

ВСТРЕЧАЕМОСТЬ МУТАЦИЙ В ГЕНАХ BRCA1 И BRCA2 У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.А. Кашинцев¹, Г.А. Янус^{1,2}, Н.Ю. Коханенко¹, В.М. Моисеенко^{3,4}, М.Д. Ханевич⁵,
Л.Д. Роман⁶, А.Г. Иевлева^{1,2}, А.П. Соколенко^{1,2}, Е.Н. Суспицин^{1,2}, А.И. Будовский²,
А.В. Того^{1,2}, Н.М. Волков^{2,4}, Р.В. Фадеев⁵, М.С. Диникин⁵, А.К. Иванова⁵,
К.Г. Шостко⁶, Е.Н. Имянитов^{1,2,7}

*Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, г. С.-Петербург¹
НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, г. С.-Петербург²
КНПЦСВМП (о), г. С.-Петербург³
ЛДЦ МИБС им. С.М. Березина, г. С.-Петербург⁴
Городской онкологический диспансер, г. С.-Петербург⁵
Ленинградский областной онкологический диспансер, г. С.-Петербург⁶
Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, г. С.-Петербург⁷
197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68,
e-mail: evgeny@imyanyitov.spb.ru²*

Мутации в генах BRCA1 и BRCA2 могут играть роль в формировании риска рака поджелудочной железы (РПЖ), однако критерии включения пациентов в BRCA-диагностику остаются неясными. Присутствие повторяющейся мутации BRCA1 5382insC анализировалось у 150 больных РПЖ, при этом выявлено 2 носителя упомянутого аллеля. Полный анализ кодирующей области гена BRCA2 выполнен у 8 пациентов, обнаружен 1 дефектный вариант (BRCA2 5197_5198delTC). Все 3 больных с мутацией имели собственный или семейный анамнез BRCA-ассоциированных онкологических заболеваний. Таким образом, BRCA-тестирование случаев РПЖ целесообразно ограничить только теми пациентами, у которых имеются клинические признаки наследственного характера заболевания.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, BRCA1, BRCA2, наследственный рак молочной железы и яичников.

OCCURRENCE OF BRCA1 AND BRCA2 MUTATION IN PANCREATIC CANCER PATIENTS

A.A. Kashintsev¹, G.A. Yanus^{1,2}, N.Yu. Kokhanenko¹, V.M. Moiseenko^{3,4}, M.D. Hanevich⁵, L.D. Roman⁶, A.G. Ievleva^{1,2},
A.P. Sokolenko^{1,2}, E.N. Suspitsin^{1,2}, A.I. Budovskiy², A.V. Togo^{1,2}, N.M. Volkov^{2,4}, R.V. Fadeev⁵, M.S. Dinikin⁵, A.K. Ivanova⁵,
K.G. Shostko⁶, E.N. Imyanitov^{1,2,7}

*St.-Petersburg Pediatric Medical University¹
N.N. Petrov Institute of Oncology, St.-Petersburg²
City Oncological Center, St.-Petersburg³
S.M. Beresin Clinical Center, St.-Petersburg⁴
City Oncological Hospital, St.-Petersburg⁵
Leningrad Regional Oncological Hospital, St.-Petersburg⁶
I.I. Mechnikov North-West Medical University, St.-Petersburg⁷
68, Leningradskaya Street, 197758-St. Petersburg, Pesochny, Russia, e-mail: evgeny@imyanyitov.spb.ru²*

BRCA1 and BRCA2 may contribute in pancreatic cancer (PC) risk, however the selection criteria for BRCA1 testing are poorly defined. The analysis of Russian founder mutation BRCA1 5382insC in 150 PC patients identified 2 carriers. BRCA2 full-length sequencing of 8 DNA samples revealed 1 mutated allele (BRCA2 5197_5198delTC). All 3 carriers of BRCA1/2 mutations reported personal or familial history of BRCA-related cancers. Thus, BRCA1/2 testing is particularly justified in those PC patients, who have clinical indicators of hereditary cancer disease.

