

## Наследственный рак яичников с позиции онкогенетики



ВЕРТЕЙНИК

Галина Ивановна,

кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии

с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии

Юмельского государственного медицинского университета

**Р**ак яичников (РЯ) характеризуется отсутствием ранних симптомов, диагностируется в 70–80% случаев на III–IV стадии заболевания и отличается плохой выживаемостью. Как результат РЯ является одной из основных причин смертельных исходов в онкогинекологии.

Предположение о существовании семейной предрасположенности к раку яичников возникло довольно давно. На сегодняшний день роль генетического фактора в этиологии РЯ уже не вызывает сомнений [39]. 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 измененном виде, 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 [31]. Выявлено 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 генетически обусловленных опухолей, а также в зависимости от выполняемых в клетке функций.

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

их стимулирующим влиянием на процессы клеточной пролиферации в упомянутых органах. Эстрогены образуются путем конверсии андрогенов в результате сложной цепи биохимических преобразований. Поэтому некоторые полиморфные варианты генов, продукты которых участвуют в синтезе андрогенов и эстрогенов, могут повышать риск новообразований репродуктивной сферы. К ним относятся гены группы цитохрома P-450 (CYP1A1, CYP17, CYP19). Например, ген CYP19 кодирует фермент ароматазу, занимающую ключевую позицию на пути преарачения андрогенов в эстрогены, т. е. катализирует реакцию, лимитирующую скорость процесса в целом [33].

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 этому новообразованию и способны передать ген (гены) своим потомкам (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, 28]. Позднее под синдромом «семейного рака», в том числе семейного рака яичников, начали подразумевать заболевание с аутоосомно-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 генах — BRCA 1, 2 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 [18, 23].

В настоящее время идентифицировано по крайней мере 8 наследственных (моногенных) 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 неполовой первично-множественный рак толстой кишки, ассоциированный с раками других гормонозависимых органов (эндометрия, яичников, молочной железы, щитовидной железы).

Как показывает генетический анализ, большинство случаев наследственного рака яичников связано с генеративными мутациями гена BRCA1 [36]. Ген BRCA1 состоит из 22 кодирующих экзонов, расположенных на хромосоме 17q12-21 [27]. Многочисленные исследования показывают, что мутации в BRCA1 не только обуславливают высокий риск развития рака яичников в течение жизни, но и накладывают особенности на его клиническое течение. У носительниц поврежденного BRCA1 гена зачастую наблюдается ранний возраст возникновения рака яичников, а также 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 серьезную 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, 22]:

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

Нарушения 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 [38]. 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 [29].

Мутации в BRCA2 гене оказывают следующие воздействия [11, 24]:

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

2. Повышают жизненный риск рака яичников до 11%.

3. Повышают риск других злокачественных опухолей, таких как меланома, рак гортани, поджелудочной железы, 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 [25]. Белки, кодируемые упомянутыми 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 [24, 30].

Женщины с генеративными мутациями или семейной историей рака молочной железы и (или) яичников имеют высокий риск развития заболевания. Результаты проведенных исследований показали, что частота рака яичников в группах родственников первой степени родства пациенток с раком яичников в целом составила 5,6%, т. е. частота РЯ среди родственников превышала популяционную в 3–4 раза. Это свидетельствует об участии генетических факторов в развитии определенной доли опухолей яичников [3]. Для данной категории пациенток необходима эффективная скрининговая стратегия. В отношении злокачественных новообразований других локализаций установлено, что в семьях с наследованием мутаций гена BRCA1 чаще возникают рак желудка, тела матки и легкого; среди родственников пробандов-носителей мутаций BRCA2 гена отмечается высокая заболеваемость раком желудка и толстой кишки. Наблюдается более ранний возраст возникновения неоплазий у носителей BRCA1 [6].

В 2005 г. появилось сообщение D. Stirling о когорте 1100 женщин, которые были обследованы методом УЗИ малого таза и определения маркера эпителиального рака яичников CA-125. Авторы публикации утверждают, что ежегодное наблюдение путем трансвагинального УЗИ и измерения маркера CA-125 у женщин с высоким семейным риском рака яичников неэффективно в определении опухолей в стадии, достаточной для того, чтобы повлиять на прогноз [34].

