

НЕКОТОРЫЕ НЮАНСЫ ПАТОГЕНЕЗА РАКА ЯИЧНИКОВ

**К.И. Жордания, Ю.Г. Паяниди, М.В. Савостикова, И.В. Паниченко,
Е.В. Калиничева, Н.Н. Гокадзе**

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», Москва
e-mail: kiazoz2@yandex.ru

Цель исследования. Изучение материала, полученного из полости матки у больных с клиническим диагнозом рак яичников различных морфологических форм, что позволит выявить факторы, свидетельствующие о возможной роли некоторых гиперпластических процессов эндометрия в возникновении рака яичников и вероятность их использования в диагностике злокачественных опухолей яичников.

Материалы и методы. Выполнено 79 цитологических и 218 иммуноцитохимических (ИЦХ) исследований аспиратов из полости матки у 39 больных раком яичников с различной гистологической формой опухоли, находившихся на лечении в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» с 2013 по 2016 гг. В контрольную группу вошли 16 практически здоровых женщин-добровольцев. Для цитологического исследования полученного материала и проведения иммуноцитохимических реакций готовили жидкостные цитоспиновые монослойные препараты системы Cytospin. ИЦХ исследования проводились с использованием моноклональных антител (МКАТ) к антигенам: p53, CA125, WT1, Ki67.

Результаты. У пациенток с клиническим диагнозом рак яичников при ИЦХ исследовании материала из полости матки в 79% (в 31 из 39) наблюдений в клетках определялась ко-экспрессия белка p53, WT1, CA125, Ki67. При совместном использовании традиционного цитологического и ИЦХ методов диагностики клетки карциномы яичника в полости матки выявлялись в 82% (в 32 из 39) наблюдений. При этом у 12 пациенток с доброкачественной патологией яичников при традиционном цитологическом исследовании клеточного материала из полости матки злокачественных клеток выявлено не было, однако при ИЦХ исследовании в 2 наблюдениях (серозная и муцинозная цистаденомы) была выявлена слабая и умеренная очаговая экспрессия белка p53 в отдельных клетках эндометрия. CA125 и Ki67 не являются диагностически значимыми, поскольку их показатели колеблются в широких пределах.

Выводы. Полученные нами данные свидетельствуют о достаточно высокой эффективности иммуноцитологического метода диагностики рака яичников, основанного на экспрессии молекулярно-генетических маркеров клеток, полученных из аспирационного материала полости матки. Это позволяет признать тот факт, что значительно большая, чем признавалось ранее, часть т.н. рака яичников на самом деле является опухолями метастатического происхождения с локализацией первичных очагов в матке.

Ключевые слова: рак яичников, интраэпителиальная карцинома эндометрия, атипичная гиперплазия эндометрия, метоплазия, воспаление, регургитация маточной трубы, p53, WT1, Ki-67, CA125.

SOME PECULIARITIES OF OVARIAN CANCER PATHOGENESIS

**K.I. Zhordania, Yu.G. Payanidi, M.V. Savostikova, I.V. Panichenko,
E.V. Kalinicheva, N.N. Gokadze**

Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center»
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow
e-mail: kiazoz2@yandex.ru

Objective of the study: to examine the material obtained from the uterine cavity of patients diagnosed with ovarian cancer of different morphological types, which enables to identify the factors indicating the potential role of some hyperplastic processes of the endometrium in the development of ovarian cancer and the possibility of their use in the diagnosis of malignant ovarian tumors.

Materials and Methods: 79 cytological and 218 immunocytochemical studies of uterine lavages samples obtained from uterine cavity of 39 patients with ovarian cancer of different histological type of tumor, were performed. All those patients underwent treatment in the Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation in the period from 2013 to 2016. The control group included 16 practically healthy volunteers. Liquid-based cytospin monolayer preparations of the Cytospin system were made for the cytology tests of the collected material and for performing of immunocytochemical reactions. Immunocytochemical analyses were conducted using monoclonal antibodies (MAbs) against antigens: p53, CA125, WT1, Ki67.

Results: immunocytochemical analysis of the sample material obtained from uterine cavity of patients with a clinical diagnosis of ovarian cancer detected the co-expression of protein p53, WT1, CA125, Ki67 in cells in 79% (31 of 39) of observations. When using a traditional cytologic diagnostic method combined with immunocytochemical technique the cells of ovarian carcinoma were identified in the uterine cavity in 82% (32 of 39) of observations. Moreover, malignant cells were not detected in the traditional cytologic evaluation of the cell samples from uterine cavity obtained from 12 patients with benign ovarian tumors, however, immunohistochemical analysis revealed weak and moderate focal p53 protein expression in separate cells of the endometrium in 2 cases of observations (serous and mucinous cystadenoma). CA125 and Ki67 don't have diagnostic significance as their values vary widely.

