

3. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis / A. Kishore [et al.] // Stroke. – 2014. – Vol. 45, №2. – P. 520-526.
4. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society / C.T. January [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2014. – Vol. 64, №21. – P. e1–76.
5. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS / P. Kirchhof [et al.] // EP Europace. – 2016. – Vol. 18, №11. – P. 1609-1678.
6. Анализ антитромботической терапии у пожилых людей во врачебной клинической практике центров семейной медицины Кыргызской Республики / К.К. Базира [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2021. – №1. – С. 40-47.
7. Health literacy and warfarin therapy at two anticoagulation clinics in Brazil / M.A.P. Martins [et al.] // Heart. – 2017. – Vol. 103, №14. – P. 1089–1095.
8. Rodriguez, R.A. Non adherence to new oral anticoagulants: a reason for concern during long-term anticoagulation? / R.A. Rodriguez, M.Carrier, P.S. Wells // J. Thromb. Haemost. – 2013. – Vol. 11, №2. – P. 390-394.
9. Reasons for warfarin discontinuation in the outcomes registry for better informed treatment of atrial fibrillation (ORBIT-AF) / E.C. O'Brien [et al.] // Am. Heart J. – 2014. – Vol. 168, №4. – P. 487-494.
10. Adherence to oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. Focus on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants / V. Raparelli [et al.] // Thromb. Haemost. – 2017. – Vol. 117, №2. – P. 209-218.
11. Pugh, D. Attitudes of physicians regarding anticoagulation for atrial fibrillation: a systematic review / D. Pugh, J. Pugh, G.E. Mead. // Age Ageing. – 2011. – Vol. 40, №6. – P. 675-683.

REFERENCES

1. M. Zoni-Berisso [et al.]. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. Clin.Epidemiol. 2014;6:213-220 (in Engl.). doi: 10.2147/CLEP.S47385.
2. Lippi G., Sanchis-Gomar F., Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: an increasing epidemic and public health challenge. Int. J. Stroke. 2021;16(2):217-221 (in Engl.).doi: 10.1177/1747493019897870.
3. Kishore A. [et al.]. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. Stroke. 2014;45(2):520-526(in Engl.).doi: 10.1161/STROKEAHA.113.003433.
4. January, C.T. [et al.]. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. J. Am. Coll. Cardiol. 2014;64(21):e1–76 (in Engl.). doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.022.
5. Kirchhof, P. [et al.]. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. EP Europace. 2016;18(11):1609–1678 (in Engl.). doi: 10.1093/europace/euw295.
6. Bazira K.K. [et al.]. Analizantitromboticheskoj terapii u pozhilykhlyudej vovrachebnoj klinicheskoj praktikentsentrovsemejnoj meditsinyKyrgyzskoj Respubliki (Analysis of antithrombotic therapy in the elderly in medical clinical practice of family medicine centers of the Kyrgyz Republic). Tromboz, gemostaz i Reologiya (Thrombosis, Hemostasis and Rheology).2021;(1):40–47. (in Russ.).
7. Martins, M.A.P. [et al.]. Health literacy and warfarin therapy at two anticoagulation clinics in Brazil.Heart. 2017;103(14):1089–1095 (in Engl.). doi: 10.1136/heartjnl-2016-310699.
8. Rodriguez R.A., Carrier M., Wells P.S. Non adherence to new oral anticoagulants: a reason for concern during long-term anticoagulation? J. Thromb. Haemost. 2013;11(2):390-394 (in Engl.).doi: 10.1111/jth.12086.
9. O'Brien E.C. [et al.]. Reasons for warfarin discontinuation in the outcomes registry for better informed treatment of atrial fibrillation (ORBIT-AF). Am. Heart J. 2014;168(4):487-494 (in Engl.). doi: 10.1016/j.ahj.2014.07.002.
10. Raparelli V. [et al.]. Adherence to oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. Focus on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. Thromb. Haemost. 2017;117(2):209-218(in Engl.). doi: 10.1160/TH16-10-0757.
11. Pugh D., Pugh J., Mead G.E. Attitudes of physicians regarding anticoagulation for atrial fibrillation: a systematic review/ Age Ageing.2011;40(6):675-683 (inEngl.). doi: 10.1093/ageing/afr097.

