

ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ПРИ СИНДРОМЕ ЛИНЧА

**Ю.Г. Паяниди, К.И. Жордания, В.Ю. Сельчук, Т.П. Казубская,
Е.Г. Тырсина, А.Ю. Кашурников**

ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Цель — изучение клинических и генетических ассоциаций опухолей у больных ПМЗН репродуктивной системы и толстой кишки с целью повышения эффективности ранней диагностики, лечения и профилактики этих заболеваний.

Материалы и методы. Данные о больных (581) ПМЗН толстой кишки и репродуктивной системы, находившихся на лечении в клиниках ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, и их родственниках. Для анализа использовались клинические, эпидемиологические, клинико-генеалогические, цитогенетические, молекулярно-генетические методы исследования.

Результаты. Изучение больных ПМЗН, а также их генеалогических данных позволило предположить, что полинеоплазия может быть одним из проявлений различных наследственных синдромов (синдрома семейного аденоматоза толстой кишки, синдрома Линча и т.п.). Риск развития злокачественных новообразований значительно повышается при врожденных дефектах системы репарации неспаренных оснований (mismatch repair). У больных ПМЗН толстой кишки и органов женской репродуктивной системы мутации в генах системы репарации (MSH2, MLH1 и MSH6) были выявлены в 13 (37%) наблюдениях. Пятилетняя выживаемость больных раком толстой кишки III стадии с профилактической пангистерэктомией в анамнезе составила 83,3%, что значительно выше, чем у больных раком толстой кишки III стадии без пангистерэктомии (69,3%) и у больных раком толстой кишки с метастазами в яичниках (42%) ($p \leq 0,01$).

Выводы:

1. В семьях больных ПМЗН толстой кишки, эндометрия и(или) яичников, а также в случаях накопления в одной семье солитарных опухолей вышеперечисленных локализаций необходимо проводить генетическое обследование с целью выявления мутаций в генах MSH2, MLH1, MSH6. При этом ДНК-диагностику у больных ПМЗН, одними из которых является рак толстой кишки и рак эндометрия, следует начинать с выявления мутаций в гене MSH6.
2. Носителей мутаций в генах системы репарации неспаренных оснований MSH2, MLH1, MSH6 следует относить к группе высокого риска по развитию злокачественных новообразований, как ПМЗН толстой кишки и органов женской репродуктивной системы, так и солитарных опухолей вышеперечисленных локализаций.
3. Всем женщинам, страдающим раком толстой кишки, особенно при наличии мутаций в генах системы репарации неспаренных оснований, в пре- и менопаузе следует проводить симультанную профилактическую операцию: экстирпацию матки с придатками. Вопрос о большом сальнике следует решать ситуационно.

SURGICAL TACTICS FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH LYNCH SYNDROME

**Yu.G. Payanidi, K.I. Zhordania, V.Yu. Seljchyuk, T.P. Kazubskaya,
E.G. Tyrsina, A.Yu. Kashurnikov**

Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Scientific Cancer Research Center»
of the Russian Academy of Medical Sciences, , Moscow

Objective. The study of clinical and genetic associations of tumors in patients with multiple primary malignant neoplasms of the reproductive system and colon aimed to increase effectiveness of an early diagnosis, treatment and prevention of these diseases.

Materials and Methods. Health records of 581 patients with multiple primary malignant neoplasms of the colon and reproductive system who underwent treatment at the clinical departments of the Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Cancer Research Center» of the Russian Academy of Medical Sciences and of their relatives were studied. Clinical, epidemiological, clinical-genealogical, cytogenetic, molecular genetic research methods were used for the analysis.

Results. The study of patients with multiple primary malignant neoplasms and their genealogical data suggests that polyneoplasia can be one of the manifestations of various hereditary syndromes (syndrome of familial adenomatosis of the colon, Lynch syndrome etc.). The risk of developing malignancies significantly increases in the presence of congenital defects of mismatch repair system. Mutations in mismatch repair genes (*MSH2*, *MLH1* and *MSH6*) were detected in patients with multiple primary malignant tumors of the colon and reproductive system in 13 (37%) observations.