Conclusions: Our findings testify that immunocytological analysis, based on the expression of molecular genetic markers of the cells, obtained from lavage of the uterine cavity provides a high enough efficiency in ovarian cancer diagnosis. It will allow to acknowledge the fact, that a considerably greater part of so called «ovarian cancer» than previously recognized, are in fact metastatic tumors with the localization of primary tumor in the uterus.

Key words: ovarian cancer; endometrial epithelial carcinoma, atypical endometrial hyperplasia, metaplasia, inflammation, tubal regurgitation, p53, WT1, Ki67, CA125.

К сожалению, ни для кого не секрет, что рак яичников (РЯ) остается одной из самых печальных страниц онкогинекологии [1]. Несмотря на все усилия, направленные на улучшение результатов лечения этой категории больных, пятилетняя выживаемость за последние 40 лет улучшилась лишь на 13%. Как известно, столь неутешительные результаты связаны с отсутствием ранней диагностики, чрезвычайной гетерогенностью и многочисленностью форм опухолей яичников, поступлением в клиники пациенток с впервые выявленными запущенными стадиями заболевания. По-видимому, весьма поверхностные познания этиопатогенеза этого заболевания и служат причиной малой эффективности применяемого лечения. Некоторые утвердившиеся мнения о канцерогенезе яичников до сих пор не могут дать ответ на отдельные малообъяснимые факты развития этих новообразований. Например, за всю историю изучения этого вопроса предшествующие раку изменения мезотелия, покрывающего яичник, никогда ранее не обнаруживались. Во-вторых, мезотелий органов малого таза эмбриологически не имеет ничего общего с малигнизированным эпителием при раке яичников. И, наконец, встречаемые в «кистах включения» и на поверхности яичника секреторные клетки маточной трубы, клетки атипического эндо-

метриоза и интраэпителиальной карциномы эндометрия, естественно, никак не могут происходить из герминального мезотелия яичника, даже несмотря на пластичность и полипотентность последнего. Кроме того, труднообъясним вопрос, как морфологически подтвержденный т.н. рак яичников может проявиться в брюшной полости у пациенток, которым по тем или иным причинам, не связанным с онкологической патологией, яичники были удалены ранее.

Следует признать, что некий прогресс все же наметился. В последнее время были получены определенные интригующие результаты в исследовании патогенеза рака яичников, которые частично отобразились в обновленной классификации ВОЗ от 2014 г. Впрочем, она тоже не охватывает всего многообразия морфологических форм этой патологии.

В связи с вышеприведенным и было запланировано наше исследование, целью которого стало изучение материала, полученного из полости матки у больных с клиническим диагнозом рак яичников различных морфологических форм.

Материалы и методы. В ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» с 2013 по 2016 гг. выполнено 79 цитологических и 218 иммуноцитохимических исследований (ИЦХ) аспиратов из полости матки у 39 больных раком яичников с различной гистологической формой опухоли (из них

Опухоли придатков матки

3 пациентки после односторонней аднексэктомии), у 5 пациенток — после проведенной химиотерапии (ХТ), у 12 — с доброкачественными опухолями яичников, у 10 — с метастатическим поражением яичников других локализаций. В контрольную группу, подвергнутую аспирации из полости матки, вошли 16 практически здоровых женщин (табл. 1).

Аспираты из полости матки получали с использованием физиологического раствора. Для цитологического исследования полученного материала и проведения ИЦХ реакций, готовили жидкостные цитоспиновые монослойные препараты системы Cytospin — готовили серию (10–12) монослойных цитопрепаратов на цитоцентрифуге Cytospin — 3 в режиме 1000 г/мин в течение 5 минут. Два мазка окрашивали по Лейшману, на 4-х проводили ИЦХ исследования с моноклональными антителами (МКАТ) к p53, WT1, CA125 и Ki67. Остальные препараты (6–4) фиксировали в химически чистом ацетоне при t +4–8°C и ар-

хивировали при –20°C, предварительно завернув в фольгу. ИЦХ исследования проводились на иммуногистостейнере Ventana (BenchMark ULTRA). Для ИЦХ анализа применяли МКАТ фирмы ДАКО: к CA125 (клон M11, разведение 1:20), WT1 (клон 6F-H2), готовые антитела), Ki67 (клон MIB1, разведение 1:75–1:150), p53 (клон DO-7, разведение 1:25–1:50). Цитопрепараты докрашивали гематоксилином Майера и заключали в бальзам.

