

Г.И. Вергейчик

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ РАК ЯИЧНИКОВ С ПОЗИЦИИ ОНКОГЕНЕТИКИ.

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики и
лучевой терапии

Учреждение Образования «Гомельский государственный медицинский университет»

Рак яичников характеризуется отсутствием ранних симптомов, диагностируется в 70-80% случаев на III-IV стадии заболевания и отличается плохой выживаемостью. Как результат - он является одной из основных причин смертельных исходов в онкогинекологии.

Предположение о существовании семейной предрасположенности к раку яичников появилось довольно давно. На сегодняшний день роль генетического фактора в этиологии рака яичников не вызывает сомнения [40].

В настоящее время достоверно установлено, что причиной злокачественной трансформации клеток является накопление разнообразных мутаций, локализованных, в частности, в онкогенах и генах супрессорах.

Онкогены кодируют белки, играющие важную роль в процессах позитивной регуляции клеточного деления и дифференцировки; если экспрессия их избыточна или протекает в изменённом виде, то это индуцирует неконтролируемую пролиферацию клеток. **Гены-супрессоры** ответственны за синтез белков, осуществляющих негативный контроль клеточного деления или индукцию апоптоза. В противоположность онкогенам, функционально значимые мутации в супрессорных генах носят инактивирующий характер [4].

Установлено, что при раке яичников, как и в случае других опухолей, накапливаются генетические повреждения, которые лежат в основе трансформации доброкачественных или пограничных опухолей в злокачественные новообразования [32]. Существует значительное число онкогенов и генов-супрессоров, которые вовлечены в патогенез и прогрессию опухолей яичников. Эти гены могут быть разделены на несколько категорий в зависимости от того, участвуют ли они в образовании спонтанных либо же генетически обусловленных опухолей, а также в зависимости от выполняемых в клетке функций.

Сведения о взаимосвязи между особенностями метаболизма эстрогенов и риском возникновения гормонозависимых опухолей, в частности рака молочной железы, яичников и эндометрия, можно на сегодняшний день считать твёрдо установленными. Предполагается, что подобный эффект эстрогенов связан с их стимулирующим действием

на процессы клеточной пролиферации в упомянутых органах. Эстрогены образуются путём конверсии андрогенов в результате сложной цепи биохимических преобразований. Поэтому некоторые полиморфные варианты генов, продукты которых участвуют в синтезе андрогенов и эстрогенов, могут несколько увеличивать риск новообразований репродуктивной сферы. К этим генам относятся гены группы цитохрома р450 (СYP1A1, СYP17, СYP19). Например, ген СYP19 кодирует фермент ароматазу, занимающую ключевую позицию на пути превращения андрогенов в эстрогены, то есть катализирует реакцию, лимитирующую скорость процесса в целом [34].

Хотя наследственный рак яичников встречается редко, его молекулярная генетика изучена значительно лучше по сравнению со спонтанными опухолями. Эпидемиологические исследования и анализ семейной истории РЯ позволили выяснить, что около 10% больных раком яичников наследуют от родителей ген/гены предрасположенности к этим новообразованиям и способны передать этот ген/гены своим потомкам - это представители так называемых «раковых семей». Первоначально, термин «семейный рак» обозначал накопление больных злокачественными опухолями в пределах одной семьи, что связывали как с воздействием факторов окружающей среды и проживанием в одинаковых условиях, так и с присутствием генеративных мутаций, которые повышают риск развития рака [1, 5, 8, 10, 13, 29]. Позднее, под синдромом семейного рака, в том числе и семейного рака яичников, начали понимать заболевание, с аутосомно-доминантным типом наследования, которое приводит к развитию рака среди родственников, как правило, одной линии родства. В современном восприятии термины «наследственный рак яичников» и «семейный рак яичников» являются синонимами. Отсутствие мутаций в наиболее изученных BRCA 1, 2 генах в семьях, где отмечается высокая частота встречаемости рака яичников и/или молочной железы, не исключает наличие наследственного рака яичников, обусловленного неизвестными генеративными мутациями, которые являются предметом исследования на сегодняшний день [18, 19, 24].

