

# Клиническое течение рака яичника у больной-носительницы редкой мутации в гене *BRCA2* с.5286T>G (p.Y1762X)

И.В. Берлев<sup>1</sup>, А.Ф. Урманчиева<sup>1,2</sup>, Е.Н. Имянитов<sup>1</sup>, Т.В. Городнова<sup>1</sup>, С.В. Кондратьев<sup>1</sup>, К.Д. Гусейнов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург



**Цель статьи:** представить описание клинического случая редкой мутации в гене *BRCA2* с.5286T>G (p.Y1762X) у больной раком яичника IIIc стадии.

**Основные положения.** Нами наблюдалась больная с рецидивирующим раком яичника. С учетом благоприятного течения заболевания (отсутствие признаков канцероматоза и эскалации уровня опухолевого маркера, длительные безрецидивные промежутки, ответ на платиновую терапию) были сформированы показания к высокопроизводительному секвенированию (Next Generation Sequencing) кодирующей последовательности генов *BRCA1* и *BRCA2*. В результате секвенирования выявлена мутация в гене *BRCA2* с.5286T>G (p.Y1762X). В настоящее время признаков прогрессирования опухолевого процесса, по данным инструментального обследования, нет.

**Заключение.** Необходимо расширение показаний к молекулярно-генетическому тестированию у онкологических больных с целью установления наследственного характера заболевания, что может заметно изменить тактику лечения. Желательно также проводить тестирование здоровых родственников пациентки; в случае подтверждения мутации организуется комплекс мероприятий, направленных на предупреждение и раннюю диагностику онкологического заболевания.

**Ключевые слова:** рак яичников, мутации, ген *BRCA2*.

**Для цитирования:** Берлев И.В., Урманчиева А.Ф., Имянитов Е.Н., Городнова Т.В., Кондратьев С.В., Гусейнов К.Д. Клиническое течение рака яичника у больной-носительницы редкой мутации в гене *BRCA2* с.5286T>G (p.Y1762X) // Доктор.Ру. 2018. № 10 (154). С. 43–46. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-154-10-43-46

## The Clinical Course of Ovarian Cancer in a Patient with the Rare c.5286T>G (p.Y1762X) Mutation in the *BRCA2* Gene

I.V. Berlev<sup>1</sup>, A.F. Urmancheeva<sup>1,2</sup>, E.N. Imyanitov<sup>1</sup>, T.V. Gorodnova<sup>1</sup>, S.V. Kondratiev<sup>1</sup>, K.D. Guseinov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> N.N. Petrov National Medical Research Center for Oncology, Russian Ministry of Health, St. Petersburg

<sup>2</sup> I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University, Russian Ministry of Health, St. Petersburg

**Objective of the Paper:** To describe a clinical case of the rare c.5286T>G (p.Y1762X) mutation in the *BRCA2* gene in a patient with stage IIIc ovarian cancer.

**Key Points:** We have followed up a female patient with recurrent ovarian cancer. Since her disease had a favorable course (no signs of carcinomatosis or elevated tumor marker levels, long recurrence-free periods, and a positive response to platinum-based therapy), this patient qualified as a candidate for next generation sequencing (NGS) of the coding regions of the *BRCA1* and *BRCA2* genes. NGS revealed the c.5286T>G (p.Y1762X) mutation in the *BRCA2* gene. At present the patient has no signs of tumor progression, as assessed by instrumental investigation.

**Conclusion:** The indications for molecular genetic testing in cancer patients should be expanded, to identify hereditary cases and significantly change treatment strategies. Healthy relatives of such patients should also undergo testing. If this mutation is found in the patient's relatives, a cancer prevention and early diagnosis plan can be developed for them.

**Keywords:** ovarian cancer, mutations, *BRCA2* gene.

**For reference:** Berlev I.V., Urmancheeva A.F., Imyanitov E.N., Gorodnova T.V., Kondratiev S.V., Guseinov K.D. The Clinical Course of Ovarian Cancer in a Patient with the Rare c.5286T>G (p.Y1762X) Mutation in the *BRCA2* Gene. Doctor.Ru. 2018; 10(154): 47–50. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-154-10-43-46

В настоящее время принято выделять спорадический и наследственный рак яичника (РЯ). Наследственные опухолевые синдромы — это группа заболеваний,

проявление которых заключается в передаче из поколения в поколение практически фатальной предрасположенности к заболеванию — мутации [1].

