

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s1-90-95

Цитирование: Иванцов А. О., Насыров Р. А., Имянитов Е. Н., Соколенко А. П. Морфологические особенности BRCA1-ассоциированных опухолей // Злокачественные опухоли 2018; 3s1:90–95

Морфологические особенности BRCA1-ассоциированных опухолей

А. О. Иванцов, Р. А. Насыров, Е. Н. Имянитов, А. П. Соколенко

ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии имени Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия
Для корреспонденции: shurikiv@mail.ru

Резюме: BRCA1-ассоциированные новообразования представляют собой большую гетерогенную группу опухолей с различным фенотипом, клинической картиной и прогнозом. Наличие мутации BRCA1 позволяет использовать современные эффективные стратегии лекарственной терапии опухолей с использованием PARP-ингибиторов для достижения наилучших результатов лечения. Новообразования молочной железы и яичника у носителей мутаций BRCA1 возникают значительно чаще, чем опухоли иных локализаций. BRCA1-ассоциированные карциномы имеют определенные морфологические особенности, которые позволяют рекомендовать пациентам проведение молекулярно-генетического исследования.

Ключевые слова: BRCA1, мутация, рак, морфологические особенности

Введение

У носителей мутаций в генах BRCA1 описано развитие различных злокачественных новообразований молочной железы, яичников, желудка, предстательной железы, легкого, матки, печени, толстой кишки, поджелудочной железы. В совокупности BRCA1-ассоциированные новообразования представляют собой большую гетерогенную группу опухолей с различной морфологией, иммунофенотипом, клинической картиной и прогнозом [40]. Новообразования молочной железы и яичника у носителей мутаций BRCA1 возникают значительно чаще, чем опухоли иных локализаций. Молекулярно-генетическое тестирование позволяет выделить индивидуумов, имеющих высокий риск развития некоторых опухолей.

Рак молочной железы

В настоящее время гистологическая классификация инвазивных карцином молочной железы подробно разработана. Продолжается систематизация преинвазивных поражений, которые активно выявляются лучевыми методами диагностики (маммография). Среди пациенток с наследственным раком молочной железы (РМЖ) приблизительно 25–30% случаев ассоциированы с наследственными мутациями в одном из двух высокопенетрантных генов: BRCA1 или BRCA2. Носительство мутаций сопряжено с общим кумулятивным риском развития РМЖ в 60–85% [26]. Тестирование на предмет носительства мутаций BRCA1

имеет важное значение, поскольку влияет на выбор вариантов лечения [43]. Выполнение полного анализа BRCA1 является достаточно дорогостоящим и трудоемким. Однако BRCA1-ассоциированные опухоли имеют некоторые морфологические особенности, что позволяет выделить группу пациентов для генетического анализа.

Предиктивная значимость стандартных морфологических параметров опухоли и микроокружения: митотический индекс, плеоморфизм ядер опухолевых клеток (nuclear grade), формирование опухоли тубулярных структур, тип роста опухоли (трабекулярный, синцитиальный тип), характер краев опухоли, некрозы, лимфоцитарная инфильтрация изучена достаточно подробно [1, 4, 9, 19, 28]. Трабекулярный тип роста и высокий митотический индекс (более 50 митозов на 10 полей зрения при 400-кратном увеличении) являются индикаторами наличия мутации BRCA1 у больных РМЖ в возрасте до 40 лет [53]. Точное определение гистологического подтипа опухоли может способствовать формированию целевых групп для генетического тестирования. В медулярных карциномах частота мутаций BRCA1 может достигать 19%. Отметим, что доля медулярного рака в спектре гистологических типов РМЖ составляет всего лишь 1–7%. Кроме того, в BRCA1-ассоциированных РМЖ достоверно чаще выявляются выраженный плеоморфизм ядер, синцитиальный тип роста опухоли, умеренная или выраженная мононуклеарная инфильтрация, отсутствие внутрипротокового компонента. Фактически вышеперечисленные морфологические признаки являются классическими критериями для постановки диагноза