Five-year survival rate for patients with stage III colon cancer who had underwent preventive panhysterectomy was 83,3% that is considerably higher compared with the same index both for patients with stage III colon cancer who hadn't had panhysterectomy (69,3%) and for patients with colon cancer who had metachronous metastases in the ovaries (42%) ($p \leq 0,01$).

Conclusions:

1. It is relevant to perform genetic testing with the aim to detect mutations in the genes *MSH2*, *MLH1*, *MSH6* in the families of patients with multiple primary malignant neoplasms of the colon, endometrium and/or ovaries, as well as when many cases of solitary tumors of above mentioned localization occurred in one family. For this purpose it is appropriate to start DNA-testing in patients with multiple primary malignant neoplasms, which include such types as colon cancer and endometrial cancer, from detecting the mutations in gene *MSH6*.
2. Carriers of mutations in genes of mismatch repair system *MSH2*, *MLH1*, *MSH6* must be classified as a group having high risk for developing such types of malignancies as multiple primary malignant neoplasms of the colon and the organs of female reproductive system and solitary tumors of the above mentioned localizations.
3. All women with colorectal cancer, especially in cases where mutations in genes of mismatch repair system are present, should undergo simultaneous preventive surgery during pre- and menopause periods: hysterosalpingo-oophorectomy. The decision regarding the greater omentum should be based on each particular situation.

Проблема наследственных онкологических заболеваний в последнее десятилетие все больше и больше привлекает к себе внимание общественности. Совсем недавно доля наследственных форм опухолей составляла всего 5–10% от общего числа заболевших, однако на сегодняшний день, по сообщению некоторых исследователей, этот показатель уже достиг 15%. Особенно наглядно это можно проследить на примере опухолей репродуктивной системы. В предыдущих номерах журнала мы уже неоднократно касались вопросов ранней диагностики и профилактики рака. Еще раз отметим, что в семьях с отягощенной наследственностью от родителей передаются мутации в генах-супрессорах опухоли, обуславливающие предрасположенность к этим новообразованиям. Вероятность развития рака у здоровых родственниц таких больных (сестер, дочерей) может достигать 100% [1].

Главная цель диагностики наследственных онкологических синдромов — выявление здоровых женщин — носительниц мутаций в определенных генах. Подразумевается, что своевременное выявление генного дефекта и проведение соответствующих профилактических мероприятий позволят существенно снизить заболеваемость и смертность в онкологии. Подчеркнем, что существующие медицинские стандарты разработаны преимущест-

венно для носительниц мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*. Соответствующие схемы медицинского мониторинга на предмет ранней диагностики рака молочной железы (РМЖ) и рака яичников (РЯ) применяются во многих странах мира. Кроме того, носительницам мутаций в генах *BRCA1/2* рекомендуют выполнять профилактические операции — мастэктомии и аднексэктомии, что позволит значительно снизить заболеваемость РЯ, которая не превышает 3% в этих группах [11]. В то же время клинические алгоритмы в отношении мутаций других генов остаются предметом для дискуссий.

Считается, что одним из проявлений различных наследственных синдромов (синдрома «раковых семей», Пейтца-Егерса и т.п.) могут быть первично-множественные злокачественные новообразования (ПМЗН). Напомним, что под «первичной множественностью опухолей» в настоящее время понимают независимое возникновение и развитие у одного больного двух или более новообразований. При этом пораженными могут быть не только разные органы различных систем, но и парные, а также мультицентрически один орган [4]. Мы уже рассматривали наследственный «синдром РМЖ/РЯ» (breast-ovarian cancer syndrome). В этой статье мы хотим подробно остановиться на другом синдроме наследственного рака органов репродуктивной системы — синдроме Lynch 2.

Цель исследования — изучение клинических и генетических ассоциаций опухолей у больных ПМЗН репродуктивной системы с целью повышения эффективности ранней диагностики, лечения и профилактики этих заболеваний.