Берлев Игорь Викторович — д. м. н., профессор, руководитель научного отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. E-mail: iberlev@gmail.com  
Городнова Татьяна Васильевна — к. м. н., научный сотрудник научного отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. E-mail: t.gorodnova@mail.ru  
Гусейнов Константин Джамильевич — к. м. н., старший научный сотрудник научного отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. E-mail: 9446312@gmail.com  
(Окончание на с. 44.)

Семейный наследственный РЯ — результат мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2*. Каждая седьмая больная РЯ в России имеет наследственную повторяющуюся мутацию в генах *BRCA1/2*, при этом инсерция нуклеотида С в позиции 5382 гена *BRCA1* (5382insC) составляет до 90% всех мутаций гена *BRCA1* [2].

Мутационный статус генов *BRCA1* и *BRCA2* у больных с семейным РЯ неоднократно подвергался анализу посредством секвенирования всех кодирующих участков. Исследования, проведенные в Москве, Санкт-Петербурге и Томске, показали, что мутации, не относящиеся к категории повторяющихся, встречаются в России значительно реже, чем странах Европы и в Северной Америке [3–8]. Тем не менее стремительное упрощение и удешевление технологий ДНК-анализа позволяет предположить, что в недалеком будущем полное секвенирование генов *BRCA1* и *BRCA2* станет настолько доступным, что будет применяться даже в случаях относительно низкой вероятности обнаружения генного дефекта [8].

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ БОЛЬНОЙ Т. М., 67 ЛЕТ

**Из анамнеза.** В 2011 г. при профилактическом осмотре по месту жительства у пациентки заподозрено наличие опухоли яичников. При эхографическом обследовании в малом тазу визуализировались солидные образования, исходящие из яичников, размерами 45 × 37 мм справа и 54 × 43 мм слева. Уровень СА-125 — 174 Ед/мл. Рост больной — 172 см, вес — 88 кг. Менструации с 14 лет, менопауза с 48 лет. Беременностей — 5, родов — 2, аборт — 3. Гинекологическими заболеваниями не страдала.

**Сопутствующие заболевания.** Гипертоническая болезнь II степени. Хронический смешанный (поверхностный атрофический) гастрит, вне обострения. Мочекаменная болезнь, конкремент левой почки. Кисты правой почки. Желчнокаменная болезнь, состояние после холецистэктомии (1996). Варикозная болезнь вен нижних конечностей, флебэктомия справа (1992). Наследственный онкологический анамнез отрицательный.

Больная госпитализирована в гинекологическое отделение городского онкологического диспансера, где ей выполнены лапаротомия, гистерэктомия, аднексэктомия, оментэктомия, удаление узла на брюшине в области передней брюшной стенки. Гистологическое заключение — серозная цистаденокарцинома одного из яичников, большой салъник без метастазов, эндометрий индифферентного типа, узел с брюшины с клетками серозной аденокарциномы. Выставлен диагноз: РЯ IIIС (pT3cNxM0).

Послеоперационный период протекал без осложнений. Назначены 6 циклов химиотерапии по схеме РС: паклитаксел в дозе 175 мг/м<sup>2</sup>/сут внутривенно, карбоплатин в дозе АУС 6 внутривенно; интервал — 21 день (последний цикл проведен 16.11.2011 г.). К моменту завершения адъювантной химиотерапии уровень СА-125 снизился до 8,2 Ед/мл.

Далее пациентка наблюдалась по месту жительства. С июля 2013 г. зафиксирован рост концентрации онко-

маркера СА-125 с 35,8 Ед/мл 16.07.2013 г. до 127 Ед/мл 17.09.2013 г. В октябре 2013 г. больная обратилась в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России для дообследования и определения тактики лечения.

