

# ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МАРКЕРОВ p53, p16, WT1 В АСПИРАЦИОННОМ МАТЕРИАЛЕ ИЗ ПОЛОСТИ МАТКИ У БОЛЬНЫХ СЕРОЗНЫМ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

**К.И. Жордания<sup>1</sup>, Н.Н. Гокадзе<sup>2</sup>, М.В. Савостикова<sup>3</sup>, Г.И. Краснощекова<sup>1</sup>,  
Ю.Г. Паяниди<sup>1</sup>, В.Ю. Сельчук<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

<sup>3</sup> ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УДП РФ, Москва

**Цель исследования.** Провести систематический анализ сведений, имеющихся в литературе, о канцерогенезе серозных карцином яичников, диагностической значимости их молекулярных маркеров и современных возможностях усовершенствования ранней диагностики заболевания на основании иммуноцитохимического исследования аспирационного материала из полости матки.

**Материал и методы.** В обзор включены данные зарубежных и отечественных статей, опубликованных в PubMed по данной теме за последние 10 лет.

**Результаты.** Описаны современные взгляды на канцерогенез серозного низкодифференцированного (high-grade, HGSC) рака яичников и методы диагностики, а также показаны результаты экспрессий молекулярных маркеров p53, p16, WT1 в аспирационном материале из полости матки, улучшающие диагностику заболевания.

**Заключение.** Необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на развитие новых возможностей диагностики рака яичников различных морфологических форм, выявления предикторов этого заболевания на основании иммуноцитохимического метода.

**Ключевые слова:** серозный рак яичников, серозная трубная интраэпителиальная карцинома, p53, p16, WT1, аспирационный материал из полости матки, иммуноцитохимический метод.

## DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF p53, p16, WT1 MARKERS IN THE ASPIRATED MATERIAL OBTAINED FROM THE UTERINE CAVITY IN PATIENTS WITH SEROUS OVARIAN CANCER

**K.I. Zhordania<sup>1</sup>, N.N. Gokadze<sup>2</sup>, M.V. Savostikova<sup>3</sup>, G.I. Krasnoschekova<sup>1</sup>,  
Yu.G. Payanidi<sup>1</sup>, V.Yu. Selchuk<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

<sup>3</sup> Federal State Budgetary Institution «Central Clinical Hospital with Polyclinic» of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation, Moscow

**Objective of the study** is to conduct a systematic analysis of the data available in the literature on carcinogenesis of serous ovarian carcinomas, diagnostic significance of their molecular markers and modern possibilities of improving early diagnosis of the disease based on immunocytochemical examination of aspirated material obtained from the uterine cavity.

**Materials and Methods.** The overview comprises the data from Russian and foreign academic articles published in PubMed on the subject over the past 10 years.

**Results.** The article presents the description of contemporary views on carcinogenesis of serous poorly differentiated ovarian cancer (high-grade, HGSC) and diagnostic methods, as well as it introduces the results of p53, p16, WT1 molecular marker expression in aspirated material obtained from the uterine cavity which promote the diagnosis of the disease.

**Conclusion.** *It is necessary to carry out further research aimed at the development of new possibilities of the diagnosis of ovarian cancer of different morphological types, identification of the predictors of the disease based on immunocytochemical (ICC) method.*

**Keywords:** *serous ovarian cancer, serous fallopian tube intraepithelial carcinoma, p53, p16, WT1, aspirated material from the uterine cavity, immunocytochemical method.*

Рак яичников (РЯ) — это группа гетерогенных по морфологической структуре заболеваний, которые продолжают оставаться одними из наиболее прогностически неблагоприятных среди всей онкологической патологии. По данным международного агентства по исследованию рака, в настоящее время среднее значение показателя заболеваемости РЯ в мире составляет 9,1 наблюдений на 100 тыс. женского населения, являясь наиболее высоким в странах Центральной и Западной Европы. Согласно прогнозам американского сообщества онкологов, количество впервые выявленных наблюдений РЯ составит около 22 240, из которых 14 070 станут летальными [1].