В настоящее время идентифицировано, по крайней мере, восемь наследственных синдромов, проявляющихся семейной предрасположенностью к возникновению рака органов женской репродуктивной системы, наиболее изученными из них являются две независимые формы наследственного рака яичников [1, 7]:

1. Синдром рака молочной железы и яичников (breast-ovarian cancer syndrome), на него приходится 90-95% всех случаев наследственного рака яичников.
2. Синдром Линча II (Lynch syndrome II) - семейный неполипозный первично-множественный рак толстой кишки, ассоциированный с раками других

гормонозависимых органов (раком эндометрия, яичников, молочной железы, щитовидной железы).

Как показывает генетический анализ, большинство случаев наследственного рака яичников связано с генеративными мутациями гена BRCA1 [37]. Ген BRCA1 состоит из 22 кодирующих экзонов, расположенных на хромосоме 17q12-21 [28]. Многочисленные исследования показывают, что мутации в BRCA1 приводят не только к высокому риску развития рака яичников в течение жизни, но и накладывают особенности на его клиническое течение. У носительниц повреждённого BRCA1 гена зачастую наблюдается ранний возраст возникновения рака яичников, отмечаются первично-множественные опухоли с вовлечением, как яичников, так и молочной железы. Семейный анамнез подобных пациенток характеризуется наличием рака молочной железы и яичников у кровных родственников. Больные, страдающие BRCA1-ассоциированным раком яичников, в 80% случаев имеют серозную аденокарциному, которая диагностируется в среднем возрасте 48 лет. BRCA1-ассоциированный рак яичников может иметь более благоприятный прогноз чем спорадический рак яичников [7].

Мутации в BRCA1 гене обладают следующими характеристиками [12, 23]:

1. Повышают до 65% жизненный риск рака молочной железы.
2. Повышают от 40 до 60% жизненный риск развития второго рака молочной железы.
3. Повышают до 39% жизненный риск развития рака яичников.
4. Повышают риск других злокачественных эпителиальных опухолей (например, рака простаты, рака желудка).

Нарушение гена BRCA2 выявлены в семьях, где не было обнаружено связи синдрома рака молочной железы и яичников с мутациями в гене BRCA1. Ген BRCA2 локализован на хромосоме 13q12-13, состоит из 26 кодирующих экзонов. По своим функциям BRCA2 также относится к генам-супрессорам опухолевого роста. В отличие от BRCA1, мутации BRCA2 могут носить не только генеративный, но и соматический характер и выявляться на поздних стадиях спорадического рака яичников [39]. Продукты генов BRCA1 и BRCA2 принимают участие в различных клеточных процессах, главным образом, связанных с активацией транскрипции и репарации ДНК. Например, показано, что клетки с инактивированным геном BRCA2 характеризуются повышенной чувствительностью к мутагенам и более интенсивно накапливают хромосомные повреждения [30].

Мутации в BRCA2 гене оказывают следующие воздействия [11, 25]:

1. Повышают до 45% жизненный риск рака молочной железы у женщин и до 6% у

мужчин.

2. Повышают до 11% жизненный риск рака яичников.
3. Повышают риск других злокачественных опухолей, таких как меланома, рак гортани, рак поджелудочной железы, рак желудка.

Синдром Линча II определяется наличием наследственного дефекта в каком-либо из пяти известных генов: MSH2, MLH1, MSH6, PMS2, PMS1. Хотя мутации описаны во всех пяти генах, 90% случаев этого синдрома связаны с нарушением генов MSH2 и MLH1 [26]. Белки, кодируемые этими генами, участвуют в процессах репарации ДНК, и потеря их функции приводит к специфической форме генетической нестабильности – так называемой «микросателлитной нестабильности». Таким образом, эти гены выполняют функцию классических генов-супрессоров опухолевого роста [25, 31].

Женщины с генеративными мутациями или семейной историей рака молочной железы и/или рака яичников имеют высокий риск развития рака. Результаты проведённых исследований показали, что частота рака яичников среди групп родственников первой степени родства пациенток с раком яичников в целом оказалась равной 5,6%, то есть, частота РЯ среди родственников превышала популяционную в 3-4 раза, что свидетельствует об участии генетических факторов в развитии определенной доли опухолей яичников [3]. Необходима эффективная скрининговая стратегия для этой категории пациенток. В отношении злокачественных новообразований других локализаций показано, что в семьях с наследованием мутаций гена BRCA1 чаще возникают рак желудка, рак тела матки и рак легкого; среди родственников пробандов-носителей мутаций BRCA2 гена отмечается высокая заболеваемость раком желудка и раком толстой кишки. Отмечен более ранний возраст возникновения неоплазий у носителей BRCA1 [6].