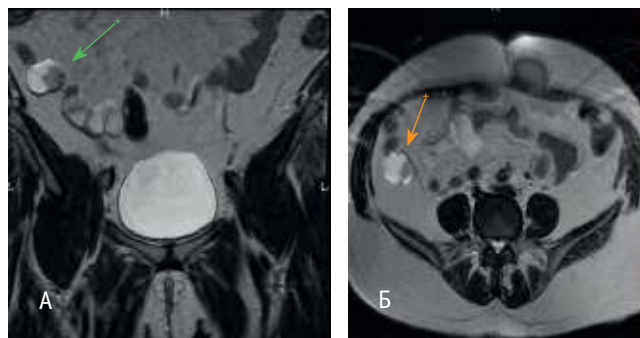
Объективно: слизистая культи влагалища не изменена. В правой паховой области пальпировалось эластичное образование размерами до 2 см, безболезненное при пальпации, не связанное с кожей. При ректовагинальном осмотре узловые образования и инфильтраты в малом тазу не определялись. Уровень маркера СА-125 составил 134 Ед/мл.

КТ органов грудной и брюшной полости объемные патологические образования не выявило. При МРТ (01.10.2013 г.) органов малого таза в правой подвздошной области на уровне гребня правой подвздошной кости выявлен узел солидной структуры с четкими неровными контурами размерами 28 × 37 × 30 мм (рис. 1). Накопление контрастного вещества неоднородное. В правой паховой области визуализировались узлы размерами от 7 × 7 мм до 14 × 16 мм, активно накапливавшие контрастный препарат.

При молекулярно-генетическом тестировании повторяющиеся мутации в генах *BRCA1* (5382insC, 4153del, 185delAG) и *BRCA2* (6174 delT) у пациентки не найдены. Тест выполнен при помощи аллель-специфической ПЦР. Поставлен диагноз: РЯ IIIС (pT3cNxM0). Состояние после хирургического лечения и химиотерапии (6 циклов по схеме РС в 2011 г.). Рецидив в малом тазу. Метастаз в правые паховые лимфатические узлы.

Рис. 1. Магнитно-резонансная томограмма органов малого таза пациентки Т. М. от 01.10.2013 г.

А — Cor T2-взвешенное изображение TSE в корональной плоскости (TR — 4860, TE — 104, FOV — 30 × 30 см, MTX — 384 × 224, ST — 4 мм), стрелкой обозначен рецидивный узел; Б — Ax T2- взвешенное изображение TSE в аксиальной плоскости (TR — 3740, TE — 104, FOV — 34 × 34 см, MTX — 320 × 224, ST — 4 мм), стрелкой обозначен рецидивный узел. *Здесь и далее в статье фото авторов*



Имянитов Евгений Наумович — член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, руководитель отдела биологии опухолевого роста ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. E-mail: evgeny@imyanitov.spbstu.ru

Кондратьев Сергей Валерьевич — к. м. н., сотрудник отделения краткосрочной химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. E-mail: ser-kondratev@yandex.ru

Урманчеева Адилия Феттеховна — д. м. н., профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России; ведущий научный сотрудник научного отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. E-mail: adaurm@mail.ru (Окончание. Начало см. на с. 43.)

В декабре 2013 г. больная госпитализирована в онкогинекологическое отделение ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России для хирургического лечения.

При ревизии во время лапаротомии (06.10.2013 г.) обнаружена картина мелкоузловатого канцероматоза в малом тазу; в правой подвздошной области, на брюшине (в области культи правой воронкотазовой связки) — солидный узел размерами около 40 мм с явлениями распада. Произведена циторедуктивная операция: удаление рецидивного узла, перитонэктомия, правосторонняя паховая лимфаденэктомия. С учетом оптимального объема циторедукции выполнена интраперитонеальная гипертермическая химиоперфузия цисплатином в дозе 100 мг/м<sup>2</sup>, уровень гипертермии — 41–43°C, объемная скорость — 1200 мл/мин, время — 60 мин. Интраоперационных осложнений не было. В послеоперационном периоде зафиксированы тошнота I степени, лейкопения I степени.

Гистологическое заключение: в 8 фрагментах брюшины, в 2 паховых лимфатических узлах метастазы серозной аденокарциномы яичников. Системная химиотерапия не проводилась.

В последующем пациентка наблюдалась по месту жительства. Признаки прогрессирования опухолевого процесса по результатам инструментального обследования (КТ, МРТ) не определялись. Анализ динамики уровня опухолевого маркера СА-125 эскалацию выше референтных значений не фиксировал (рис. 2).