«медуллярная карцинома» [10]. Установлено, что мутации BRCA1 сами по себе не являются предиктором метастатического поражения регионарных лимфоузлов [41]. Разные авторы пришли к противоположным выводам о возможности оценки сосудистой инвазии в предсказании статуса генов BRCA1 [22, 35]. Многочисленные исследования продемонстрировали отсутствие экспрессии рецепторов эстрогена (estrogen receptor, ER) в BRCA1-ассоциированном РМЖ [15, 42]. Кроме того, в них может отсутствовать экспрессия рецепторов прогестерона (PR) и HER2/neu, т.е. опухоли проявляют «трижды негативный фенотип» [2, 11, 29]. Большинство BRCA1-ассоциированных РМЖ экспрессируют базальные цитокератины [30, 38], тем самым попадая в «базальную» молекулярную подгруппу [52].

В крупном многоцентровом исследовании, опубликованном в 2012 г., были систематизированы сведения о гистологических подтипах BRCA1-ассоциированных РМЖ. Медиана возраста на момент постановки диагноза среди BRCA1-носителей составила 40 лет. В 80% наблюдений у BRCA1-носителей был выявлен протоковый/неспецифический (NST – no special-type) гистологический подтип РМЖ. Известно, что это самая часто встречающаяся эпителиальная злокачественная опухоль молочной железы. Дольковые карциномы молочной железы в 4 раза чаще ассоциируются с BRCA2-носительством, в то время как медуллярные карциномы – с BRCA1. Это целесообразно учитывать при планировании ДНК-тестирования. Трижды-негативный фенотип присутствовал в 68% BRCA1-ассоциированных опухолей. Показано, что у носительниц мутаций BRCA1 доля трижды негативных и ER-негативных опухолей молочной железы уменьшается с возрастом. Кроме того, ER-негативный РМЖ обладал более высокой степенью злокачественности (grade) по сравнению с ER-позитивными опухолями. Важно понимать, что в практической деятельности пациентка зачастую направляется на молекулярное тестирование после выявления трижды негативного иммунофенотипа опухоли на амбулаторном этапе. Это позволяет выявить мутации у пациенток с отсутствующим или неуточненным семейным анамнезом. Однако часть больных с положительным рецепторным статусом опухоли не проходит генетическое исследование [36]. Попытки создания иммуногистохимических панелей, обладающих предсказательной значимостью, пока не увенчались успехом. Оригинальные панели для скрининга BRCA1-ассоциированных карцином (MS110, lys27H3, vimentin, Ki-67) с умеренной чувствительностью и специфичностью (83 и 81% соответственно) не получили широкого распространения [21]. Изучение внутриопухолевой гетерогенности, основанное на подсчете количества изолированных ALDH-1-позитивных стволовых клеток, не выявило различий между BRCA1-ассоциированными и спорадическими РМЖ [51]. Частота мутации в гене TP53 в BRCA1-ассоциированных карциномах колеблется, по сведениям разных авторов, от 20

до 100%, что не позволяет использовать данный маркер в целях скрининга [7, 48].

Рак яичника

Поверхностные эпителиальные карциномы составляют около 90% всех злокачественных опухолей яичника, две трети которых – серозные. Несколько реже встречаются иные гистологические подтипы: светлоклеточные, эндометриоидные и муцинозные. Мутация BRCA15382insC составляет до 90% всех мутаций гена BRCA1 у пациенток с раком яичника (РЯ), проживающих в России [45, 55]. В настоящее время известно об особой чувствительности опухолей с подобным молекулярным профилем к терапии ДНК-повреждающими агентами (цисплатин) и ингибиторами PARP [25, 57].