Обсуждение и результаты. Как уже известно, у большинства пациенток (около 70–80%) гистологическая форма опухоли представлена серозной аденокарциномой, типичной для рака яичников. Предполагается, что развивается серозный рак яичников из эпителия, производного Мюллера протока. В настоящее время на основании морфологических, иммуногистохимических и молекулярных данных выделены два варианта канцерогенеза рака яичников — тип I и тип II. Опухоли типа I (около 25%)

Таблица 1

Клинико-морфологическая характеристика больных, включенных в исследование

Патология	Число больных	Гистологическая форма	Аспират
Карциномы	36	Серозная	25
		Эндометриоидная	5
		Муцинозная	2
		Светлоклеточная	4
Серозный рак яичников после проведенного лечения	5	После нерадикальной операции (односторонняя аднексэктомия)	3
		После химиотерапии	3
Метастазы из опухолей органов других локализаций	10	Рак молочной железы	3
		Почечноклеточный рак	1
		Рак желудка	2
		Рак толстой кишки	1
		Меланома кожи спины	1
Доброкачественные опухоли	12	Серозная цистаденома	4
		Муцинозная цистаденома	1
		Текома	1
		Эндометриоидная киста в сочетании с фиброотекомой	1
		Эндометриоидная киста	1
		Зрелая тератома	4
Контроль	16	Без патологии яичников	16

представлены высокодифференцированными серозными (low-grade, LGSC), эндометриодными, светлоклеточными, муцинозными карциномами и опухолями Бреннера. Эта группа опухолей обычно менее агрессивна, чаще диагностируется на ранних стадиях развития. У них часто встречаются мутации *KRAS*, *BRAF*, *ERBB2*, *PTEN*, *CTNNB1*, *PIK3CA*, *ARID1A* и *PPP2R1A*, но редко — мутации *TP53*. Считается, что опухоли I типа развиваются пошагово, поэтапно — от серозных цистоаденом к пограничным опухолям, и только в дальнейшем в 5–10% приобретают злокачественный характер [11]. Опухоли II типа, наоборот, включают высокозлокачественные агрессивные низкодифференцированные серозные формы (high-grade, HGSC), злокачественные смешанные мезодермальные опухоли (карциносаркомы) и недифференцированные карциномы с высокой частотой мутации *TP53* (80%), *BRC1/2*, характерным диким типом *KRAS* и выраженной генетической нестабильностью. Считается, что этот вариант опухолей развиваются «*de novo*» в фимбриальных отделах маточных труб. Он очень агрессивен, рано диссеминирует и поэтому основной контингент пациенток — это обычно больные с запущенными стадиями процесса и ранними рецидивами заболевания. Эти два типа опухолей значительно отличаются друг от друга по своей биологии, молекулярно-генетическим особенностям, клиническому течению, прогнозу и ответу на проводимое лечение, что очень важно как с биологической, так и клинической точек зрения.

Примером гетерогенности рака яичников также служат эндометриодные и светлоклеточные его формы, при которых тесная связь с эндометриозом в большинстве случаев уже не подвергается сомнению [2, 8]. Более того, в литературе описаны наблюдения частого сочетания серозного рака брюшины и интраэпителиальной карциномы эндометрия при абсолютно непораженных опухолью яичниках. Так, например, A. Vafghi с соавт. в своих работах исследовали состояние эндометрия у 32 больных с перитонеальной серозной папиллярной аденокарциномой и в 18% наблюдений обнаружили рак эндометрия и у 12% — различные формы гиперплазии эндометрия [3]. Lin Jia с соавт., основываясь на серии исследований

послеоперационных морфологических препаратов эндометрия при раке брюшины, отмечают, что в 33–67% образцах эндометрия была обнаружена интраэпителиальная карцинома [12]. Касаясь развития рака яичников и брюшины, необходимо особо выделить один из ключевых моментов патогенеза этого заболевания — регургитацию маточных труб, наблюдаемую почти у 90% женщин во время менструации, с которой связан перенос содержимого матки и труб (клеточный состав, инфекционные, воспалительные и генотоксические агенты) на серозную поверхность матки, придатков матки и брюшины.

Исходя даже из вышеприведенных немногочисленных фактов и логики, можно допустить, что понятие «рак яичников», вероятно, не одно заболевание, а включает несколько форм этой патологии, которые очень сходны по клиническим проявлениям, но отличаются не только особенностями морфологического строения, но и значительной разницей в молекулярно-генетической картине новообразований, в генетических и эпидемиологических факторах риска, эффективности проводимой химиотерапии и в прогнозе заболевания. Создается впечатление, что диагноз рак яичников собирательный и не совсем правомочен, вследствие чего вполне оправданным можно считать, что в группу злокачественных эпителиальных опухолей яичников в настоящее время включены также рак маточной трубы и брюшины. Не исключается, что в ближайшее время группу первичных локализаций при т.н. раке яичников пополнит и матка (эндометрий), тем более что основания для такого предположения уже есть.

В настоящей статье мы коснемся, с нашей точки зрения, еще одного интересного направления — роли интраэпителиальной карциномы эндометрия и атипической гиперплазии в каскаде развития некоторых форм РЯ.

Несмотря на длительную историю изучения гиперплазий эндометрия, до настоящего времени отсутствует единое мнение среди патологов относительно критериев оценки выраженности пролиферативных изменений эндометрия, что приводит к отсутствию четкой клинкоморфологической классификации гиперпластических процессов эндометрия. Это же касается и таких понятий, как интраэпителиальная

карцинома и атипическая гиперплазия эндометрия. В свете изучаемого в настоящей статье вопроса, с нашей точки зрения, наиболее реалистична классификация G.L. Mutter et al., которые по аналогии с цервикальной интраэпителиальной неоплазией предложили термин «эндометриальная интраэпителиальная неоплазия», что отражает состояние эндометрия с высоким риском трансформации в инвазивную карциному [16]. Основываясь на этом, мы сочли возможным объединить и атипическую гиперплазию и интраэпителиальную карциному эндометрия в одну группу предикторов, тем более что последняя трансформируется в карциному эндометрия в 63% наблюдений, а скорее всего и чаще.