ИЗ ИСТОРИИ СКРИНИНГА НАСЛЕДСТВЕННОГО РАКА ЯИЧНИКОВ.

В 2005 году появилось сообщение D. Stirling о когорте 1100 женщин, которые были обследованы с 1991 по 2004 годы методом УЗИ малого таза и определения маркера эпителиального рака яичников СА-125. Авторы публикации утверждают, что ежегодное наблюдение путём трансвагинального УЗИ и измерения маркера СА-125 у женщин с высоким семейным риском рака яичников неэффективно в определении опухолей в достаточно ранней стадии, чтобы повлиять на прогноз [35].

«Публикация не предоставляет информацию о последовательности опций скрининга, насколько точно был выдержан у всех женщин скрининговый интервал, интервал между скрининг-позитивным результатом и оперативным вмешательством, какие использовались методы наблюдения за данной категорией больных. Впечатление

после чтения этой статьи и другой литературы по этой теме позволяет сделать выводы, что необходимо организовать должным образом финансируемое проспективное рандомизированное исследование скрининга рака яичников среди женщин с высоким риском, с хорошим дизайном и регулярным обследованием пациенток» – делает заключение профессор I. Jacobs (директор Британского Института Здоровья Женщины, президент Европейской Ассоциации Онкогинекологов).

Внимание учёных и врачей привлекают два крупных исследования в мире, посвящённых скринингу наследственного рака яичников. Профессор I. Jacobs возглавляет одно из них, единственное в Европе мультицентровое рандомизированное проспективное исследование, изучающее возможности скрининга семейного рака яичников [14, 35]. Необходимо остановиться на промежуточных результатах этого исследования, которые уже на сегодняшний день представляют как научный, так и практический интерес.

ОРГАНИЗАЦИЯ СКРИНИНГА СРЕДИ ЖЕНЩИН С ВЫСОКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ РАКА ЯИЧНИКОВ.

Исследование возможностей селективного скрининга рака яичников среди женщин с отягощённым семейным онкологическим анамнезом начато в Лондоне (University College of London и Institute for Women's Health) в 2002 году и будет закончено в 2012 году. В исследовании участвуют 39 центров Великобритании, 9500 женщин обследуются ежегодно в этой программе. В I фазе (июнь 2002 – май 2007) научно-исследовательского протокола было внесено для постоянного контроля в базу данных 3176 женщин. Во II фазе исследования (июнь 2007 – май 2012) планируется увеличить группу обследуемых до 5000 женщин [21]. В научно-исследовательском протоколе используется алгоритм оценки риска рака яичников, который основан на изменении показателя СА-125 за период наблюдения. Огромный банк, содержащий преคลินิกские серологические образцы от пациенток, у которых позднее развился рак или другие заболевания, обеспечивает уникальный ресурс для организации исследования с использованием новых молекулярно-генетических технологий. Это является основанием для оптимизма в отношении дальнейшего развития геномного и протеомного анализа, который обеспечит надёжные методы для скрининга рака яичников и многих других заболеваний [18, 20, 21].

Алгоритм, исследуемой скрининговой программы, представлен на рис. 1 [21, 27].

Для сбора семейного онкологического анамнеза используется информация об обследуемой женщине, которая называется при построении генеалогического древа пробанд, и как минимум о двух предыдущих поколениях её семьи (родителях, бабушках и дедушках со стороны обоих родителей).

Первый уровень отбора женщин для участия в скрининговой программе основан на

критериях высокого риска наследственного рака яичников [22]:

1. Один близкий родственник с раком яичников (первой линии родства - мать, дочь, родная сестра) в любом возрасте и как минимум два близких родственника с раком молочной железы в возрасте до 60 лет – все с одной стороны семьи (например, со стороны матери).
2. Рак яичников у двух или более родственников первой линии родства с одной стороны семьи.
3. Один близкий родственник с диагностированным раком яичников в любом возрасте и как минимум один близкий родственник с диагностированным раком молочной железы в возрасте до 50 лет, оба с одной стороны семьи.
4. Один близкий родственник с диагностированным раком молочной железы в возрасте до 50 лет и с раком яичников диагностированным у него же в любом возрасте.
5. Один близкий родственник с раком яичников и три родственника с колоректальным раком в возрасте до 50 лет.
6. Выявленные мутации у близких родственников: в BRCA1, BRCA2, MLH1, MSH2, MSH6, PMS1, PMS2.

