

Дифференциальная диагностика первичных и метастатических опухолей яичников у больных раком толстой кишки

И.Г. Комаров, И.А. Джанян, Ю.Г. Паяниди, С.Ю. Слетина
ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Контакты: Ирина Анатольевна Джанян ikislichko@mail.ru

В статье представлены данные отечественной, мировой литературы и исследования ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, дающие картину современных достижений и перспектив в решении проблемы дифференциальной диагностики первичных и метастатических опухолей яичников у больных раком толстой кишки (РТК). Приведены доказательства, что для ранней диагностики первично-множественных опухолей яичников при РТК в диагностический алгоритм необходимо включение медико-генетического консультирования лиц сотягощенным семейным анамнезом и их мониторинг. В дифференциальной диагностике первичных и метастатических опухолей яичников при РТК необходимо применять комплексный подход, который включает целый ряд клинических, лабораторных, инструментальных, иммуногистохимических и молекулярно-генетических методов исследования.

Ключевые слова: рак толстой кишки, рак яичников, метастазирование

Differential diagnosis of primary and metastatic ovarian tumors in patients with colonic cancer

I.G. Komarov, I.A. Dzhanyan, Yu.G. Payanidi, S.Yu. Sletina

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

This report summarizes existing data on differential diagnosis between primary and metastatic ovarian cancer in patients with colorectal cancer (CRC). The results obtained in N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center on the management of this malignancy are also presented. The evidence in favour of the need of genetic counseling and monitoring of the patients with aggravated familial history for early diagnosis of synchronous and metachronous ovarian cancer in patients with CRC is produced. A number of clinical, laboratory and diagnostic methods in addition to immunohistology and molecular genetics should be used for differential diagnosis of primary and metastatic ovarian cancer in patients with CRC.

Key words: colorectal cancer, ovarian cancer, metastases

Введение

Существуют значительные трудности дифференциальной диагностики метастатических опухолей яичников при раке толстой кишки (РТК) и синхронных первично-множественных злокачественных опухолей яичников и толстой кишки. В силу своих анатомо-топографических особенностей яичник является органом, наиболее часто поражаемым метастазами других злокачественных опухолей. Метастатические, или вторичные опухоли яичников составляют 5–12 % злокачественных опухолей яичников.

Метастатические опухоли яичников по частоте обнаружения и трудностям распознавания схожи с первичными злокачественными новообразованиями этого органа. Более того, часто из-за однотипного морфологического строения опухолей (муцинозные) нередко одних только гистологических критериев бывает недостаточно для прояснения клинической ситуации первично-множественного или метастатического поражения яичников. Точность диагностики и возможность установления типа опухоли яичников

играют решающую роль в выборе метода и объема лечения.

Эпидемиологические данные

Частота метастатических опухолей яичников, по данным различных авторов, колеблется от 4,18 до 63 % всех злокачественных опухолей этого органа [1–9]. Наиболее часто в яичники метастазируют опухоли половых органов, молочной железы и опухоли органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Известно, что более 50 % вторичных опухолей яичников являются метастазами опухолей органов ЖКТ. Метастазирование в яичники происходит имплантационным, гематогенным и лимфогенным путем. Также возможно врастание опухоли в яичник [1].

Г.И. Воробьев указывает, что метастазирование рака ободочной кишки в яичники наблюдается в 3 % случаев, причем вероятность поражения при раке сигмовидной кишки составляет 5 % [10]. По данным D.D. Kim et al., метастатические опухоли яичников при раке ободочной кишки наблюдаются чаще, чем

при раке прямой кишки, и составляют соответственно 5,2 и 1,2 %, а по данным Т.С. Одарюк и соавт., метастатические опухоли яичников при раке прямой кишки составляют 8,2 % [3, 11]. R. Omranipour, A. Abasahl при выполнении операции у 60 больных по поводу первичного рака ободочной и прямой кишки с одновременной двусторонней овариэктомией метастатические опухоли яичников обнаружили в 2,7 % случаев. Из 120 женщин, которым выполнялась операция по поводу первичного рака ободочной и прямой кишки без овариэктомии, у 8 (6,6 %) развились метастазы в яичниках в течение 2 лет [4]. Следует отметить, что метастазы опухолей органов ЖКТ в яичниках развиваются при наличии метастатического поражения лимфатических узлов. Пятилетняя выживаемость при синхронных метастазах составляет 16 %, при метакронных – 0 %. Подавляющее число больных (65–86 %) умирают в течение 1–2 лет [1].

