

# Рак яичников: новое в вопросах этиопатогенеза и диагностики (обзор литературы)

О.В.Макаров, М.Р.Нариманова

*Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, Москва (зав. кафедрой — проф. Ю.Э.Доброхотова)*

В представленном обзоре литературы освещены новые тенденции в вопросах этиопатогенеза рака яичников. Рассмотрены некоторые патогенетические аспекты развития данной патологии, такие какprotoонкогены и онкогены. Приведены современные методы скрининга и диагностики опухолей яичников. Обсуждаются возможности применения биомаркеров и их сочетаний для ранней диагностики злокачественных новообразований яичников.

*Ключевые слова: онкомаркеры, рак яичников, ранняя диагностика, protoонкогены и онкогены*

## Ovarian Cancer — New in the Questions of Etiopathogenesis and Diagnostics: a Literature Review

О.В.Макаров, М.Р.Нариманова

*Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology of Medical Faculty, Moscow (Head of the Department — Yu.E.Dobrokhотова)*

In this review of literature new tendencies in the questions of etiopathogenesis of ovarian cancer are highlighted. There are discussed some pathogenetic aspects in the progress of this pathology, such as proto-oncogenes and oncogenes. There are presented modern methods of screening and diagnostics of ovarian tumors. The opportunities of the application of biomarkers and their combinations for the early diagnostics of malignant ovarian neoplasms are discussed.

*Key words: oncomarkers, ovarian cancer, early diagnostics, proto-oncogenes and oncogenes*

Опухоли яичников занимают третье место среди новообразований женских половых органов. Подавляющее большинство больных (около 85%) страдают эпителиальными формами этих новообразований. Среди них превалируют доброкачественные формы (около 80%), злокачественные опухоли составляют около 20–30% [1].

Ежегодно в мире регистрируют 165 тыс. новых случаев злокачественных новообразований яичников и 101 тыс. смертей от них: в США — 23,4 тыс. новых случаев и 13,9 тыс. смертей, в России — 11,7 и 7,3 тыс. соответственно. Во многих странах, включая Россию, рак яичников занимает шестое ранговое место среди злокачественных новообразований у женщин всех возрастных групп, начиная с младенчества. В 2010 г. в России доля больных раком яичников среди всех злокачественных новообразо-

ваний была от 3,2% женщин в возрасте 70 лет и старше до 7,0% — в возрасте 40–54 лет и 7,4% — в 15–39 лет. Заболеваемость составляла 37,8 на 100 000 в возрастной когорте женщин 70–74 лет [1].

В 2010 г. в России от рака яичника умерли 7,3 тыс. больных (5,5% всех злокачественных новообразований у женщин). В возрасте до 30 лет рак яичников является причиной смерти 40–70% больных опухолями гениталий. В России вероятность заболеть раком яичников для новорожденной девочки составляет 1,0%, а вероятность умереть от него — 0,6%. Для 30-летней женщины, больной раком яичников, вероятность умереть от этого заболевания в 17 раз выше, чем от другой причины. С увеличением возраста женщин различия сокращаются: в 50–54 года — до 8,5 раза, в 60–64 — до 3,7 раза, а в 75-летнем возрасте существует большая вероятность умереть от другой причины [1].

Весьма печальной остается и выживаемость больных раком яичников. Уже на первом году после установления диагноза погибает каждая третья пациентка. Обобщенные данные популяционных раковых регистров стран Европы свидетельствуют, что 1-летняя выживаемость больных раком яичников в целом составляет 63%, 3-летняя — 41%, 5-летняя — 35% [1].

### Для корреспонденции:

Нариманова Метанат Рафиговна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова  
Адрес: 117437, Москва, ул. Островитянова, 1  
Телефон: (499) 613-5640  
E-mail: safarovametanat@yandex.ru

Статья поступила 07.10.2014, принята к печати 10.11.2014

Основными причинами столь низкой выживаемости больных раком яичников являются: бессимптомное течение заболевания на ранних стадиях, отсутствие достоверной диагностики, малоэффективное лечение, особенно при рецидивах заболевания [2].

Рак яичников — гетерогенное заболевание как с точки зрения этиологии, так и со стороны клинических проявлений. В основе происхождения всех опухолей этой локализации лежат повреждения (мутации) генетического аппарата клеток, которые формируют повышенную чувствительность этих клеток к воздействиям экзогенных и эндогенных канцерогенных факторов. Такими факторами может быть вирус эпидемического паротита, асбест, тальк, гормональный дисбаланс, иммунный дефицит и др. [3–5].