Key words: pancreatic cancer, BRCA1, BRCA2, hereditary breast-ovarian cancer syndrome.

Рак поджелудочной железы (РПЖ) занимает восьмое место по частоте в структуре онкологической заболеваемости и выходит на пятое место в структуре смертности от злокачественных новообразований в Российской Федерации [11]. Риск развития РПЖ в течение жизни приближается к 1 %, причем в северных регионах он, как правило, несколько выше по сравнению с тёплыми странами мира [43]. Факторы риска РПЖ носят скорее экзогенный характер: к ним относят курение, нерациональное питание, возможно, недостаток витамина D (объясняющий географические закономерности распределения частоты РПЖ), а также избыточный вес, сахарный диабет и хронический панкреатит [31, 43]. Тем не менее около 10 % случаев РПЖ могут быть связаны с генетической предрасположенностью [28, 52].

Наследственные факторы риска РПЖ гетерогенны. Существуют широко распространенные низкопенетрантные аллели, ассоциированные с пограничным увеличением риска РПЖ. В качестве примера можно привести ассоциацию с группами крови системы АВ0: в частности, у лиц с В(III) группой крови риск РПЖ повышается в 1,7 раза по сравнению с обладателями 0(I) группы крови [60]. Известны также исключительно редкие генетические синдромы, ассоциированные с резким увеличением риска РПЖ. Например, к ним относятся наследственные формы хронического панкреатита, на фоне которого у 30–55 % пациентов развивается РПЖ. Основная часть таких случаев ассоциирована с гетерозиготными мутациями гена PRSS1; реже наблюдаются мутации (обычно гомозиготные) генов SPINK1, CTRC и PRSS2. Хронический панкреатит у больных муковисцидозом также повышает риск РПЖ, но, в силу сниженной продолжительности жизни таких пациентов, РПЖ у них встречается редко [37]. Собственно наследственный панкреатит наблюдается с частотой менее 1:100000 [31, 45]. Риск РПЖ достаточно высок при синдромах Пейтца–Егерса (ген STK11/LKB1) [33] и множественных диспластических невусов (ген p16/CDKN2A) [18]. В некоторых популяциях последний является одной из основных причин наследственного РПЖ [15]. Наконец, можно выделить частые раковые синдромы, для которых рак поджелудочной железы не относится к характерным локализациям, но тем не менее наблюдается с повышенной частотой – это семейный

полипоз толстой кишки [19], синдром Линча [5, 27] и наследственный рак молочной железы (РМЖ) и яичников (РЯ) [6, 17, 22, 56, 58].

Наследственный РМЖ и РЯ ассоциированы в основном с мутациями в генах BRCA1 и BRCA2, меньшая часть случаев связана с мутациями в генах CHEK2, NBS1, PALB2, FANCI, ATM, BRIP, PTEN, P53 и др. [22, 58]. Большинство этих генов отвечает за репарацию двухцепочечных разрывов и межнитевых сшивок ДНК посредством гомологичной рекомбинации. Мутации в некоторых из них способствуют развитию РПЖ, что впервые было установлено для BRCA2 [17, 56], а затем для BRCA1 [6], PALB2 [26], ATM [47], FANCC и FANCG [8, 21], а также RAD50 [59].

Кратность увеличения риска развития РПЖ при мутациях BRCA2 составляет от 2,1 до 6,6 [2, 3, 24, 38–40, 46, 54, 56]. Особняком стоят исландское [57] и шведское [25] исследования, а также анализ BRCA2-носителей из Польши [35], не показавшие повышенного риска РПЖ. Частота мутаций BRCA2 среди семейных случаев РПЖ варьирует от 2,8 до 17,2 % в европейских популяциях, США и Израиле [9, 10, 12, 16, 20, 41, 49]. В случайной выборке больных РПЖ встречаемость повреждений BRCA2 несколько меньше – 3 % в Канаде [30], 1,4 % – в Испании [44], 10–13 % среди евреев-ашкенази [13, 42]. Статистика в отношении евреев европейского происхождения должна рассматриваться отдельно, так как в этой этнической группе крайне высокая встречаемость мутации BRCA2 6174delT [56].