К близким родственникам относятся: родители, брат, сестра, бабушка, дедушка, тётя, дядя, племянник, племянница.

Построение генеалогического дерева может проводить врач терапевт или акушер-гинеколог, ориентируясь на выше указанные критерии, затем пациентка направляется в клинику семейного рака яичников.

На сегодняшний день недостаточно проинформировать пациентку о повышенном риске развития рака яичников, необходимо предложить программу наблюдения, которая поможет выявить рак яичников на ранней стадии, или программу профилактики, которая предотвратит развитие рака яичников у женщины. Только в этом случае выяснение наследственной предрасположенности к раку яичников и информирование об этом пациентки имеет смысл.

Следующий этап, который осуществляется в клинике семейного рака – это определение мутаций в двух основных генах, ответственных за рак яичников - BRCA1, BRCA2. Определение мутаций в BRCA1 и BRCA2 генах было важным шагом в уточнении критериев оценки риска в семьях с высокой заболеваемостью раком яичников и молочной железы. Заметно более высокая заболеваемость раком яичников в семьях с высоким риском, делает эту группу женщин очень привлекательной для включения в клиническое исследование скрининговых программ рака яичников [14].

При выявлении мутации в одном или обоих генах пациентке предлагают

следующие варианты:

1. Диагностическая программа.
2. Профилактическая лапароскопическая сальпингоофорэктомия.

Диагностическая программа или селективный скрининг рака яичников направлена на раннюю диагностику рака яичников и состоит из двух опций:

1. Трансвагинальное УЗИ малого таза ежегодно.
2. Определение маркера эпителиального рака яичников СА-125 1 раз в 4 месяца.

Преимущество трансвагинального УЗИ перед абдоминальным для оценки состояния яичников связано с минимальным расстоянием от датчика до исследуемого органа по сравнению с толщиной передней брюшной стенки, обусловленной в первую очередь слоем подкожной жировой клетчатки. Существуют различия между доброкачественными и злокачественными опухолями, которые можно оценить с помощью УЗИ. Среди эхографических признаков злокачественного роста можно выделить следующие: появление в кистозных образованиях многочисленных перегородок, разнообразных по эхоструктуре, расположенных беспорядочно; неоднородность структуры опухолевого образования, чередование жидкостных компонентов с плотными включениями в виде сосочковых разрастаний по внутренней или наружной поверхности капсулы; наличие сосудов в капсуле кисты, что говорит о её органическом происхождении и собственном кровоснабжении. Для исследования ангиогенеза в яичниках используют аппараты УЗИ с цветным доплеровским картированием [9, 26]. Точность топической диагностики составляет 85-94%. Нельзя не отметить достоинства метода: простота, объективность, быстрота исследования, безвредность для пациентки и врача, безболезненность, возможность многократного динамического наблюдения, документирование исследования, что реально позволяет использовать УЗИ в качестве скрининг-теста [38].

Наиболее хорошо изучен и широко используются в практике в настоящее время опухоль-ассоциированный антиген СА-125, признанный одними из лучших маркеров эпителиальных опухолей яичников. Данный опухолевый маркер представляет собой гликопротеиновый антиген, вырабатываемый клетками серозных злокачественных опухолей яичников и определяемый с помощью моноклональных антител. Определенный уровень концентрации этого антигена в крови позволяет судить о характере процесса в яичнике. СА-125 обнаруживается у 78-100% больных раком яичников, особенно при серозных опухолях. Уровень его, превышающий норму (35 Е/мл), отмечается только у 1% женщин без опухолевой патологии яичников и у 6% больных с доброкачественными опухолями. При раке яичников повышение концентрации СА-125 отмечается в 82%, при

эпителиальных опухолях негинекологической локализации (поджелудочной железы, эндометрия, молочной железы, толстой кишки) - в 23%. Гораздо реже уровень СА-125 может повышаться при нормальных физиологических состояниях, таких как беременность, овуляция, при некоторых гинекологических заболеваниях – миома матки, генитальный эндометриоз, острые воспалительные заболевания малого таза. Чувствительность метода - 73% (при III-IV стадиях рака яичников - 96%), специфичность - 94% [15, 16].