Материалы и методы. Для анализа использовались клинические, эпидемиологические, клинико-генеалогические, цитогенетические, молекулярно-генетические, генетико-математические методы исследования. Молекулярно-генетическая диагностика проводилась в лаборатории наследуемых заболеваний Медико-генетического научного центра РАМН (проф. А.В. Карпухин, к.м.н. Н.И. Поспехова). Определение структурных вариантов ДНК генов системы репарации неспаренных оснований (MLH1, MLH3, MSH2, MSH6, PMS1, PMS2) проводили с использованием электрофоретического метода и молекулярной диагностики с использованием олигонуклеотидных биочипов с последующим подтверждением наличия мутации и выявлением ее характеристик путем секвенирования.

Результаты. Анализируя семейный анамнез больных ПМЗН, мы обнаружили, что первично-множественные злокачественные опухоли и доброкачественные новообразования у их родственников, как правило, имеют одинаковую анатомическую локализацию. Например, в одной обследованной нами семье у больной был диагностирован первично-множественный рак тела матки и рак толстой кишки, а у ее матери и у ее сестры — миомы матки и полипозы толстой кишки. В семьях больных ПМЗН однотипные локализации опухолей были выявлены в 20% наблюдений, а 16% их родственников страдали полинеоплазией, что значительно превышает ее популяционную встречаемость (0,008%).

На следующем этапе исследования мы рассмотрели клинические ассоциации совместного проявления различных форм опухолей у больных ПМЗН. За последние пятнадцать лет в клиниках ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН находилась на лечении 581 женщина, среди них было выявлено 989 первично-множественных злокачественных опухолей органов репродуктивной системы. Средний возраст больных — $52,4 \pm 1,8$ лет. В большинстве наблюдений (88,72%) у больных возникло по две зло-

качественные опухоли, в 10,4% наблюдений — по три опухоли, в 0,66% наблюдений — по четыре опухоли, и только в одном (0,22%) наблюдении было выявлено сразу пять злокачественных новообразований. В 56,4% наблюдений опухоли возникали метакронно, в 39,1% наблюдений — синхронно, и лишь в 4,5% наблюдений имел место сочетанный тип полинеоплазии. Для удобства изучения все больные были разделены на три группы.

В группу больных ПМЗН с поражением яичников вошли 232 пациентки, что составило 7,8% всех случаев заболевания этого органа как в виде солитарных, так и первично-множественных форм. При этом злокачественные новообразования яичников преимущественно сочетались с заболеваниями молочной железы — в 38,16% наблюдений, тела матки — в 30% и толстой кишки — в 12,06% наблюдений.

В группу больных ПМЗН с поражением тела матки вошли 211 пациенток, что составило 5,6% как солитарных, так и первично-множественных случаев заболевания этого органа. Детальный анализ показал, что рак тела матки чаще всего сочетался с карциномой яичников — в 33,33% наблюдений, толстой кишки — в 20,29% наблюдений, молочной железы — в 18,99% наблюдений, шейки матки — в 10,55% наблюдений.

В группу больных ПМЗН с поражением шейки матки вошло 138 пациенток, что составило 5,02% всех случаев заболевания этого органа как в виде солитарных, так и первично-множественных новообразований. При этом злокачественные новообразования шейки матки преимущественно сочетались с опухолями молочной железы — в 21,48% наблюдений, органов желудочно-кишечного тракта — в 18,79% наблюдений, тела матки — в 16,78% наблюдений и яичников — в 12,75% наблюдений.

Таким образом, проведенное нами исследование позволило получить и статистически аргументировать сведения о генетической общности совместного наследования и проявления при полинеоплазии таких форм, как рак толстой кишки, молочной железы, яичников и эндометрия, что также можно объяснить существованием сходного генетического механизма канцерогенеза.

Эти данные особенно интересны онкологам-клиницистам, так как если в отдельных семьях наблюдается накопление злокачественных опухолей вышеперечисленных локализаций, то у родственников достаточно высокая вероятность проявления первично-множественного поражения. И наоборот, если у больного ПМЗН одна из первичных опухолей соответствует указанным выше локализациям, то можно ожидать появления в этой семье аналогичных солитарных и/или множественных опухолей у родственников.