По данным Росстата, в 2016 г. средний показатель заболеваемости РЯ по России составил 17,8 на 100 тыс. женского населения [2]. Кроме того, в структуре онкологической заболеваемости женского населения РЯ занимает четвертую позицию в возрастной категории от 40 до 54 лет и пятую позицию среди женщин в возрасте от 55 до 69 лет, лишь немногим уступая раку молочной железы, тела и шейки матки. Показатель летальности на первом году после установления диагноза продолжает оставаться достаточно высоким, хоть и демонстрирует снижение в период с 2012 по 2016 г., составляя 20%. Из этого следует, что, несмотря на все усилия, направленные на улучшение выживаемости больных РЯ, на сегодняшний день каждая пятая пациентка погибает в течение года после выявления болезни [3]. За 2017 г. на территории нашей страны было зарегистрировано 14 030 больных РЯ, причем стоит обратить особое внимание, что из общего количества выявленных больных только 39% приходится на I–II стадии, в то время как остальные 60% — это пациенты с диссеминированными формами болезни. Около 15–20% наблюдений обусловлены наследственными генетическими мутациями (мутации генов *BRCA1*, *BRCA2*, синдром Линча и др.), манифестируя в основном в молодом возрасте, в то время как у остальных 80%

пациенток болезнь носит спорадический характер. Результаты лечения начальных и распространенных стадий РЯ, согласно которым 5-летняя выживаемость при I и II стадиях находится на уровне 80%, в противоположность III и IV стадиям, где этот показатель составляет не более 30%, также свидетельствуют в пользу необходимости создания эффективных диагностических программ [4].

Недостаточное понимание этиологии и патогенеза РЯ, несомненно, является главной причиной отсутствия скрининговых методов ранней диагностики. Существующие методы выявления РЯ нельзя назвать высокочувствительными и специфичными: определение сывороточного уровня СА-125 и HE4 в комбинации с ультразвуковым исследованием (УЗИ) органов малого таза являются традиционными методами в диагностике опухолей яичников, но не дают полноценной и достоверной информации о наличии и характере опухолевого процесса. Такие крупные многоцентровые исследования, как PLCO (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Randomized Controlled Trial), UKCTOCS (United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening) и алгоритм ROCA (Risk of Ovarian Cancer Algorithm), не продемонстрировали статистически значимого увеличения выживаемости в общей популяции [5]. Принимая во внимание столь удручающие результаты диагностики и выживаемости больных этим заболеванием, становится очевидной необходимость поиска новых подходов к диагностике РЯ на фоне детального изучения этиологии и патогенетических закономерностей развития болезни.

Общепринятые теории овариального канцерогенеза, такие как овуляторная теория M.F. Fathalla, гипотеза гормональной стимуляции и воспалительная теория, не способны полноценно объяснить механизмы развития РЯ, а поясняют только часть его. Согласно теории, выдвинутой в 1971 г., ведущая роль в развитии РЯ принадлежит постоянной овуляции:

повреждение поверхностного эпителия яичника и последующие за этим повреждением пролиферативные процессы повышают риск малигнизации [6]. В поддержку этой теории, хоть и косвенно, свидетельствуют эпидемиологические данные: риск возникновения РЯ снижается при уменьшении числа овуляторных циклов (при беременности, лактации, применении комбинированных оральных контрацептивов). Однако овуляторная теория не способна объяснить, почему морфологическое строение нормального поверхностного эпителия яичника и клеток РЯ столь различаются по многим параметрам.

В 1992 г. A.S. Whittemore и соавт. выдвинули гонадотропиновую гипотезу, согласно которой основным пусковым фактором овариального канцерогенеза является воздействие на поверхностный эпителий яичника гонадотропных гормонов гипофиза — фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) [7]. По их мнению, именно ФСГ и ЛГ стимулируют мутагенез, клеточное деление и рост опухоли посредством активации митоген-активируемой протеинкиназы, повышения экспрессии рецептора эпидермального фактора роста EGFR (epidermal growth factor receptor), рецептора типа 2 к человеческому эпидермальному фактору роста HER2 (human epidermal growth factor receptor 2). Кроме того, при воздействии ФСГ и ЛГ *in vitro* повышается экспрессия таких онкогенов, как В-катенин, циклин G2, инсулиноподобный фактор роста, интегрин В-1. Статистические данные продемонстрировали, что риск развития РЯ у бесплодных женщин, получавших препараты, стимулирующие овуляцию, выше в 2,8 раза, а риск развития пограничных опухолей в 4 раза выше по сравнению с бесплодными женщинами, не получавшими препараты для повышения фертильности. Пока ни в одном исследовании не доказано прямое канцерогенное действие гонадотропинов, однако в экспериментах с трансплантацией опухолей животным выявлено, что гонадотропные препараты ускоряют рост опухоли и ангиогенез, усиливают экспрессию фактора роста эндотелия и адгезию клеток. Исходя из этого, можно предположить, что гонадотропины стимулируют опухолевую прогрессию РЯ, но маловероятно, что они являются

