

УДК: 616-006.04

РОЛЬ ОНКОМАРКЕРОВ И ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ДИАГНОСТИКЕ ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ (ОБЗОР)

Камышов С.В., Израильбекова К.Ш., Ниёзова Ш.Х., Кобиров О.Р., Имамов О.А.,
Рафиев Д.А., Баленков О.Ю.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр
онкологии и радиологии

XULOSA

Ayol reproduktiv tizimining birlamchi ko'p malign neoplazmalari (PMNs) zamonaviy onkologiyaning kam o'rganilgan muammolaridan biridir. Klinik amaliyotda ushbu bemorlarni tashhishlash va davolashda etarli tajribaga ega emasligi sababli, ularning ba'zilarida birlamchi xavfli o'smalarning qaytalanishi va metastazlari noto'g'ri tashhis qo'yilishi mumkin. Hozirgi vaqtda ginekologik malign neoplazmalarni tashhishlashda muhim rol o'ynaydigan ko'plab o'sma belgilari aniqlangan, ammo PMZN tashhishini bitta markerni laboratoriya aniqlash orqali aniq baholash mumkin emas. Ko'krak saratoni va tuxumdon saratonining irsiy genetik sindromi BRCA1/2 genlarining germline mutatsiyasini aniqlash orqali tashhis qo'yilishi mumkin bo'lgan irsiy o'sintadir. Tadqiqotning molekulyar usullari diagnostika, kasallikning natijasi prognozini yaxshilash, shuningdek, individual bemorlar uchun terapiyani tanlashga individual yondashuvni va'da qiladi.

Kalit so'zlar: *irsiy omillar, o'sma belgilari, birlamchi ko'p malign neoplazmalar, ko'krak saratoni, bachadonbo'yni saratoni, tuxumdon saratoni.*

По мере повышения осведомленности общественности о профилактике рака, улучшения возможностей диагностики и лечения, увеличения выживаемости пациентов со злокачественными опухолями и старения населения, число выявления первично-множественных злокачественных новообразований (ПМЗН) постепенно увеличивается в последние годы [5,20,29]. В то же время, имеется небольшое число сообщений о пациентках женского пола с множественными первичными злокачественными новообразованиями рака молочной железы (РМЖ) или злокачественными новообразованиями гениталий. Из-за отсутствия достаточного опыта диагностики и лечения этих пациенток в клинической работе, некоторым из них может быть ошибочно поставлен диа-

SUMMARY

Primary multiple malignant neoplasms (PMMN) of the female reproductive system are one of the less studied issues in modern oncology. Due to insufficient experience in diagnosing and treating these patients in clinical practice, some of them may be incorrectly diagnosed with recurrence and metastasis of primary malignant tumors. Currently, numerous oncomarkers have been identified that play an important role in diagnosing gynecological malignancies; however, the diagnosis of PMMN cannot be accurately assessed by the laboratory determination of a single marker. Hereditary breast and ovarian cancer syndrome is an inherited tumor that can be diagnosed by detecting mutations in the BRCA1/2 genes. Molecular research methods promise to improve the diagnosis, prognosis of the disease outcome, and individualized therapy selection for individual patients.

Keywords: *breast cancer, cervical cancer, genetic factors, oncomarkers, ovarian cancer, primary multiple malignant neoplasms.*

гноз рецидива и метастазирования первичных злокачественных опухолей [4,21]. Поэтому так важно изучение клиническо-диагностических характеристик, влияющих на лечение и прогноз этих пациенток.

Роль онкомаркеров. В настоящее время предпринимаются попытки модифицировать лечение и диспансерное наблюдение данной категории больных на основе результатов молекулярной диагностики. Онкомаркеры широко используются в клинической практике в диагностике таких онкологических заболеваний, как РМЖ, рак яичников (РЯ), рак желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Однако диагноз ПМЗН не может быть точно оценен путём лабораторного определения единственного маркера [1,3]. Такая ситуация заставляет исследователей стремиться опре-

делить весь комплекс наиболее показательных маркеров при подозрении на развитие онкологического заболевания. Рост уровня одного или нескольких онкомаркеров, позволяет онкологу сделать предположение, что у больного может быть два одномоментных опухолевых процессов [25].