УДК 616-006.67

© Р.Р. Фаисханова, Д.Д. Сакаева, Э.К. Хуснутдинова, 2021

Р.Р. Фаисханова^{1,2}, Д.Д. Сакаева^{2,3}, Э.К. Хуснутдинова^{2,4}

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННОГО РАКА ЯИЧНИКОВ

¹ГАОУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава РБ, г. Уфа

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

³Клинический госпиталь «Мать и дитя», г. Уфа

⁴ФГБУН «Институт биохимии и генетики» Уфимского федерального
исследовательского центра Российской академии наук, г. Уфа

В настоящей статье представлены результаты собственного исследования основных клинических признаков, характерных для наследственного рака яичников (НРЯ).

Материал и методы. Отбор пациенток для исследования проведен путем анкетирования с целью выявления лиц с подозрением на наследственный характер заболевания. В качестве диагностики НРЯ использована стандартная диагностическая панель ДНК, широко распространенная в России, предназначенная для диагностики рака яичников и молочной железы. Дополнительно проведено таргетное секвенирование нового поколения у пациенток с отрицательным результатом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Результаты и обсуждение. Наиболее значимыми клиническими признаками НРЯ явились: возраст манифестации, наличие отягощенного семейного и личного онкологического анамнеза. НРЯ достоверно чаще ($p=0,028$) встречается у лиц среднего возраста. Средний возраст манифестации опухолевого процесса составил $52,95 \pm 11,28$ года. НРЯ характеризуется отягощенностью семейного анамнеза, причем лиц, имеющих родственников 1-ой степени родства с онкологическим анамнезом, достоверно больше в группе пациенток с идентифицированными герминальными нарушениями, чем в группе

без таковых ($p=0,00033$). Злокачественные новообразования у кровных родственников в основной группе в среднем развились на 9 лет раньше, чем в группе сравнения ($U=86,5$, $P=0,004$). Гистологическим подтипом, характерным для НРЯ, являются серозная низкодифференцированная, эндометриоидная и недифференцированная карциномы, но не муцинозная карцинома яичника, которая более характерна для рака яичников ненаследственной природы заболевания.

Заключение. НРЯ характеризуется более ранним возрастом манифестации опухолевого процесса, отягощенностью семейного и личного анамнеза.

Ключевые слова: наследственный рак яичников, *BRCA 1 и 2*, полинеоплазии, семейный анамнез.

R.R. Faiskhanova, D.D. Sakaeva, E.K. Khusnutdinova PECULIARITIES OF THE CLINICAL COURSE OF HEREDITARY OVARIAN CANCER

This article presents the results of our own study of the main clinical signs characteristic of hereditary ovarian cancer (HOC).

Material and methods. The selection of patients for the study was carried out by means of a questionnaire in order to identify persons with suspected hereditary nature of the disease. A standard diagnostic panel of DNA, widespread in Russia, intended for the diagnosis of ovarian and breast cancer, was used as an HOC diagnosis. Additionally, targeted sequencing of a new generation was carried out in patients with negative PCR (polymerase chain reaction) results.

Results and discussion. The most significant clinical signs of HOC were: the age of manifestation, the presence of a burdened family and personal cancer history. HOC is significantly more common ($p = 0.028$) in middle-aged people. The average age of onset of the tumor process was 52.95 ± 11.28 years. HOC is characterized by a burdened family history, and having relatives of the 1st degree of relationship with an oncological history is significantly more in the group of patients with identified germline disorders than in the group without them ($p = 0.00033$). Malignant neoplasms in relatives by blood in the main group, on average, developed 9 years earlier than in the comparison group ($U = 86.5$, $P = 0.004$). The histological subtype specifically attributed to HOC is serous low-grade, endometrioid and undifferentiated carcinomas, but not mucinous ovarian carcinoma, which is more peculiar to ovarian cancer of a non-hereditary nature of the disease.

Conclusion. HOC is characterized by an earlier age of onset of the tumor process, a burden of family and personal history.

Key words: hereditary ovarian cancer, *BRCA 1 and 2*, polyneoplasia, family history.