Mavaddat et al. приводят результаты исследования клинично-морфологического статуса 838 BRCA1 носителей мутаций больных РЯ. Значительную долю (66%) BRCA1-ассоциированного РЯ составляют серозные карциномы. В большинстве наблюдений BRCA1-ассоциированные опухоли характеризуются высокой степенью злокачественности (G3). Крайне важно учитывать, что у трети BRCA1-носителей сначала развивается РМЖ, а затем РЯ [36]. Существует устойчивый распространенный стереотип о том, что лишь опухоли с серозной морфологией следует направлять на молекулярное тестирование. Это приводит к тому, что в других поверхностных эпителиальных карциномах яичника оценка статуса BRCA1 не выполняется.

В отличие от спорадических опухолей яичника метастазы BRCA1-ассоциированного РЯ растут «широким фронтом» (pushing pattern – граница между опухолью и окружающими тканями округлая линейная и/или гладкая) либо микропапиллярным типом (скопления опухолевых клеток без сосудистого стержня окруженные зонами сдавления). Установлена ассоциация между неблагоприятным течением заболевания и наличием в опухоли микропапиллярного типа инвазии опухоли. К тому же у большинства больных РЯ с микропапиллярным типом инвазии метастатических опухолевых узлов развивается рецидив заболевания [24, 46].

Soslow et al. предложили оригинальный алгоритм выявления BRCA1-ассоциированных РЯ, который включает оценку морфологической картины, некрозов, митотического индекса (чувствительность 1,0, специфичность 0,57). Авторами установлено, что в BRCA1-ассоциированных серозных карциномах чаще встречается солидный, псевдоэндометриоидный, переходноклеточно-подобный тип роста, высокий митотический индекс, большое количество внутриопухолевых лимфоцитов, комедонекрозы. Большое количество учитываемых факторов и невысокая специфичность не позволяют методике войти в широкую практику [54].

Рак поджелудочной железы

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 [13]. Исследования о вкладе BRCA1 в общую заболеваемость РПЖ немногочисленны. Частота мутаций в случайных выборках больных колеблется в диапазоне 0–1% [14, 27, 32]. Holter et al. оценили частоту встречаемости наследственных мутаций BRCA1 у больных РПЖ, которая составила 1% (3 из 306 больных). Во всех наблюдениях установлен гистологический тип опухоли – дуктальная аденокарцинома [23]. Отдельное изучение наследственных мутаций BRCA1 среди евреев-ашкенази показали, что мутации BRCA1185delAG, BRCA15382insC встречены у больных с дуктальной аденокарциномой, интрадуктальной папиллярной муцинозной опухолью, нейроэндокринной опухолью поджелудочной железы [34].

Рак предстательной железы

По-видимому, лишь небольшая часть случаев рака предстательной железы обусловлена мутациями генов BRCA1. Как правило, у этих больных в семейном анамнезе есть BRCA1-ассоциированный РМЖ. Многочисленные исследования демонстрируют отсутствие принципиальных морфологических и иммуногистохимических особенностей BRCA1-ассоциированных опухолей предстательной железы. Во всех наблюдениях мутации (3% от общего числа пациентов) выявлены у больных раком предстательной железы с гистологическим типом – ацинарная аденокарцинома [16]. Некоторые авторы отмечают связь между низкой дифференцировкой опухоли и BRCA1 статусом. В BRCA1-ассоциированных аденокарциномах сумма по Глисон составляла не менее 8 баллов [56]. Известно, что доброкачественные и предопухолевые изменения (атрофия, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, хронический простатит, базальноклеточная гиперплазия, атипичная аденоматозная гиперплазия, атипичная мелкоацинарная пролиферация), простатическая интраэпителиальная неоплазия, неблагоприятные особенности морфологического строения (перинеуральная и лимфоваскулярная инвазия, экстрапростатическое распространение, нейроэндокринные черты строения, вовлечение семенных пузырьков) существенно не различаются между спорадическими и BRCA1-ассоциированными опухолями [6, 16, 17, 56]. Изучение пролиферативной активности BRCA1-ассоциированных аденокарцином предстательной железы показало повышение уровня Ki-67 (>3,5%), которое наблюдалось в 71% наблюдений [37].