Частота первично-множественных злокачественных новообразований яичников и толстой кишки, по данным различных авторов, колеблется от 0,8 до 12,6 % [12–17]. Такая вариабельность может быть обусловлена рядом причин и в первую очередь связана с диагностическими ошибками, когда вторая опухоль может быть расценена как метастаз первой. В исследованиях С.Я. Максимова и соавт. первично-множественные опухоли толстой кишки и яичников верифицированы в 4,7 % случаев [18]. Несмотря на то, что основная часть колоректального рака (КРР) относится к спорадическим формам, доля пациентов с онкологически отягощенным семейным анамнезом составляет 20–30 %, а около 10 % всех случаев КРР связаны с наличием наследственных аутосомно-доминантных синдромов. Выделяют следующие наследственные состояния, предполагающие развитие КРР в сочетании с опухолями других локализаций [19]:

- наследственный неполипозный КРР (ННКРР, синдром Линча II (Lynch II));
- семейный аденоматозный полипоз;
- синдромы Гарднера, Коудена, Пейтца–Егерса, Банайан–Рувалкаба, Блюма и ювенильный полипоз толстой кишки.

H. Lynch, A. de la Chapelle показали, что ННКРР (синдром Линча II) характеризуется развитием КРР в нескольких поколениях, более ранним возникновением опухолевого процесса (до 45 лет), преимущественным поражением правых отделов толстой кишки, высокой частотой развития синхронных и метакронных опухолей, а также возникновением других злокачественных новообразований: рака тела матки (вторая опухоль по частоте после КРР), рака яичника (РЯ), рака желудка, рака молочной железы (РМЖ), рака поджелудочной железы, опухолей головного мозга и билиарной системы [20]. Синдром Линча II типа составляет 3 % всего КРР [21]. M.G. Dunlop et al., M. Aarnio et al. установили, что в семьях ННКРР риск

развития КРР составляет 80 %, рака эндометрия – 60 % и РЯ – 12 % [22, 23]. По некоторым данным на фоне синдрома Линча II типа в 10–15 % случаев развивается РЯ. Следует отметить, что риск развития РЯ в течение жизни при ННКРР увеличивается приблизительно в 3,5 раза [24].

Клинические проявления

В начальном периоде существования синхронных метастатических опухолей яичников симптоматика отличается малой выраженностью, отмечается нарушение функции яичников, болевые ощущения внизу живота и увеличение его объема, расстройства функции смежных органов (нарушение мочеиспускания), общие нарушения [25–27]. Бессимптомное течение заболевания наблюдается в 30 % случаев [28]. По данным литературы, клинические проявления первично-множественных опухолей присутствуют у 5–21 % пациентов [14, 15, 18, 29]. Клиническая картина первично-множественного рака не отличается от таковой при солитарном (метастатическом) поражении и зависит от местной и метастатической распространенности опухолевого процесса, общего состояния больного и наличия сопутствующих заболеваний. В связи с фактическим отсутствием объективных клинических симптомов проявления метастатических и первично-множественных опухолей яичников при РТК окончательный диагноз может быть поставлен только путем использования определенной последовательности современных методик диагностики. В связи с этим в большинстве клиник с целью дифференцировать первично-множественный процесс и метастатическое поражение применяют комплексный подход, который включает целый ряд клинических, лабораторных, инструментальных, иммуногистохимических и молекулярно-генетических методов исследования.