На первых этапах скрининговой программы определение маркера СА-125 выполняли 1 раз в полгода, но результаты исследований продемонстрировали, что у пациенток с мутациями в BRCA-1 и BRCA-2 генах рак яичников может манифестировать молниеносно. При нормальном показателе СА-125 и отсутствии изменений на УЗИ у женщин диагностировали III стадию рака яичников к моменту следующего визита, поэтому в январе 2007 года в протокол внесено изменение, и маркер эпителиального рака у этой категории женщин теперь определяют 1 раз в 4 месяца (A.Rosenthal – Berlin, 2007).

Пациентка, которая соглашается принять участие в скрининге должна быть, во-первых, обязательно проинформирована, что нет определённых доказательств о возможности скрининговой программы снизить смертность от рака яичников. Пока проспективное рандомизированное исследование будет продолжаться в общей популяции женщин (не только среди пациенток с высоким риском) ситуация будет оставаться неясной. Даже когда будут получены данные об эффективности популяционного скрининга рака яичников, группа пациенток с высоким риском будет оставаться предметом для обсуждения, так как возможны различия в биологии наследственного и спорадического рака [14].

Во-вторых, женщинам необходимо сообщить, что ни СА-125, ни УЗИ не могут выявить все случаи рака яичников, скрининг может пропускать как случаи рака яичников, так и случаи внеорганный перитонеальный рак [14].

В третьих, все пациентки, участвующие в скрининге, должны знать о возможности ложно-положительного результата (вероятность выше у женщин менопаузального возраста) как для СА-125, так и для УЗИ, это может послужить причиной для беспокойства, а иногда показанием для ненужного оперативного вмешательства [14].

Профилактическая лапароскопическая сальпингофорэктомия предлагается женщинам с высоким риском развития рака яичников при завершённой репродуктивной функции, как правило, в возрасте старше 45 лет или на 5 лет раньше самого раннего случая рака в семье пациентки. Этот метод профилактики позволяет избежать рака

яичников, рака фаллопиевых труб, первичного внеорганный перитонеальный рак и косвенно рака молочной железы.

Как любое оперативное вмешательство, даже использование малоинвазивной лапароскопической техники, вызывает сомнения у женщины, особенно, если это вариант профилактики, а не лечение по жизненным показаниям. Лапароскопическая сальпингоофорэктомия имеет ряд стандартных осложнений, о которых необходимо информировать пациентку.

Ответственность за жизнь здоровой женщины, которая принимает решение о профилактической операции и может получить осложнения, как со стороны хирургического, так и со стороны анестезиологического компонента, очень высока и все участники этого научно-исследовательского протокола осознают эту ответственность и прилагают все усилия, чтобы максимально снизить риск побочных эффектов от проводимой операции.

Целью профилактической операции является не только дать пациентке единственный на сегодняшний день реальный шанс избежать рака яичников, запрограммированного в её генах, но и не снизить её качество жизни. Несмотря на такой нестандартный метод профилактики рака яичников, в исследовании участвуют пациентки, которые приняли решение о профилактической операции и остались довольны результатами этого метода предупреждения. Более того, в последние несколько лет всё больше женщин соглашаются на профилактическую операцию, предпочитая её многолетнему скринингу. Такое решение чаще принимают женщины из семей с действительно страшной семейной историей рака яичников, которые неоднократно наблюдали смерть своих близких от рака. Они объясняют своё решение страхом перед этим заболеванием и желанием воспользоваться единственной существующей на сегодняшний день возможностью избежать рака яичников [36].

Промежуточные результаты исследования скрининга рака яичников у женщин с отягощённым семейным онкологическим анамнезом (2002-2007г.) были доложены на 15-й Международной конференции Европейской Ассоциации Онкогинекологов в октябре 2007 года в Берлине [17, 20]:

1. Чувствительность селективного скрининга рака яичников для выявления заболевания в популяции женщин с высоким риском наследственного рака яичников составила 80%, специфичность 99,8%, положительная предсказывающая ценность метода – 21, 4%.
2. В результате скрининга выявлено 19 случаев рака яичников и фаллопиевых труб, в 53% случаев рак был выявлен в I-II стадиях.

3. Общая чувствительность скрининга семейного рака яичников сопоставима с чувствительностью скрининга рака шейки матки и рака молочной железы.
4. Низкий уровень «потерь» пациенток и высокий уровень ответа программы при исследовании маркера СА-125 каждые 4 месяца даёт основания предполагать, что выбранная частота исследования оптимальная.
5. У 10% пациенток была выполнена профилактическая сальпингоофорэктомия. В 89% случаев использовали лапароскопию, 11% женщин перенесли гистерэктомию в дополнение к сальпингоофорэктомии.
6. В 2,5% случаев в результате профилактической операции выявлен рак яичников.