Как известно, чаще всего гиперплазия эпителия, покрывающего яичник, возникает на фоне воспалительных и аутоиммунных процессов, в подавляющем большинстве вызванных овуляцией. Анатомической особенностью строения женских половых органов является прямой путь для инфицирования брюшной полости, что подтверждается резким скачком частоты воспалительных заболеваний в последние десятилетия. Невзирая на локальный и системный иммунитет, восходящая инфекция, мигрируя влагалище, цервикальный канал, полость матки и ее трубы сравнительно легко достигает поверхности яичников и брюшины.

Стержневым этапом формирования злокачественной опухоли является метапластический процесс, приводящий к развитию различных типов опухолей (серозных, эндометриодных, светлоклеточных, Бреннера), которые морфологически сходны с эпителием маточных труб и матки. Учитывая, что покрывающий яичник мезотелий эмбриологически значительно отличается от Мюллерова эпителия, из которого в процессе эмбриогенеза развиваются верхняя треть влагалища, матка и маточные трубы, то возникает резонное предположение, что т.н. рак яичников возникает вторично, т.е. является своего рода метастазом патологически развившегося, мутированного Мюллерова эпителия. Исследуя этот вопрос, S.C. Lauchlan еще в 1972 г. выдвинул оригинальную идею, что кроме основной локализации (шейка матки, матка, фаллопиевы трубы) эпителий, подобный Мюллерову («secondary Müllerian system»), об-

наруживается эктопически также в эпителии яичника, в структуре яичника, инклюзионных кистах, параовариальных кистах, эндоцервиказах, которые впоследствии могут стать вероятным первоисточником опухоли яичников [10]. Наличие «вторичной Мюллеровой системы» объясняет, почему эпителиальные опухоли яичника морфологически идентичны опухолям, свойственным первичной Мюллеровой системе и почему опухоли, которые традиционно классифицируются как овариальные, значительно чаще имеют экстраовариальное происхождение. Эта гипотеза является весомым аргументом против известной теории, согласно которой рак происходит *только* из покрывающего яичник эпителия, хотя эту теорию полностью отвергнуть было бы неправильно, если учитывать механизмы эпителиально-мезенхимального перехода и наличие прогениторных клеток в тканях взрослого организма. Интересно, что подобное предположение, правда, основанное только на патологоанатомических исследованиях, перекликается с высказываниями выдающегося патолога Ю. Конгейма. Согласно этой теории, опубликованной еще в середине XIX в., опухоли образуются из эмбриональных зачатков, оставшихся «неистраченными в периоде возникновения и роста зародыша».

Приняв во внимание, что вероятным источником рака яичников могут служить производные именно Мюллерова эпителия, взоры исследователей были обращены на другие альтернативные первичные локализации. В этом плане особое внимание привлекают патология эндометрия и, в частности, интраэпителиальная карцинома эндометрия.

В своих публикациях M. Fukunaga подчеркнул, что у 54% больных светлоклеточным и у 42% больных эндометриодным раком яичников в эндометрии обнаруживался атипический эндометриоз, который мог быть первоисточником этой формы рака [6]. По аналогии с этими результатами L. Massuger и соавт. в 2010 г. была высказана подобная альтернативная гипотеза возникновения и развития рака яичников, по которой, по мнению авторов, первоисточником рака яичников служит именно интраэпителиальная карцинома эндометрия, которая встречается от 50 до 90% больных и вполне

может являться предшественником как серозного папиллярного рака эндометрия, так и серозного рака яичников [14].

В свою очередь, в исследовании M.J. Mingels с соавт. [15] были проведены иммуногистохимические исследования образцов ткани эндометрия и яичников 186 больных раком яичников: 136 (73%) серозного, 19 (10%) эндометриоидного, 15 (8%) муцинозного, 7 (4%) светлоклеточного и 9 (5%) недифференцированного рака яичников. Определялись антитела к p53, WT1, Ki-67, исследовались рецепторы эстрогенов (РЭ) и прогестерона (РП). В результате проведенного исследования у 31% пациенток в эндометрии были выявлены опухолевая и предопухолевая патологии: рак эндометрия в 3%, интраэпителиальный рак в 4%, атипичная гиперплазия в 24%, причем последняя у 47% больных эндометриоидным раком яичников. У большинства пациенток и в опухоли яичников, и в интраэпителиальной карциноме эндометрия были отмечены повышенная экспрессия Ki-67 и РЭ при отрицательных показателях рецепторов РП. При атипичной гиперплазии эндометрия экспрессия Ki-67 была слабая, в то время как РЭ и РП были положительными во всех наблюдениях, что вполне логично. Окрашивание на p53 также оказалось слабоположительным в 65% и полностью отрицательным в 35% случаев. Мутации TP53 и экспрессия белка p53 в тканях рака яичников, метастазах по брюшине малого таза и в интраэпителиальной карциноме эндометрия была подтверждена в исследованиях J. Kurtyjanczyk еще в 1996 г. [10].