Многими авторами отмечено, что наследственный рак яичников (НРЯ) обладает рядом определенных клинико-морфологических характеристик, отличных от рака яичников ненаследственной природы. Общепринятыми признаками НРЯ являются: молодой возраст пациенток, наличие семейного анамнеза, развитие первично-множественных опухолей (полинеоплазий) [1]. Гистологически НРЯ представлен серозной низкодифференцированной карциномой [5]. Согласно Al-sopetal, приблизительно у 40% пациентов с платиночувствительным рецидивом рака яичников отсутствует семейная или личная история (в контексте полинеоплазий) и нет зависимости от возраста [3]. Это связано с феноменом неполной пенетрантности генов и передачей мутации по мужской линии. Противоречивые данные побудили нас изучить особенности клинического течения и определить диагностические критерии НРЯ, которые необходимы в практике врача-онколога при планировании медико-генетического тестирования, что в свою очередь, даст возможность определить не только тактику поддерживающей терапии, но и выявить семейные формы рака яичников (РЯ) и проводить скрининг у здоровых носителей патогенных генов.

Материал и методы

Для изучения особенностей клинического течения НРЯ проведен анализ медицинской документации 123 пациенток с диагнозом рак яичников (РЯ), проходивших специальное лечение в условиях гинекологического отделения ГАУЗ РКОД МЗ РБ с 2016 по 2018 гг. Для выявления лиц с подозрением на НРЯ проводился

сбор семейного и личного анамнеза заболевания путем их анкетирования.

Критериями отбора для тестирования послужили характерные признаки НРЯ: отягощенный семейный анамнез – случаи рака яичников, молочной железы, предстательной и поджелудочных желез у родственников первой и второй линий родства; первично-множественные метахронные или синхронные злокачественные новообразования (полинеоплазии) у самой пациентки; платиночувствительный рецидив, молодой возраст пациентки – до 45 лет в совокупности с хотя бы одним из вышеописанных диагностических критериев НРЯ, платиночувствительный рецидив.

Первым этапом проводилась ДНК – диагностика с использованием стандартной диагностической панели, предназначенной для диагностики наследственного рака яичников и молочной железы. Образцы периферической крови у лиц, у которых не были идентифицированы мутации, были направлены на секвенирование следующего поколения (NGS).

В зависимости от выявленных патогенных и вероятно патогенных вариантов нуклеотидных последовательностей ДНК пациентки с РЯ были распределены на 2 группы.

1-я группа (основная) – 55 пациенток с выявленными патогенными вариантами изученных генов – кандидатов РЯ, из них у 40 молекулярно-генетический вариант опухоли был подтвержден с использованием стандартной диагностической панели ПЦР, что составило 32,5% от общего числа пациентов обеих групп.

2-я группа (сравнения) – 68 пациенток без выявленных герминальных патогенных

вариантов нуклеотидных последовательностей ДНК.

Таргетное секвенирование было проведено 83 пациентам, у которых не были идентифицированы мутации в генах BRCA 1 и 2 посредством ПЦР-анализа. Это позволило выявить герминальные патогенные варианты в генах у 15 пациентов. Из них у 5 (что составило 4,1% по отношению к общему числу пациентов) варианты были сосредоточены в гене BRCA 1, у 4/123 (3,3%) – в гене BRCA 2, у 3/123 (2,5%) – в системе HRD (кроме генов BRCA 1 и 2), у 3/123 (2,5%) – патогенные варианты в генах неспаренных оснований, а именно в гене MSH6, обуславливающих развитие синдрома Линча, являющегося второй по частоте причиной НРЯ после BRCA1 и 2 [2,6].

Результаты и обсуждение

Исследование показало, что наиболее значимыми клиническими характеристиками НРЯ являются: возраст манифестации процесса, отягощенность семейного анамнеза, наличие полинеоплазий, гистотип опухоли, что соответствует литературным данным [4,7].

Повозрастной анализ показал, что в возрастной группе 60-74 года (лица пожилого возраста) пациенток без герминальных нарушений было достоверно больше на 22,4%, чем

в группе сравнения ($51,47 \pm 6,06\%$, и $29,09 \pm 6,12\%$, $p=0,017$). Напротив, в возрастной группе 45-59 лет (лица среднего возраста) пациенток с герминальными нарушениями было достоверно больше на 20%, чем в группе сравнения ($50,91 \pm 6,74\%$ и $30,88 \pm 5,6\%$, $p=0,028$). В группе сравнения были 2 пациентки из возрастной группы 75-90 лет (лица старческого возраста) – $2,94 \pm 2,05\%$, а в основной группе таковых пациенток не было.