В процессе обследования женщин с высоким риском развития рака яичников возникают вопросы о влиянии скрининга наследственного рака яичников на психологическое состояние пациенток.

1. Не принесут ли вред знания о мутациях в генах BRCA1 и BRCA2 и высоком жизненном риске развития рака яичников женщине. Такая информация вызывает у 16% пациенток повышенную тревожность и чувство страха, женщина возвращается к мысли о том, что она заболит раком яичников, у 31,4% женщин развивалась депрессия, панические атаки, они не доверяют предлагаемым методам диагностики, так как это пока ещё только научно-исследовательские протоколы. Из женщин, включенных в исследование психологического статуса во время участия в скрининговой программе, 56,4% пациенток осознавали высокий риск развития рака яичников, из них 21,5% пациенток испытывали тревожность и 40,6% сообщили о выраженных симптомах депрессии [33]. Эти результаты указывают на высокий уровень тревожности и депрессий у пациенток в центрах семейного рака и необходимость консультаций у психолога или психиатра. Тем не менее, 95,4% женщин отметили ценность скрининга рака яичников в семьях с отягощённым онкологическим анамнезом [33].

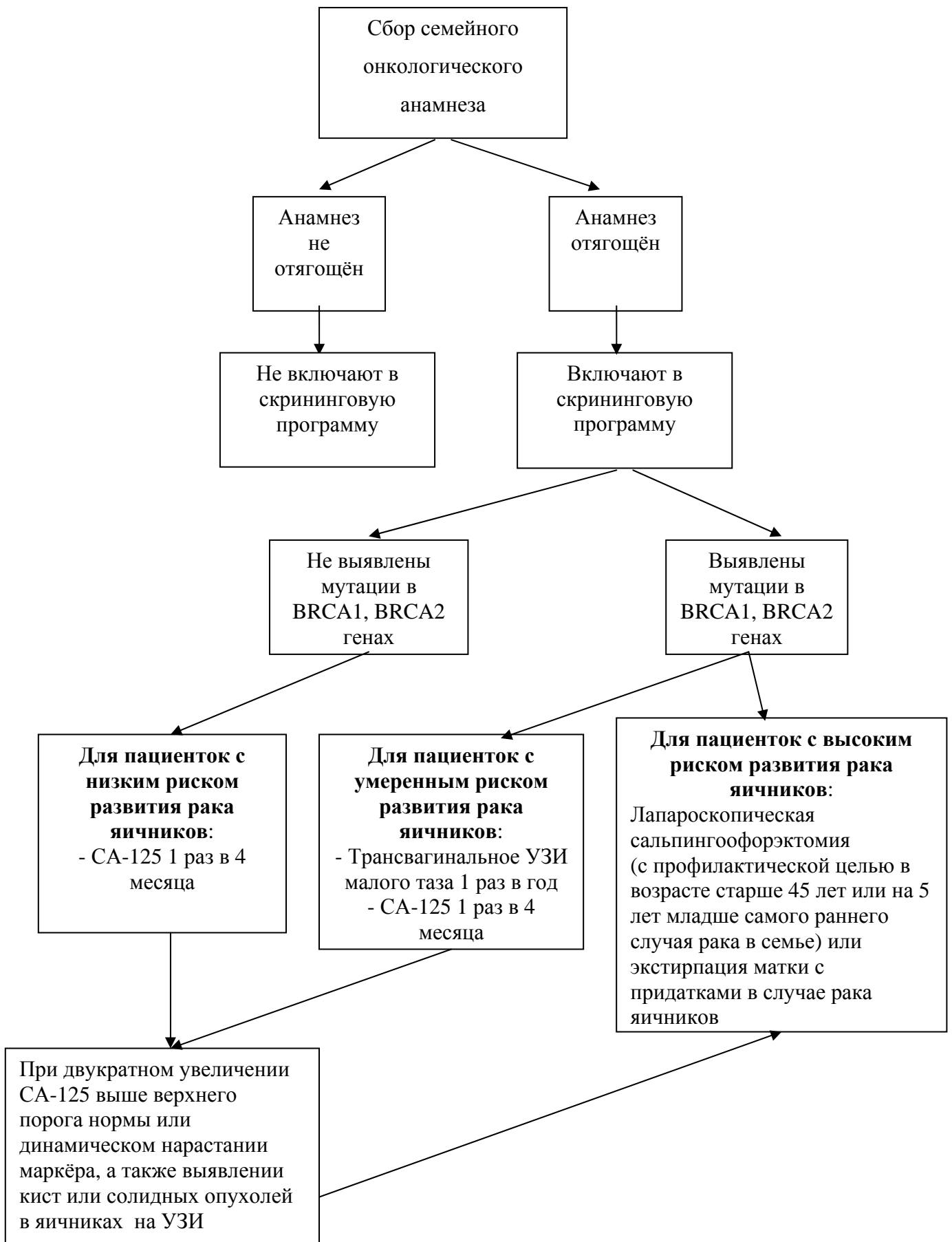
2. Если женщине предлагают принять участие в исследовании и объясняют высокий жизненный риск рака яичников, необходимо иметь возможность предложить индивидуальную программу ранней диагностики рака яичников или профилактики этого заболевания. Иначе, доступ к информации не принесёт для пациентки ничего кроме вреда. То есть, решение вопроса об оказании специализированной помощи пациенткам с высоким риском развития рака яичников в