Исследователи предложили в качестве биохимических индикаторов опухолей многие маркеры, идентифицированные в биологических жидкостях онкологических больных, но на практике было показано, что только некоторые из них имеют клиническое применение. Многие антигены, ассоциированные с раком, были идентифицированы с использованием моноклональных антител [2]. Присутствие опухолевых антигенов при гинекологических злокачественных новообразованиях побудило клиницистов использовать эти антигены в качестве онкомаркеров в гинекологической онкологии. Следующие маркеры играют важную роль в диагностике гинекологических злокачественных новообразований: СА-125, РЭА, АФП, SCC-Ag, ХГЧ. Их применяют для обследования больных с гестационными трофобластическими поражениями, хориокарциномой, РЯ, плоскоклеточным раком шейки матки (РШМ) и другими онкологическими заболеваниями [6].

Измерение концентраций онкомаркеров можно использовать для скрининговых тестов, диагностики рака, оценки прогрессирования заболевания, мониторинга эффективности лечения и долгосрочного наблюдения после окончания лечения. Некоторые опухоли, связанные с тканью трофобласта и синцитиотрофобласта, имеют тканеспецифический маркер – хорионический гонадотропин человека (ХГЧ). Это гликопротеин, состоящий из двух субъединиц, α и β [31]. β -субъединица ХГЧ биологически уникальна, и измерение ее концентрации широко используется для выявления рака тела матки, пузырного заноса и его рецидивов, хориокарциномы и контроля за ходом проводимой терапии. Наиболее часто используемым маркером рака эндометрия на сегодняшний день признан антиген РЯ (СА-125), уровни которого повышены примерно у трети пациенток с данным диагнозом. В различных исследованиях было показано, что по мере прогрессирования рака, концентрация этого онкомаркера имеет тенденцию к увеличению у пациенток с рецидивом после проведенного лечения [1,16].

Рак шейки матки является наиболее распространенным раком репродуктивных органов и вторым по распространенности злокачественным новообразованием у женщин после РМЖ во всем мире. Наиболее распространенным гистологическим типом его является плоскоклеточный рак, на долю которого приходится примерно 90% всех злокачественных опухолей шейки матки [29]. Выявляется он примерно у 75% пациенток с III и IV стадиями в связи с отсутствием характерных клинических проявлений. Несмотря на внедрение новых режимов химиотерапии, 5-летняя

выживаемость на таких поздних стадиях не превышает 40%. Антиген плоскоклеточной карциномы (SCC-Ag) является основным маркером у пациенток с этим диагнозом, наряду с раковоэмбриональным антигеном (РЭА), тканевым полипептидным антигеном (ТПА) и CYFRA 21-1. SCC-Ag представляет собой циркулирующий онкомаркер, гликопротеин с молекулярной массой 4800 кДа и субъединицу опухлеассоциированного антигена (ТА-4) [16,30].

Антигены выделяются в кровь, слюну, пот и другие жидкости организма. Повышенные концентрации SCC-Ag наблюдаются примерно у половины пациенток с плоскоклеточным РШМ и почти у 75% пациентов с рецидивирующими злокачественными новообразованиями. Концентрации маркеров положительно коррелируют со стадией рака и отрицательно коррелируют с плохой гистологической дифференцировкой. Начальная концентрация SCC-Ag является прогностической [12]. После окончательного удаления опухоли уровни маркеров возвращаются к норме в течение 7 дней. С другой стороны, стойкое повышение уровня SCC-Ag после проведенной терапии, говорит о неадекватном хирургическом лечении или о неудачных результатах лучевой терапии. Если концентрация маркера повышалась в период наблюдения после лечения, у 50-60% больных это может означать о возобновлении роста опухоли. У значительной части больных повышение SCC-Ag предшествует клиническим признакам появления рецидива примерно за 2-5 месяца [9].

Определение РЭА как единственного маркера у больных РШМ клинически не оправдано из-за его слишком низкой диагностической чувствительности. Большие надежды на улучшение биохимической диагностики больных РШМ исследователи возлагают на новые маркеры, отражающие апоптотический процесс. В эту группу входят CYFRA 21-1 и ТПА. CYFRA 21-1 - растворимый в плазме фрагмент цитокератина 19, реагирующий с двумя моноклональными антителами ВМ-19.21 и КС19-1 [17]. Повышенные концентрации этого маркера наблюдаются примерно у 60% больных РШМ. Хотя в различных исследованиях подчеркивается прогностическая ценность ранних уровней CYFRA 21-1, полезность измерений его концентраций во время последующего наблюдения после лечения не выходит за рамки контрольного определения SCC-Ag. Повышенные концентрации ТПА наблюдаются при многих злокачественных новообразованиях в различных органах. Поскольку диагностическая специфичность ТПА у больных РШМ составляет около 40%, ученые рекомендуют проводить этот тест с SCC-Ag только в качестве дополнительного [12].