Факторы риска

Выявление лиц, подверженных риску развития рака, и его ранняя диагностика сегодня является одним из перспективных направлений онкологии. Одним из эффективных подходов к решению этих вопросов следует считать выявление наследственных форм злокачественных заболеваний. По имеющимся наблюдениям, первично-множественные злокачественные новообразования могут быть одним из проявлений различных наследственных синдромов. В связи с этим риск развития полинеоплазий выше для лиц из наследственно отягощенных семей [30, 31]. По данным В.Ю. Сельчука, Т.П. Казубской и соавт., среди родственников больных первично-множественными злокачественными новообразованиями полинеоплазии отмечались в 0,8 % случаев, что во много раз превышает популяционную частоту (0,008 %). Для лиц, унаследовавших ген предрасположенности к раку органов женской репродуктивной системы, вероятность раз-

вития этих опухолей к 40–55 годам жизни достигает 100 %. Общепопуляционный же риск развития рака органов женской репродуктивной системы, накопленный к 90 годам жизни женщин, достигает 6 % [29, 30].

Открытия в области молекулярной генетики предоставили возможность выявить гены, ответственные за возникновение различных злокачественных опухолей. Так, наличие герминальных мутаций генов, ответственных за исправление ошибок репарации ДНК (*hMLH1*, *hMSH2*) при РТК, и генов *BRCA1* и *BRCA2* при РМЖ и РЯ, указывают на высокий риск развития этих опухолей у носителей таких мутаций [32–35]. Выявление подобных мутаций у больных используется для оценки риска развития рака указанных локализаций у их ближайших родственников. Это, в свою очередь, позволяет сформировать «группы риска» по развитию заболевания [33, 36, 37]. Наиболее объективную информацию для формирования групп повышенного риска развития злокачественных новообразований дает ДНК-диагностика. В настоящее время при постановке генетического диагноза ННКРР (синдром Линча II типа) используются Амстердамские критерии II и рекомендации Bethesda [21, 38, 39]. Первоначально Bethesda рекомендовали проводить ДНК-диагностику на наличие мутаций в генах *MMR* в 6 группах пациентов, включая рак эндометрия (до 45 лет), первично-множественный синхронный рак эндометрия и РЯ [39]. Впоследствии в 2002 г. рекомендации были пересмотрены с целью увеличения чувствительности и специфичности критериев. Следует отметить, что исправленные рекомендации Bethesda не содержат критериев, при каких онкогинекологических заболеваниях следует проводить ДНК-диагностику на наличие мутации в генах *MMR* [40]. W. Sijrsen et al. определили чувствительность Амстердамских критериев II в зависимости от мутации, так, при мутации в генах *MLH1*, *MSH2*, *PMS2* и *MSH6* она составила 87; 62; 38 и 48 % соответственно [41].

Мировой опыт наглядно показывает, что осуществление профилактических мероприятий у практически здоровых носительниц мутаций в генах *BRCA1/2* позволило значительно снизить заболеваемость РЯ – до 3 %. Необходимо отметить, что при наличии мутаций хотя бы одного из генов системы репарации (*MSH2*, *MLH1*, *MSH3* или *PMS2*) риск развития в течение жизни РТК у женщин составляет около 85 %, рака эндометрия – около 30 % и РЯ – около 10 %. Выявление подобных мутаций у больных используется для оценки риска развития рака указанных локализаций у их ближайших родственников [42].

Таким образом, формирование групп риска по развитию как единственных, так и множественных новообразований необходимо не только для пациентов, но и для их практически здоровых родственников, у которых еще не возникла опухолевая патология. Разработка комплекса профилактических мероприя-

тий позволит предотвратить возникновение заболевания и/или выявить его на более ранних стадиях процесса. Первым этапом этих мероприятий является привлечение семей,отягощенных злокачественными опухолями женской репродуктивной системы и первично-множественными опухолями, для медико-генетического консультирования на основе молекулярно-генетического исследования с целью выявления патологических генов и формирования контингента повышенного риска для их мониторинга в условиях специализированного медучреждения [31, 32, 43–45].

Таким образом, для ранней диагностики первично-множественных опухолей яичников при РТК в диагностический алгоритм необходимо включение медико-генетического консультирования семей с отягощенным семейным анамнезом и их мониторинга. Общеизвестно, что скринингу должны подвергаться каждые 6–12 мес все пациентки, относящиеся к группе моногенно детерминированного риска, начиная с возраста 25 лет либо на 10 лет ранее того возраста, в котором развилась опухоль у самой молодой родственницы первой степени родства [44, 45].