рамках научно-исследовательских протоколов должно осуществляться при поддержке государства, потому что стоимость скрининга очень высока.

3. Работать с пациентками с наследственным раком яичников должны профессионалы с высокой квалификацией в онкологии, генетике и достаточной подготовкой по медицинской психологии. Большое значение имеет способность врача правильно преподнести информацию, а также немаловажно насколько адекватно полученные сведения будут восприняты женщиной. Специалисты, которые будут работать с этой группой женщин, обязательно должны пройти подготовку в тех, центрах, которые уже имеют достаточно длительный опыт работы в онкогенетике. Женщины, пережившие в своей семье случаи злокачественных новообразований, даже при хорошем результате лечения родственниц, не говоря о смерти близких от рака, как правило, всю жизнь сохраняют страх как перед этим заболеванием, так и перед онкологическим учреждением [2, 33]. Одно неверно сказанное слово в беседе с этой достаточно уязвимой в психологическом аспекте группой больных может вызвать недоверие пациентки к врачу и соответственно ко всем предлагаемым вариантам профилактики рака яичников.

Генетическое тестирование на молекулярном уровне клинически здоровых родственниц больных раком яичников будет иметь большое значение для профилактики, включающей создание базы данных о лицах-носителях патологических генов, организацию и координацию наблюдения за состоянием их здоровья и решение морально-этических и юридических проблем, связанных с доклинической диагностикой наследственной предрасположенности к развитию рака, а также вопросов, связанных с гормонопрофилактикой и профилактической сальпингофорэктомией у таких лиц.