Очень часто при ПМЗН репродуктивной системы встречается синдром наследственного неполипозного колоректального рака (ННКРР) или синдром Линча. До недавнего времени, пока еще не были идентифицированы гены, ассоциированные с этим синдромом, принадлежность к нему устанавливали на основании клинических признаков и семейного генетического анамнеза, в связи с чем для этого синдрома были разработаны специфические, так называемые *Амстердамские критерии* [3], которые подразумевают:

- 1) наличие в семье трех и более родственников, пораженных РТК, один из которых — родственник первой степени родства;
- 2) последовательное поражение РТК родственников в двух поколениях;
- 3) один и более случаев РТК диагностирован у родственников в возрасте до 50 лет;
- 4) отсутствие полипоза в каждом случае РТК.

Согласно этим критериям, в нашем исследовании диагноз ННКРР был идентифицирован у 16 больных. В 14 других наблюдениях признаки этого синдрома не соответствовали строго установленным критериям, но у членов их семей наблюдались накопления рака в нескольких поколениях с основными локализациями в толстой кишке, эндометрии, молочной железе, яичниках, желудке, легком, поджелудочной железе, щитовидной железе. Кроме того, в этих семьях пробанды наиболее часто были поражены первично-множественным раком толстой кишки.

И все-таки наиболее объективную информацию для формирования групп повышенного риска развития злокачественных опухолей, как множественных, так и солитарных, дает ДНК-

диагностика. На сегодняшний день идентифицировано, по крайней мере, шесть ключевых генов системы репарации неспаренных оснований (mismatch repair): *MLH1*, *MLH3*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS1*, *PMS2*, функция которых заключается главным образом в исправлении ошибок репликации ДНК и неточности репарации двуниевых разрывов. Результатом подобных ошибок и потери комплементарности нитей ДНК являются возникающие петли, которые можно распознавать с помощью комплекса белков *MSH2/MSH6* или *MSH2/MSH3*. Эти комплексы различаются по способности распознавать разные типы петель, образующиеся при замене оснований, инсерциях и делециях. Они притягивают к местам с измененной структурой ДНК комплексы белков *MLH1/PMS2* или *MLH1/MLH3*, которые привлекают экзо- и эндонуклеазы. Они, в свою очередь, выявляют аномальный фрагмент ДНК и активируют факторы репликации (PCNA, ДНК-полимеразы), обеспечивающие застройку дефекта и восстановление структуры ДНК.

Инактивация генов системы репарации неспаренных оснований (mismatch repair) сопровождается, как правило, нестабильностью микросателлитных последовательностей ДНК. Именно легко выявляемую микросателлитную нестабильность считают маркером инактивации любого из генов этой системы. Опираясь на данные мировой литературы, следует отметить, что мутации хотя бы одного из генов системы репарации — *MSH2*, *MLH1*, *MSH3* или *PMS2* — увеличивают риск развития рака толстой кишки у женщин до 85%, рака эндометрия — до 30%, а рака яичников — до 10% [4].

Анализируя уже имеющиеся в канцер-регистре ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН данные, мы установили, что из 35 больных ПМЗН толстой кишки и органов женской репродуктивной системы мутации в генах системы репарации неспаренных оснований (*MSH2*, *MLH1* и *MSH6*) были выявлены в 13 (37%) наблюдениях. На основании клинических характеристик и семейной истории во всех этих 13 семьях был установлен синдром Линча. При этом только семь из них полностью отвечали *Амстердамским критериям* ННКР. Остальные шесть семей не совсем соответствовали строгим критериям

классификации: у них отмечалось только накопление в нескольких поколениях РТК и рака эндометрия. При наличии мутаций в генах *MSH2* или *MLH1* в семьях чаще выявлялись РТК — 35 наблюдений, рак эндометрия — 10 наблюдений и три наблюдения рака желудка. При наличии мутаций в гене *hMSH2* в трех семьях были выявлены три наблюдения рака молочной железы, по одному наблюдению рака легкого и лимфосаркома, а также рак эндометрия, рак яичников и рак желудка. Кроме того, в трех семьях с мутациями в гене *MLH1* также наблюдался РМЖ, а рак эндометрия при этом был первой из первично-множественных опухолей, также как и у одного из членов другой семьи с последовательным развитием четырех метакронных множественных опухолей. Для наглядности приведем клинический пример.