Сведения об относительном риске, связанном с дефектами BRCA1, неоднозначны, – по данным некоторых исследований, вероятность РПЖ у носителей мутаций этого гена увеличена примерно в 2–4 раза [6, 24, 38, 46, 55]. В то же время ряд работ не подтверждает взаимосвязи между BRCA1-гетерозиготностью и увеличением риска РПЖ [25, 32, 40]. Среди семейных случаев изолированного РПЖ мутации BRCA1, вероятно, встречаются редко; например, Axilbund et al. [4] не выявили повреждений этого гена в 66 родословных. Тем не менее если анализировать семьи, в которых помимо РПЖ наблюдались случаи РМЖ и РЯ, то на долю гена BRCA1 приходится более 10 % родословных [10, 16]. Исследования о вкладе BRCA1 в общую заболеваемость РПЖ немногочисленны; частота мутаций в случайных выборках больных колеблется в диапазоне 0–1 %,

однако эти данные в существенной мере зависят от встречаемости BRCA1-гетерозиготности в популяции в целом [12, 30, 32]. В пользу причастности BRCA1 к формированию предрасположенности к РПЖ свидетельствуют как эпидемиологические, так и молекулярно-генетические исследования [1, 29, 36, 38, 53, 55].

Так как радикальное хирургическое вмешательство можно выполнить лишь в 10–20 % случаев РПЖ, при этом у 80 % прооперированных больных возникает рецидив заболевания, поиск эффективных путей терапии РПЖ является важной задачей [48]. К сожалению, для РПЖ характерна низкая чувствительность к цитостатикам, из-за чего результаты лечения остаются неудовлетворительными. Злокачественные опухоли, возникшие в результате наследственных повреждений, зачастую отличаются от спорадических «фенокопий» особенностями биологического поведения и спектром чувствительности к химиотерапии. Ярким примером являются BRCA-ассоциированные новообразования: опухоль обычно развивается за счет дефекта системы репарации двухцепочечных разрывов и межнитевых сшивок ДНК, поэтому терапия агентами, вызывающими подобные повреждения генома (препараты платины, митомицин С), может оказаться исключительно успешной. Положительный эффект такого лечения был показан в основном для наследственного РМЖ и РЯ [23]. Данные о применении BRCA-специфической терапии РПЖ пока ограничиваются отдельными случаями или небольшими сериями пациентов [7, 14, 34]. Тем не менее поиск BRCA-ассоциированных разновидностей РПЖ приобретает практическое значение, ввиду потенциальной химиочувствительности этой редкой категории больных. В данном исследовании мы предприняли попытку проанализировать частоту носительства мутаций генов BRCA1 и BRCA2 у больных раком поджелудочной железы, проживающих в Санкт-Петербурге и Ленинградской области.

Материал и методы

В исследование вошли больные раком поджелудочной железы (таблица), проходившие лечение в стационарах г. Санкт-Петербурга (СПб ГУЗ «Городская Мариинская больница», НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, НИИ скорой помощи им. Ю.Ю. Джанелидзе, СПб ГУЗ «Городская Покровская больница», СПб ГУЗ «Городской клинический

онкологический диспансер», «Ленинградский областной онкологический диспансер» и ЛДЦ МИБС им. С.М. Березина). Периферическая кровь для анализа ДНК была доступна от 150 пациентов; из них 116 больных были отобраны случайным образом (2009–2011 гг.), а последующие 34 человек были привлечены к исследованию в связи с наличием РМЖ или РЯ у самих пациенток либо у кровных родственников больных (2011–2012 гг.).