Механизм происхождения опухолей был предсказан А.Knudson в 1971 г. Автор предложил гипотезу, известную в настоящее время как классическая теория двойного удара или двойной мутации, объясняющую механизм возникновения наследственных и спорадических форм злокачественных новообразований. Суть гипотезы заключалась в том, что для возникновения опухоли требуются два события: мутации в клетках зародышевой линии (герминальная мутация) и мутация в соматической клетке (соматическая мутация). В свете этой гипотезы опухоли одной и той же локализации могут быть наследственными и спорадическими. При наследственной форме первое событие — герминальная мутация — происходит в половой клетке одного из родителей, которая формирует предрасположенность будущего организма к возникновению опухоли. Однако для инициации малгнанизации этого события еще недостаточно. Требуется вторая мутация в том же аллеле гомологичной хромосомы, но уже в соматической клетке (зиготе и т.д.). При спорадической (ненаследственной) форме должны возникнуть сразу две мутации в одной и той же соматической клетке [6]. Дальнейшие исследования полностью подтвердили гипотезу Кнудсона [6].

В настоящее время концепция о генетической природе рака общепризнана. Доказано, что злокачественные новообразования развиваются из одной опухолевой клетки (т.е. имеют моноклональное происхождение) вследствие накопления мутаций в специфических участках клеточной ДНК, приводящих к образованию дефектных белков [7].

Прямыми доказательством мутационной природы рака можно считать открытиеprotoонкогенов и генов-супрессоров, изменение структуры и экспрессии которых за счет различных мутационных событий, в том числе и точковых мутаций, приводит к злокачественной трансформации. Открытие клеточных protoонкогенов впервые было осуществлено с помощью высокоонкогенных РНК-содержащих вирусов (ретровирусов), несущих в составе своего генома трансформирующие гены. С помощью молекулярно-биологических методов установлено, что ДНК нормальных клеток различных видов эукариот содержит последовательности, гомологичные вирусным онкогенам, которые получили название protoонкогенов. Превращение protoонкогенов в онкогены может проис-

ходить в результате мутации, кодирующей последовательности protoонкогена, что приводит к образованию измененного белкового продукта, или в результате повышения уровня экспрессии protoонкогена, вследствие чего в клетке увеличивается количество белка. Protoонкогены, будучи нормальными клеточными генами, обладают высокой эволюционной консервативностью, что указывает на их участие в жизненно важных клеточных функциях [8].

Антионкогены, или гены-супрессоры опухолей, — это гены, наличие продукта которых препятствует образованию опухоли. Утрата функции этих генов вызывает неконтролируемую клеточную пролиферацию. Благодаря своему противоположному по отношению к онкогенам функциональному назначению они были названы антионкогенами или генами-супрессорами опухолевого роста. В отличие от онкогенов мутантные аллели генов-супрессоров рецессивны. Отсутствие одного из них, при условии, что второй нормален, не приводит к снятию ингибирования образования опухоли. Опухоль развивается в результате мутации в обоих аллелях гена-супрессора. Таким образом, protoонкогены и гены-супрессоры образуют сложную систему позитивно-негативного контроля над клеточной пролиферацией и дифференцировкой, а злокачественная трансформация реализуется через нарушение этой системы. В основе наследственной предрасположенности к раку лежат нарушения структуры и функциональной активности генов-супрессоров, так как мутация одного из двух аллелей гомологичных генов может происходить в герминальной клетке. Онкогены и антионкогены являются мишенью ошибочного процесса reparации ДНК, а следствием герминальных аберраций этого класса генов служит предрасположенность к опухолевым заболеваниям [9–11].

Одним из значительных достижений молекулярно-генетических исследований XX в. было открытие генов *BRCA1, 2* (*BReast CAncer gene one and two*), обуславливающих наследственное предрасположение к раку яичников и раку молочной железы. Ген *BRCA1* был выделен в 1994 г. в области хромосомы 17q21. Спустя 2 года был клонирован второй ген *BRCA2* в области хромосомы 13q12. К настоящему времени получена существенная информация о структуре и функции этих генов. Установлено, что в норме они участвуют в контроле целостности генома. потеря такой роли вследствие мутаций может быть ключевым событием, приводящим к хромосомной нестабильности и злокачественной трансформации клетки [12, 13].