основным пусковым фактором в патогенезе заболевания. Согласно той же теории гормональной стимуляции, высокие концентрации андрогенов, например при синдроме поликистозных яичников, стимулируют канцерогенез. Наиболее высокая стимуляция андрогенов создается внутри растущих фолликулов, которые через рецепторный аппарат поверхностного эпителия яичников усиливают пролиферацию клеток. В противоположность андрогенам прогестерон и его производные, согласно эпидемиологическим данным, снижают риск развития РЯ.

Воспалительная теория, выдвинутая еще в 1999 г. R.B. Ness, C. Cottreau и не потерявшая свое значение и в настоящее время, гласит, что ведущую роль в канцерогенезе РЯ играет воспаление, которое сопровождает каждую овуляцию, приводя к высвобождению медиаторов. Последние воздействуют на окружающие ткани и приводят к их генетическим повреждениям и злокачественной трансформации клеток [8]. В 2017 г. впервые были опубликованы результаты анализа 13 крупных исследований «случай–контроль», проведенных в период с 1989 по 2009 г., согласно которым женщины с двумя и более эпизодами острого сальпингофорита в анамнезе имеют в 2 раза более высокий риск в отношении развития пограничных опухолей яичников, чем в общей популяции. Однако статистически значимой взаимосвязи между воспалительными заболеваниями органов малого таза и риском развития РЯ, а именно high-grade карциномами, установлено не было [9].

Таким образом, несмотря на многочисленные попытки, ни одна из вышеперечисленных теорий овариального канцерогенеза не смогла устранить ряд обоснованных вопросов: почему до настоящего времени не обнаружено ни одного именно предракового заболевания в структуре самого яичника и как объяснить, что большинство клеток РЯ не имеют морфологического сходства с нормальным мезотелием? Кроме того, встречаемые в «кистах включения» секреторные клетки маточной трубы, естественно, никак не могут происходить из мезотелия яичника, даже несмотря на пластичность и полипотентность последнего, способного достаточно легко дифференцироваться в различные клеточные

структуры. Интригуют также данные, свидетельствующие о том, что гистологические и морфологические характеристики карциномы яичников демонстрируют поразительное сходство с внеяичниковыми тканями, происходящими из клеток Мюллера (или парамезонефрального) протока, а последний известен как источник развития эпителия верхней части влагалища, матки и фаллопиевых труб. Кроме того, профилактический эффект билатеральной сальпингэктомии и гистерэктомии, приводящий к значительному снижению заболеваемости РЯ, заставляет рассматривать матку и фаллопиевы трубы в качестве еще одних потенциальных источников рака маточной трубы, брюшины и яичников.

Согласно последнему пересмотру морфологической классификации опухолей яичников, утвержденной ВОЗ в 2014 г. в Лионе (Франция), карциномы яичников, т.е. эпителиальные злокачественные опухоли яичников, включают в себя серозные, муцинозные, серомуцинозные, эндометриоидные, светлоклеточные, низкодифференцированные аденокарциномы и злокачественные опухоли Бреннера. Наибольшая часть аденокарцином яичников, а именно 80–85%, представлена именно серозными формами.

На сегодняшний день, учитывая генетический профиль опухоли, канцерогенез яичников представлен двумя основными типами опухолей. Опухоли I типа — высокодифференцированные (low-grade, LGSC) ассоциированные с пограничным поражением в виде фона, чаще выявляются на ранних стадиях, характеризуются более длительным клиническим течением и большей генетической стабильностью, чем опухоли II типа, которым чаще присущи мутации *KRAS*, *BRAF*, *PTEN*. Эти опухоли, ранее классифицируемые как G1, как правило, менее агрессивны, развиваются пошагово — от серозных цистаденом к пограничным опухолям, и только в 5–10% случаях малигнизируются, приобретая злокачественный характер. Опухоли II типа — это низкодифференцированные (high-grade, HGSC) серозные карциномы, ранее классифицируемые как G2 и G3, составляют около 75% от общего количества РЯ. Эта группа опухолей, развиваясь *de novo*, характеризуется агрессивным клиническим течением, и

в большинстве случаев диагноз устанавливается на поздних стадиях, а применяемые лечебные мероприятия значительно менее эффективны. Стоит отметить, что эти опухоли демонстрируют выраженную генетическую нестабильность, для них характерны мутации в генах *TP53*, *BRCA1*, *BRCA2* при отсутствии мутаций, свойственных опухолям I типа [Клинические рекомендации ESMO, 2010 г.].