В нашей стране подавляющее большинство мутаций в гене BRCA1 представлено единственным вариантом – аллелем 5382insC [50, 51], что значительно упрощает процедуру массового BRCA1-тестирования. Напротив, мутации гена BRCA2 встречаются в России относительно редко, при этом их спектр не ограничивается повторяющимися повреждениями [51]. Упомянутые обстоятельства повлияли на подход к молекулярно-генетическому анализу пациентов с РПЖ. У всех обследуемых определялось наличие мутации BRCA1 5382insC. Помимо этого, у 22 больных, в отношении которых ставился вопрос о назначении химиотерапии, анализировалось наличие «еврейской» повторяющейся мутации BRCA2 6174delT, а в 8 случаях было выполнено секвенирование полной кодирующей последовательности гена BRCA2. Для контроля популяционной встречаемости аллеля BRCA1 5382insC использовались образцы ДНК, полученные от 1007 здоровых лиц среднего возраста.

Выделение ДНК из лейкоцитов периферической крови проводилось с помощью модифицированного соль-хлороформного метода [51]. Анализ повторяющихся мутаций BRCA1 5382insC и BRCA2 6174delT осуществлялся посредством аллель-специфической ПЦР (рис. 1). Для постановки ПЦР использовались ПЦР-амплификаторы iCycler iQ Real-Time PCR Detection System и CFX-96 (Bio-Rad Laboratories, USA). Последовательности использовавшихся праймеров и методики детекции мутаций представлены в работе [51]. Исследование полной нуклеотидной последовательности BRCA2 проводили при помощи HRM-анализа (high-resolution melting analysis) с последующим секвенированием аномально плавящихся фрагментов. Последовательности праймеров и условия реакции предоставлены сотрудниками Медицинского центра г. Лейдена (Leiden University Medical Center, Dr. Ninke van der Stoep, персональное сообщение). Секвенирование осуществлялось на аппарате SEQ-8000 (Beckman-Coulter, США).

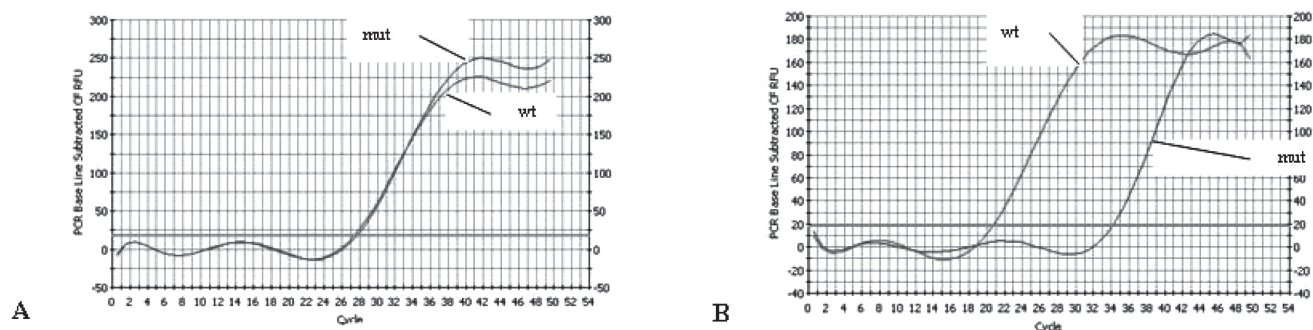


Рис. 1. Детекция мутации BRCA1 5382insC методом аллель-специфической ПЦР.
Примечание: А – наличие мутации; В – отсутствие мутации

Результаты и обсуждение

Анализ историй болезни и семейного анамнеза установил наличие в исследованной группе 6 (4 %) пациентов с первично-множественным раком и 56 – с семейным онкологическим анам-