В настоящее время идентифицировано более 800 мутаций, обнаруживаемых во всех участках генов *BRCA1* и *BRCA2*. Выявлены популяционные особенности распространенности определенных мутаций. Большинство авторов пришли к заключению, что герминальные мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* обуславливают предрасположенность к раку молочной железы и яичников при двух наследственных синдромах: синдроме семейного рака молочной железы и синдроме семейного рака молочной железы и яичников [14].

Кроме генов *BRCA1* и *BRCA2* существуют и другие гены, мутации в которых также участвуют в генезе этих

новообразований. Выявлен ряд мутаций в генах, связанных с синдромом Lynch (*hMLH1* и *hMLH2*), которые в норме исправляют поломки ДНК. Определена группа мутаций в гене-супрессоре *p53*, играющих значительную роль при переходе аденоны в аденокарциному в тканях толстой кишки, яичников, молочной железы и легких. Этому гену в настоящее время отводится важная роль в индукции и прогрессии опухолевого роста рака этих локализаций. В норме ген-супрессор *p53* участвует в регуляции клеточного апоптоза. Мутацию в гене *p53* регистрируют практически при всех видах опухолей [14–16].

Получены интересные данные о полиморфизме гена, кодирующего фермент цитохрома Р450с17α. Этот фермент в норме потенцирует действие ключевых катализаторов стероидогенеза, в частности 17α-гидроксилазы и 17,20-лиазы. Он имеет два аллеля, один из которых обуславливает повышенную скорость процессов транскрипции. Гомозиготное носительство данного аллеля связано с более ранним наступлением менархе, усилением метаболизма стероидов и увеличением риска возникновения рака яичников и молочной железы. Вместе с тем действие генов предрасположенности к раку в значительной мере находится под влиянием других генов — генов-модификаторов, поскольку канцерогенез является результатом взаимодействия многих генов, в котором главная роль у онкогенов и генов-супрессоров. Другие гены играют роль модификаторов функций главных генов [14].

Не вызывает сомнений, что основной фактор выживаемости больных раком яичников — это ранняя диагностика. По приблизительным оценкам, если бы 75% случаев рака яичников были обнаружены на I или II стадии, то произошло бы снижение смертности на 50 % [17, 18].

В настоящее время в целях повышения эффективности ранней диагностики рака яичников применяют комплексный подход, используя ряд клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования, включая УЗИ, компьютерную и магнитно-резонансную томографию, радиоизотопное исследование, лапароскопию, определение ассоциированных с опухолью маркеров. При обнаружении объемного образования в области малого таза необходимо исключать часто встречающиеся заболевания — дивертикулы, внематочную беременность, кисты яичника, миому матки и эндометриоз. Такие злокачественные новообразования, как рак желудочно-кишечного тракта или рак молочной железы могут метастазировать в яичники. Исключить наличие первичной опухоли в желудке, толстой кишке или молочной железе позволяют гастроскопия, колоноскопия и маммография. Рентгенография грудной клетки — обязательный компонент обследования при подозрении на опухоль яичников, т.к. позволяет диагностировать возможное метастазирование в легкие и плеврит [2].

Достоинством ультразвукового метода в диагностике опухолей яичников является его высокая информативность (чувствительность, специфичность и точность достигают 80–90%), простота, быстрота, безвредность, безболезненность, возможность объективного документирования и многократного проведения. Ультразвуковое исследование малого таза стало рутинным методом при

подозрении на опухоль яичника. Для более углубленной диагностики при наличии опухолей яичников в настоящее время применяют такие высокоинформационные методы, как компьютерная и магнитно-резонансная томографии. Все эти исследования дают основание с большей или меньшей долей вероятности заподозрить опухоль яичников. Однако только гистологическая верификация диагноза может дать точный и окончательный ответ. У некоторых больных с наличием асцита о характере заболевания можно судить по данным цитологического исследования асцитической жидкости. Иногда для постановки диагноза необходимо выполнение лапароскопии или лапаротомии и получение материала для гистологического исследования [2].

Один из подходов к ранней диагностике рака яичников — это скрининговый мониторинг за женщинами, относящимися к группам риска. Под скринингом подразумевается использование тестов для ранней диагностики рака яичников. Наибольший риск развития рака яичников, достигающий 100%, имеют женщины с мутациями в генах *BRCA1* и *BRCA2* [2, 19, 20].