На рис. 1 представлена родословная больной А., у которой были выявлены метакронные ПМЗН: рак тела матки — в возрасте 32 года, папиллярный рак щитовидной железы — в возрасте 40 лет, рак прямой кишки и полипы сигмовидной кишки — в возрасте 42 лет, а также малигнизированные полипы поперечно-ободочной кишки — в возрасте 47 лет. У матери (II-2) в возрасте 40 лет был выявлен рак тела матки, а в возрасте 60 лет — рак слепой кишки. Бабушка по матери (I-4) умерла от рака молочной железы в возрасте 60 лет. Больной и ее дочери провели ДНК-диагностику. Герминальная миссенс-мутация V878A (4 экзон) гена *MSH6* была выявлена только у самой пациентки. Ей была предложена субтотальная колонэктомия, от которой больная отказалась. Была выполнена резекция толстой кишки. Находится под наблюдением в ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.

Приведенная родословная еще раз подтвердила, что синдром ННКРР в семьях может проявляться как в виде первично-множественных злокачественных опухолей толстой кишки и репродуктивной системы, так и в виде солитарных опухолей таких же локализаций. Можно предположить, что возникновение большинства опухолей ПМЗН при синдроме ННКРР связано с наличием мутаций в генах *MSH2*, *MLH1*, *MSH6*. Поэтому изучение спектра мутаций для каждой из наблюдаемых клинических форм проявления этого синдрома приведет

к выявлению более точной корреляции между установленными мутациями и отдельными фенотипами проявления заболевания, а также будет способствовать разработке новых скрининговых программ. Так, проведенный нами анализ описанных 13 семей показал, что рак эндометрия чаще встречается в семьях при наличии мутаций в генах *MLH1* и *MSH6*, чем в семьях с мутацией *MLH2*.

Аналогичные данные получены в других популяциях. В частности, по данным Rossel M. et al., в семьях с мутацией в гене *MSH6* рак эндометрия встречается гораздо чаще, чем в семьях с мутациями в генах *MSH2*, *MLH1* [6]. Особый интерес вызывает исследование Geary J. et al., которое показало, что у носителей мутаций гена *MSH6* риск возникновения рака эндометрия достигает 71% [5]. Отсюда следует, что первично-множественный рак толстой кишки и рак эндометрия у больного, а также накопление у родственников в отдельных семьях солитарных злокачественных опухолей толстой кишки и тела матки могут стать основанием для проведения ДНК-диагностики мутаций в генах *MSH6* и *MLH1*. Кроме того, наследственные формы солитарного рака имеют повышенный риск развития второй первичной опухоли.

Выявление подобных мутаций особенно важно не только для самих больных, у которых уже диагностировано онкологическое заболевание, но прежде всего для их здоровых родственников, у которых еще не возникла опухолевая

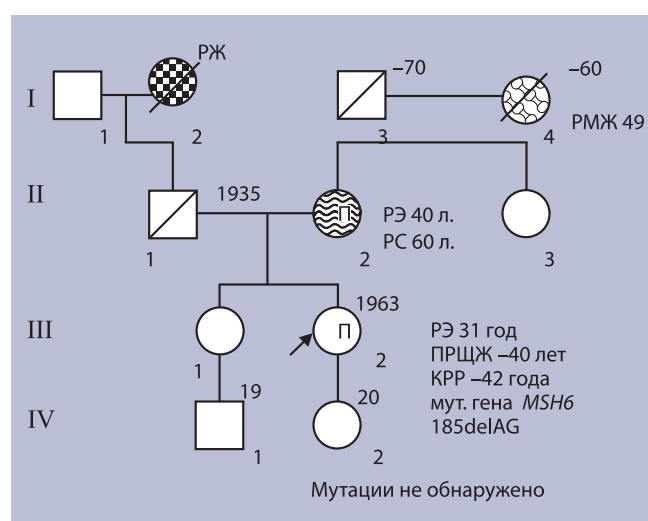


Рис. 1. Родословная больной А. (50 лет)

патология, но уже идентифицирована генетическая мутация и возникла необходимость определить степень риска развития рака указанных локализаций. Таким образом, мутации в генах MSH2, MLH1, MSH6 необходимо выявлять в семьях больных ПМЗН толстой кишки, эндометрия и/или яичников, а также в случаях накопления в одной семье солитарных опухолей вышеперечисленных локализаций. При этом ДНК-диагностику у больных ПМЗН, одними из которых является рак толстой кишки и рак эндометрия, следует начинать с выявления мутаций в гене MSH6.