незом. При этом 12 (8 %) больных сообщали о случаях РПЖ у родственников, а 15 (10 %) имели семейный анамнез РМЖ и/или РЯ. Нами были выявлены 2/150 (1,3 %) носителя мутации BRCA1 5382insC. Оба BRCA1-гетерозиготных пациента

Таблица

Клинико-патологические характеристики больных РПЖ

Характеристики	Количество пациентов
Пол	
Мужчины	55 (36,7 %)
Женщины	95 (63,3 %)
Возраст	
≥65 лет	92 (61,3 %)
< 65 лет	58 (38,7 %)
ECOG	
0	6 (4 %)
1	27 (18 %)
2	83 (55,3 %)
3	31 (20,7 %)
4	3 (2,0 %)
Стадия заболевания	
IB	4 (2,7 %)
IIA	11 (7,3 %)
IIB	25 (16,7 %)
III	47 (31,3 %)
IV	63 (42,0 %)
Степень дифференцировки опухоли	
Высокая	15 (16,3 %)
Умеренная	56 (60,9 %)
Низкая	21 (22,8 %)
Радикальная операция	
Да	33 (22,0 %)
Нет	117 (78,0 %)

имели наследственный онкологический анамнез. У одного BRCA1-носителя раком молочной железы были больны сестра и дочь; у другого двоюродные бабушки страдали РМЖ, а дед по материнской линии – РПЖ. Ни один из 22 пациентов, обследованных на присутствие мутации BRCA2 6174delT, не являлся её носителем. Анализ полной нуклеотидной последовательности экзонов гена BRCA2 у 8 больных выявил 1 случай патогенной мутации BRCA2, при этом был обнаружен новый аллель – 5197_5198delTC. У носителя мутации в гене BRCA2, помимо РПЖ, был диагностирован рак простаты; помимо этого, данный пациент сообщил о двух отдаленных родственниках, страдавших онкологическими заболеваниями – раком языка и раком желудка соответственно.

Таким образом, некоторые пациенты с РПЖ действительно являются носителями BRCA-мутаций. Примечательно, что обнаруженная нами частота аллеля BRCA1 5382insC превышает таковую в здоровой популяции (1/1007, 0,09 %), что подтверждает роль дефектов BRCA1 в формировании предрасположенности к РПЖ. Тем не менее скрининг повреждений генов BRCA1 и BRCA2 у больных РПЖ целесообразно ограничить теми пациентами, у которых имеется собственный или семейный анамнез BRCA-ассоциированных опухолей.

Данная работа выполнена при поддержке грантов Министерства образования и науки РФ (14.512.11.0041) и РФФИ (12-04-00535 и 12-04-00928).