В работе T. Roelofsen исследовалась возможная роль интраэпителиальной карциномы эндометрия в возникновении серозного рака яичников. Опухолевая ткань яичника и эндометрия подверглись исследованию на плоидность, Ki-67, определялся статус эстрогенов и прогестерона, экспрессию p53. В результате анализа было установлено, что мутация TP53 в 90% случаев наблюдалась в клетках серозной папиллярной аденокарциномы яичников и в 80% — в клетках интраэпителиальной карциномы матки, причем такая же картина была отмечена и в метастазах опухолей, что свидетельствует о клональности этих новообразований. Кроме того, сравнивая плоидность опухолевых

клеток как одного из факторов прогноза, было отмечено значительно большее количество анеуплоидных клеток в опухолях яичников, чем в интраэпителиальной карциноме эндометрия, что хотя и косвенно, но также свидетельствует о метастатическом происхождении новообразований яичников [17]. При иммуногистохимическом определении Ki-67 в ядре клеток его концентрация широко колебалась от 5 до 90%, причем высокие показатели были одинаково часты в обоих образцах тканей. В прилегающих к опухоли тканях мутации TP53 не определялись, что подтверждает специфичность этой мутации для этих образцов опухолевой ткани, правда тоже косвенно.

Основываясь на доступных нам данных мировой литературы, можно отметить определенную разницу в экспрессии маркеров в зависимости от гистологического строения рака яичников. Экспрессия p53, маркера WT1, мезотелина, ER, CA-125 выявляются более чем в 75% случаев низкодифференцированного серозного рака. PR, p53 и K-cadherin значительно различаются в уровне экспрессии между низкодифференцированным и высокодифференцированным вариантами рака яичника. Частота экспрессии WT1 и p53 в эндометриоидных и светлоклеточных типах рака составляет менее 10%, в то время как частота мутации P13K и ARID1A была высокой [19]. Также для светлоклеточных опухолей характерно низкое содержание эстрогеновых (10%) и прогестероновых рецепторов (3%). Пожалуй, единственным маркером, встречавшимся с высокой частотой среди всех типов рака яичников, является EpCam.

По утверждению W. Zheng, интраэпителиальная карцинома эндометрия обычно неинвазивна, часто располагается мультифокально, свободные группы клеток могут быть обнаружены как в маточной трубе, так и на ее серозном покрове и поверхности яичника [20]. Свидетельством, объясняющим сравнительно легкое распространение опухолевых клеток, явились данные о нарушении функционирования молекул адгезии E-cadherin and A-catenin, что приводит к ослаблению межклеточных связей и, в свою очередь, способствует диссеминации процесса. Этот механизм распространения во время регургитации маточной трубы

способствует пассивному переносу патологических клеток из матки в брюшную полость и хорошо известен на примере эндометриоза.

Неоспоримым свидетельством участия тела матки в канцерогенезе служит значительное снижение частоты рака яичников у женщин, ранее перенесших экстирпацию матки, перевязку, удаление маточных труб, а также применявших контрацептивные препараты. Так, например, по данным M.W. Kamran, основанным на 13 241 наблюдении, только перевязка маточных труб у женщин до 35 лет снижала заболеваемость эндометриоидным раком яичников на 50%, что, безусловно, более чем существенно при этой патологии [7]. В свою очередь, в работе С. Walsh из 102 молодых больных раком эндометрия (24–45 лет), которые подверглись операции экстирпации матки с придатками, при тщательном исследовании у 26 (25%) обнаружены фокусы рака яичников, причем в 92% именно эндометриоидная его форма [18]. Более того, в результатах исследований, опубликованных еще в 1998 г. E.R. Evans-Metcalf, было показано, что экстирпация матки без придатков, выполненная молодым больным раком эндометрия, приводила в дальнейшем к возникновению рака яичников от 5 до 25% [4]. Перенос патологических клеток из полости матки в брюшную полость подтверждается и другими работами [13].

Используя воспалительный процесс, метаплазию и целый ряд генотоксических реакций (ферменты, простагландины, гормоны и т.д.), эктопические клетки интраэпителиальной карциномы эндометрия становятся наиболее вероятным источником опухолей малого таза. Имплантируясь на поверхности яичника, трубы и брюшине мутированные клетки дают опухолевый рост, в большинстве случаев спустя длительный период времени, иногда длящийся десятилетиями.

