

Роль биомаркеров в ранней диагностике рака молочной железы

А.Х. Исмагилов^{1,2}, Д.Р. Хузина², А.С. Ванесян³, В.В. Зайцева²

¹Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 420029 Казань, Сибирский тракт, 29;

²ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Республики Татарстан; Россия, 420029 Казань, Сибирский тракт, 29;

³Клиника «Креу Бланка»; Испания, 08034 Барселона, ул. Джозеп Виченс Фуа, 71

Контакты: Анна Спартаковна Ванесян anna_vanesyan@yahoo.com

Одним из приоритетных направлений в современной онкологии является выявление и клиническое применение биомаркеров, которые помогают при ранней диагностике рака или прогнозируют скорость его прогрессирования.

Целью данной статьи являлся обзор биомаркеров для диагностики и прогнозирования прогрессирования рака молочной железы на ранних стадиях.

В статье изучены 3 основные группы биомаркеров: биомаркеры наследственного рака молочной железы с высокой и низкой пенетрантностью (*BRCA1*, *BRCA2*, *TP53* и т. д.), биомаркеры молекулярных подтипов рака молочной железы (люминальные А и В подтипы, с гиперэкспрессией *HER2*, базальный и с низким содержанием клаудина) и прогностические биомаркеры (мультигенные панели) рака молочной железы ранних стадий.

Ключевые слова: рак молочной железы, биомаркеры, молекулярные подтипы, прогнозирование рака ранних стадий

Для цитирования: Исмагилов А.Х., Хузина Д.Р., Ванесян А.С., Зайцева В.В. Роль биомаркеров в ранней диагностике рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2020;16(4):35–40.

DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-4-35-40



The role of biomarkers in the early diagnostics of breast cancer

A.Kh. Ismagilov^{1,2}, D.R. Khuzina², A.S. Vanesyan³, V.V. Zaysteva²

¹Kazan State Medical Academy — branch of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education of Russian Medical Academy of Postgraduate Education of Ministry of Healthcare Russia; 29 Sibirskiy trakt, Kazan 420029, Russia;

²Tatarstan Regional Clinical Cancer Center; 29 Sibirskiy trakt, Kazan 420029, Russia;

³Clinic “Creu Blanca”; 71 Josep Vicens Foix St., Barcelona 08034, Spain

One of the main priorities in modern oncology is the identification and clinical application of biomarkers that can be helpful in the diagnostics and prognostication of cancer.

The aim of this article was to review biomarkers for early diagnosis and prediction of prognosis of breast cancer.

There were reviewed three main groups of biomarkers in this article: familial breast cancer biomarkers with high and low penetration (*BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, etc.), biomarkers of breast cancer molecular subtypes (luminal A and luminal B, *HER2/neu*, basal and low in claudine) and biomarkers of early stage breast cancer progression (multigenic panels).

Key words: breast cancer, biomarkers, molecular subtypes, early stage breast cancer prognostication

For citation: Ismagilov A.Kh., Khuzina D.R., Vanesyan A.S., Zaysteva V.V. The role of biomarkers in the early diagnostics of breast cancer. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2020;16(4):35–40. (In Russ.).

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) по сей день остается лидирующей причиной смертности женщин от онкологических заболеваний [1]. В то же время, несмотря на чрезвычайную актуальность данной проблемы, отсутствуют эффективные инструменты как по профилактике данного заболевания, так и по измерению

терапевтического эффекта проведенного лечения, а также для прогнозирования исходов [2].

Например, при стадировании РМЖ по системе TNM учитываются размер опухоли (Tumour), степень вовлеченности лимфатических узлов (Node) и наличие отдаленных метастазов (Metastasis). Эти факторы, безусловно, имеют важное прогностическое значение.

Однако для того, чтобы назначить индивидуальную или персонализированную схему лечения, невозможно основываться только на системе TNM. В связи с этим возникает необходимость поиска и разработки биомаркеров, определяющих молекулярные характеристики РМЖ.

В онкологии биомаркерами считаются любые измеряемые индикаторы, которые указывают на наличие злокачественной опухоли в организме, а также на злокачественный потенциал других (доброкачественных)

процессов, позволяют прогнозировать прогрессирование опухоли или ее ответную реакцию на проведенное лечение [3].