ЛИТЕРАТУРА

1. Al-Sukhni W., Rothenmund H., Borgida A.E. et al. Germline BRCA1 mutations predispose to pancreatic adenocarcinoma // *Hum. Genet.* 2008. Vol. 124. P. 271–278.
2. Aretini P., D'Andrea E., Pasini B. et al. Different expressivity of BRCA1 and BRCA2: analysis of 179 Italian pedigrees with identified mutation // *Breast Cancer Res. Treat.* 2003. Vol. 81. P. 71–79.
3. van Asperen C.J., Brohet R.M., Meijers-Heijboer E.J. et al. Cancer risks in BRCA2 families: estimates for sites other than breast and ovary // *J. Med. Genet.* 2005. Vol. 42. P. 711–719.
4. Axilbund J.E., Argani P., Kamiyama M. et al. Absence of germline BRCA1 mutations in familial pancreatic cancer patients // *Cancer Biol. Ther.* 2009. Vol. 8. P. 131–135.
5. Barrow E., Robinson L., Alduaij W. et al. Cumulative lifetime incidence of extracolonic cancers in Lynch syndrome: a report of 121 families with proven mutations // *Clin. Genet.* 2009. Vol. 75. P. 141–149.
6. Brose M.S., Rebbeck T.R., Calzone K.A. et al. Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program // *Natl. Cancer Inst.* 2002. Vol. 94. P. 1365–1372.
7. Chalasani P., Kurtin S., Dragovich T. Response to a third-line mitomycin C (MMC)-based chemotherapy in a patient with metastatic pancreatic adenocarcinoma carrying germline BRCA2 mutation // *JOP.* 2008. Vol. 9. P. 305–308.
8. Couch F.J., Johnson M.R., Rabe K. et al. Germ line Fanconi anemia complementation group C mutations and pancreatic cancer // *Cancer Res.* 2005. Vol. 65. P. 383–386.
9. Couch F.J., Johnson M.R., Rabe K.G. et al. The prevalence of BRCA2 mutations in familial pancreatic cancer // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2007. Vol. 16. P. 342–346.
10. Dagan E. Predominant Ashkenazi BRCA1/2 mutations in families with pancreatic cancer // *Genet. Test.* 2008. Vol. 12. P. 267–271.
11. Ferlay J., Shin H.R., Bray F. et al. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 29/07/2013.
12. Ferrone C.R., Levine D.A., Tang L.H. et al. BRCA germline mutations in Jewish patients with pancreatic adenocarcinoma // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. P. 433–438.
13. Figer A., Irmin L., Geva R. et al. The rate of the 6174delT founder Jewish mutation in BRCA2 in patients with non-colonic gastrointestinal tract tumours in Israel // *Br. J. Cancer.* 2001. Vol. 84. P. 478–481.
14. Fogelman D.R., Wolff R.A., Kopetz S. et al. Evidence for the efficacy of Iniparib, a PARP-1 inhibitor, in BRCA2-associated pancreatic cancer // *Anticancer Res.* 2011. Vol. 31. P. 1417–1420.
15. Ghiorzo P., Fornarini G., Sciallero S. et al. CDKN2A is the main susceptibility gene in Italian pancreatic cancer families // *J. Med. Genet.* 2012. Vol. 49. P. 164–170.