В сентябре 2016 г. больная обратилась для определения дальнейшей тактики лечения в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. МРТ малого таза (19.09.2016 г.) показала в левой подвздошной области рецидивный узел размерами 24 × 26 × 35 мм, тесно прилежавший к брюшине, с признаками инвазии стенок прилежащего отдела сигмовидной кишки. На постконтрастных изображениях отмечалось активное гетерогенное накопление парамагнетика данным узлом. На фоне послеоперационных и рубцовых изменений культи влагалища без особенностей (рис. 3).

Признаков канцероматоза и отдаленного метастазирования в брюшной полости и грудной клетке по данным КТ не было. При проведении диагностической колоноскопии на расстоянии 25–26 см от ануса определялось сдавление кишки извне плотным образованием, суживавшим просвет до 13–15 мм.

Больная госпитализирована для хирургического лечения. При ревизии органов брюшной полости и малого таза при лапаротомии 05.10.2016 г.: в брюшной полости, малом тазу канцероматоза нет. В брыжейке сигмовидной кишки найден солидный узел размером около 40 мм, инвазивный

Рис. 2. Динамика уровня СА-125 за период наблюдения (2011–2017 гг.)

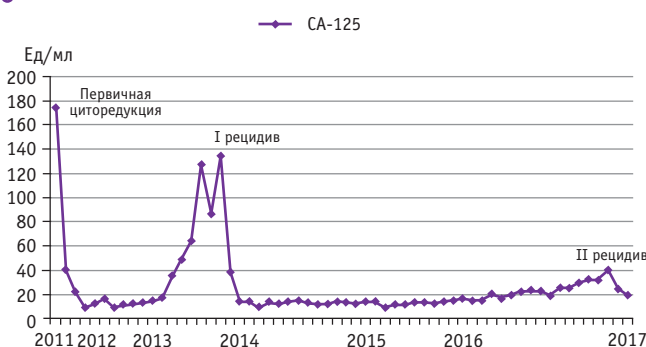
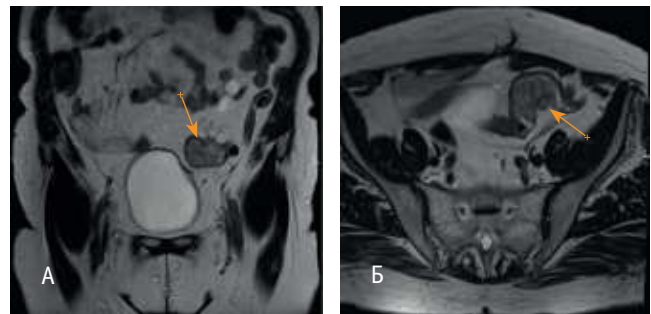


Рис. 3. Магнитно-резонансная томограмма органов малого таза пациентки Т. М. от 19.09.2016 г.

А — Cor T2-взвешенное изображение TSE в коронарной плоскости (TR — 4860, TE — 104, FOV — 30 × 30 см, MTX — 384 × 224, ST — 4 мм), стрелкой обозначен рецидивный узел; Б — Ax T2-взвешенное изображение TSE в аксиальной плоскости (TR — 3740, TE — 104, FOV — 34 × 34 см, MTX — 320 × 224, ST — 4 мм), стрелкой обозначен рецидивный узел



ший стенку кишки. Произведена внутрибрюшная резекция сигмовидной кишки. По данным гистологического заключения и иммуногистохимического типирования № 349816: High grade серозная карцинома яичников (WT1, ER, CK7, p53, PAX8 — позитивные; CK20, Pr — негативные). Рецидив в малом тазу с инвазией в стенку сигмовидной кишки, регионарные лимфатические узлы без метастазов. Края резекции сигмовидной кишки негативные.

С учетом благоприятного течения заболевания (отсутствие признаков канцероматоза и эскалации уровня опухолевого маркера, длительные безрецидивные промежутки, ответ на платиновую терапию) сформированы показания к расширенному молекулярному тесту — высокопроизводительному секвенированию (Next Generation Sequencing) кодирующей последовательности генов *BRCA1* и *BRCA2*. В результате секвенирования выявлена мутация в гене *BRCA2* с.5286T>G (p.Y1762X).