Такие маркеры, такие как CYFRA 21-1, СА 72-4, СА 19-9, ТПА и SP1, не получили широкого распространения либо из-за слишком низкой чувствительности и специфичности, либо из-за сложности с последующей интерпретацией полученных данных.

Но их вполне возможно комбинировать с другими маркерами, чтобы сделать ценное дополнение к стандартным диагностическим мероприятиям [13,17].

Злокачественные опухоли яичников. Ключевой особенностью рака слизистой оболочки яичников, является экспрессия антигена РЯ (СА-125), который выявляется в 80% случаев. СА-125 представляет собой антигенную детерминанту, идентифицированную в результате продукции мышинных моноклональных антител класса IgG1 против клеточной линии OVCA 433 человека, происходящей из серозной карциномы яичников. Биохимически это муциноподобный гликопротеин, который способен обнаруживать СА-125 в сыворотке и в жидкостях организма. Данный антиген обнаружен в тканях, происходящих из перикарда, брюшины, плевры, диафрагмы, эпителия, выстилающего фаллопиевы трубы, эндометрия и эпителия слизистой оболочки шейки матки. Экспрессия СА-125 отсутствует в зрелых яичниках и гонадах [1,3].

Многие исследователи полагают, что содержание СА-125 в сыворотке крови здоровых женщин не должно превышать 35 ЕД/мл, поскольку увеличение данного показателя коррелирует с тяжестью многих болезненных состояний, к числу которых относятся острые воспалительные заболевания органов малого таза, эндометриоз, гиперстимуляция яичников, острый панкреатит и цирроз печени. Более того, повышенные уровни СА-125 ответственны за большинство видов рака ЖКТ. Однако, эта специфичность настолько низка, что использование данного маркера в качестве инструмента скрининга не очень эффективно, в особенности у женщин, находящихся в пременопаузе [8].

У больных РЯ средние уровни СА-125 имеют тенденцию к повышению в зависимости от стадии опухолевого процесса, размера опухоли и её гистологических особенностей. После проведения хирургического лечения в объёме радикальной операции, уровень данного антигена резко падает, если же этой тенденции не наблюдается, то возможен рецидив опухоли. Стойко повышенные уровни СА-125 указывают на отсутствие ответа на адъювантную терапию и необходимость смены химиотерапии (ХТ). Уровни СА-125 через 3 месяца после операции отражают эффективность ответа на ХТ и являются достаточно надёжным прогностическим фактором выживаемости у этих больных [8,17]. Появление положительных маркеров в этих случаях опережает клинические признаки рецидива на 3-6 месяцев. У больных с карциномой слизистой оболочки яичников, уровни СА-125 обычно находятся в пределах нормы, но обнаруживаются антигены, ассоциированные с раком ЖКТ. Повышение концентрации СА 72-4 и СА 19-9 наблюдается примерно в 50-70% случаях у больных РЯ [10].

Злокачественные герминогенные опухоли часто продуцируют опухолевые маркеры, которые способствуют диагностике, а также показывают ответ на

проведённую ХТ и возможное появление рецидивов при диагностическом мониторинге после выписки из стационара. Наиболее часто в онкологических клиниках используют в этих целях СА-125, АФП и ХГЧ. АФП является гликопротеином, который продуцируется в желточном мешке плода в утробе матери, также в печени после рождения ребёнка [9,10]. Уровни АФП в сыворотке крови повышены при опухолях желточного мешка, герминативных опухолях смешанных тканей и при незрелых тератомах. ХГЧ в первую очередь признан онкомаркером персистирующей трофобластической карциномы и хорионического эпителия. В то же время, его уровень повышается и в репродуктивных тканях, когда опухоли содержат изолированные гигантские клетки синцитиотрофобласта. Наиболее редкими видами рака женской репродуктивной сферы являются рак вульвы и влагалища. Изучение концентрации онкомаркеров у больных с этими злокачественными новообразованиями имеет ограниченное клиническое значение в связи с отсутствием специфических и чувствительных диагностических онкомаркеров [3,25].