Инструментальные и лабораторные методы диагностики

Одним из направлений в диагностике злокачественных опухолей является определение опухолевых маркеров [46, 47]. В литературе описаны многочисленные попытки использования различного рода маркеров при самых разных опухолевых заболеваниях. На сегодняшний день в клинической практике уже нашли широкое применение опухолевые маркеры при заболеваниях яичников, органов ЖКТ и др. Пока не найден идеальный опухолевый маркер для диагностики опухолей яичников. И тем ни менее их можно использовать при постановке диагноза, но только в комплексе с другими методами исследования. Тем более при диагностике первично-множественных опухолей лабораторное определение одного маркера не позволяет клиницисту правильно оценивать ситуацию. Это заставляет исследователей применять целый комплекс наиболее чувствительных при предполагаемых заболеваниях маркеров. Наиболее хорошо изучены и широко используются в практике антигены СА-125 и СА-19.9, признанные одними из самых чувствительных маркеров РЯ. Однако определение его уровня позволяет диагностировать первую стадию РЯ только в 50 % наблюдений [44, 48].

На сегодняшний день широко применяемым методом диагностики опухолей яичников является ультразвуковая компьютерная томография (КТ) органов малого таза и брюшной полости. Диагностическая ценность УЗИ при РЯ составляет более 90 %, и она может претендовать на выявление ранних стадий РЯ и даже служить методом скрининга для лиц из группы риска [49, 50]. По данным М.А. Чекаловой, этот метод

способствует обнаружению непальпируемых злокачественных опухолей яичников в 9 % наблюдений и в 46 % случаях – выявлению субклинических метастазов в яичниках из других органов [51]. Известно, что в подавляющем большинстве случаев (в 80–85 %) РЯ является вторичным и в основном возникает на фоне таких доброкачественных новообразований, как серозная и муцинозная цистаденомы яичников. Следовательно, можно предположить, что раннее выявление и удаление этих и некоторых других доброкачественных новообразований яичников должно способствовать снижению заболеваемости раком указанной локализации. Это было подтверждено исследованиями В.Н. Демидова и соавт., по данным которого проведение ежегодного эхографического скрининга позволило снизить частоту РЯ в 2,2 раза [52]. По мнению D.S. Brascho, при ультразвуковой томографии опухоль Крукенберга нельзя отличить от первичной карциномы яичника [53]. Такие методы, как КТ, магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография, позволяют с высокой точностью определить объем и распространенность опухолевого процесса, ответ на проводимую терапию, рецидив опухоли, но неприемлемы для проведения скрининга из-за своей дороговизны [54].

Морфологические критерии дифференциальной диагностики

Клинический диагноз метастатических и первично-множественных злокачественных опухолей яичников без гистологического подтверждения всегда является только предположительным [29, 55, 56]. Неправильная трактовка ведет к неадекватной терапии опухолевого процесса и ухудшает результаты лечения больных. Поэтому во избежание диагностических ошибок при опухолях яичников необходимо проведение лапароскопии, которая позволяет не только визуально обследовать органы малого таза, но и производить биопсию с последующим гистологическим исследованием яичников. Нередко даже после морфологического исследования второй опухоли природа последней остается неопределенной. Это связано с тем, что результаты стандартного гистологического исследования в некоторых случаях не позволяют однозначно дифференцировать первично-множественный процесс от метастатического поражения. Многими исследователями велись поиски гистологических признаков, облегчающих правильную диагностику первично-множественных злокачественных новообразований. Так, по данным D. Dallenbach-Hellveg, дифференциальный диагноз возможен, если удастся обнаружить зону перехода нормального эпителия в опухолевую ткань [57]. В качестве критерия предлагалось использовать гистологическую структуру опухоли и степень ее дифференцировки. Кроме того, предлагалось, например, сравнивать отдельные структурные компоненты опухолей. При этом учитывалось наличие в обеих опухолях эпидермизированных пластов, сравнивалась их степень