Стремительный рост числа исследований роли биомаркеров в онкологии свидетельствует о быстром прогрессе в сфере изучения механизмов пролиферации и дифференцировки раковых клеток [4].

В данном обзоре мы рассмотрим биомаркеры, оценивающие молекулярные характеристики РМЖ.

Гены, мутации которых могут привести к развитию наследственного рака молочной железы

Genes, mutations in which can lead to the development of hereditary breast cancer

Ген (международно признанная аббревиатура) Gene (internationally recognized abbreviation)	Доля среди всех наследственных раков молочной железы, % Percentage in the cohort of hereditary breast cancers, %	Злокачественные новообразования других локализаций, помимо молочной железы Malignant neoplasms of other localization, except breast	Авторы, год Authors, year
<i>BRCA1</i>	50	Рак яичников, фаллопиевой трубы, брюшины, предстательной железы, поджелудочной железы Ovarian cancer, fallopian tube cancer, peritoneal cancer, prostate cancer, pancreatic cancer	Ford D., Easton D.F., Stratton M. et al., 1998; C.J. Lord, A. Ashworth, 2016; N. Turner, A. Tutt, A. Ashworth, 2004; R. Prakash, Y. Zhang, W. Feng, M. Jasin, 2015; И.С. Гулян, Н.Ю. Чернышева, А.М. Стенкова и др., 2018 I.S. Gulyan, N.Yu. Chernysheva, A.M. Stenkova et al., 2015
<i>BRCA2</i>	11		
<i>TP53/STK11/CDH1/PTEN</i>	1	Синдром Ли–Фраумени (мультираковый синдром), рак желудка, саркома, меланома, рак легких и т.д. Li–Fraumeni syndrome (multicancer), gastric cancer, sarcoma, melanoma, lung cancer, etc.	D. Thompson, D. Easton, 2019; H. Erkkö, B. Xia, J. Nikkila et al., 2007; D. Thompson, S. Duval, J. Kirner et al., 2005; S. Seal, D. Thompson, A. Renwick, 2006; K. Savitsky, A. Bar-Shira, S. Gilad et al., 1995; С.П. Коваленко, 2014 S.P. Kovalenko, 2014
<i>CHEK2/ATM/BRIP/PLB</i>	6	Рак толстой кишки, предстательной железы, щитовидной железы, почек Colon, prostate, thyroid, kidney cancer	K. Savitsky, A. Bar-Shira, S. Gilad et al., 1995
<i>GWAS SNPs</i>	14	В-клеточная неходжкинская лимфома, рак сердца, желудка, хроническая миелоидная лейкемия, рак кожи (кроме меланомы), кишечника, нейроэндокринные опухоли, рак предстательной железы B-cell non-Hodgkin lymphoma, cancer of the heart, gastric cancer, chronic myeloid leukemia, skin cancer (except melanoma), intestine cancer, neuroendocrine tumors, prostate cancer	L. Gang, H. Jing, H. Guohong, 2017; К.А. Гришина, Т.А. Музаффарова, В.А. Хайленко, А.В. Карпукhin, 2016 K.A. Grishina, T.A. Muzaffarova, V.A. Khaylenko, A.V. Karpukhin, 2016
Другие Others	18*	—	J.S. Reis-Filho, L. Pusztai, 2011; С.А. Лаптиев, М.А. Корженевская, Е.Н. Имянитов, 2017 S.A. Laptiev, M.A. Korzhenevskaya, E.N. Imyaninov, 2017

*По данным исследования Illumina Collaborative Oncological Gene–Environment Study (iCOGS). Примерно такова в настоящее время доля пока не выявленных SNP (Single Nucleotide Polymorphisms) — полиморфизмов единичных генов, которые вместе с другими мутациями модифицируют риск предрасположенности к тому или иному типу злокачественных новообразований.
*Based on the Illumina Collaborative Oncological Gene–Environment Study (iCOGS). Approximately this is the currently proportion of unidentified SNP (Single Nucleotide Polymorphisms) — polymorphisms of single genes that, together with other mutations, modify the risk of susceptibility to a particular type of malignant neoplasm.