Рак молочной железы. При метастатическом РМЖ диагностическую ценность имеют следующие сывороточные онкомаркеры: РЭА, СА19-9, СА-125, СА15.3 и ТПА. При последующем наблюдении за больными РМЖ обычно используются СА 15-3 и РЭА, но, к сожалению, низкие уровни онкомаркеров не исключают возможности развития отдалённых метастазов [32].

Различные моноклональные антитела реагируют с муциноподобными белками с высокой молекулярной массой, которые расположены в опухолевых клетках молочной железы. К ним относятся СА 15.3, муциноподобный карцинома-ассоциированный антиген (МСА), СА 549, муцин РМЖ (ВСМ). СА 15.3 представляет собой сывороточный муциноподобный ассоциированный с опухолью гликопротеин, имеющий соответствующий иммунодоминантный эпитоп внеклеточной части мембраносвязанного муцина MUC-1. Он имеет молекулярную массу 300 кДа и распознается двумя моноклональными антителами: 115 D8 и DF3. СА 15.3 является наиболее широко используемым муциноподобным антигеном при РМЖ [18,32].

МСА представляет собой сывороточный муциноподобный гликопротеин (молекулярная масса 350-500 кДа). Моноклональное антитело, которое тестирует его, распознает повторяющийся эпитоп в пептидной части молекулы МСА. СА-549 представляет собой высокомолекулярный муцин (молекулярная масса 400-500 кДа), распознаваемый двумя разными моноклональными антителами – ВСАЕ 549 и ВСАН 154 [11].

ТПА образован простой цепью с молекулярной массой от 22 до 23 кДа и, вероятно, состоит из протеолитических фрагментов цитокератина 8, 18 и 19. ТПА продуцируется на поздних S и G2 фазах

клеточного цикла и его позитивность связана с быстрой клеточной пролиферацией. ТПА распознается моноклональными антителами против эпитопа М3. Фрагмент цитокератина 21.1 (CYFRA 21.1) представляет собой фрагмент цитокератина 19 с низкой молекулярной массой (3 кДа), распознаваемой двумя моноклональными антителами: KS19.1 и BM12.21. Мегалобластная анемия, почечная недостаточность, поражение печени, инфекционные легочные и аутоиммунные заболевания, кисты яичников, эндометриоз, доброкачественная опухоль молочной железы поражения, использование оральных контрацептивов, беременность и лечение с помощью G-CSF являются распространенными причинами увеличения СА 15.3 [11,32].

РЭА представляет собой гликопротеин и состоит из 45% белка и 55% углеводов, которые участвуют в клеточной адгезии. СА 15.3 представляет собой углеводсодержащий белковый антиген трансмембранного гликопротеина MUC-1, который, по-видимому, ингибирует лизис опухолевых клеток и уменьшает межклеточные взаимодействия. Эти два опухолевых маркера широко используются для контроля эффективности лечения РМЖ [28].

Члены семейства MUC-1 являются наиболее широко используемыми сывороточными онкомаркерами РМЖ, но поскольку они имеют сходную диагностическую чувствительность, маловероятно, что использование более одного антигена MUC-1 даст какие-либо преимущества. Однако измерение РЭА может дать дополнительную информацию. По этой причине комбинация одного маркера MUC-1 и РЭА является рекомендуемой панелью сывороточных маркеров у больных РМЖ. В то же время, отсутствие у них органоспецифичности и опухолеспецифичности, а также низкая чувствительность, особенно на ранних стадиях заболевания, обычно делают недействительным использование онкомаркеров как для скрининга, так и для ранней диагностики [28,32].