Полученные данные еще раз доказывают, что ПМЗН вообще и при синдроме ННКРР, в частности, являются гетерогенными заболеваниями. Это подтверждается, прежде всего, участием генетических факторов в их возникновении и развитии, а также разнообразием их фенотипических проявлений, выражающихся в ассоциации различных форм опухолей: толстой кишки и женских репродуктивных органов.

Таким образом, проведенный нами клинический и генетический анализ показал, что риск развития полинеоплазии тесно связан с наследственной предрасположенностью и, как правило, ассоциируется с наследственными синдромами. При этом поражаются, как правило, органы одних и тех же анатомических областей: толстой кишки и репродуктивной системы.

Кроме того, нарушения функции генов MSH2, MLH1, MSH3, MSH6 и PMS2 приводят к возникновению и развитию не только наследственных форм злокачественных новообразований. Они могут обнаруживаться при некоторых спорадических (ненаследственных) опухолях, правда, значительно реже (<2% наблюдений), в частности, при злокачественных опухолях толстой кишки, при раке желудка и эндометрия, а также при некоторых других заболеваниях [3].

Идентификация этих генетических нарушений открывает новые возможности для выявления лиц с высоким риском развития злокачественных опухолей, позволяет перевести на новый уровень работу медико-генетического консультирования и разрабатывать наиболее эффективную стратегию по профилактике онкологических заболеваний.

Не менее важными с клинической точки зрения оказались достаточно неожиданные результаты, полученные в ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН при исследовании метастазирования рака толстой кишки в органы малого таза. В связи с техническими трудностями, наличием миом матки и кист яичников пациенткам, страдающим раком толстой кишки, одновременно были выполнены симультанные операции в объеме экстирпации матки с придатками. При тщательном гистологическом исследовании было обнаружено, что у 17% больных, т.е. практически у каждой пятой пациентки, были выявлены метастазы в яичниках, а у 25% из них наряду с поражением яичников имело место поражение метастазами миометрия. Учитывая эти факты, нам кажется целесообразным всем женщинам, страдающим раком толстой кишки, особенно при наличии мутаций в генах системы репарации неспаренных оснований, в пре- и менопаузе проводить подобные симультанные операции. Вопрос о большом сальнике следует решать ситуационно.

Для доказательства приведем результаты проведенного нами исследования, которое включало 115 женщин, страдающих раком толстой кишки. Всем им задолго до основного заболевания была выполнена пангистерэктомия по поводу не связанных с онкологией гинекологических заболеваний (миомы матки, доброкачественные кисты придатков, пиосальпинкс и т.п.). У большинства пациенток (59 (51,3%)) этой группы рак толстой кишки был выявлен на начальных I–II стадиях, у 16 (13,9%) больных — на IV стадии, однако у 40 из них был диагностирован рак толстой кишки III стадии. Мы сочли целесообразным сравнивать пятилетнюю выживаемость больных именно III стадии, поскольку это наиболее интересно для клиницистов: больные начальными стадиями рака толстой кишки в основном всегда имеют благоприятный прогноз и сравнение их выживаемости не будет наглядным. Кроме того, в России впервые высокий процент больных с выявленными запущенными стадиями этого заболевания (около 60%, по данным ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН).