С этим не согласен директор Британского института здоровья женщины, президент Европейской ассоциации онкогинекологов профессор I. Jacobs, который считает, что «необходимо организовать должным образом финансируемое проспективное рандомизированное исследование скрининга рака яичников среди женщин с высоким риском, с хорошим дизайном и регулярным обследованием пациенток».

Внимание ученых и врачей привлекают два крупных исследования, посвященных скринингу наследственного рака яичников. I. Jacobs возглавляет одно из них, единственное в Европе мультицентровое рандомизированное проспективное исследование, изучающее возможности скрининга семейного рака яичников [14, 34].

Исследование возможностей селективного скрининга рака яичников среди женщин с отягощенным семейным онкологическим анамнезом начато в Лондоне (University College of London и Institute for Women's Health) в 2002 г. и будет завершено в 2012

г. В нем участвуют 39 центров Великобритании, 9500 женщин ежегодно обследуются в этой программе. В I фазе (июнь 2002 – май 2007 г.) научно-исследовательского протокола в базу данных было внесено для постоянного контроля 3176 женщин. Во II фазе (июнь 2007 – май 2012 г.) планируется увеличить группу обследуемых до 5000 [20]. 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 вселяет оптимизм в отношении дальнейшего развития геномного и протеомного анализа, который обеспечит надежные методы для скрининга рака яичников и многих других заболеваний [18 – 20].

Алгоритм исследуемой скрининговой программы представлен на рисунке [20, 26].

Для сбора семейного онкологического анамнеза используется информация об обследуемой женщине, которая применяется при построении генеалогического древа пробанд, и как минимум о двух предыдущих поколениях ее семьи (родителей, бабушек и дедушек со стороны обоих родителей).

Первый уровень отбора женщин для участия в скрининговой программе основан на критериях высокого риска наследственного рака яичников [21]:

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, тетя, дядя, племянник, племянница.

Построение генеалогического древа может проводить врач-гинеколог или акушер-гинеколог, ориентируясь на вышеуказанные критерии, а затем пациентка направляется в клинику семейного рака яичников.

Однако недостаточно проинформировать женщину о повышенном риске развития рака яичников, необходимо предложить ей программу наблюдения, которая поможет выявить рак яичников на ранней стадии, или программу профилактики, которая предотвратит развитие РЯ. 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, – определение мутаций в двух основных генах ответственных за рак яичников, – BRCA1, BRCA2. Определение мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 было важным шагом в уточнении критериев оценки риска в семьях с высокой заболеваемостью раком яичников и молочной железы. Заметно более высокая заболеваемость РЯ 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 предлагаются диагностическую программу или профилактическую лапароскопическую сальпингооофорэктомию.

**Диагностическая программа** (или селективный скрининг рака яичников) направлена на раннюю диагностику заболевания и состоит из двух этапов:

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 обусловлено минимальным расстоянием от датчика до исследуемого органа. 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 ее органическом происхождении и собственном кровоснабжении. Для исследования ангиогенеза в яичниках используют аппараты УЗИ с цветным доплеровским картированием [9, 25]. Точность топической диагностики составляет 85–94%. Нельзя не отметить достоинств 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 [37].

Наиболее хорошо изучен и широко используется в практике опухоль-ассоциированный антиген СА-125, признанный одним из лучших маркеров эпителиальных опухолей яичников. Данный опухолевый маркер представляет собой гликопротеиновый антиген, вырабатываемый клетками серьезных злокачественных опухолей яичников и выявляемый 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 имеет место в 82%, при эпителиальных опухолях негинекологической локализации (поджелудочной железы, эндометрия, молочной железы, толстой кишки) – в 23% случаев. Гораздо реже уровень СА-125 может повышаться при нормальных физиологических

состояниях, таких как беременность, овуляция, при некоторых онкологических 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 раз в полгода, но результаты исследований продемонстрировали, что у пациенток с мутациями в BRCA1 и BRCA2 генах рак яичников может манифестировать бессимптомно. При нормальном показателе СА-125 и отсутствии изменений на УЗИ диагностировали III стадию рака яичников к моменту следующего визита, поэтому в январе 2007 г. в протокол внесено изменение, и маркер эпителиального рака у этой категории женщин теперь определяют 1 раз в 4 месяца (A. Rosenthal, 2007).