Рак эндометрия

Рак эндометрия (РЭ) в некоторых странах занимает одно из лидирующих мест в структуре злокачественных опухолей женских половых органов [8]. Уровень пятилетней выживаемости больных РЭ существенно варьирует для разных гистологических подтипов РЭ, степени дифференцировки опухоли, стадии заболевания. Например, при заболеваемости эндометриоидным РЭ типа всех стадий пятилетняя выживаемость достигает 83%, тогда как при папиллярном или светлоклеточном – 53 и 62% соответственно [12]. Сведения о риске возникновения РЭ у женщин с наследственной мутацией BRCA1 носят противоречивый характер. Segev et al. в проспективном исследовании показали, что РЭ у женщин с наследственной мутацией BRCA1 встречается чаще, чем в основной популяции. В работе приняли участие 4456 женщин с положительным BRCA1-статусом. Среднее время наблюдения составило 5,7 лет. За указанный период было выявлено 13 женщин с РЭ. Стандартизованный уровень заболеваемости для BRCA1-носителей составил 1,91 (95% CI: 1,06–3,19, $p=0,03$) [49]. В то время как Levine et al. провели ретроспективный анализ 199 больных РЭ, оценили риск возникновения эндометриоидного РЭ у пациентов с мутациями BRCA1 и установили, что он не отличается при сравнении с риском в общей популяции [33]. Важной особенностью клинического течения BRCA1-ассоциированного РЭ является появление вторых метакронных злокачественных опухолей, риск появления которых может достигать 25–30%. Чаще всего вторая опухоль возникает в молочной железе [3, 31]. Некоторые исследователи полагают, что высокий уровень мутаций BRCA1 мутаций у больных с серозным РЭ позволяет расценивать данную опухоль как проявление наследственного синдрома РМЖ и РЯ [5]. Таким образом, оценка BRCA1-статуса у больных серозным РТМ должна быть обязательной, так как частота возникновения мутации может достигать 2% [44].

Первично-множественные опухоли

Известно, что у носителей мутаций BRCA1 чаще развиваются метакронные опухоли по сравнению с общей популяцией. В среднем у 16% больных BRCA1-ассоциированным РМЖ через пять лет после выявления первой опухоли развивается контралатеральная метакронная неоплазия. В большинстве случаев (более 90%) у носителей BRCA1 с первой ER-негативной опухолью вторая опухоль также не экспрессирует рецептор эстрогена. В то время как у 70% пациентов с ER-положительной первой карциномой вторая опухоль молочной железы ER-негативна. [36]. Это имеет критическое значение для выбора системной лекарственной терапии РМЖ. Несколько реже у больных с BRCA1-ассоциированным РМЖ развивается

метахронный РЯ, значительно реже – рак желудка или РПЖ [20, 40]. Описано развитие четырех первично-множественных метахронных опухолей у носителей BRCA1 [47, 59].

Другие локализации

Известны случаи мутаций BRCA1 у больных с плоскоклеточным раком гортани [18], раком желудка [39]. Shen et al. сравнили частоту возникновения опухолей слюнных желез в большой когорте пациентов. Частота

BRCA1-ассоциированных опухолей слюнной железы составила 0,052% (3 из 5754 больных), что существенно выше частоты возникновения опухолей данной локализации в общей популяции 0,003% (3 на 100000) в год ($p < 0,001$) [50].

Таким образом, BRCA1-ассоциированные опухоли имеют определенные морфологические особенности, которые в ряде случаев позволяют рекомендовать пациентам проведение молекулярно-генетического исследования мутаций BRCA1.

Работа поддержана грантом РФФ 14-25-00111.