Биомаркеры наследственного рака молочной железы

Исследования показывают, что, несмотря на одинаковые условия жизни и окружающей среды, у некоторых женщин РМЖ встречается намного чаще, чем у других [5]. В начале 1990 годов были определены 2 основных гена-супрессора: *BRCA1* (Breast Related Cancer Antigen 1 — связанный с молочной железой раковый антиген 1) и *BRCA2* (Breast Related Cancer Antigen 2 — связанный с молочной железой раковый антиген 2) [6], потеря функции которых в гетерозиготных герминативных мутациях сопряжена с высоким риском развития РМЖ (>80 %, по данным некоторых авторов) [7].

Несмотря на функциональные различия, как *BRCA1*, так и *BRCA2* в основном участвуют в репарации дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) путем гомологической рекомбинации [8]. При дефектах в данных генах в клетках нарушается этот самый процесс гомологической рекомбинации, и в результате появляются негомологические ошибочные стыки в двойной цепочке ДНК, что, в свою очередь, приводит к генетической нестабильности и мутациям [9].

Некоторые авторы указывают на то, что при мутациях в гене *BRCA1* РМЖ обычно бывает базального или тройного отрицательного фенотипа, а при мутациях *BRCA2* — обычно люминального фенотипа [10]. И все же мутации в обоих генах часто приводят к развитию опухолей с гиперчувствительностью к определенным типам лекарств, таких как, например, платиновые препараты или олапариб, которые блокируют процесс репликации ДНК [11]. Более того, наличие мутаций в генах *BRCA1/BRCA2* влияет на заболеваемость раком яичников, а также на развитие рака других локализаций [12, 13].

Аналогично генам *BRCA1* и *BRCA2* мутации в генах *TP53* (Transcription Protein 53 — транскрипционный белок 53) также (с высокой пенетрацией) влияют на риск развития РМЖ. Пациентки с герминативными мутациями *TP53* могут страдать от таких заболеваний, как синдром Ли—Фраумени, который является «мультираковым синдромом» [14]. Более того, исследователями были выявлены другие мутации в генах-супрессорах, таких как *CDH1* (Cadherin 1 — кадгерин 1) [15], *PTEN* (Phosphatase and Tensin Homolog — аналог фосфатазы и тензина) [16] и *STK11* (Serine/Threonine Kinase 11 — серин/треонин киназа 11) [17], которые также повышают риск развития РМЖ.

Помимо генов с высокой пенетрацией, на риск развития РМЖ влияют также гены со средней и низкой пенетрацией. При исследованиях биологических механизмов, связанных с генами *BRCA1* и *BRCA2*, были выявлены несколько генов с низкой пенетрацией, включая *PALB2* [18], *ATM* [19], *BRIP1* [20] и *CHEK2* [21]. Аббревиатура *PALB2* означает «partner and localizer of *BRCA2*» — «партнер и локализатор *BRCA2*». Этот ген

ответственен за локализацию и стабильность *BRCA2*, и его дисфункция влияет на восстановление двойной цепочки ДНК [18]. *ATM* является «checkpoint-киназой», ответственной за чтение и восстановление перерывов в двойной цепочке ДНК [19]. *BRIP1* (*BRCA* Interacting Protein 1) является партнером *BRCA1* [20], в то время как *CHEK2* (Checkpoint Kinase 2) может фосфорилировать *p53* и *BRCA1* для регулирования их активности [22]. По сравнению с мутациями в *BRCA1/BRCA2*, мутации в этих генах повышают риск развития РМЖ в 2–3 раза [23].

Краткая информация касательно принципиальных генов, мутации которых могут привести к развитию наследственного РМЖ, резюмирована в таблице.

В любом случае доказательная база свидетельствует о том, что гены с высокой и средней пенетрацией ответственны только за очень малую долю случаев РМЖ. Следовательно, логичнее предположить, что в большинстве случаев в патогенез вовлечены несколько генов и их различные комбинации.