**I. Пациентка, которая соглашается принять участие в скрининге, должна быть обязательно проинформирована о том, что нет определенных доказательств того, что скрининговая программа может 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, все равно возможны различия в биологии наследственного и спорадического рака [14].

**II. 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 внеоргано-перитонеального рака [14].**

**III. Все пациентки, участвующие в скрининге, должны знать о возможности ложноположительного результата (вероятность выше у женщин в менопаузе) как для СА-125, так и для УЗИ, что может послужить причиной для беспокойства, а иногда показанием для ненужного оперативного вмешательства [14].**

**Профилактическая лапароскопическая сальпингоофорэктомия** предлагается женщинам с высоким риском развития рака яичников при завершенной репродуктивной функции, как правило, в возрасте более 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 внеоргано-перитонеального рака и косвенно рака молочной железы.

Как и любое оперативное вмешательство, использование даже 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 научно-исследовательского протокола должны осознать это и приложить все усилия, чтобы максимально снизить риск побочных эффектов проводимой операции.

Цель профилактической операции – не только дать пациентке единственный на сегодняшний день реальный шанс избежать рака яичников, запрограммированного в ее генах, но и не снизить качество жизни. Несмотря на такой нестандартный метод профилактики рака яичников, в исследовании участвуют женщины, которые приняли решение о профилактической операции и остались довольны ее результатами. Более того, в последние годы все больше женщин соглашаются на профилактическую операцию, предпочитая ее многолетнему скринингу. Такое решение чаще принимают те пациентки, которые неоднократно наблюдали смерть своих близких от рака [35].

Промежуточные результаты исследования скрининга рака яичников у женщин с отягощенным семейным онкологическим анамнезом (2002–2007 гг.) были доложены на 15-й Международной конференции Европейской ассоциации онкогинекологов в октябре 2007 г. в Берлине [17, 19]:

1. Чувствительность селективного скрининга рака яичников для выявления заболевания в популяции женщин с высоким риском наследственного рака яичников составила 80%, специфичность – 99,8%, положительная предсказательная 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 дает основание предполагать, что выбранная частота исследования оптимальна.

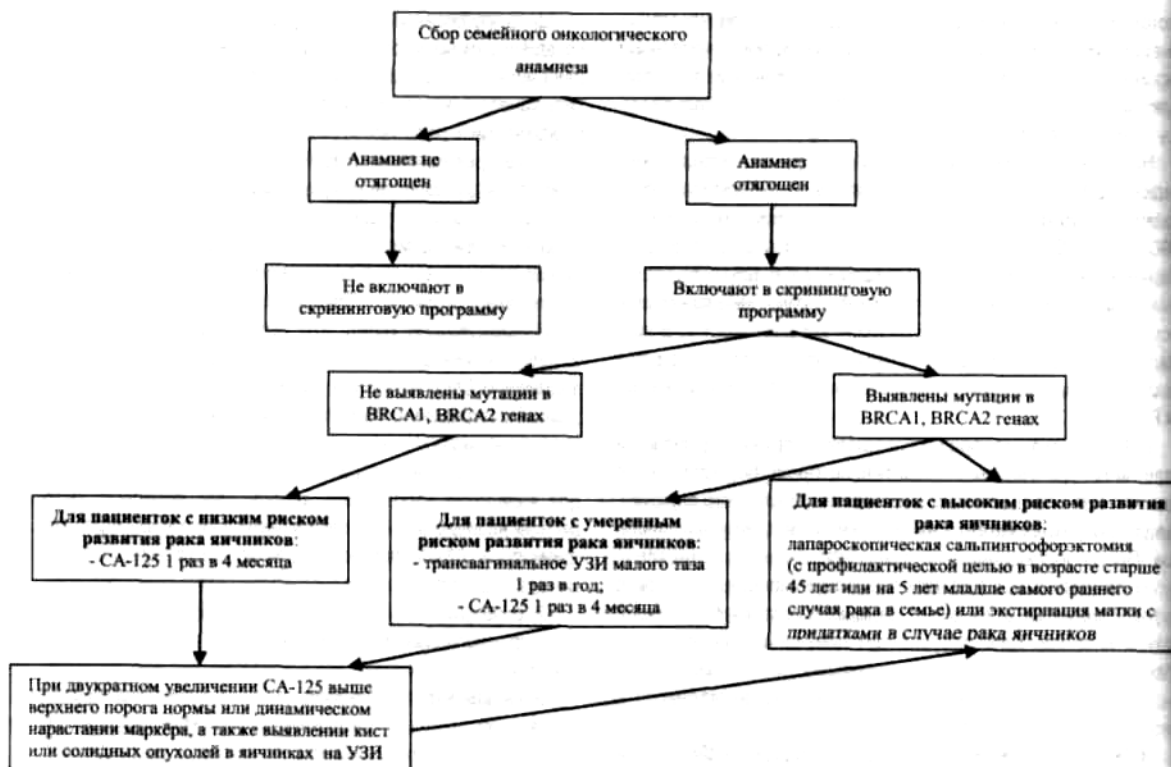
5. У 10% пациенток выполнена профилактическая сальпингоофорэктомия. В 89% случаев использовали лапароскопию, в 11% – гистерэктомию в дополнение к сальпингоофорэктомии.