Средний возраст в основной группе оказался на 4,94 года моложе, чем в группе сравнения. Возраст манифестации при BRCA2-ассоциированном РЯ на 6,55 года выше, чем при BRCA1-ассоциированном РЯ, и составил $59,5 \pm 2,08$.

Таблица 1

Распределение больных по основным возрастным группам

Возраст, лет	N	Основная группа		Группа сравнения		P
		n	$p \pm s_p$ CI, %	n	$p \pm s_p$ CI, %	
18-44	21	11	$20 \pm 5,39$ $10,43-32,97$	10	$14,71 \pm 4,3$ $7,28-25,39$	0,477
45-59	49	28	$50,91 \pm 6,74$ $37,07-64,65$	21	$30,88 \pm 5,6$ $20,24-43,26$	0,028
60-74	51	16	$29,09 \pm 6,12$ $17,63-42,9$	35	$51,47 \pm 6,06$ $39,03-63,78$	0,017
75-90	2	–	–	2	$2,94 \pm 2,05$ $0,36-10,22$	0,502

Таблица 2

Возраст манифестации заболевания у пациентов с НРЯ

Группа	Форма заболевания	n=123	Средний возраст манифестации заболевания, лет ($M \pm Sd$)
Основная	BRCA1-ассоциированный РЯ	45	$52,95 \pm 11,28$
	BRCA2-ассоциированный РЯ	4	$59,5 \pm 2,08$
	Опухоли с дефицитом гомологичной рекомбинации (кроме мутаций в генах BRCA1/2)	3	$62 \pm 5,29$
	Опухоли с мутациями в гене ошибочно спаренных оснований (MSH6)	3	$53 \pm 11,27$
Сравнения	Опухоли без герминальных мутаций	68	$57,89 \pm 10,98$

При анализе гистотипов опухолей выявлены различия в двух группах. Наиболее частым гистотипом в обеих группах была низкодифференцированная серозная карцинома (high grade) с частотой $75,93 \pm 5,82\%$ в основной группе и $72,06 \pm 5,44\%$ в группе сравнения, различия в группах недостоверны ($p=5,82\%$). Пациенток с серозной карциномой low grade в настоящем исследовании не было.

У пациенток основной группы с герминальными PVs\LPVs встречались эндометриодная карцинома с частотой $11,11 \pm 4,28\%$ и недифференцированная карцинома с частотой $11,11 \pm 4,28\%$, а пациенток с муцинозной карциномой не было выявлено.

В группе пациенток без герминальных PVs\LPVs встречались недифференцированная карцинома – $5,88 \pm 2,85\%$, муцинозная карцинома – $5,88 \pm 2,85\%$, смешанная эпители-

альная карцинома – $7,35 \pm 3,16\%$, а пациенток с эндометриодной карциномой не было выявлено.

При анализе случаев заболевания онкологическими новообразованиями в семье установлено, что у 37 из 55 (67,3%) пациенток основной группы с выявленными герминальными клинически значимыми вариантами нуклеотидной последовательности ДНК был отягощенный семейный анамнез.

У 32 из 55 (58,2%) пациенток были родственники 1-й степени родства с онкологическими заболеваниями (рак яичников, рак молочной железы, рак простаты и поджелудочной железы).

Анализ показал, что пациенток, имеющих родственников 1-й степени родства с онкологическим анамнезом, достоверно больше в основной группе, чем в группе

сравнения ($p=0,00033$) (табл. 3). Эти данные свидетельствуют о высокой пенетрантности изучаемых вариантов нуклеотидных после-

довательностей в основной группе и проявлении болезни уже в первом и втором поколениях.