Литература • References

1. Armes J., Egan A., Southey M., et al. The histologic phenotypes of breast carcinoma occurring before age 40 years in women with and without BRCA1 or BRCA2 germline mutations: a population-based study // *Cancer*. 1998. Vol. 83(11). p. 2335–45.
2. Atchley D., Albarracin C., Lopez A., et al. Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer // *J Clin Oncol*. 2008. Vol. 26. p. 4282–8.
3. Biron-Shental T., Drucker L., Altaras M., et al. High incidence of BRCA1-2 germline mutations, previous breast cancer and familial cancer history in Jewish patients with uterine serous papillary carcinoma // *Eur J Surg Oncol*. 2006. 32(10). p. 1097–100.
4. Breast Cancer Linkage Consortium Pathology of familial breast cancer: differences between breast cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations and sporadic cases // *Lancet*. 1997. Vol. 349. p. 1505–1510.
5. Bruchim I., Amichay K., Kidron D., et al. BRCA1/2 germline mutations in Jewish patients with uterine serous carcinoma // *Int J Gynecol Cancer*. 2010. 20(7). p. 1148–53.
6. Castro E., Goh C., Olmos D., et al. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer // *J Clin Oncol*. 2013. Vol. 31(14). p. 1748–57.
7. Crook T., Crossland S., Crompton M., et al. p53 mutations in BRCA1-associated familial breast cancer // *Lancet*. 1997. Vol. 350(9078). p. 638–9.
8. Coleman, M.P., Forman D., Bryant H. et al. Cancer survival in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden and the UK, 1995–2007 (the International Cancer Benchmarking 154 Partnership): an analysis of population-based cancer registry data // *Lancet*. 2011. 377(9760). P. 127–138.
9. Eisinger F., Stoppa-Lyonnet 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.
10. Eisinger F., Jacquemier J., Charpin C., et al. Mutations at BRCA1: the medullary breast carcinoma revisited // *Cancer Res*. 1998. Vol. 58(8). p. 1588–92.
11. Evans D., Laloo F., Howell S., et al. Low prevalence of HER2 positivity amongst BRCA1 and BRCA2 mutation carriers and in primary BRCA screens // *Breast Cancer Res Treat*. 2016. Vol. 155(3). p. 597–601.
12. Evans T., Sany O., Pearmain P. et al. Differential trends in the rising incidence of endometrial cancer by type: data from a UK population-based registry from 1994 to 2006 // *British Journal of Cancer*. 2011. Vol. 104. № 9. P. 1505–1510.
13. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M., et al. et al. GLOBOCAN 2012 v. 1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet].
14. Ferrone C., Levine D., Tang L. et al. BRCA germline mutations in Jewish patients with pancreatic adenocarcinoma // *J. Clin. Oncol*. 2009. Vol. 27 p. 433–438.
15. Foulkes W., Metcalfe K., Sun P., et al. 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. 2029–34.
16. Gallagher D., Gaudet M., Pal P., et al. Germline BRCA mutations denote a clinicopathologic subset of prostate cancer // *Clin Cancer Res*. 2010. Vol. 16(7). p. 2115–21.
17. Giusti R., Rutter J., Duray P., et al. A twofold increase in BRCA mutation related prostate cancer among Ashkenazi Israelis is not associated with distinctive histopathology // *J Med Genet*. 2003. Vol. 40(10). p. 787–92.
18. Jaworowska E., Tarnowska C., Lubinski J., et al. Clinical characteristics of laryngeal cancer in BRCA-1 mutation carriers. *Anticancer Res*. 2009. Vol. 29(7). p. 2703–5.