16. Ghiorzo P., Pensotti V., Fornarini G. et al. Contribution of germline mutations in the BRCA and PALB2 genes to pancreatic cancer in Italy // *Fam. Cancer.* 2012. Vol. 11. P. 41–47.
17. Goggins M., Sehutte M., Lu J. et al. Germline BRCA2 gene mutations in patients with apparently sporadic pancreatic carcinomas // *Cancer Research.* 1996. Vol. 56. P. 5360–5364.
18. Goldstein A.M., Chan M., Harland M. et al. High-risk melanoma susceptibility genes and pancreatic cancer, neural system tumors, and uveal melanoma across GenoMEL // *Cancer Res.* 2006. Vol. 66. P. 9818–9828.
19. Groen E.J., Roos A., Muntinghe F.L. et al. Extra-intestinal manifestations of familial adenomatous polyposis // *Ann. Surg. Oncol.* 2008. Vol. 15. P. 2439–2450.
20. Hahn S.A., Greenhalf B., Ellis I. et al. BRCA2 germline mutations in familial pancreatic carcinoma // *J. Natl. Cancer Inst.* 2003. Vol. 95. P. 214–221.
21. van der Heijden M.S., Yeo C.J., Hruban R.H., Kern S.E. Fanconi anemia gene mutations in young-onset pancreatic cancer // *Cancer Res.* 2003. Vol. 63. P. 2585–2588.
22. Hollestelle A., Wasielewski M., Martens J.W., Schutte M. Discovering moderate-risk breast cancer susceptibility genes // *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2010. Vol. 20. P. 268–276.
23. Imyanitov E.N., Moiseenko M.V. Drug therapy for hereditary cancers // *Hered. Cancer Clin. Pract.* 2011. Vol. 9. P. 1–16.
24. Iqbal J., Ragone A., Lubinski J. et al. The incidence of pancreatic cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers // *Br. J. Cancer.* 2012. Vol. 107. P. 2005–2009.
25. Johannsson O., Loman N., Möller T. et al. Incidence of malignant tumours in relatives of BRCA1 and BRCA2 germline mutation carriers // *Eur. J. Cancer.* 1999. Vol. 35. P. 1248–1257.
26. Jones S., Hruban R.H., Kamiyama M. et al. Exomic sequencing identifies PALB2 as a pancreatic cancer susceptibility gene // *Science.* 2009. Vol. 324. P. 217.
27. Kastrinos F., Mukherjee B., Tayob N. et al. Risk of pancreatic cancer in families with Lynch syndrome // *JAMA.* 2009. Vol. 302. P. 1790–1795.
28. Klein A.P. Genetic susceptibility to pancreatic cancer // *Mol. Carcinog.* 2012. Vol. 51. P. 14–24.
29. Kim D.H., Crawford B., Ziegler J., Beattie M.S. Prevalence and characteristics of pancreatic cancer in families with BRCA1 and BRCA2 mutations // *Fam. Cancer.* 2009. Vol. 8. P. 153–158.
30. Lal G., Liu G., Schmock B. et al. Inherited predisposition to pancreatic adenocarcinoma: role of family history and germ-line p16, BRCA1, and BRCA2 mutations // *Cancer Res.* 2000. Vol. 60. P. 409–416.