Эта диаграмма ясно показывает, что пятилетняя выживаемость больных раком толстой

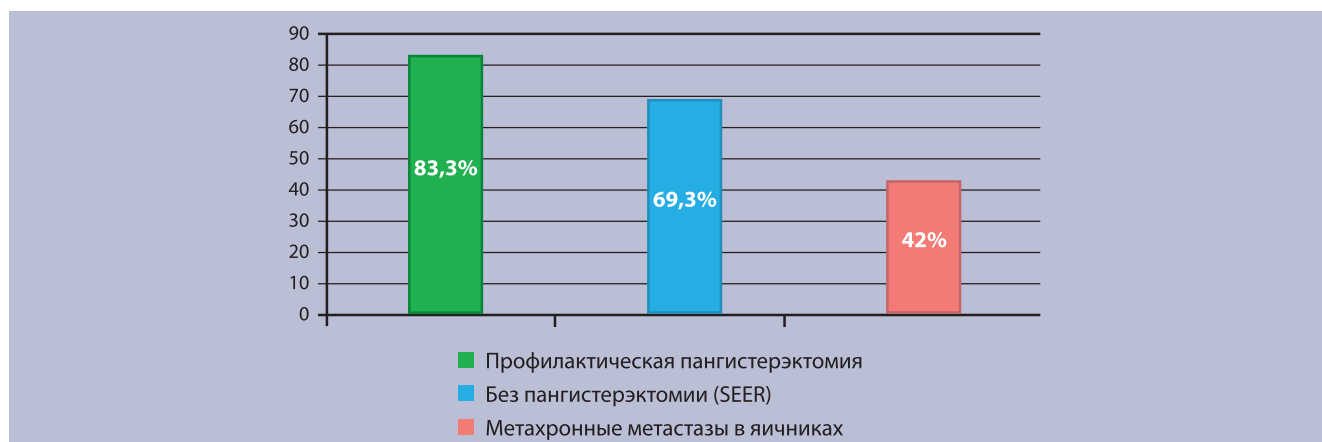


Рис. 2. Выживаемость больных раком толстой кишки III стадии

кишки III стадии, которым была проведена профилактическая пангистерэктомия, значительно выше и составила 83,3%, чем в группе больных раком толстой кишки III стадии без пангистерэктомии — 69,3% (SEER), и существенно отличается от выживаемости больных раком толстой кишки с метастазами в яичниках — 42% (ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН) ($p \leq 0,01$) [2].

Выводы

1. Риск развития злокачественных новообразований значительно повышается при врожденных дефектах системы репарации неспаренных оснований (mismatch repair). У больных ПМЗН толстой кишки и органов женской репродуктивной системы мутации в генах сис-

темы репарации (MSH2, MLH1 и MSH6) были выявлены в 13 (37%) наблюдениях.

2. В семьях больных ПМЗН толстой кишки, эндометрия и(или) яичников, а также в случаях накопления в одной семье солитарных опухолей вышеперечисленных локализаций необходимо проводить генетическое обследование с целью выявления мутаций в генах MSH2, MLH1, MSH6. При этом ДНК-диагностику больных ПМЗН толстой кишки и эндометрия следует начинать с выявления мутаций в гене MSH6.

3. Всем женщинам, страдающим раком толстой кишки, особенно при наличии мутаций в генах системы репарации неспаренных оснований, в пре- и менопаузе следует проводить симультанную профилактическую операцию: экстирпацию матки с придатками.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акуленко Л.В. Клиническая лекция: о наследственном раке органов женской репродуктивной системы // Онкогинекология. 2012. № 1. С. 24–32.
2. Паяниди Ю.Г., Сельчук В.Ю., Жордания К.И., Анурова О.А., Чемерис Г.Ю., Захарова Т.И., Савелов Н.А., Мороз Е.А. Полинеоплазия или метастазы? // Архив патологии. 2006. Том 65, № 4. С. 16–20.
3. Казубская Т.П., Белев Н.Ф., Нефедов М.Д., Паяниди Ю.Г., Сельчук В.Ю. Клинико-генетический анализ первично-множественных злокачественных новообразований // Российский онкологический журнал. 2007. № 2. С. 4–9.
4. Паяниди Ю.Г., Казубская Т.П., Сельчук В.Ю., Кашурников А.Ю., Огай Д.С., Наседкина Т.В. Гормональная контрацепция и рак: за и против // Онкогинекология. 2012. № 3. С. 10–16.
5. Geary J., et al. Fam Cancer. 2008; 7(2): 163–172.
6. Lippman S.M., Hawk E.T. Cancer prevention: from 1727 to Milestones of the past 100 years. Cancer Res. 2009; 69(13): 5269–84.
7. Rossel M., Schuffenecker I., Schlumberger M., et al. // Hum Genet. 1995, V.95, № 4, P. 403–406.