Биомаркеры молекулярных подтипов рака молочной железы

Рак молочной железы в настоящее время может классифицироваться на следующие молекулярные подтипы: люминальный А подтип, люминальный В, подтип с гиперэкспрессией *HER2*, базальный и нормальный подтипы [24]. Чуть позже были открыты другие подтипы, такие как подтип с низким содержанием клаудина и молекулярно-апокринный тип. Эти подтипы связаны с различными нарушениями на молекулярном уровне, различной клинической картиной и различным ответом на проведенное лечение. Следовательно, гены молекулярных подтипов РМЖ могут служить в качестве биомаркеров и помочь при составлении алгоритма лечения и прогнозировании течения заболевания. Люминальный А и люминальный В подтипы РМЖ отличаются механизмами пролиферации и патологическими путями регуляции гормонального баланса [25]. Опухоли люминального А подтипа имеют высокую экспрессию генов, ответственных за гормональную регуляцию, таких как гены прогестероновых рецепторов и *FOXA1* (Forkhead Box Protein A1), в то время как у опухолей люминального В подтипа имеется тенденция к обратному регулированию генов *MKI67* (Marker of Proliferation Ki-67), *FGFR1* (Fibroblast Growth Factor Receptor 1 — рецептор фактора роста фибробластов 1) [26] и *AURKA* (Aurora Kinase A) [27]. У пациентов с РМЖ люминального В подтипа хуже показатели отдаленных результатов лечения и безрецидивной выживаемости по сравнению с пациентками, имеющими люминальный А подтип. Однако опухоли люминального В подтипа более чувствительны к химиотерапевтическим агентам, таким как антрациклины и таксаны [28].

Подтип с гиперэкспрессией HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 — рецептор эпидермального фактора роста человека 2) характеризуется генетической амплификацией — высокой экспрессией HER2 и положительной регуляцией генов, связанных с пролиферацией, таких как *GRB7* (Growth Factor Receptor Bound Protein 7 — белок, связанный с фактором роста 7). Этот подтип РМЖ связан с наибольшим количеством мутаций в геноме [29]. У пациенток с данным подтипом РМЖ эффективнее проведение анти-HER2-таргетной терапии, такой как, например, применение моноклональных антител (трастузумаб) или ингибиторов тирозинкиназы (лапатиниб).

Базальный подтип РМЖ характеризуется высокой экспрессией кератинов — маркеров, которые часто проявляются в базальном слое кожи, а также генов, связанных с клеточной пролиферацией.

Большинство опухолей базального подтипа являются эстроген-рецептор-, прогестерон-рецептор- и HER2-отрицательными, и потому они также называются трижды отрицательным РМЖ. У пациенток с трижды отрицательным РМЖ обычно неэффективно проведение эндокринной или таргетной терапии, и единственным методом лечения остается химиотерапия. Более того, даже после химиотерапии у пациенток с трижды отрицательным РМЖ хуже результаты лечения, чем при других подтипах [30].

Последние исследования показывают, что опухоли базального типа на самом деле имеют достаточно сложную структуру и являются гетерогенными. Эта подгруппа, в свою очередь, может быть разделена на многочисленные подтипы с отдаленными клиническими характеристиками. Например, в некоторых случаях при наличии опухолей с трижды отрицательным фенотипом эффективно проведение анти-EGFR-терапии [29].

Подтип РМЖ с низким содержанием клаудина характеризуется высокой экспрессией мезенхимальных маркеров и самой низкой дифференцировкой среди всех подтипов. В опухолях этого подтипа отмечается низкий уровень экспрессии генов, ответственных за сильные клеточные связи, таких как *Claudin 3* (клаудин 3) и *E-cadherin* (Е-кадгерин). Самое сложное в лечении РМЖ с низким содержанием клаудина то, что он не чувствителен ни к гормональной терапии, ни к химиотерапии [31].

При всех подтипах РМЖ оценка указанных биомаркеров при помощи таких анализов, как FISH (Fluorescence In Situ Hybridization — флуоресцентная внутритканевая гибридизация), определение копий ДНК, иммунное окрашивание гормональных рецепторов, а также определение маркера пролиферации MKI67 и транскрипционный анализ других генов, очень полезна для определения подтипа опухоли, прогноза и стратегии лечения. С целью улучшения таргетной терапии необходимо проведение дальнейших

исследований для выявления гетерогенных вариантов внутри каждого подтипа РМЖ.

Прогностические биомаркеры рака молочной железы

Молекулярные биомаркеры обычно связаны с характеристиками опухолевых клеток, в связи с чем более перспективны, чем обычные анатомические или гистологические маркеры, при прогнозировании прогрессирования заболевания.