31. Landi S. Genetic predisposition and environmental risk factors to pancreatic cancer: A review of the literature // *Mutat. Res.* 2009. Vol. 681. P. 299–307.
32. Lawniczak M., Gawin A., Bialek A. *et al.* Is there any relationship between BRCA1 gene mutation and pancreatic cancer development? // *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2008. Vol. 118. P. 645–649.
33. van Lier M.G., Wagner A., Mathus-Vliegen E.M. *et al.* High cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and surveillance recommendations // *Am. J. Gastroenterol.* 2010. Vol. 105. P. 1258–1264.
34. Lowery M.A., Kelsen D.P., Stadler Z.K. *et al.* An emerging entity: pancreatic adenocarcinoma associated with a known BRCA mutation: clinical descriptors, treatment implications, and future directions // *Oncologist.* 2011. Vol. 16. P. 1397–1402.
35. Lubinski J., Phelan C.M., Gadirian P. *et al.* Cancer variation associated with the position of the mutation in the BRCA2 gene // *Fam. Cancer.* 2004. Vol. 3. P. 1–10.
36. Lucas A.L., Shakya R., Lipsyc M.D. *et al.* High Prevalence of BRCA1 and BRCA2 Germline Mutations with Loss of Heterozygosity in a Series of Resected Pancreatic Adenocarcinoma and Other Neoplastic Lesions // *Clin. Cancer Res.* 2013. Vol. 19. P. 3396–3403.
37. Maisonneuve P., Marshall B.C., Lowenfels A.B. Risk of pancreatic cancer in patients with cystic fibrosis // *Gut.* 2007. Vol. 56. P. 1327–1328.
38. Mucci E., Milne R.L., Méndez-Villamil E.Y. *et al.* Risk of pancreatic cancer in breast cancer families from the breast cancer family registry // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2013. Vol. 22. P. 803–811.
39. Moiseyenko V.M., Volkov N.M., Suspistin E.N. *et al.* Evidence for predictive role of BRCA1 and bTUBIII in gastric cancer // *Med. Oncol.* 2013. Vol. 30. P. 54–57.
40. Moran A., O'Hara C., Khan S. *et al.* Risk of cancer other than breast or ovarian in individuals with BRCA1 and BRCA2 mutations // *Fam. Cancer.* 2012. Vol. 11. P. 235–242.
41. Murphy K.M., Brune K.A., Griffin C. *et al.* Evaluation of candidate genes MAP2K4, MADH4, ACVR1B, and BRCA2 in familial pancreatic cancer: deleterious BRCA2 mutations in 17% // *Cancer Res.* 2002. Vol. 62. P. 3789–3793.
42. Özçelik H., Schmocker B., Di Nicola N. *et al.* Germline BRCA2 6174delT mutations in Ashkenazi Jewish pancreatic cancer patients // *Nat. Genet.* 1997. Vol. 16. P. 17–18.
43. Raimondi S., Maisonneuve P., Lowenfels A.B. Epidemiology of pancreatic cancer: an overview // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2009. Vol. 6. P. 699–708.
44. Real F.X., Malats N., Lesca G. *et al.* Family history of cancer and germline BRCA2 mutations in sporadic exocrine pancreatic cancer // *Gut.* 2002. Vol. 50. P. 653–657.
45. Rebours V., Lévy P., Ruszniewski P. An overview of hereditary pancreatitis // *Dig. Liver Dis.* 2012. Vol. 44. P. 8–15.
46. Risch H.A., McLaughlin J.R., Cole D.E. *et al.* Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in Ontario, Canada // *J. Natl. Cancer Inst.* 2006. Vol. 98. P. 1694–1706.
47. Roberts N.J., Jiao Y., Yu J. *et al.* ATM mutations in patients with hereditary pancreatic cancer // *Cancer Discov.* 2012. Vol. 2. P. 41–46.
48. Saufferlein T., Bachet J.B., van Cutsem E. *et al.* Pancreatic adenocarcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* 2012. Vol. 23. P. 33–40.
49. Slater E.P., Langer P., Fendrich V. *et al.* Prevalence of BRCA2 and CDKN2a mutations in German familial pancreatic cancer families // *Fam. Cancer.* 2010. Vol. 9. P. 335–343.
50. Sokolenko A.P., Iyevleva A.G., Mitiushkina N.V. *et al.* Hereditary breast-ovarian cancer syndrome in Russia // *Acta Naturae.* 2010. Vol. 2. P. 31–35.
51. Sokolenko A.P., Rozanov M.E., Mitiushkina N.V. *et al.* Founder mutations in early-onset, familial and bilateral breast cancer patients from Russia // *Fam. Cancer.* 2007. Vol. 6. P. 281–286.
52. Solomon S., Das S., Brand R., Whitcomb D.C. Inherited pancreatic cancer syndromes // *Cancer J.* 2012. Vol. 18. P. 485–491.
53. Stadler Z.K., Salo-Mullen E., Patil S.M. *et al.* Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in Ashkenazi Jewish families with breast and pancreatic cancer // *Cancer.* 2012. Vol. 118. P. 493–499.
54. The Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers // *J. Natl. Cancer Inst.* 1999. Vol. 91. P. 1310–1316.
55. Thompson D., Easton D.F. Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers // *J. Natl. Cancer Inst.* 2002. Vol. 94. P. 1358–1365.
56. Tonin P., Weber B., Offit K. *et al.* Frequency of recurrent BRCA1 and BRCA2 mutations in Ashkenazi Jewish breast cancer families // *Nat. Med.* 1996. Vol. 2. P. 1179–1183.
57. Tulinius H., Olafsdottir G.H., Sigvaldason H. *et al.* The effect of a single BRCA2 mutation on cancer in Iceland // *J. Med. Genet.* 2002. Vol. 39. P. 457–462.
58. Walsh T., King M.C. Ten genes for inherited breast cancer // *Cancer Cell.* 2007. Vol. 11. P. 103–105.
59. Wang X., Szabo C., Qian C. *et al.* Mutational analysis of thirty-two double-strand DNA break repair genes in breast and pancreatic cancers // *Cancer Res.* 2008. Vol. 68. P. 971–975.
60. Wolpin B.M., Chan A.T., Hartge P. *et al.* ABO blood group and the risk of pancreatic cancer // *J. Natl. Cancer Inst.* 2009. Vol. 101. P. 424–431.

Поступила 1.08.13