В последующем пациентка получила 6 циклов химиотерапии по схеме PC (паклитаксел в дозе 175 мг/м<sup>2</sup> внутривенно, карбоплатин в дозе AUC 6 внутривенно с интервалом 21 день). В настоящее время признаки прогрессирования опухолевого процесса, по данным инструментального обследования, не выявлены.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Многочисленные работы указывают на яркие клинические особенности наследственного РЯ [9–16]. В исследованиях J. Boyd и соавт. [10], I. Cass и соавт. [11], D.S. Tap и соавт. [12] убедительно продемонстрирована лучшая выживаемость пациенток с BRCA-ассоциированным РЯ в сравнении с женщинами со спорадическим. Опухолевые клетки с нарушенной функцией генов *BRCA1/2* не способны восстанавливать разрывы двойной цепи ДНК и демонстрируют повышенную чувствительностью к различным ДНК-повреждающим агентам. Ранее в клинике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» в нескольких исследованиях доказана высокая эффективность ДНК-повреждающего препарата цисплатина у больных РЯ — носительниц мутаций в генах *BRCA1/2* [17, 18].

В статье представлено описание лечения больной РЯ с редкой мутацией в гене *BRCA2* с.5286T>G (р.Y1762X) с анализом отдаленных результатов. Обращает на себя внимание, что у пациентки отсутствовали клинические признаки наследственного РЯ: заболевание манифестировало в 67 лет, случаев рака молочной железы или РЯ у родственников не было. При молекулярно-генетическом тестировании повторяющиеся мутации в генах *BRCA1* (5382insC, 4153del, 185delAG) и *BRCA2* (6174 delT) у пациентки не обнаружены.

При анализе отдаленных результатов лечения обращал на себя внимание продолжительный бесплатиновый период: первый составил 48 месяцев, второй — 88,8 месяца. Это и послужило показанием к расширенному молекулярно-генетическому тесту. Мутация с.5286T>G (р.Y1762X) была описана А.Ж. Willems и соавт. (2008) у больного раком предстательной железы [19]. Однако в настоящее время не доста-

точно данных о клинической значимости мутации с.5286T>G (р.Y1762X) в гене *BRCA2* у больных РЯ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашей работе сформулированы два важных прикладных аспекта. Во-первых, необходимо расширение показаний к молекулярно-генетическому тестированию у онкологических больных с целью установления наследственного характера заболевания, что может заметно изменить тактику лечения. Второй аспект — тестирование здоровых родственников пациентки; в случае подтверждения мутации организуется комплекс мероприятий, направленных на предупреждение и раннюю диагностику онкологического заболевания.

Работа поддержана грантом РФФ 14-25-00111.