АЛГОРИТМ СЕЛЕКТИВНОГО СКРИНИНГА РАКА ЯИЧНИКОВ



ЛИТЕРАТУРА

1. Акуленко Л.В., Манухин И.Б., Шабалина Н.В., Высоцкий М.М. // Проблемы репродукции. – 2000. - №1. – С.14-19.
2. Аржаненкова Л.С., Сидоров Г.А., Сычов М.Д. // Вопросы онкологии. – 2007. – Т.53. - №6. – С.715-716.
3. Гарькавцева Р.Ф. // Материалы IV российской онкологической конференции. – Москва. – 2000. - С.78-81.
4. Имянитов Е.Н., Калиновский В.П., Князев П.Г. и др. // Вопросы онкологии. - 1998. – Т.43.– № 1. – С. 95–101.
5. Имянитов Е.Н., Хансон К.П. // Рос. онкол. журн.– 1998.–№ 5.–С. 47–51.
6. Логинова А.Н., Поспехова Н.И., Любченко Л.Н. и др. // Бюлл. эксперим. биол. - 2003. – Т. 136 (3). – С. 276-278.
7. Хансон К.П., Имянитов И.Н. // Практическая онкология. – 2000. - №4. – С. 3 -6.
8. Wewtra C., Watson P., Conwas T. et al. // Int. J. Gynecol. Pathol. – 1993. - V. 11. – I.3. - P. 180 –187.
9. Bourne T., Campbell S., Reynolds K. et al. // BJM. – 1993. – V. 306. – P. 1025-1029.
10. Boyd J. Hereditary ovarian cancer: Molecular genetics and clinical implication. ASCO Educational Book. - 2000. – P. 531–540.
11. Couch F.J., De Shano M.L., Blackwood M.A., et al. // NEJM. – 1997. – V.336. – №20. - P. 1409-1415.
12. Frank T.S., Manley S.A., Olopade O.I., et al. // J. Clin. Oncol. – 1998. – V. 16. – I. 7. - P. 2417-2425.
13. Godard B., Foulkes W.D., Provencher D. et al. // Am J Obstet Gynecol 1998. – V. 179. – I.2. - P. 403-410.
14. Jacobs I. // J. Clin. Oncol. – 2005. - V. 23. - I. 24. – P. 5443-5445.
15. Jacobs I. et al // Int. J. Gynecol. Obstet. – 1994. – V. 44. – I.1. - P.83.
16. Jacobs I., Davies A.P., Bridges J. et al // BMJ. – 1993. – V. 306. – P.1030-1034.
17. Jacobs I., Manchanda R., Johnson M. et al. // Abstracts of 15-th International Meeting of the European Society of Gynecological Oncology (ESGO). – Berlin. – 2007. – P. 2005.
18. Jacobs I., Menon U. // Molecular & Cellular Proteomics. – 2004. – V. 3. – №4. - P. 355-366.
19. Jacobs I., Menon U. // Abstracts of 15-th International Meeting of the European Society of Gynecological Oncology (ESGO). – Berlin. – 2007. – P. 1723.
20. Jacobs I., Rosenthal A., Fraser L. et al // Abstracts of 15-th International Meeting of the European Society of Gynecological Oncology (ESGO). – Berlin. – 2007. – P. 2720.

21. Jacobs I., Skates S., Fraser L. et al // Abstracts of 15-th International Meeting of the European Society of Gynecological Oncology (ESGO). – Berlin. – 2007. – P. 2015.
22. Kuschel B., et al.//Eur J Cancer Prevent. - 2000. - V.9. - P. 139-150.
23. Love R.R., Evans A.M., Josten D.M. // J. Chronic. Dis. – 1985. – V. 38. – I. 4. - P. 289-293.
24. Lynch H.T., Lynch P.M. // Am J Surg. – 1979. – V. 138 –I. 3. – P. 439-442.
25. Lynch H.T., Smyrk T.C. // NEJM. – 1998. – V. 338. – №21. - P. 1537-1538.
26. Menon U. // CMAJ. – 2004. – V. 171. – I.4. – P. 323-324.
27. Menon U., Skates S.J., Lewis S. et al // Journal of Clinical Oncology. – 2005. – V. 23. – I. 31. – P. 7919 – 7926.
28. Miki L., Swensen J., Shattuck-Edens D. et al. // Science. – 1994. - V. 266. – I. 5143. - P. 66-71.
29. Narod S.A., Risch H., Moslehi R. et al. // NEJM. – 1998. – V. 339. – №7. - P. 424-428.
30. Patel K.J., Yu V.P., Lee H. et al. // Mol.Cell. – 1998. – V. 1. – I. 3. - P. 347-357.
31. Peltomaki P., Vasen H.F.A. // Gastroenterol. – 1997. – V.113. – I. 4. - P.1146-1158.
32. Powell D.E., Puls L., Raqell I. // Human Pathol. – 1992. - V. 23. – I. 8. - P. 846 – 847.
33. Robinson E.G. et al // Gynecol. Oncol. – 1997. – V.65. – I.2. – P. 197-205.
34. Sasano H., Harada N. // Endocr. Rev. – 1998. – V.19. – I. 5. - P. 593-607.
35. Stirling D., Evans D.G.R., Pichert G. et al // J. Clin.Oncol. – 2005. – V.23. – I. 24. - - P. 5588 – 5596.
36. Stirling D., Porteous M.E. // J. Clin. Oncol. – 2006. - V. 24. – I. 6. – P. e11.
37. Stratton I.F., Thompson D., Bobrow L. // Am. J. Hum. Genet. – 1999. - V. 65. – P. 1725-1732.
38. Tailor A., Bourne T.H., Campbell S. et al // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2003. – V.21. - №4. – P. 378 -385.
39. Takahashi H., Chiw H.C., Bandero C.A. et al. // Cancer Res. – 1996. - V. 56. – I. 12. - P. 2738 - 2741.
40. Van der Berghe H., Dal Cin P. // Europ. J. Obst. Gynecol. Reproduct. Biol. – 1998. – V.81. – I. 2. - P. 283-287.