Недавно было сделано предположение о существовании двух типов эпителиального рака яичников. Развитие 1-го типа происходит в результате малигнизации серозных и эндометриальных кист, он имеет значительную до-клиническую стадию, когда может быть диагностирован; 2-й тип представляет собой агрессивную низкодифференцированную опухоль с короткой доклинической стадией. Высказано предположение, что 2-й тип рака яичников развивается из эпителиальной карциномы маточных труб. Кроме того, женщины с генетической предрасположенностью к развитию рака яичников (особенно с мутацией в генах *BRCA1* и *BRCA2*) имеют высокую частоту развития карциномы маточных труб *in situ*. Таким женщинам следует проводить более частый скрининг [21, 22].

Одним из наиболее перспективных направлений в диагностике злокачественных опухолей яичников является определение опухолевых маркеров. Изучение этих белков представляет большой интерес не только с практической, но и с теоретической точки зрения. Исследования, проводимые в этом направлении, позволяют глубже проникнуть в проблемы этиопатогенеза злокачественного роста.

К настоящему времени для рака яичника идентифицирован целый ряд маркеров. Однако широко в клинической диагностике из них используют единственный маркер — CA-125. Этот маркер был обнаружен как антиген к одному из моноклональных антител, образующихся при иммунизации животных раковыми клетками человека. CA-125 представляет собой высокомолекулярный гликопротеид. Концентрацию CA-125 в крови обычно измеряют с помощью иммунного анализа. Однако уровень CA-125 в крови может повышаться не только при раке яичника, но и при некоторых других видах рака, доброкачественных опухолях, а также при нормальных физиологических состояниях — менструации или беременности [23].

К существенным недостаткам этого маркера можно отнести повышение его концентрации при доброкачественных опухолях яичника. В этом случае их нельзя от-

личить от рака, даже совмещая использование СА-125 с ультразвуковым исследованием. Кроме того, концентрация СА-125 нередко возрастает только на поздних стадиях рака яичника. Если при раке в поздней стадии концентрация СА-125 повышена у 80% больных, то среди пациентов с I стадией — только у 50–60% [65]. Перечисленные свойства объясняют невысокие чувствительность и специфичность СА-125: при чувствительности 83% он обладает специфичностью 52%, а при чувствительности 65% — специфичностью 97% [15].

Были проведены исследования по измерению концентрации СА-125 в коллекции сывороток, собранных за 5 лет до постановки диагноза рака яичника. Оказалось, что концентрация этого маркера была повышена только у 25% исследованных сывороток. Это указывает на невозможность использования СА-125 для ранней диагностики рака яичников [23].

Вместе с тем при II, III и IV стадиях рака яичников уровни СА-125 повышаются и могут быть использованы для мониторинга заболевания. Наблюдаемое повышение уровней СА-125 при рецидивах заболевания свидетельствует о необходимости мониторинга всех больных, находящихся в ремиссии, т.к. лишь у одной из десяти больных результат исследования бывает ложноотрицательным. Более того, даже если при первичном обследовании у нелеченых больных показатели СА-125 не превышали норму, то в процессе ремиссии анализ на содержание маркеров в крови необходим в связи с возможным вторичным повышением маркеров при рецидиве. В этом плане, безусловно, перспективным является определение СА-125 в период ремиссии и при рецидиве заболевания. Повышение уровня маркера от нуля (либо от базального уровня) до 35 Ед/мл, т.е. в пределах нормы, может быть доклиническим проявлением рецидива [2].

Было показано, что у всех пациенток с уровнем СА-125 менее 0,5 ДК (ДК — дискриминационная концентрация маркера, равная 35 Ед/мл) и ежемесячным приростом менее 20% предыдущего значения маркера рецидив в ближайшие 6 мес не наблюдался. Если прирост превышал 20%, то рецидив диагностировали через 46 мес. У пациенток со значением СА-125 от 0,5 до 1 ДК и приростом выше 20% в месяц рецидив регистрировали через 24 мес. Если же значение маркера превышало ДК, а его прирост был выше 20%, то рецидив можно было обнаружить спустя 13 мес [2, 24].