В настоящее время исследование прогностических биомаркеров является приоритетным направлением в онкологии, поскольку именно они позволяют разработать план персонализированного лечения в каждом конкретном случае.

С целью прогнозирования прогрессирования РМЖ чаще всего применяются одно- или мультигенные панели. Из одногенных панелей наиболее известны uPA (Urokinase-Type Plasminogen Activator — активатор плазминогена типа урокиназы) и PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor 1 — ингибитор 1 активатора плазминогена), которые основываются на определении уровней протеинов при помощи теста ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay — ферментный иммуносорбентный анализ). Низкие уровни данных протеинов связаны с низким риском рецидивирования. Более того, высокая экспрессия таких пролиферативных генов, как гены Ki-67, циклина D, циклина E, p27 и p21, измеренная при помощи иммуногистохимического анализа или количественного анализа ДНК в S-фазе путем проточной цитометрии, обладает прогностическими и предиктивными характеристиками, потому что неконтролируемая пролиферация является одной из характерных черт процесса канцерогенеза [32].

Поскольку опухолевые клетки чрезвычайно гетерогенны и одного биомаркера недостаточно для точного определения прогноза РМЖ, в данном аспекте эффективнее всего мультигенные сигнатуры.

Самой известной среди мультигенных сигнатур является Oncotype DX, основанная на 21 гене, 16 из которых связаны с РМЖ (гены Ki-67, CCNB1, MMP11, HER2, BCL2, эстрогеновых рецепторов), а остальные 5 генов проверочные. Данная сигнатура рекомендована к применению у пациенток с ранней стадией РМЖ.

Oncotype DX применяется в США и Европе начиная с 2004 г. Однако первой сигнатурой, одобренной Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) в качестве первого мультипараметрического теста для прогнозирования риска рецидивирования при РМЖ, является MammaPrint. Это мультигенная панель, включающая 70 генов, ответственных за пролиферацию, метастазирование, ангиогенез и стромальную целостность; принцип ее работы основан на экспрессии РНК. MammaPrint помогает выявить группы пациенток с худшим и лучшим прогнозом.

Следующей панелью является Роттердамская сигнатура на основании 76 генов, которая не только включает функции других сигнатур (Oncotype DX и MammaPrint), но и позволяет прогнозировать риск развития отдаленных метастазов в течение 5 лет у больных без поражения лимфатических узлов [33].

Заключение

Таким образом, в настоящее время ведутся интенсивные исследования на предмет изучения биомаркеров

для ранней диагностики, прогнозирования эффективности лечения и возможности прогрессирования РМЖ. Уже многие биомаркеры доказали свою эффективность в клинической практике, но еще большее количество пока на этапе исследований.