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 РЯ на психологическое состояние пациенток.

**1) Не принесут ли вред знания о мутациях в генах BRCA1 и BRCA2 и о высоком жизненном риске развития рака яичников женщине?** Такая информация вызывает у 16% пациенток повышенную тревожность и чувство страха, у 31,4% женщин развивались депрессия и панические атаки. Они не доверяют предлагаемым методам диагностики, так как это пока еще только научно-исследовательские протоколы. Среди включенных в исследование психологического статуса во время участия в скрининговой программе пациенток 56,4% осознавали высокий риск развития рака яичников, в том числе 21,5% испытывали тревожность, 40,6% сообщили о выраженных симптомах депрессии [32]. Эти результаты указывают на необходимость консультаций у психолога или психиатра. Тем не менее 95,4% женщин отметили ценность скрининга рака яичников в семьях с отягощенным онкологическим анамнезом [32].

**2) Если женщине предлагают принять участие в исследовании и объясняют высокий жизненный риск рака яичников, необходимо разработать для нее индивидуальную программу**



Алгоритм селективного скрининга рака яичников

ранней диагностики рака яичников или профилактики этого заболевания. Иначе доступ к информации не принесет пациентке ничего, кроме вреда. То есть решение вопроса об оказании специализированной помощи женщинам 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. Немаловажно и то, насколько адекватно полученные сведения будут восприняты женщиной. Специалисты, которые будут работать с этой группой пациенток, обязательно должны пройти подготовку в 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 уже о смерти близких от рака, как правило, на всю жизнь сохраняют страх как перед этим заболеванием, так и перед онкологическим учреждением [2, 32]. Одно неверно сказанное слово 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 со-

здание 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 сальпингоофорэктомией у таких женщин.

#### 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., Сычев М.Д. // Вопросы онкологии. – 2007. – Т.53, № 6. – С.715–716.
3. Дьячкова Р.Ф. // М-ты IV Российской онкологической конференции. – М., 2000. – С.78–81.
4. Иваницов Е.Н., Калиновский В.П., Князев П.Г. и др. // Вопросы онкологии. – 1998. – Т.43, № 1. – С. 95–101.
5. Иваницов Е.Н., Хансон К.П. // Рос. онкол. журнал. – 1998. – № 5. – С. 47–51.
6. Логинова А.Н., Поспехова Н.И., Любченко Л.Н. и др. // Бюлл. эксперим. биологии. – 2003. – Т. 136 (3). – С. 276–278.
7. Хансон К.П., Иваницов И.Н. // Практик. онкология. – 2000. – № 4. – С. 3–6.
8. Bewtra C., Watson P., Cornwas T. et al. // Intern. J. Gynecol. Pathol. – 1993. – Vol. 11, N 3. – P. 180–187.
9. Boume T., Campbell S., Reynolds K. et al. // Brit. J. Med. – 1993. – Vol. 306. – P. 1025–1029.
10. Boyd J. // Hereditary ovarian cancer: Molecular genetics and clinical implication. – ASCO Educational Book, 2000. – P. 531–540.
11. Couch FJ., De Shazo M.L., Blackwood M.A. et al. // New Engl. J. Med. – 1997. – Vol. 336, N 20. – P. 1409–1415.
12. Frank TS., Manley S.A., Olopade O.I. et al. // J. Clin. Oncol. – 1998. – Vol. 16, N 7. – P. 2417–2425.
13. Godard B., Foukies W.D., Provencher D. et al. // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 1998. – Vol. 179, N 2. – P. 403–410.
14. Jacobs I. // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 23, N 24. – P. 5443–5445.
15. Jacobs I. et al. // Intern. J. Gynecol. Obstet. – 1994. – Vol. 44, N1. – P.83.