зрелости, степень дифференцировки других структур, наличие опухолевых эмболов в сосудах [56, 58]. А.И. Карселадзе в своих исследованиях установил, что основными критериями являются инфильтрирующий рост для первичной опухоли и уницентрический для метастатической, отсутствие резкого перехода опухоли в нормальную ткань (наличие фоновых и предраковых процессов) при первичном поражении и наличие такого перехода при метастазе [55]. G.S. Berek, N.F. Hacker в своих исследованиях показали, что 30–40 % всех метастатических поражений яичников составляют опухоли Крукенберга [8]. Они наблюдаются в основном при раке желудка, реже при РТК и, как правило, поражают оба яичника. Они образованы перстневидными клетками, содержащими большое количество слизи. Метастазы без внутриклеточного слизиобразования не являются крукенберговскими, наиболее часто наблюдаются при опухолях толстой (1–2 %), очень редко – при опухолях тонкой кишки [1]. Многие метастатические опухоли яичников при РТК не имеют таких классических гистологических признаков, как опухоли Крукенберга. По данным Ю.Г. Паяниди и соавт., при наличии муцинозных опухолей толстой или прямой кишки большинство муцинозных новообразований яичников носят метастатический характер [32]. Вместе с тем результаты стандартного гистологического исследования не всегда позволяют однозначно дифференцировать первично-множественный процесс от метастатического поражения, в связи с чем на сегодняшний день большинство клиник мира в этих целях применяют иммуногистохимические и молекулярно-генетические методы исследования.

Иммуногистохимическое исследование применяется для установления локализации антигенов в определенных компонентах тканей, типах клеток и клеточных структурах. Этот метод основывается на биологических особенностях опухолевого роста, к которым относится сохранение экспрессии функционирующих генов (для ряда белков) в условиях злокачественной трансформации клетки. Это проявляется в сходстве фенотипа опухолевых клеток и их нормальных аналогов: эпителиальные и мезенхимальные опухоли имеют соответствующие наборы иммуногистохимических признаков, а также характерную ультраструктуру. Сегодня иммуногистохимия со своим разнообразным арсеналом антител является незаменимой методикой в дифференциальной диагностике злокачественных опухолей [26, 59–61]. Так, по данным ряда авторов, для разделения первичных муцинозных опухолей яичников и муцинозных опухолей толстой кишки, метастазирующих в яичник, используют ряд моноклональных антител к различным типам цитокератинов [61, 62]. Цитокератины относят к фундаментальным маркерам клеток эпителиальной природы. Способность экспрессировать определенный спектр цитокератинов, характерных для данного типа тканей, сохраняется и в клетках опухоли, развившейся в этих тканях. Так, муцинозная аденокарцинома яичников

экспрессирует цитокератины простого эпителия (в том числе цитокератин 7). КРР сохраняет специфический набор цитокератинов, характерный для кишечника (включая цитокератин 20, но не цитокератин 7). Таким образом, этот профиль позволяет дифференцировать первичный муцинозный РЯ от метастазов муцинозных опухолей толстой кишки [26].

Как видно из приведенной литературы, существуют значительные трудности распознавания природы первичной множественности опухолевых процессов, их дифференциальной диагностики. Недостаточно разработанными остаются методы скрининга для выявления контингента, подлежащего углубленному обследованию.

Лечебная тактика

Точность диагностики и возможность установления типа опухоли яичников играют решающую роль в выборе метода и объема лечения. Несмотря на невысокий риск развития первично-множественных метастазов злокачественных опухолей — всего 16 %, у пациентов с синдромом Линча II возможным вариантом лечения у части пациентов может считаться тотальная колэктомия [63–65]. С учетом высокой доли

поражения метастазами яичников и даже миометрия у женщин, страдающих РТК, особенно при наличии мутации в генах *BRCA1/2* и генах системы репарации, в пре- и менопаузе целесообразно провести исследование с целью решения вопроса о необходимости проведения у данных пациентов симультантной операции — экстирпации матки с придатками. По данным В.И. Чиссова и соавт., поражение яичников в 38,5 % случаев сочеталось с поражением большого сальника, что диктует необходимость его принципиального удаления при метастазах в яичники [16].