С клинической точки зрения наиболее важна разработка стандартных рабочих протоколов с точной и воспроизводимой информацией о роли биомаркеров и с рекомендациями применения в конкретных клинических ситуациях.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioral, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet* 2016;388(10053):1659–724. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31679-8.
2. Hinesrota M.C., Dickersin K., Klein P. et al. Shaping the future of biomarker research in breast cancer to ensure clinical relevance. *Nat Rev Cancer* 2007;7(4):309–15. DOI: 10.1038/nrc2113.
3. Gang L., Jing H., Guohong H. Biomarker studies in early detection and prognosis of breast cancer. *AEMB* 2017;1026:27–39. DOI: 10.1007/978-981-10-6020-5_2.
4. Герштейн Е.С., Кушлинский Н.Е. Биологические маркеры рака молочной железы: методологические аспекты и клинические рекомендации. *Маммология* 2005;(1):65–9. [Gershtein E.S., Kushlinskiy N.E. Breast Cancer biological markers: methodological aspects and clinical recommendations. *Mammologiya = Mammology*; (1):65–9. (In Russ.)].
5. Lynch H.T., Krush A.J. Carcinoma of the breast and ovary in three families. *Surg Gynecol Obstet* 1971;133(4):644–8. DOI: 10.1097/00006254-197203000-00014.
6. Hall J.M., Lee M.K., Newman B. et al. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 1990;250(4988):1684–89. DOI: 10.1126/science.2270482.
7. Ford D., Easton D.F., Stratton M. et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the *BRCA1* and *BRCA2* genes in breast cancer families. *Am J Hum Genet* 1998;62(3):676–89. DOI: 10.1086/301749.
8. Lord C.J., Ashworth A. *BRCAness* revisited. *Nat Rev Cancer* 2016;16(2):110–20. DOI: 10.1038/nrc.2015.21.
9. Turner N., Tutt A., Ashworth A. Hallmarks of “*BRCAness*” in sporadic cancers. *Nat Rev Cancer* 2004;4(10):814–9. DOI: 10.1038/nrc1457.
10. Prakash R., Zhang Y., Feng W., Jasin M. Homologous recombination and human health: the roles of *BRCA1*, *BRCA2*, and associated proteins. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2015;7:4. DOI: 10.1101/cshperspect.a016600.
11. Гулян И.С., Чернышева Н.Ю., Стенкова А.М. и др. Рак молочной железы: риск-ассоциированные мутации гена *BRCA1* для скрининга жителей Приморья. *Томский медицинский журнал* 2018;(1):44–7. [Gulyan I.S., Chernysheva N.Yu., Stenkova A.M. et al. Breast cancer: risk-associated mutations of *BRCA* gene in the habitants of Primorsky region. *Tomskiy meditsinskiy zhurnal = Tomsk Medical Journal* 2018;1:44–7. (In Russ.)]. DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2018.1.44-47.
12. Зикиряходжаев А.Д., Фролова М.А., Рассказова Е.А., Глазкова Е.В. Лечение тройного негативного подтипа рака молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2017;13(2):20–6. [Zikiryakhodzaev A.D., Frolova M.A., Rasskazova E.A., Glazkova E.V. Treatment of triple negative subtype of breast cancer. *Opukholy zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2017;13(2):20–6. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1994-4098-2017-13-2-20-26.
13. Анохина Е.Н. Полиморфизмы генов про- и противовоспалительных цитокинов, мутации генов *BRCA1/2* при злокачественных новообразованиях органов женской репродуктивной системы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Майкоп, 2015. 25 с. [Anokhina E.N. Polymorphism of the pro- and anti-inflammatory cytokines, mutations in the genes *BRCA1/2* in cancers of female reproductive system. Summary of thesis ... of candidate of medical sciences. Maykop, 2015. 25p. (In Russ.)].
14. Бит-Сава Е.М. Молекулярно-биологическое обоснование лечения *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированного и спорадического рака молочной железы. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2014. 48 с. [Bit-Sava E.M. Molecular-genetic basis of the treatment of *BRCA1/CHEK2/BLM* associated and sporadic breast cancer. Summary of thesis ... of candidate of medical sciences. Saint Petersburg, 2014. 48 p. (In Russ.)].
15. Hisada M., Garber J.E., Fung C.Y. et al. Multiple primary cancers in families with li Fraumeni syndrome. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(8):606–11. DOI: 10.5301/jbm.5000227.
16. Kaurah P., MacMillan A., Boyd N. et al. Founder and recurrent *CDH1* mutations in families with hereditary diffuse gastric cancer. *JAMA* 2007;297(21):2360–72. DOI: 10.1001/jama.297.21.2360.
17. Marsh D.J., Kum J.B., Lunetta K.L. et al. *PTEN* mutation spectrum and genotype-phenotype correlations in Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome suggest a single entity with Cowden syndrome. *Hum Mol Genet* 1999;8(8):1461–72. DOI: 10.1093/hmg/8.8.1461.
18. Thompson D., Easton D. The genetic epidemiology of breast cancer genes. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2004;9(3):221–36. DOI: 10.1023/B:JOMG.0000048770.90334.3b.
19. Erkkö H., Xia B., Nikkila J. et al. A recurrent mutation in *PALB2* in Finnish cancer families. *Nature* 2007;446(7133):316–9.
20. Thompson D., Duedal S., Kirner J. et al. Cancer risks and mortality in heterozygous *ATM* mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(11):813–22. DOI: 10.1023/B:JOMG.0000048770.90334.3b.
21. Seal S., Thompson D., Renwick A. Truncating mutations in the Fanconi anemia J gene *BRIP1* are low penetrance breast cancer susceptibility alleles. *Nat Genet* 2006;38(11):1239–41. DOI: 10.1038/ng1902.
22. Savitsky K., Bar-Shira A., Gilad S. et al. A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase. *Science* 1995;268(5218):1749–53. DOI: 10.1126/science.7792600.