С теоретической точки зрения, по аналогии с теорией возникновения рака яичников из фимбриальных отделов маточной трубы, можно предположить наличие еще одного пути развития злокачественных эпителиальных опухолей яичников при участии в процессе интраэпителиальной карциномы эндометрия. Полученные исследователями результаты и доказательства хоть и являются довольно вескими,

но при этом не абсолютными. Судя по всему, в вышеприведенных работах анализу подверглась только часть образцов тканей эндометрия из патологоанатомического архива (блоков), что не позволило скрупулезно исследовать весь послеоперационный материал, что достаточно трудоемко. При более педантичном гистологическом исследовании всего материала с использованием других, более точных методик и маркеров, вероятно, результаты должны быть еще убедительнее.

Задавшись этим вопросом, в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» провели исследование материала, полученного из полости матки, у больных с клиническим диагнозом рак яичников различных морфологических форм ($n = 79$). В отличие от работ, где традиционно исследовались гистологические препараты и применялась иммуногистохимическая реакция, нам представилось целесообразным использовать иную методику, а именно иммуноцитологическое исследование, что позволило получить свободные группы опухолевых клеток, содержащихся в полости матки. Это более логично, учитывая такую особенность опухолевых клеток, как потеря адгезивных связей, выливающуюся в характерную способность рака в распространении процесса.

В 20 (80%) из 25 случаев карциномы яичников при традиционном цитологическом исследовании материала из полости матки были обнаружены клетки рака (рис. 1 а, б). В 19 (95%) из этих 20 наблюдений имела место положительная иммуноцитохимическая экспрессия p53 и WT1, в то время как при рутинном гистологическом исследовании эндометрия лишь у 2 из этих 20 пациенток были обнаружены очаги серозной аденокарциномы (рис. 2 а, б). Обнаруженная экспрессия p53 и WT1 в группах клеток среди именно неизмененного эндометрия может служить как диагностическим тестом, так и предиктором самого раннего этапа малигнизации клеток. При ИЦХИ аспириатов коэкспрессия белка WT1 и p53 у пациенток с диагнозом рак яичников различного гистологического строения определялась в 31 (79%) из 39 наблюдений. Экспрессия только WT1 — маркера серозных карцином яичников и мезотелиомы — отмечена в клетках из полости матки в 67% наблюдений.

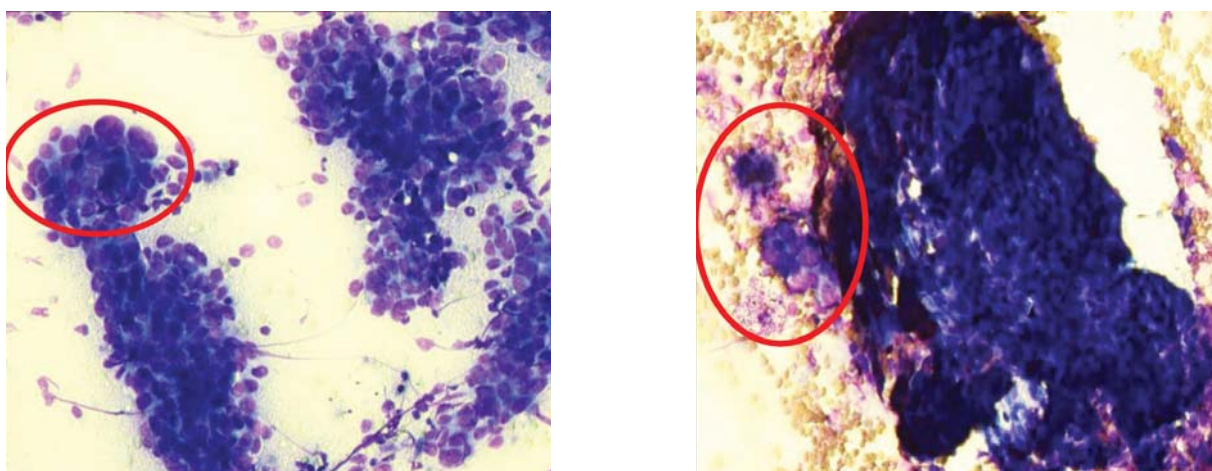


Рис 1. На цитogramмах аспиратов из полости матки видны пласты и скопления неизмененного и пролиферирующего эпителия эндометрия, из которых исходят железистоподобные группы клеток с атипией, принадлежащие аденокарциноме

В одном из полученных при ИЦХИ результатов показано относительно редкое сочетание серозных и муцинозных опухолевых клеток, что было подтверждено при гистологическом исследовании удаленных опухолей яичников (рис. 3). Исходя из новой гистологической классификации ВОЗ от 2014 г., где серомуцинозный рак яичников выделен в отдельную единицу, данное наблюдение может свидетельствовать о возможностях ИЦХ в диагностике опухолей различного (смешанного) гистогенеза.

Роль СА125 и Ki67 не является диагностически значимой в выявлении клеток карциномы яичников в материале из полости матки, поскольку их показатели колеблются в широких пределах.

