2002) SMC1 is a downstream effector in the ATM/NBS1 branch of the human S-phase checkpoint // Genes Dev. – 2002. – Vol. 16. – P. 571–582.
243. Zajchowski D.A., Bartholdi M.F., Gong Y., et al. Identification of gene expression profiles that predict the aggressive behavior of breast cancer cells// Cancer Res. – 2001. – Vol. 61, № 13. – P. 5168 – 5178.
244. Zhong, Q. Chen C., Chen P. et al. BRCA1 facilitates microhomology-mediated end joining of DNA double strand breaks // J. Biol. Chem. – 2002. – Vol. 277. – P. 28641 – 28647.
245. Zhong, Q. Chen C., Li S. et al. Association of BRCA1 with the hRad50-hMre11-p95 complex and the DNA damage response // Science – 1999. – Vol. 285. – P. 747 – 750.
246. Zhou C., Smith J., Liu J. Role of BRCA1 in cellular resistance to paclitaxel and ionizing radiation in an ovarian cancer cell line carrying a defective BRCA1 // Oncogene. – 2003. – Vol. 22. – 2396 – 2404.

## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>