Низкий уровень онкомаркеров у больных с подозрением на РМЖ никогда не исключают наличие злокачественного новообразования. Тем не менее, определение онкомаркеров может дополнять стадию пациента: высокие уровни СА 15.3 (например, 1,50 ЕД/мл) и/или РЭА (например, 1,20 нг/мл) у пациенток с подозрением на локализованное заболевание предполагают наличие непредвиденного метастатического поражения [23,28]. Чувствительность онкомаркеров значительно выше у пациенток с запущенным заболеванием и наличием рецидива заболевания. СА 15.3 и РЭА бесполезны в ранней диагностике локорегионарного рецидива, для которого клиническое обследование имеет преимущество. Однако у 40-50 и 50-70% больных с отдаленными метастазами обнаруживаются аномальные уровни РЭА и СА 15.3. Одновременное использование обоих маркеров позволяет осуществлять раннюю диагностику метас-

тазов (преимущественно в кости и печень) у 60-80% больных РМЖ. Используя комбинации нескольких маркеров (например, СА 15.3, РЭА и цитокератина), можно повысить чувствительность не менее, чем у 90% пациенток с отдаленными метастазами [23].

Наследственные генетические факторы. Диагноз ПМЗН свидетельствует о высокой предрасположенности данных больных к развитию «классических» наследственных раков или онкологических патологий. Наследственный синдром РМЖ и РЯ представляет собой наследственную опухоль, которая может быть окончательно диагностирована путем выявления мутации зародышевой линии гена BRCA1 или BRCA2. Женщины, которые несут мутации в генах BRCA1/2, имеют значительно повышенный риск развития РМЖ и РЯ по сравнению с общей популяцией [2,26]. Предыдущие исследования показали повышенный риск развития РШМ и рака легких при мутациях в гене LKB1. Кроме того, по данным Izmałłowicz B. et al. (2014), а также Zhai C. et al. (2018), злокачественные новообразования молочной железы или гениталий были тесно связаны с раком легких и колоректальным раком (КРР) [14,34]. Более того, было подтверждено, что мутации BRCA1 также повышают риск развития КРР. Аналогичным образом, мутации в генах MSH2, MSH6, MLH1, PMS1 и PMS2, могут увеличить риск развития рака эндометрия, РЯ и КРР, что приводит к синдрому Линча [27].

Хотя молекулярная таксономия РМЖ, основанная на профилировании экспрессии генов, протеомике, числе копий ДНК, хромосомных и мутационных изменениях, метилировании и микроРНК, расширили наши знания о РМЖ, его биологии, клиническое применение этих данных остается ограниченным. Внедрение секвенирования нового поколения (NGS) или массового параллельного секвенирования (MPS), открыло новые возможности для расшифровки молекулярной картины РМЖ и определения новых терапевтических целей. Эти молекулярные методы обещают улучшить диагностику, прогнозирование исхода заболевания, а также индивидуальный подход в выборе терапии для отдельных пациентов. Однако их клиническая ценность все еще находится в стадии изучения [33,34].

Метод NGS показал, что частоты мутаций, обнаруженные в РМЖ ниже, чем в некоторых других видах рака, таких, как рак легких, плоскоклеточная карцинома или уротелиальная карцинома мочевого пузыря, но сходны с таковыми при светлоклеточном РЯ и раке почек. Мутации точки соматического драйвера и/или изменения числа копий, были идентифицированы как минимум в 40 генах при РМЖ с максимум шестью мутировавшими генами в отдельной молочной железе, хотя в 28 случаях из 100 показали наличие единственного драйвера. Семь из этих 40 генов – TP53, ERBB2, FGFR1, PIK3CA, MYC, CCND1 и GATA3 были мутированы более, чем в 10% случаев, и они составляли 58% мутаций-драйверов [7,33].

NGS также продемонстрировал пространственные и временные внутриопухолевые гетерогенности РМЖ на уровне, превышающем обычные ожидания. Различная степень внутриопухолевой генетической гетерогенности была выявлена при РМЖ даже в отсутствие явной гистологической фенотипической гетерогенности. Трижды негативные и базальноподобные опухоли, как правило, имеют большую внутриопухолевую гетерогенность по сравнению с небазальноподобными опухолями. Мутации в общих генах-драйверах, таких как TP53, PIK3CA и PTEN, обычно обнаруживаются с высокой частотой, а несколько соматических мутаций присутствуют лишь у отдельных раковых клеток [22]. NGS анализ также показал, что разница соматических мутаций, обнаруженная между первичным РМЖ и его метастазами, а также между отдельными областями в пределах первичной опухоли, не идентичны, что дает дополнительные доказательства того, что генетически РМЖ изменяется в течение развития заболевания. Эта клональная генетическая гетерогенность может объяснить резистентность некоторых видов РМЖ к проводимой терапии [33].