16. Jacobs I, Davies A.P., Bridges J. et al. // *Brit. Med. J.* – 1993. – Vol. 306 – P. 1033–1034.
17. Jacobs I, Manchanda R., Johnson M. et al. // Abstracts of 15th International Meeting of the European Society of Gynecological Oncology (ESGO). – Berlin, 2007. – P. 2016.
18. Jacobs I, Menon U. // *Molecular & Cellular Proteomics.* – 2004. – Vol. 3, N 4. – P. 355–366.
19. Jacobs I, Rosenthal A., Fraser L. et al. // Abstracts of 15th International Meeting of the European Society of Gynecological Oncology (ESGO). – Berlin, 2007. – P. 2720.
20. Jacobs I, Skates S., Fraser L. et al. // *Ibid.* – P. 2015.
21. Kuschel B. et al. // *Eur. J. Cancer Prevent.* – 2000. – Vol. 9. – P. 139–150.
22. Lavee R.R., Evans A.M., Josten D.M. // *J. Chronic. Dis.* – 1985. – Vol. 38, N 4. – P. 389–393.
23. Lynch H.T., Lynch P.M. // *Amer. J. Surg.* – 1979. – Vol. 138, N 3. – P. 439–442.
24. Lynch H.T., Smyrk T.C. // *New Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 338, N 21. – P. 1537–1538.
25. Menon U. // *CMAJ.* – 2004. – Vol. 171, N 4. – P. 323–324.
26. Menon U., Skates S.J., Lewis S. et al. // *J. Clin. Oncology.* – 2005. – Vol. 23, N 12. – P. 7919 – 7926.
27. Mills L., Swensen J., Shattuck-Edens D. et al. // *Science.* – 1994. – Vol. 266, N 5242. – P. 66–71.
28. Narod S.A., Risch H., Moslehi R. et al. // *New Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 339, N 7. – P. 424–428.
29. Patel K.J., Yu V.P., Lee H. et al. // *Mol. Cell.* – 1998. – Vol. 1, N 3. – P. 347–357.
30. Peltomaki P., Vasen H.F.A. // *Gastroenterol.* – 1997. – Vol. 113, N 4. – P. 1146–1158.
31. Powell D.E., Puls L., Raqell I. // *Human. Pathol.* – 1992. – Vol. 23, N 8. – P. 846 – 847.
32. Robinson E.G. et al. // *Gynecol. Oncol.* – 1997. – Vol. 65, N 2. – P. 197 – 205.
33. Sasano H., Harada N. // *Endocr. Rev.* – 1998. – Vol. 19, N 5. – P. 593–607.
34. Stirling D., Evans D.G.R., Pichert G. et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23, N 24. – P. 5588 – 5596.
35. Stirling D., Porteous M.E. // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24, N 6. – P. e11.
36. Stratton I.E., Thompson D., Bobrow L. // *Amer. J. Hum. Genet.* – 1999. – Vol. 65. – P. 1725–1732.
37. Taylor A., Bourne T.H., Campbell S. et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2003. – Vol. 21, N 4. – P. 378 – 385.
38. Takahashi H., Chiu H.C., Bandero C.A. et al. // *Cancer Res.* – 1996. – Vol. 56, N 12. – P. 2738 – 2741.
39. Van der Berghe H., Dai Cui P. // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 1998. – Vol. 81, N 2. – P. 283–287.