В 10 наблюдениях метастатического поражения яичников (карциномы кишки, почки, рака молочной железы, рака желудка и т.д.) при цитологическом и иммуноцитохимическом исследовании аспиратов из полости матки клеток аналогичных новообразований выявлено не было. При цитологическом исследовании 12 аспиратов из полости матки при доброкачественных опухолях яичников клеток злокачественного новообразования в материале также не найдено. В контрольную группу вошли 16 практически здоровых женщин. Экспрессия WT1 была отрицательной во всех 16 наблюдениях. Экспрессия p53 была отрицательной в 15 случаях, в 1 наблюдении была отмечена слабая очаговая экспрессия белка p53 в клетках

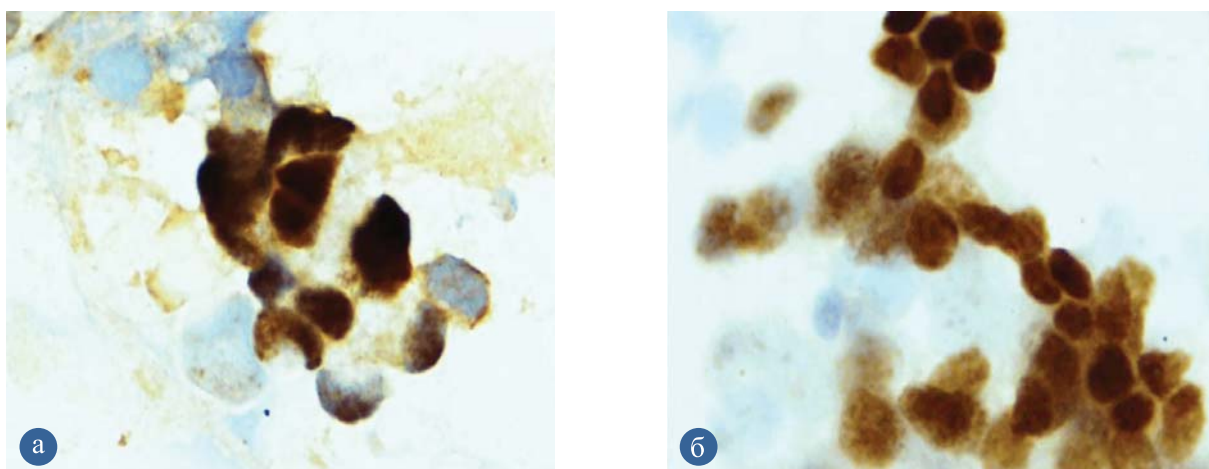


Рис. 2. ИЦХ исследование. Ядерная экспрессия белка p53 в клетках серозного рака яичников (а). ИЦХ исследование. Комплекс клеток серозного рака яичников, экспрессирующих WT1+ (б)

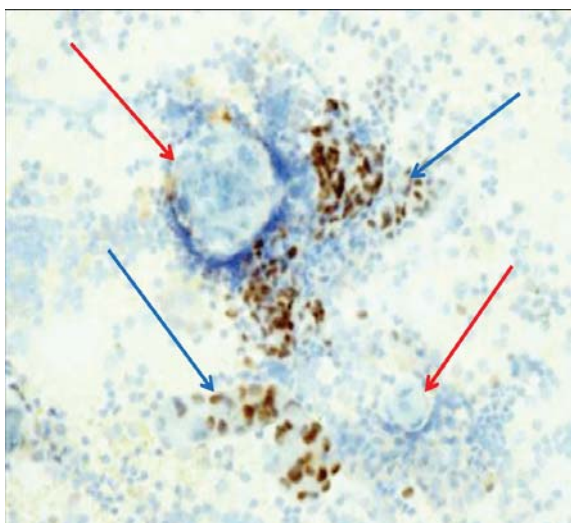


Рис. 3. Зачатки серомуцинозного варианта рака яичников. Красной стрелкой указаны шарообразные скопления муцинозного рака (реакция с WT1-отрицательная). В папиллярных скоплениях (синяя стрелка) с выраженной положительной экспрессией WT1 визуализируются комплексы папиллярной серозной аденокарциномы

эпителия эндометрия. После рекомендованного диагностического выскабливания матки морфологически был установлен диагноз атипической гиперплазии эндометрия.

Заключение. Заклячая все вышесказанное, можно прийти к выводу, что традиционная теория возникновения рака яичников за последнее время претерпела существенные и важные изменения, что подтверждается новыми исследованиями. Уже практически доказано, что интраэпителиальная карцинома фимбрий маточной

трубы является первоисточником низкодифференцированного серозного рака, а эндометриоз тесно связан с возникновением эндометриодного и светлоклеточного рака яичников. Участие интраэпителиальной карциномы эндометрия как первичного звена в каскаде канцерогенеза, вероятно, будет являться очередным шагом в постижении биологии опухолевого роста при раке яичников, а точнее — раке органов малого таза.