Новые или потенциально новые маркеры РМЖ включают гены BRCA1/2 для отбора больных с высоким риском развития наследственного РМЖ, наряду с определением активатора и ингибитора урокиназы плазминогена для оценки прогноза у пациенток с отрицательным поражением лимфатических узлов. Результаты генетического анализа больных, а также опухоли, включая их клиническую оценку, позволят применять более индивидуализированный и персонализированный подход в диагностике и терапии больных РМЖ [15].

Синдром наследственной предрасположенности к РМЖ составляет около 15% случаев этого заболевания. В то время как специфическая патогенная мутация идентифицируется только в 30% случаев, наиболее часто мутации находятся в BRCA1 или BRCA2. Мутации зародышевой линии BRCA1/2 влияют на все стадии лечения РМЖ, от стратегий скрининга, принятия хирургических решений до профилактики и лечения РМЖ и терапевтических возможностей при его распространенной форме. Примерно 80% случаев, связанных с семейным РМЖ, связаны с одним геном наследственной предрасположенности к РМЖ и РЯ, BRCA1 и BRCA2 [26,33]. Помимо РМЖ, эти гены связаны с повышенным риском РЯ, предстательной железы и поджелудочной железы. Однако, несмотря на связь с наследственной предрасположенностью, соматические патологические мутации в BRCA1/2 крайне редки при спорадическом РМЖ [26].

Частота и спектр мутаций в генах BRCA1/2 демонстрируют значительные различия между этнической группой и географическим регионом, вероятно, из-за взаимодействия между различным образом жизни и генетическими характеристиками. Профили

семейного анамнеза могут предсказать мутацию BRCA1 или BRCA2, в основном те, которые характеризуются наличием родственников первой степени с РЯ или РМЖ, а также молодым возрастом при постановке диагноза и двусторонним возникновением опухоли. Эти предикторы были бы полезны при генетическом консультировании и принятии решений о генетическом тестировании, но они все еще имеют ограниченную ценность, поскольку значительное количество мутаций BRCA1/2 наблюдается в семьях с РМЖ без таких факторов риска [19,24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многие авторы связывают повышенную частоту ПМЗН женской репродуктивной системы с увеличением частоты гормонозависимых опухолей. В то же время, имеется мало сообщений о пациентках женского пола с ПМЗН при РМЖ или злокачественными новообразованиями гениталий. Важную роль в диагностике гинекологических злокачественных новообразований играют такие маркеры, как СА-125, РЭА, АФП, SCC-Ag, ХГЧ. В то же время, низкий уровень онкомаркеров у больных с подозрением на РМЖ никогда не исключают наличие злокачественного новообразования, также диагноз ПМЗН не может быть точно оценен путём лабораторного определения единственного маркера. В различных исследованиях подтверждается чрезвычайно сильная связь между опухолями молочной железы, матки и яичников. Наследственный генетический синдром РМЖ и РЯ представляет может быть диагностирован путем выявления мутации зародышевой линии генов BRCA1/2. Внедрение метода секвенирования нового поколения (NGS) произвело революцию в генетике и геномике РМЖ и, как ожидается, поможет в персонализированном лечении больных РМЖ. Дальнейшее развитие молекулярных методов исследования обещает улучшить диагностику ПМЗН женской репродуктивной системы, прогнозирование исхода заболевания, а также индивидуальный подход в выборе терапии для отдельных пациенток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диомидова В.Н., Сафонова М.А., Захарова О.В. и др. Современные особенности диагностики первично-множественных злокачественных новообразований с поражением гинекологических органов // Практическая медицина. – 2019. – Т.17. – №2. – С.117-123.
2. Израильбекова К.Ш., Камышов С.В. Изучение категории больных с ассоциированными первично-множественными злокачественными опухолями женской репродуктивной системы // Онкологический журнал. –2021. – Т.15. – №2(58). – С.81-84.
3. Камышов С.В., Пулатов Д.А., Юлдашева Н.Ш. Изучение роли молекулярно-биологических маркеров опухоли в выборе метода иммунотерапии в