Заключение

Проблема дифференциальной диагностики опухолевого поражения яичников при КРР должна решаться с включением в диагностический алгоритм комплекса современных клинических, лабораторных, инструментальных, иммуногенетических и молекулярно-генетических методов исследования. Для ранней диагностики первично-множественных злокачественных опухолей яичников и толстой кишки целесообразно медико-генетическое консультирование и мониторинг лиц с отягощенным семейным анамнезом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лекции по онкогинекологии: Учебник для студентов. Под общ. ред. М.И. Давыдова, В.В. Кузнецова. Под ред. В.М. Нечушкиной. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 432 с.
2. Казакевич В.И., Митина Л.А., Востров А.Н., Гуц О.В. Ультразвуковая диагностика метастатического поражения яичников при раке желудка-кишечного тракта. Ультразвуковая и функциональная диагностика 2009;5:14.
3. Kim D.D., Park I.J., Kim H.C. et al. Ovarian metastases from colorectal cancer: a clinicopathological analysis of 103 patients. *Colorectal Dis* 2009 Jan; 11(1):32–8.
4. Omranipour R., Abasahl A. Ovarian metastases in colorectal cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2009 Dec;19(9):1524–8.
5. Arfa N., Hamdani I., Gharbi L. et al. Survival and prognostic factors of colorectal adenocarcinoma: analytic multifactor review of 150 cases. *Ann Chir* 2006 Feb;131(2):104–11. Epub 2006 Jan 19.
6. Fujiwara K., Ohishi Y., Koike H. et al. Clinical implications of metastases to the ovary. *Gynecol Oncol* 1995 Oct;59(1):124–8.
7. Джанаев Ю.А. Хирургическая тактика при новообразованиях женских половых органов у больных раком прямой кишки. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1995. 22 с.
8. Secondary ovarian carcinoma. In: Berek J.S., Hacker N.F. (eds) *Practical Gynecologic Oncology*. 2nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1994. P. 157, 395–396.
9. Юлдашева Е.М. Метастатические опухоли яичников (клиника, диагностика, лечение). Дис. ... канд. мед. наук. Душанбе, 1990. 166 с.
10. Воробьев Г.И. Современное состояние проблемы колоректального рака. СПб., 1993. С. 22–23.
11. Одарюк Т.С., Шелыгин Ю.А., Нечушкин М.И. и др. Хирургическая тактика у больных раком прямой кишки с метастазами в яичники. *Вестн ОНЦ РАМН* 1994;3:56–9.
12. Lee K.R., Young R.H. The distinction between primary and metastatic mucinous carcinomas of the ovary: gross and histologic findings in 50 cases. *Am Surg Pathol* 2003;27:281–92.
13. Зимневич В.М. О проблеме первично-множественных злокачественных опухолей. *Вестн Смол мед акад* 2003;2:27–9.
14. Попова Т.Н., Сельчук В.Ю., Баталина Л.Д. Диагностика первично-множественных синхронных злокачественных новообразований женских половых органов. *Акушер и гинекол* 2001;4:45–6.
15. Попова Т.Н. Диагностика и лечебная тактика у больных с первично-множественными синхронными злокачественными опухолями: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2002.
16. Чиссов В.И., Трахтенберг А.Х., Франк Г.А. Развитие учения о первичной множественности злокачественных опухолей. Первично-множественные злокачественные опухоли. Под ред. В.И. Чиссова, А.Х. Трахтенберга. М., 2000. С. 7–29.
17. Юрин А.Г. Первично-множественные опухоли: частота по данным аутопсий. *Мат. науч. конф. «Актуальные вопросы клинической патоморфологии»*. СПб., 2000. С. 214.
18. Максимов С.Я., Хаджимба А.В., Катамадзе И.Г. Рак яичников в синдроме полинеоплазий органов репродуктивной системы. *Мат. науч. конф. «Новые подходы к скринингу, диагностике и лечению опухолей яичников»*. Великий Новгород, 17–18 мая 2001 г. С. 85.
19. Любченко Л.Н. Клинико-генотипические варианты семейного рака толстой кишки. *Практическая онкология* 2005;6(2):132–136.
20. Lynch H., de la Chapelle A. Genetics susceptibility to non-polyposis colorectal cancer. *J Med Gen* 1999;36:801–18.
21. Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO). *Ред. русс. пер. С.А. Тюляндин, Д.А. Носов, Н.И. Переводчикова*. М.: Издательская группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2010. 436 с.
22. Dunlop M.G., Farrington S.M., Carothers A.D., Wyllie A.H., Sharp L., Burn J. et al. Cancer risk associated with germline DNA mismatch repair gene mutations. *Hum Mol Genet* 1997;6:105–10.
23. Aarnio M., Sankila R., Pukkala E. et al. Cancer risk in mutation carriers of DNA-