Использование СА-125 позволяет не только диагностировать наличие рецидива с достаточно высокой точностью, но и с большей вероятностью прогнозировать его развитие. Чувствительность СА-125 при рецидиве заболевания составляет 97%. При полной ремиссии в отсутствие опухоли уровень СА-125 должен быть близким к нулю. Однако, несмотря на перечисленные недостатки, из-за отсутствия лучшего метода клинической диагностики, СА-125 широко используют в диагностической практике в сочетании с ультразвуковым исследованием [24].

Рак яичников хорошо поддается лечению, до того как появляются его первые клинические симптомы. Важнейшая задача — оценить преимущества и недостатки существующих методов скрининга рака яичников, модифицировать их. Необходимо оптимизировать критерии

для выявления женщин, находящихся в группе риска по развитию рака яичников, и сделать их обследование максимально углубленным. Не вызывает сомнений тот факт, что женщины в постменопаузальном периоде находятся в группе риска по сравнению с более молодыми. Лица с мутациями генов *BRCA1* и *BRCA2* значительно чаще болеют 2-м типом эпителиального рака яичников. Следовательно, они нуждаются в более частом обследовании. Стоит отметить, что рутинный гинекологический осмотр нельзя считать методом скрининга рака яичников. В исследовании PLCO (исследование эффективности скрининга рака предстательной железы, легких, ободочной кишки и яичников) за 5 лет не было обнаружено ни одного случая рака яичников при использовании исключительно гинекологического осмотра. Рак яичников пальпируется менее чем в 30% случаев под анестезией [18]. Важнейшим недостатком определения СА-125 является низкая чувствительность на ранних этапах развития рака яичников. Уровень СА-125 был повышен только у 10 из 31 женщины с раком яичников I или II стадии, диагностированных методом трансвагинального УЗИ [18].

При прогрессирующем раке яичников уровень СА-125 повышается более чем у 80% больных. В исследовании PLCO 74% пациенток с повышенным уровнем СА-125 имели III или IV стадию заболевания. В связи с этим в алгоритм скрининга рака яичников включено не только абсолютное значение СА-125, но также и скорость прироста концентрации СА-125. В свою очередь, трансвагинальное УЗИ — наиболее эффективный метод скрининга ранних стадий рака яичников. В исследовании PLCO 72% случаев ранних стадий рака яичников были обнаружены исключительно методом трансвагинального УЗИ. Более того, около двух третей всех случаев рака яичников выявляется данным методом. Важнейшим недостатком УЗИ является его низкая прогностическая ценность. Трансвагинальное УЗИ точно указывает на изменение объема и морфологии яичников, но не указывает на доброкачественный или злокачественный характер опухоли. В исследовании PLCO прогностическая ценность трансвагинального УЗИ составила менее 3%. Другим недостатком трансвагинального УЗИ является отсутствие изменения объема яичника при некоторых видах рака. Тем самым на УЗИ яичник визуализируется нормальным, в то время как рак уже развивается (ложноотрицательный результат скрининга). В случае подозрения на рак яичника женщина должна быть тщательно обследована перед оперативным вмешательством [9].

Идея использования диагностических скрининговых тестов у женщин без клинических симптомов, находящихся в группе высокого риска развития рака яичников, является фундаментально важной для снижения смертности от рака яичников. Появление клинических симптомов рака яичников свидетельствует о том, что болезнь уже достаточно развита. Хотя комбинация СА-125 и трансвагинального УЗИ теоретически повышает диагностическую ценность, следует признать, что чувствительность, специфичность и полезная прогностическая ценность этих методов не являются оптимальными. Однако приходится использовать их комбинацию, пока не появятся более точные скрининговые тесты в диагностике.

ке рака яичников. Обязательное требование к трансвагинальному УЗИ — исследование маточных труб, эпителизий которых является предшественником 2-го типа рака яичников. Уровень биомаркеров должен включать не только абсолютное значение, но также и скорость прироста концентрации. Для повышения эффективности хирургического лечения следует унифицировать диагностический и лечебный алгоритмы [9].

Таким образом, несмотря на появление новых данных этиопатогенеза развития рака яичников, вопрос ранней и своевременной диагностики данного заболевания остается неутешительным и открытым и требует дальнейшего прицельного изучения.