- сопроводительном лечении рака яичников и рака шейки матки // Евразийский онкологический журнал. – 2015. – Т.5. – №2. – С.53-60.
4. Молчанов С.В., Коломиец Л.А., Шпилева О.В. и др. Случай первично-множественных синхронных злокачественных опухолей: аденокарциномы шейки матки и синхронного плоскоклеточного рака яичников // Сибирский онкологический журнал. – 2016. – Т.15. – №1. – С.78-82.
 5. Саидов Г.Н., Абдукаримов У.Г., Махмудова Г.Ф. Эпидемиологические показатели первично-множественных опухолей (обзор литературы) // Биология и интегративная медицина. – 2019. – №11. – С.31-42.
 6. Тилляшайхов М.Н., Камышов С.В. Особенности гуморального статуса иммунитета у больных раком шейки матки // International scientific review of the problems and prospects of modern science and education. – Boston, USA. June 24-25, 2018. – С.84-87.
 7. Andrikopoulou A., Chatzinikolaou S., Kyriopoulos I. et al. The Mutational Landscape of Early-Onset Breast Cancer: A Next-Generation Sequencing Analysis // Front Oncol. – 2022. – V.11. – P.797505. doi: 10.3389/fonc.2021.797505.
 8. Bonifácio V.D.B. Ovarian Cancer Biomarkers: Moving Forward in Early Detection // Adv Exp Med Biol. – 2020. – V.1219. – P.355-363. doi: 10.1007/978-3-030-34025-4_18.
 9. Choi K.H., Yu M., Jeong S., Lee J.H. Can serial evaluation of serum SCC-Ag-level predict tumor recurrence and patient survival in squamous-cell carcinoma of uterine cervix treated with definitive chemoradiotherapy? A multi-institutional analysis // Int J Clin Oncol. – 2020. – V.25(7). – P.1405-1411. doi: 10.1007/s10147-020-01664-3.
 10. Czekierdowski A. Studies on angiogenesis in the benign and malignant ovarian neoplasms with the use of color and pulsed Doppler sonography and serum CA-125, CA-19.9, CA-72.4 and vascular endothelial growth factor measurements // Ann Univ Mariae Curie Sklodowska Med. – 2002. – V.57(1). – P.113-131.
 11. Donepudi M.S., Kondapalli K., Amos S.J., Venkanteshan P. Breast cancer statistics and markers // J Cancer Res Ther. – 2014. – V.10(3). – P.506-511. doi: 10.4103/0973-1482.137927.
 12. Fu J., Wang W., Wang Y. et al. The role of squamous cell carcinoma antigen (SCC Ag) in outcome prediction after concurrent chemoradiotherapy and treatment decisions for patients with cervical cancer // Radiat Oncol. – 2019. – V. 14(1). – P.146. doi: 10.1186/s13014-019-1355-4.
 13. Gaillard M., Meylaerts L., Govaerts K. Extrapelvic Endometriosis Mimicking Peritoneal Surface Malignancy: Case Report and a Review of Literature // Indian J Surg Oncol. – 2023. – V.14(Suppl 1). – P.131-143. doi: 10.1007/s13193-022-01683-8.
 14. Izmajłowicz B, Kornafel J, Błaszczyk J. Multiple neoplasms among cervical cancer patients in the material of the lower Silesian cancer registry // Advances in Clinical and Experimental Medicine. – 2014. – V.23. – P.433-440. doi: 10.17219/acem/37141.
 15. Jin H., Choi H., Kim E.S. et al. Natural killer cells inhibit breast cancer cell invasion through down-regulation of urokinasetype plasminogen activator // Oncol Rep. – 2021. – V.45(1). – P.299-308. doi: 10.3892/or.2020.7840.
 16. Kamishov S.V., Tillyashaikhov M.N. The Effect of Extracorporeal Immunopharmacotherapy on Intracellular Metabolism in Cervical Cancer Patients // Клиническая и экспериментальная онкология. – 2019. – №4. – С.11-21.
 17. Kotowicz B., Fuksiewicz M., Jonska-Gmyrek J. et al. The assessment of the prognostic value of tumor markers and cytokines as SCCAg, CYFRA 21.1, IL-6, VEGF and sTNF receptors in patients with squamous cell cervical cancer, particularly with early stage of the disease // Tumour Biol. – 2016. – V.37(1). –P.1271-1278. doi: 10.1007/s13277-015-3914-0.
 18. Li J., Liu L., Feng Z. et al. Tumor markers CA15-3, CA125, CEA and breast cancer survival by molecular subtype: a cohort study // Breast Cancer. – 2020. – V.27(4). – P.621-630. doi: 10.1007/s12282-020-01058-3.
 19. Liao Y., Tu C., Song X., Cai L. Case report: Analysis of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in a hereditary ovarian cancer family // J Assist Reprod Genet. – 2020. – V.37(6). – P.1489-1495. doi: 10.1007/s10815-020-01783-w.
 20. Luciani A., Ascione G., Marussi D. et al. Clinical analysis of multiple primary malignancies in the elderly // Medical Oncology. – 2009. – V.26. – P.27-31.
 21. Makkera Vicky. Next-generation sequencing based detection of germline and somatic alterations in a patient with four metachronous primary tumors // Gynecol Oncol Rep. – 2018. – V.24. – P.94-98.
 22. Mertins P., Mani D.R., Ruggles K.V. et al. Proteogenomics connects somatic mutations to signalling in breast cancer // Nature. – 2016. – V.534(7605). –P.55-62. doi: 10.1038/nature18003.
 23. Mohammadzadeh M., Alikhah H., Zareh A.G. Comparison of bone scan with carbohydrate antigen 15-3 for evaluation of bone metastasis of breast cancer // Pak J Biol Sci. – 2010. – V.13(4). – P.175-179. doi: 10.3923/pjbs.2010.175.179.
 24. Oubaddou Y., Ben Ali F., Oubaqui F.E. et al. The Tumor Suppressor BRCA1/2, Cancer Susceptibility and Genome Instability in Gynecological and Mammary Cancers // Asian Pac J Cancer Prev. – 2023. – V.24(9). – P.3139-3153. doi: 10.31557/APJCP.2023.24.9.3139.
 25. Özdoğan M., Papadopoulou E., Tsoulos N. et al. Comprehensive tumor molecular profile analysis in clinical practice // BMC Med Genomics. – 2021. –