- mismatch-repair genes. *Int J Cancer* 1999;81:214–8.
24. Чебнэр Б.Э., Линч Т.Дж., Лонго Д.Л. Руководство по онкологии. Под общ. ред. В.А. Хайленко. М.: МЕДпресс-информ, 2011. 656 с.
25. Паяниди Ю.Г. Первично-множественные злокачественные опухоли женских половых органов: клиника, закономерности развития и прогноз. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2006. 224 с.
26. Паяниди Ю.Г., Сельчук В.Ю., Жордания К.И. и др. Полинеоплазии женского генитального тракта: первично-множественные новообразования или метастазы? *Арх патол* 2006;4:16–20.
27. Wright J.D., Powell M.A., Mutch D.G. et al. Synchronous ovarian metastases at the time of laparotomy for colon cancer. *Gynecol Oncol* 2004 Mar;92(3):851–5.
28. Савельева Г.М., Соломатина А.А., Степанов К.И. Значение дополнительных методов исследования в диагностике опухолей и опухолевидных образований яичников. *Международн мед журн* 2001;7(1):79–84.
29. Сельчук В.Ю. Первично-множественные злокачественные опухоли (клиника, лечение и закономерности развития). Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1994. 386 с.
30. Казубская Т.П., Белев Н.Ф., Нефедов М.Д. и др. Клинико-генетический анализ первично-множественных злокачественных новообразований. *Рос онкол журн* 2007;(2):4–9.
31. Казубской Т.П. Генетические основы этиологической гетерогенности злокачественных новообразований. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2010.
32. Паяниди Ю.Г., Сельчук В.Ю., Жордания К.И. и др. Первично-множественные злокачественные новообразования половых органов у женщин: пути профилактики. *Опух женск репродукт сист* 2010;1:51–4.
33. Белев Н.Ф., Самотья Е.Е., Пихут П.М. и др. Сегрегационный и генетико-дисперсионный анализ предрасположенности к аденомам и раку толстой кишки. *Генетика* 1999;35(4):524–9.
34. Abu-Rustum N., Barakat R.R., Curtin J.P. Ovarian and uterine disease in women with colorectal cancer. *Obstet Gynecol* 1997 Jan;89(1):85–7.
35. Re A., Taylor T.H., DiSaia P.J., Anton-Culver H. Risk for breast and colorectal cancers subsequent to cancer of the endometrium in a population-based case series. *Gynecol Oncol* 1997 Aug;66(2):255–7.
36. Aaron S., Wong E., Tyrrell D. et al. Interferon treatment of multiple pulmonary malignancies associated with papilloma virus. *Can Resp J* 2004 Sep;11(6):443–6.
37. Aaltonen L.M., Rihkanen H., Vähäri A. Human papillomavirus in larynx. *Laryngoscope* 2002 Apr;112(4):700–7.
38. Vasen H.F., Watson P., Mecklin J.P., Lynch H.T. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999;116:1453–6.
39. Rodriguez-Bigas M.A., Boland C.R., Hamilton S.R. et al. A National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines. *J Natl Cancer Inst* 1997;89(23):1758–62.
40. Umar A., Boland C.R., Terdiman J.P. et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:261–8.
41. Sjursen W., Haukane B.I., Grindedal E.M. et al. Current clinical criteria for Lynch syndrome are not sensitive enough to identify MSH6 mutation carriers. *J Med Genet* 2010;47:579–85.
42. Lippman S.M., Hawk E.T. Cancer prevention: from 1727 to Milestones of the past 100 years. *Cancer Res* 2009;69(13):5269–84.
43. Акуленко Л.В. Семейный рак органов женской репродуктивной системы. Генетико-эндокринологические аспекты (обзор литературы). *Пробл репрод* 2003;4:15–22.
44. Burke W., Daly M., Garber J. et al. Recommendation for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. BRCA1 and BRCA2. *JAMA* 1997;277:997–1003.