19. Johansson O., Idvall I., Anderson C., et al. Tumour biological features of BRCA1-induced breast and ovarian cancer // *Eur J Cancer*. 1997. Vol. 33(3). p. 362–71.
20. Haffty B., Choi D., Goyal S., et al. Breast cancer in young women (YBC): prevalence of BRCA1/2 mutations and risk of secondary malignancies across diverse racial groups // *Ann Oncol*. 2009. Vol. 20(10). p. 1653–9.
21. Hassanein M., Huiart L., Bourdon V., et al. Prediction of BRCA1 germ-line mutation status in patients with breast cancer using histoprognosis grade, MS110, Lys27H3, vimentin, and Ki67 // *Pathobiology*. 2013. Vol. 80(5). p. 219–27.
22. Heerma van Voss M., van der Groep P., Bart J., et al. Lympho-vascular invasion in BRCA related breast cancer compared to sporadic controls // *BMC Cancer*. 2010. Vol. 16. p. 145.
23. Holter S., Borgida A., Dodd A., et al. Germline BRCA Mutations in a Large Clinic-Based Cohort of Patients With Pancreatic Adenocarcinoma // *J Clin Oncol*. 2015. Vol. 33(28). p. 3124–9.
24. Hussein Y., Ducie J., Arnold A., et al. Invasion Patterns of Metastatic Extrauterine High-grade Serous Carcinoma With BRCA Germline Mutation and Correlation With Clinical Outcomes // *Am J Surg Pathol*. 2016. Vol. 40(3). p. 404–9.
25. Konstantinopoulos P., Spentzos D., Karlan B., et al. Gene expression profile of BRCAness that correlates with responsiveness to chemotherapy and with outcome in patients with epithelial ovarian cancer // *J Clin Oncol*. 2010. Vol. 28(22). p. 3555–61.
26. Kuligina E., Reiner A., Imyaninov E., Begg C. Evaluating cancer epidemiologic risk factors using multiple primary malignancies // *Epidemiology*. 2010. Vol. 21(3). p. 366–372.
27. 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.
28. 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(15). p. 1138–45.
29. Lakhani S., Van De Vijver M., Jacquemier J., et 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. p. 2310–8.
30. Lakhani S., Reis-Filho J., Fulford L., et al. Prediction of BRCA1 status in patients with breast cancer using estrogen receptor and basal phenotype // *Clin Cancer Res*. 2005. Vol. 11. p. 5175–80.
31. Lavie O., Ben-Arie A., Segev Y., et al. BRCA germline mutations in women with uterine serous carcinoma—still a debate // *Int J Gynecol Cancer*. 2010. Vol. 20(9). p. 1531–4.
32. Lawniczak M., Gawin A., Biafek 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. Levine D., Lin O., Barakat R., et al. Risk of endometrial carcinoma associated with BRCA mutation // *Gynecol Oncol*. 2001. Vol. 80(3). p. 395–8.
34. Lucas A., Shakya R., Lipsyc M., 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.
35. Mangia A., Tommasi S., Bruno M., et al. Histological features of extratumoral breast lesions as a predictive factor of familial breast cancer // *Oncol Rep*. 2010. Vol. 23(6). p. 1641–5.
36. Mavaddat N., Barrowdale D., Andrulis I., et al. Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA) // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012. Vol. 21(1). p. 134–47.
37. Mitra A., Jameson C., Barbachano Y. et al. Elevated expression of Ki-67 identifies aggressive prostate cancers but does not distinguish BRCA1 or BRCA2 mutation carriers // *Oncol Rep*. 2010. Vol. 23(2). p. 299–305.
38. Mohanty S., Lai J., Gordon O., et al. BRCA-mutated Invasive Breast Carcinomas: Immunohistochemical Analysis of Insulin-like Growth Factor II mRNA-binding Protein (IMP3), Cytokeratin 8/18, and Cytokeratin 14 // *Breast J*. 2015. Vol. 21(6). p. 596–603.
39. Moiseyenko V., Volkov N., Suspistin E., et al. Evidence for predictive role of BRCA1 and bTUBIII in gastric cancer // *Med Oncol*. 2013. Vol. 30(2). p. 545.
40. Noh J., Choi D., Baek H., et al. Associations between BRCA Mutations in High-Risk Breast Cancer Patients and Familial Cancers Other than Breast or Ovary // *J Breast Cancer*. 2012. Vol. 15(3). p. 283–7.
41. Noori S., Gangi A., Nelson M., et al. Comparison of nodal metastasis between BRCA mutation carriers and non-BRCA mutation carriers with breast cancer // *Ann Surg Oncol*. 2014. Vol. 21(10). p. 3324–9.
42. Palacios J., Honrado E., Osorio A., et al. Phenotypic characterization of BRCA1 and BRCA2 tumors based in a tissue microarray study with 37 immunohistochemical markers // *Breast Cancer Res Treat*. 2005. Vol. 90:5. p. 14.