- V.14(1). – P.105. doi: 10.1186/s12920-021-00952-9.
26. Paul A., Paul S. The breast cancer susceptibility genes (BRCA) in breast and ovarian cancers // *Front Biosci (Landmark Ed)*. – 2014. – V.19(4). – P.605-618. doi: 10.2741/4230.
 27. Ponz de Leon M., Benatti P., Percesepe A. et al. Clinical and molecular diagnosis of hereditary non-polyposis colorectal cancer: problems and pitfalls in an extended pedigree // *Ital J Gastroenterol Hepatol*. – 1999. – V.31(6). – P.476-480.
 28. Sadeghi M., Sadeghi S., Naghib S.M., Garshasbi H.R. A Comprehensive Review on Electrochemical Nano Biosensors for Precise Detection of Blood-Based Oncomarkers in Breast Cancer // *Biosensors (Basel)*. – 2023. – V.13(4). – P.481. doi: 10.3390/bios13040481.
 29. Sung H., Ferlay J., Siegel R. L. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *Cancer Journal for Clinicians*. –2021. – V.71(3). – P.209-249.
 30. Tas F., Aydinler A., Topuz E. et al. Utility of the serum tumor markers: CYFRA 21.1, carcinoembryonic antigen (CEA), and squamous cell carcinoma antigen (SCC) in squamous cell lung cancer // *J Exp Clin Cancer Res*. – 2000. – V.19(4). – P.477-481.
 31. Wang H., Hou J., Zhang G. et al. Clinical characteristics and prognostic analysis of multiple primary malignant neoplasms in patients with lung cancer // *Cancer Gene Therapy*. – 2019. – V.26. – P.419-426. doi: 10.1038/s41417-019-0084-z.
 32. Wang W., Xu X., Tian B. et al. The diagnostic value of serum tumor markers CEA, CA19-9, CA125, CA15-3, and TPS in metastatic breast cancer // *Clin Chim Acta*. – 2017. – V.470. – P.51-55. doi: 10.1016/j.cca.2017.04.023.
 33. Yoshida R. Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): review of its molecular characteristics, screening, treatment, and prognosis // *Breast Cancer*. –2021. – V.28(6). – P.1167-1180. doi: 10.1007/s12282-020-01148-2.
 34. Zhai C. Cai Y. Lou F. et al. Multiple primary malignant tumors - a clinical analysis of 15,321 patients with malignancies at a single center in China // *Journal of Cancer*. – 2018. – V.9. – P.2795-2801. doi: 10.7150/jca.25482.
-