45. Eisinger F., Alby N., Bremond A. et al. Recommendation for medical management of hereditary breast and ovarian cancer: the French National Ad Hoc Committee. *Ann Oncol* 1998;9(9):939–50.
46. Kiluk M.S., Rolkowski R., Zawadzki R.J., Wojtukiewicz M.Z. Usefulness of CEA, CA 15-3 and CA 125 tumor markers in the differential diagnostics of peritoneal effusion. *Pol Merkuriusz Lek* 2002 Oct;13(76):298–301.
47. Адамьян Л.В., Франченко Н.Д., Алексеева М.Л. Диагностическая значимость определения онкомаркеров – СА 125, СА 19-9 и РЭА в гинекологии. *Методические рекомендации*. М., 1994. 56 с.
48. Bourne T.N., Campbell S., Reynolds K. et al. The potential role of serum CF 125 in an ultrasound-based screening programme for familial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994 Mar;52(3):379–85.
49. Липатенкова Ю.И. Возможности клинико-ультразвукового исследования в диагностике и дифференциации опухолей яичников. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2001. 21 с.
50. Савельева Г.М., Соломатина А.А., Степанов К.И. Значение дополнительных методов исследования в диагностике опухолей и опухолевидных образований яичников. *Межд мед журн* 2001;7:1:79–84.
51. Чекалова М.А. УЗТ в диагностике патологических объемных образований придатков матки. В кн. «Ультразвуковая диагностика. Нормативные материалы и методические рекомендации». М.: Медицина, 1990. С. 388–400.
52. Демидов В.Н., Полякова Ю.В., Терская Л.В. Значение ежегодного эхографического скрининга в снижении заболеваемости раком яичников. *SonoAcce-Ultrasound* 2006;14.
53. Brascho D.S. Clinical applications of diagnostic ultrasound in abdominal malignancy. *South Med J* 1980;65:1331.
54. Kasprzak L., Foulkes W.D., Shelling A.N. Hereditary ovarian carcinoma. *Clinical review. BMJ* 1999;318:786–9.
55. Карселадзе А.И. Морфология эпителиальных опухолей яичников (вопросы морфологической семиотики, гистоморфогенеза) Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1989. 376 с.
56. Франк Г.А., Смольянинова И.В. Морфологические особенности синхронного рака яичников и тела матки. *Сов медицина* 1989;6:62–5.
57. Dallenbach-Hellweg D. *Verh Dtsch Ges Pathol* 1984;68:442.
58. Eifel D., Hendricson M., Ross J. et al. Simultaneous presentation of carcinoma involving the ovary and the uterin corpus. *Cancer (Filad.)* 1989;50(1):163–70.
59. Петров С.В., Райхлин Н.Т. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. Казань: Титул, 2004. 451 с.
60. Brown R.W., Campagna L.B., Dunn J.K., Cagle P.T. Immunohistochemical identification of tumor markers in metastatic adenocarcinoma. A diagnostic adjunct in the determination of primary site. *Am J Clin Pathol* 1997 Jan;107(1):2–9.
61. Cury M., Foronts N.M. Multiple primary neoplasms in colorectal cancer patients. *Arq Gastroenterol* 2000;37:89–92.
62. Berezowski K., Stastny J.F., Komstein M.J. Cytokeratins 7 and 20 and carcinoembryonic antigen in ovarian and colonic carcinoma. *Mod Pthol* 1996;9:426.
63. Lynch H.T., Watson P., Kriegler M. et al. Differential diagnosis of hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome I and Lynch syndrome II). *Dis Colon Rectum* 1988;31:372–7.
64. Aarnio M., Mecklin J.P., Aaltonen L.A. et al. Life-time risk of different cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) syndrome. *Int J Cancer* 1995;64:430–3.
65. Church J., Simmang C. Practice parameters for the treatment of patients with dominantly inherited colorectal cancer (familial adenomatous polyposis and hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *Dis Colon Rectum* 2003;46:1001–12.