43. Pierce L., Phillips K., Griffith K., et al. Local therapy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with operable breast cancer: comparison of breast conservation and mastectomy // *Breast Cancer Res Treat.* 2010. Vol. 121(2). p. 389–98.
44. Pennington KP, Walsh T, Lee M, et al. BRCA1, TP53, and CHEK2 germline mutations in uterine serous carcinoma // *Cancer.* 2013. Vol. 119(2). p. 332–8.
45. Plakhins G., Irmejs A., Gardovskis A., et al. Genotype-phenotype correlations among BRCA1 4153delA and 5382insC mutation carriers from Latvia // *BMC Med Genet.* 2011. Vol. 12. p. 147.
46. Reyes M., Arnold A., Kauff N., et al. Invasion patterns of metastatic high-grade serous carcinoma of ovary or fallopian tube associated with BRCA deficiency // *Mod Pathol.* 2014. Vol. 27(10). p. 1405–11.
47. Ricci S., Shafer A., Nerenstone S., et al. A surveillance conundrum: a case of 4 distinct primary malignancies in a BRCA-1 mutation carrier // *Int J Gynecol Pathol.* 2012. Vol. 31(2). p. 145–8.
48. Schlichtholz B., Bouchind'homme B., Pages S., et al. p53 mutations in BRCA1-associated familial breast cancer // *Lancet.* 1998. Vol. 352(9128). p. 622.
49. Segev Y., Iqbal J., Lubinski J., et al. The incidence of endometrial cancer in women with BRCA1 and BRCA2 mutations: an international prospective cohort study // *Gynecol Oncol.* 2013. Vol. 130(1). p. 127–31.
50. Shen T., Teknos T., Toland A., et al. Salivary gland cancer in BRCA-positive families: a retrospective review // *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014. Vol. 140(12). p. 1213–7.
51. Singer C., Zabkova P., Rappaport C., et al. Presence of intratumoral stem cells in breast cancer patients with or without BRCA germline mutations // *Curr Cancer Drug Targets.* 2012. Vol. 12(1). p. 44–50.
52. Sorlie T., Tibshirani R., Parker J., et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets // *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003. Vol. 100. p. 8418–23.
53. Southey M.C., Ramus S., Dowty J., et al. Morphological predictors of BRCA1 germline mutations in young women with breast cancer // *Br J Cancer.* 2011. Vol. 104(6). p. 903–9.
54. Soslow R., Han G., Park K., et al. Morphologic patterns associated with BRCA1 and BRCA2 genotype in ovarian carcinoma // *Mod Pathol.* 2012. Vol. 25(4). p. 625–36.
55. Suspitsin E., Sherina N., Ponomariova D., et al. High frequency of BRCA1, but not CHEK2 or NBS1 (NBN), founder mutations in Russian ovarian cancer patients // *Hered Cancer Clin Pract.* 2009. Vol. 7(1). p. 5.
56. Thompson K., Hernandez J., Canby-Hagino E., et al. Prognostic features in men who died of prostate cancer // *J Urol.* 2005. Vol. 174. p. 553–6.
57. Tucker H., Charles Z., Robertson J., Adam J. NICE guidance on olaparib for maintenance treatment of patients with relapsed, platinum-sensitive, BRCA mutation-positive ovarian cancer // *Lancet Oncol.* 2016. Vol. 17(3). p. 277–8.
58. Vargas A., Da Silva L., Lakhani S. The contribution of breast cancer pathology to statistical models to predict mutation risk in BRCA carriers // *Fam Cancer.* 2010. Vol. 9(4). p. 545–53.
59. Waisbren J., Uthe R., Siziopikou K., Kaklamani V. BRCA 1/2 gene mutation and gastrointestinal stromal tumours: a potential association // *BMJ Case Rep.* 2015. pii: bcr2014208830.