Проведенное исследование пилотное, и поэтому, конечно, остается еще много вопросов и проблем, требующих своего разрешения. Во-первых, мы не располагали достаточным количеством аспирационного материала из полости матки больных раком яичника ранних стадий, что, возможно, дополнило бы информацию о происхождении и возможностях ранней диагностики этого заболевания. Второй нерешенной стороной работы можно считать отсутствие полноценной методики, позволяющей четко дифференцировать первичную опухоль от ее метастазов. Тем не менее представленные результаты интересны не только с научной точки зрения. Особенно они существенны для практикующих клиницистов. Исследование аспириатов из полости матки с применением усовершенствованных иммуноцитологических методик наряду с уже существующими способами обследования позволит создавать группы риска по возникновению опухолей матки, придатков и брюшины, что может стать новым подходом к лечению, а возможно, и профилактике этих патологических состояний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы // Онкогинекология. — 2012. — № 2. — С. 18–23.
2. Сонова М.М., Адамян Л.В., Жордания К.И., Паяниди Ю.Г. Эндометриоз и рак яичников. Есть ли взаимосвязь? Общие патогенетические черты рака яичников и эндометриоза // Онкогинекология. — 2013. — № 4. — С. 30–41.
3. Bafghi A, Zafrani Y, Pautier P, Lhommé C, Duvillard P, Castaigne D, Haie-Meder C, Morice P. Endometrial disorders in patients with peritoneal serous papillary carcinoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* — 2007 Sep; 134(1):101–4. Epub 2006 Jul 24.
4. Duska L.R. Endometrial cancer in women 40 years old or younger // *Gynecol Oncol* 2001; 83:388–93.
5. Erickson B.K., Conner M.G., Landen CN Jr. The role of the fallopian tube in the origin of ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209:409–14.
6. Fukunaga, M. Nomura, K. Ishikawa, E. Ushigome, S. *Histopathology* 1997, 30, P. 249–255.
7. Kamran M.W., Vaughan D., Crosby D., Wahab N.A., Saadeh F.A., Gleeson N. Opportunistic and interventional salpingectomy in women at risk: a strategy for preventing pelvic serous cancer (PSC). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;170:251–4.

8. Kobayashi H., Sumimoto K., Moniwa N., Imai M., Takakura K., Kuromaki T. et al. Risk of developing ovarian cancer among women with ovarian endometrioma: a cohort study in Shizuoka, Japan. *Int J Gynecol Cancer*. 2007;17:37–43.
9. Kupryjanczyk J., Thor A.D., Beauchamp R. et al. Ovarian, peritoneal, and endometrial serous carcinoma: clonal origin of multifocal disease. *Mod Pathol*. 1996; 9:166Y173.
10. Lauchlan S.C. The secondary Mullerian system // *Obstet Gynecol Surv*. — 1972. — 27. — P. 133–46.
11. Lee Y, et al. *J Pathol*. 2007;211:26–35. Levanon K, et al. *Oncogene*. 2010; 29:1103–1113
12. Lin Jia, Zeng Yuan, Yiyang Wang, et al. Primary sources of pelvic serous cancer in patients with endometrial intraepithelial carcinoma. *Modern Pathology* (2015) 28, P. 118–127;
13. Madsen C., Baandrup L., Dehlendorf C., Kjaer S.K. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015; 94:86–94.
14. Massuger L., Roelofsen T., Ham M.V., et al. The origin of serous ovarian cancer may be found in the uterus: a novel hypothesis. *Med Hypotheses*. 2010; 74:859Y861.
15. Mingels M.J., Masadah R., Geels Y.P., Otte-Höller I., de Kievit I.M., van der Laak J.A., van Ham M.A., Bulten J., Massuger L.F. High prevalence of atypical hyperplasia in the endometrium of patients with epithelial ovarian cancer. *Am J Clin Pathol*. 2014 Aug;142(2):213–21.
16. Mutter G.L., Zaino R.J., Baak J. P.A. et al. Benign endometrial hyperplasia sequence and endometrial intraepithelial neoplasia. *International Journal of Gynecological Pathology*. — 2007. — Vol. 26. — № 2. — P. 103–114.
17. Roelofsen T., van Kempen L.C., van der Laak J.A., van Ham M.A., Bulten J., Massuger L.F. Concurrent endometrial intraepithelial carcinoma (EIC) and serous ovarian cancer: can EIC be seen as the precursor lesion? *Int J Gynecol Cancer*. 2012 Mar; 22(3):457–64.
18. Walsh Christine. Coexisting Ovarian Malignancy in Young Women With Endometrial Cancer. *OBSTETRICS & GYNECOLOGY* — Vol. 106. — №. 4, 693–699. OCTOBER 2005.
19. Wiegand K.C., et al. *ARID1A* Mutations in Endometriosis-Associated Ovarian Carcinomas. *N Engl J Med* 2010; 363:1532–1543
20. Zheng W., Schwartz P.E. Serous EIC as an early form of uterine papillary serous carcinoma: recent progress in understanding its pathogenesis and current opinions regarding pathologic and clinical management. *Gynecol Oncol*. 2005; 96:579Y582.