Таблица 3

Семейная история у больных НРЯ						χ^2	р
Группа	Степени родства						
	1-я степень		2-я степень				
	п	%	п	%			
Основная	32	86,5%	5	13,5%	13,570	0,00033	
Сравнения	33	75%	11	25%			

Всего было зафиксировано 112 случаев различных локализаций злокачественных новообразований у родственников 1- и 2-й степеней родства у 82 пациенток исследуемых групп. Не было выявлено статистически значимых корреляций между отягощенностью семейного анамнеза и идентифицированными клинически значимыми вариантами в изучаемых группах ($p>0,05$ по критерию Фишера). Однако, если брать в расчет только семейные случаи рак яичников, молочной железы, предстательной и поджелудочной желез у родственников 1- и 2-й степеней родства, результаты будут различаться. Так, наше исследование показывает, что у 21 из 112 пациентки группы сравнения, что составило 18,8%, был отягощен семейный анамнез в отношении вышеперечисленных локализаций рака, в основной группе у 35 из 112 (31,3%) женщин, что выше в 1,67 раз.

Детальное изучение семейных историй показало, что средний возраст манифестации опухолевого процесса у родственников составил 58,2 года. При этом у родственников 1- и 2-й линий родства в группе пациенток с герминальными нарушениями средний возраст на момент выявления опухоли составил $54,78 \pm 15,85$ года, в то время как средний возраст возникновения опухоли у ближайших родственников пациенток без клинически зна-

чимых герминальных нарушений – $63,8 \pm 13,52$ года. Таким образом, злокачественные новообразования у кровных родственников пациенток основной группы в среднем развивались на 9 лет раньше, чем в группе сравнения ($U=86,5$, $P=0,004$). Примечательно, что самый ранний возраст манифестации опухолевого процесса (гемобластоз) наблюдался у ребенка в возрасте 6 месяцев, сына пациентки с идентифицированной герминальной мутацией 5266dup C в гене BRCA1.

Более детальное изучение данного диагностического критерия НРЯ дало интересные результаты.

Наиболее часто второй опухолью у пациенток с первично-множественными опухолями был рак молочной железы: у 13 пациенток из 17. Рак молочной железы достоверно чаще встречался у пациенток основной группы (16,4%), чем у пациенток группы сравнения (5,9%) ($P=0,079$), и был ассоциирован с герминальными нарушениями в генах BRCA1/2. У 2 пациенток группы сравнения второй опухолью явился колоректальный рак (КРР), у 1 пациентки – рак эндометрия. В основной группе таких пациенток не было. Развитие КРР и рака эндометрия у пациенток с клинической картиной наследственного рака яичников не было связано с герминальными нарушениями в изученных генах (табл. 4).

Таблица 4

Локализация вторых опухолей у пациенток с первично множественными опухолями			
Локализация вторых опухолей	Основная группа (n=55)		Группа сравнения (n=68)
	n=10	локусы мутаций	n=7
Рак молочной железы	9 (16,4%)	5266dupC (5), 4153delA (2), c.783T>G (1) / BRCA 1, c.1813dupA/BRCA2 (1)	4 (5,9%)
КРР	-		2 (2,9%)
Рак эндометрия	-		1 (1,5%)
Рак желудка	1 (1,8%)	5266dupC/ BRCA 1	-

Возраст манифестации первого злокачественного новообразования у пациенток основной группы с полинеоплазиями в среднем составил $48,2 \pm 15,65$ года, а возраст установления диагноза рак яичников – $57,3 \pm 13,45$ года. Таким образом, развитие второго случая онкопатологии в данной группе пациенток НРЯ произошло через 9,1 года. У одной паци-

ентки развитие РЯ произошло через 6 месяцев после манифестации РМЖ (синхронный рак), а в другом случае рак яичников был установлен через 20 лет после комбинированного лечения рака молочной железы в стадии 2А.

Заключение

Наследственный рак яичников достоверно чаще ($p=0,028$) встречается у женщин

среднего возраста. Возраст манифестации опухолевого процесса составил $52,95 \pm 11,28$ года. НРЯ характеризуется отягощенностью семейного анамнеза, причем лиц, имеющих родственников 1-й степени родства с онкологическим анамнезом, достоверно больше в группе пациенток с идентифицированными герминальными нарушениями по сравнению с группой без таковых ($p=0,00033$). Злокачественные новообразования у кровных род-

ственников пациенток основной группы в среднем развивались на 9 лет раньше, чем в группе сравнения ($U=86,5$, $P=0,004$). Гистологическим подтипом, характерным для НРЯ, являются серозная низкодифференцированная, эндометриоидная и недифференцированная карциномы, но не муцинозная карцинома яичника, которая более характерна для рака яичников ненаследственной природы заболевания.