## Литература

1. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований женских половых органов // Онкогинекология. 2012. №1. С.9–17.
2. Жордания К.И., Герштейн Е.С., Кушлинский Н.Е. и др. Опухоли яичников // Клиническая онкогинекология / Под ред. В.П.Козаченко. М.: Медицина, 2005. С.220–269.
3. Cramer D.W., Welch W.R. Determinant of ovarian cancer risk. II. Inferences regarding pathogenesis // J Natl Cancer Inst. 1983. V.71 (4). P.717–721.
4. Cramer D.W., Welch W.R., Cassells S., Scully R.E. Mumps, menarche, menopause, and ovarian cancer // Am J Obstet Gynecol. 1983. V.147 (1). P.1–6.
5. Lingeman C.H. Environmental factors in the etiology of human ovary: a review // Prog Clin Biol Res. 1983. V.117. P.365–379.
6. Knudson A.G. Hereditary cancers: from discovery to intervention // J Natl Cancer Inst Monogr. 1995. V.17. P.5–7.
7. Maslov A.Y., Ganapathi S., Westerhof M. et al. DNA damage in normally and prematurely aged mice // Aging Cell. 2013. V.12 (3). P.467–477.
8. Huang S. Genetic and non-genetic instability in tumor progression: link between the fitness landscape and the epigenetic landscape of cancer cells // Cancer Metastasis Rev. 2013. V.32 (3–4). P.423–448.
9. Lee E., Iskow R., Yang L. et al. Landscape of somatic retrotransposition in human cancers // Science. 2012. V.337 (6097). P.967–971.
10. Stevens J.B., Horne S.D., Abdallah B.Y. et al. Chromosomal instability and transcriptome dynamics in cancer // Cancer Metastasis Rev. 2013. V.32 (3–4). P.391–402.
11. Wolters S., Schumacher B. Genome maintenance and transcription integrity in aging and disease // Front Genet. 2013. V.4. P.19.
12. Miki Y., Swensen J., Shattuck-Eidens D. et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1 // Science. 1994. V.266 (5182). P.66–71.
13. Wooster R., Bignell G., Lancaster J. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2 // Nature. 1995. V.378 (6559). P.789–792.
14. Акуленко Л.В. Генетические аспекты рака органов женской репродуктивной системы // Клиническая онкогинекология / Под ред. В.П.Козаченко. М.: Медицина, 2005. С.18–29.
15. Thompson D., Easton D.; Breast Cancer Linkage Consortium. Variation in BRCA1 cancer risks by mutation position // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2002. V.11 (4). P.329–336.
16. Welcsh P.L., King M.C. BRCA1 and BRCA2 and the genetics of breast and ovarian cancer // Hum Mol Genet. 2001. V.10 (7). P.705–713.
17. Siegel R., Ward E., Brawley O., Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths // CA Cancer J Clin. 2011. V.61 (4). P.212–236.
18. Ueland F.R., Depriest P.D., Desimone C.P. et al. The accuracy of examination under anesthesia and transvaginal sonography in evaluating ovarian size // Gynecol Oncol. 2005. V.99 (2). P.400–403.
19. Макаров О.В., Борисенко С.А. Профилактика, диагностика, лечение рака яичников // Рос. мед. журн. 1996. №3. С.36–40.
20. Havrilesky L.J., Sanders G.D., Kulasingam S. et al. Development of an ovarian cancer screening decision model that incorporates disease heterogeneity: implications for potential mortality reduction // Cancer. 2011. V.117 (3). P.545–553.
21. Callahan M.J., Crum C.P., Medeiros F. et al. Primary fallopian tube malignancies in BRCA-positive women undergoing surgery for ovarian cancer risk reduction // J Clin Oncol. 2007. V.25 (25). P.3985–3990.
22. Crum C.P., Drapkin R., Miron A. et al. The distal fallopian tube: a new model for pelvic serous carcinogenesis // Curr Opin Obstet Gynecol. 2007. V.19 (1). P.3–9.
23. Jacobs I.J., Menon U. Progress and challenges in screening for early detection of ovarian cancer // Mol Cell Proteomics. 2004. V.3 (4). P.355–366.
24. Порханова Н.В. Рецидивы серозного рака яичников (факторы прогноза и диагностика): Автoref. дис. ... канд. мед. наук. М., 1999. С.5–6.

### Информация об авторе:

Макаров Олег Васильевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова  
Адрес: 117303, Москва, ул. Азовская, 22  
Телефон: (499) 613-5640  
E-mail: makarov\_ov@rsmu.ru