## ЛИТЕРАТУРА

- Имянитов Е.Н. Скрининг для лиц с наследственной предрасположенностью к раку. *Практ. онкология*. 2014; 11(2): 102–9. [Имянитов Е.Н. Skrininig dlya lits s nasledstvennoi predraspolozhennost'yu k raku. *Prakt. onkologiya*. 2014; 11(2): 102–9. (in Russian)]
- Suspitsin E.N., Sherina N.Y., Ponomarova D.N., Sokolenko A.P., Iyevleva A.G., Gorodnova T.V. et al. High frequency of *BRCA1*, but not *CHEK2* or *NBS1* (*NBN*), founder mutations in Russian ovarian cancer patients. *Hered. Cancer Clin. Pract.* 2009; 7(1): 5. DOI: 10.1186/1897-4287-7-5
- Gayther S.A., Harrington P., Russell P., Kharkevich G., Garkavtseva R.F., Ponder B.A. Frequently occurring germ-line mutations of the *BRCA1* gene in ovarian cancer families from Russia. *Am. J. Hum. Genet.* 1997; 60(5): 1239–42.
- Grudinina N.A., Golubkov V.I., Tikhomirova O.S., Brezhneva T.V., Hanson K.P., Vasilyev V.B. et al. Prevalence of widespread *BRCA1* gene mutations in patients with familial breast cancer from St. Petersburg. *Russ. J. Genet.* 2005; 41(3): 318–22.
- Iyevleva A.G., Suspitsin E.N., Kroeze K., Gorodnova T.V., Sokolenko A.P., Buslov K.G. et al. Non-founder *BRCA1* mutations in Russian breast cancer patients. *Cancer Lett.* 2010; 298(2): 258–63. DOI: 10.1016/j.canlet.2010.07.013
- Smirnova T.Y., Pospekhova N.I., Lyubchenko L.N., Tjulandin S.A., Garkavtseva R.F., Ginter E.K. et al. High incidence of mutations in *BRCA1* and *BRCA2* genes in ovarian cancer. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2007; 144(1): 83–5.
- Tereschenko I.V., Basham V.M., Ponder B.A., Pharoah P.D. *BRCA1* and *BRCA2* mutations in Russian familial breast cancer. *Hum. Mutat.* 2002; 19(2): 184–7.
- Имянитов Е.Н. Наследственный рак молочной железы. *Практ. онкология*. 2010; 11(4): 258–66. [Имянитов Е.Н. Nasledstvennyi rak molochnoi zhelezy. *Prakt. onkologiya*. 2010; 11(4): 258–66. (in Russian)]
- Pal T., Permuth-Wey J., Kapoor R., Cantor A., Sutphen R. Improved survival in *BRCA2* carriers with ovarian cancer. *Fam. Cancer*. 2007; 6(12): 113–19. DOI: 10.1007/s10689-006-9112-x
- Boyd J., Sonoda Y., Federici M.G., Bogomolny F., Rhei E., Maresco D.L. et al. Clinicopathologic features of *BRCA*-linked and sporadic ovarian cancer. *JAMA*. 2000; 283(17): 2260–5.
- Cass I., Baldwin R.L., Varkey T., Moslehi R., Narod S.A., Karlan B.Y. Improved survival in women with *BRCA*-associated ovarian carcinoma. *Cancer*. 2003; 97(9): 2187–95. DOI: 10.1002/cncr.11310
- Tan D.S., Rothermundt C., Thomas K., Bancroft E., Eeles R., Shanley S. et al. “*BRCAness*” syndrome in ovarian cancer: a case — control study describing the clinical features and outcome of patients with epithelial ovarian cancer associated with *BRCA1* and *BRCA2* mutations. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26(34): 5530–6. DOI: 10.1200/JCO.2008.16.1703
- Chetrit A., Hirsh-Yechezkel G., Ben-David Y., Lubin F., Friedman E., Sadetzki S. Effect of *BRCA1/2* mutations on long-term survival of patients with invasive ovarian cancer: the national Israeli study of ovarian cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26(1): 20–5. DOI: 10.1200/JCO.2007.11.6905
- Yang D., Khan S., Sun Y., Hess K., Shmulevich I., Sood A.K. et al. Association of *BRCA1* and *BRCA2* mutations with survival, chemotherapy sensitivity, and gene mutator phenotype in patients with ovarian cancer. *JAMA*. 2011; 306(14): 1557–65. DOI: 10.1001/jama.2011.1456
- Hyman D.M., Zhou Q., Iasonos A., Grisham R.N., Arnold A.G., Phillips M.F. et al. Improved survival for *BRCA2*-associated serous ovarian cancer compared with both *BRCA*-negative and *BRCA1*-associated serous ovarian cancer. *Cancer*. 2012; 118(15): 3703–9. DOI: 10.1002/cncr.26655
- Bolton K.L., Chenevix-Trench G., Goh C., Sadetzki S., Ramus S.J., Karlan B.Y. et al. Association between *BRCA1* and *BRCA2* mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. *JAMA*. 2012; 307(4): 382–90. DOI: 10.1001/jama.2012.20
- Gorodnova T.V., Sokolenko A.P., Ivantsov A.O., Iyevleva A.G., Suspitsin E.N., Aleksakhina S.N. et al. High response rates to neoadjuvant platinum-based therapy in ovarian cancer patients carrying germ-line *BRCA* mutation. *Cancer Lett.* 2015; 369(2): 363–7. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.08.028
- Moiseyenko V.M., Chubenko V.A., Moiseyenko F.V., Zhabina A.S., Gorodnova T.V., Komarov Y.I. et al. Evidence for clinical efficacy of mitomycin C in heavily pretreated ovarian cancer patients carrying germ-line *BRCA1* mutation. *Med. Oncol.* 2014; 31(10): 199–201. DOI: 10.1007/s12032-014-0199-x
- Willems A.J., Dawson S.J., Samarantunga H., De Luca A., Antill Y.C., Hopper J.L. et al. Loss of heterozygosity at the *BRCA2* locus detected by multiplex ligation-dependent probe amplification is common in prostate cancers from men with a germline *BRCA2* mutation. *Clin. Cancer Res.* 2008; 14(10): 2953–61. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-5237