Сведения об авторах статьи:

Фаисханова Рания Разяповна – врач-онколог гинекологического отделения ГАУЗ РКОД МЗ РБ; аспирант кафедры медицинской генетики и фундаментальной медицины ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: rancho111@mail.ru.

Сакаева Дина Дамировна – д.м.н., профессор кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России; заместитель главного врача по онкологии Клинического госпиталя «Мать и дитя». Адрес: г. Уфа, ул. Лесной Проезд, 4. d_sakaeva@mail.ru.

Хуснутдинова Эльза Камилевна – д.б.н., профессор, академик АН РБ, и.о. директора ИБГ УФИЦ РАН, заведующий кафедрой медицинской генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450054, г. Уфа, проспект Октября, 71. E-mail: elzakh@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Наследственный рак молочной железы и/или яичников: ДНК-диагностика, индивидуальный прогноз, лечение и профилактика / Л.Н. Любченко//дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.14 / Любченко Людмила Николаевна. – М., 2009. – 282 с.
2. Наследственный рак яичников: вклад изменений генов-кандидатов в патогенез заболевания /Р.Р. Фаисханова, Д.С. Прокофьев, Э.К. Хуснутдинова, Э.К. [и др.]//Медицинская генетика. – 2019. – Т. 18, № 11. – С. 3-13.
3. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group/ K. Alsop, S. Fereday, C. Meldrum C. [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2012. – Vol. 30, № 21. – P. 2654.
4. BRCA mutation in high grade epithelial ovarian cancers / T. Manchana, N. Phoolcharoen, P. Tantibirojn // Gynecol. Oncol. Rep. – 2019. – Vol. 29. – P. 102-105
5. The pattern of gene expression in various histotypes of epithelial ovarian cancer correlates with those in the normal fallopian tube, endometrium, and colon / R.T. Marquez, K.A. Baggerly, A.P. Patterson [et al.] // Clin. Cancer Res. – 2005. – Vol. 11, № 17. – P. 6116-6126.
6. Distinct molecular profiles in Lynch syndrome-associated and sporadic ovarian carcinomas/ A. Niskakoski, S. Kau, Renkonen-Sinisalo L. [et al.] // Int. J. Cancer. – 2013. – Vol. 133, № 11. – P. 2596-2608.
7. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families / D. Ford, D.F. Easton, M. Stratton [et al.] // Am. J. Hum. Genet. – 1998. – Vol. 62. – P. 676-689

REFERENCES

1. Hereditary breast and / or ovarian cancer: DNA diagnostics, individual prognosis, treatment and prevention: / LN.Lyubchenko // dis.... Dr. med.Sciences: 14.00.14 / Lyubchenko Lyudmila Nikolaevna.- M., 2009.-- 282 p.
2. Hereditary ovarian cancer: the contribution of changes in candidate genes to the pathogenesis of the disease / R.R.Faishanova, D.S.Prokofiev, E.K.Khusnutdinova E, Ki others // Medical genetics.- 2019. - T. 18, no.11. - S. 3-13.
3. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group/ K. Alsop, S. Fereday, C. Meldrum C. [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2012. – Vol. 30, № 21. – P. 2654.
4. BRCA mutation in high grade epithelial ovarian cancers / T. Manchana, N. Phoolcharoen, P. Tantibirojn // Gynecol. Oncol. Rep. – 2019. – Vol. 29. – P. 102-105
- a. The pattern of gene expression in various histotypes of epithelial ovarian cancer correlates with those in the normal fallopian tube, endometrium, and colon / R.T. Marquez, K.A. Baggerly, A.P. Patterson [et al.] // Clin. Cancer Res. – 2005. – Vol. 11, № 17. – P. 6116-6126.
5. Distinct molecular profiles in Lynch syndrome-associated and sporadic ovarian carcinomas/ A. Niskakoski, S. Kau, Renkonen-Sinisalo L. [et al.] // Int. J. Cancer. – 2013. – Vol. 133, № 11. – P. 2596-2608.
6. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families / D. Ford, D.F. Easton, M. Stratton [et al.] // Am. J. Hum. Genet. – 1998. – Vol. 62. – P. 676-689.