23. Коваленко С.П. Наследственные и соматические мутации как молекулярные маркеры для диагностики и лечения рака молочной железы. Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Новосибирск, 2014. 35 с. [Kovalenko S.P. Hereditary and somatic mutations as molecular markers for the diagnostics and treatment of breast cancer. Summary of thesis ... of candidate of biological sciences. Novosibirsk, 2014. 35 p. (In Russ.)].
24. Гришина К.А., Музаффарова Т.А., Хайленко В.А., Карпукhin А.В. Молекулярно-генетические маркеры рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2016;12(3): 36–42 [Grishina K.A., Muzaffarova T.A., Khaylenko V.A., Karpukhin A.V. Molecular-genetic markers of the breast cancer. Oupukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2016;12(3):36–42. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1994-4098-2016-12-3-36-42.
25. Лаптиев С.А., Корженевская М.А., Имянитов Е.Н. Молекулярно-генетический “портрет” рака молочной железы. Ученые записки СПбГМУ им. И.П. Павлова 2017;24(2):12–22. [Laptiev S.A., Korzhenevskaya M.A., Imyanitov E.N. The molecular-genetic “portrait” of breast cancer. Uchenye zapiske SPBG MU im. I.P. Pavlova = Scientific Notes of Saint-Petersburg Medical University 201724(2):12–22. (In Russ.)]. DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-2-12-22.
26. Reis-Filho J.S., Pusztai L. Gene expression profiling in breast cancer: classification, prognostication, and prediction. Lancet 2011;378(9805):1812–23. DOI: 10.1016/s0140-6736(11)61539-0.
27. Caldas C., Aparicio S.A. The molecular outlook. Nature 2002;415:484–5. DOI: 10.1038/415484a.
28. Lonning P.E. Poor-prognosis estrogen receptor positive disease: present and future clinical solutions. Ther Adv Med Oncol 2012;4(3):127–37. DOI: 10.1177/1758834012439338.
29. Foulkes W.D., Smith I.E., Reis-Filho J.S. Triple negative breast cancer. N Engl J Med 2010;363(20):1938–48. DOI: 10.1056/NEJMra1001389.
30. Генс Г.П., Моисеева Н.И., Овсий О.Г. Проблемы индивидуализации лекарственного лечения у больных раком молочной железы. Вестник РНЦРР 2014;(1):4. [Gens G., Moiseeva N.I., Ovsy O.G. The problems of individualization of medical treatment in breast cancer patients. Vestnik RNCRR 2014;(1):4. (In Russ.)].
31. Sabatier R., Finetti P., Guille A. Claudin-low breast cancers: clinical, pathological, molecular and prognostic characterization. Mol Cancer 2014;13:228. DOI: 10.1371/journal.pone.0168669.
32. Harris L., Fritsche H., Mennel R. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. J Clin Oncol 2007;25(33):5287–312. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.2364.
33. Kyle R.A., Yee G.C., Somerfield M.R. et al. American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. J Clin Oncol 2007;25(17):2464–72. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.1269.

Вклад авторов

А.Х. Исмагилов: разработка дизайна обзора, редактирование текста рукописи, научная консультация;
 А.С. Ванесян: разработка дизайна обзора, обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование;
 Д.Р. Хузина, В.В. Зайцева: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

Authors' contributions

A.Kh. Ismagilov: development of the review design, article editing, scientific consultation;
 A.S. Vanesyan: development of the review design, reviewing of publications of the article's theme, scientific editing;
 D.R. Khuzina, V.V. Zaitseva: reviewing of publications of the article's theme, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.С. Ванесян / A.S. Vanesyan: <https://orcid.org/0000-0002-2347-3535>
 Д.Р. Хузина / D.R. Khuzina: <https://orcid.org/0000-0002-0993-0138>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 02.12.2020. Принята к публикации: 24.12.2020.
 Article submitted: 02.12.2020. Accepted for publication: 24.12.2020.