Современная патогенетическая модель high-grade серозных карцином утвердила фимбриальный отдел маточной трубы в качестве одного из основных источников этого типа РЯ [8]. Серозная трубная интраэпителиальная карцинома (СТИК) маточной трубы есть не что иное, как скопления малигнизированного трубного эпителия, в большинстве случаев возникшего в результате нарушения функции гена-супрессора опухолевого роста *TP53*, которое, в свою очередь, вызывает накопление патологического белка p53 в клетках маточной трубы. Помимо этого данная форма злокачественных опухолей яичников характеризуется высоким уровнем экспрессии Ki67, p16, WT1, а также целым рядом других генетических нарушений.

Патогенез СТИК носит ступенчатый характер и включает в себя несколько последовательных этапов: трансформацию клеток нормального эпителия маточной трубы в «p53-signature» через мутацию гена *TP53*, с последующим развитием серозного трубного интраэпителиального поражения (СТИП) и серозной трубной интраэпителиальной карциномы (СТИК). В зарубежной литературе, посвященной патогенезу НСКЯ, часто встречается понятие «p53-signature». Этим термином обозначены участки трубного эпителия, в которых, несмотря на отсутствие гистологических изменений, имеются 12 последовательно расположенных секреторных клеток с повышенной экспрессией p53 и низким пролиферативным индексом (низкой экспрессией Ki67). Мутация гена *TP53*, который в норме функционирует как основной «защитник» генома, приводит к нарушению внутриклеточных механизмов регуляции клеточного цикла, блокируя апоптоз, и способствует опухолевому росту. В норме белок p53 является короткоживущим белком, следовательно, экспрессия его незначительна. Транскрипционный фактор p53 обнаруживает



повреждения ДНК, возникшие под действием тех или иных внешних агентов, блокирует клеточный цикл в фазах G1, G2, тем самым создавая условия для репарации поврежденной молекулы ДНК и предотвращая появление мутаций в клетках. Если же работа репарационных систем нарушается, *TP53* запускает запрограммированную в геноме клеточную гибель, т.е. апоптоз. Таким образом, посредством вышеописанных механизмов опухолевый супрессор p53 координирует основные процессы поддержания генома, являясь важнейшим компонентом системы контроля повреждений в клетке. При наличии мутации соответствующего гена наблюдается «сверхэкспрессия» белка p53 в клетках, что свидетельствует об их злокачественной трансформации. Нельзя не отметить наличие корреляционной взаимосвязи между увеличением экспрессии p53, нарастанием морфологической атипичности и степени злокачественности.

Следующим за «p53-signature» этапом канцерогенеза является СТИП, характеризующийся средней степенью атипичности ядер эпителия маточной трубы, значительно менее выраженной по сравнению со СТИК. Также на данном этапе малигнизации секреторным клеткам маточной трубы присущи низкий уровень экспрессии *Ki67* и высокая экспрессия p53. По мере прогрессирования заболевания уже скомпрометированные клетки серозной трубной интраэпителиальной карциномы, сливаясь, приобретают способность мигрировать как в полость матки, так и в брюшную полость, являясь в этих анатомических зонах потенциальным источником серозного рака на фоне сопутствующего воспаления [10].

Low-grade путь овариального канцерогенеза характеризуется более длительным и поэтапным течением. По мере накопления генетических мутаций в так называемых кистах включения, которые представляют собой не что иное, как дистопированный эпителий фимбриального отдела маточной трубы и переходной зоны на поверхности яичника, запускается клеточная пролиферация, которая вначале служит источником развития доброкачественной цистаденомы, с последующей возможной малигнизацией в пограничную, а затем в low-grade карциному. Для данного типа РЯ наиболее свой-

ственна микросателлитная нестабильность (MSI), потеря функции *PTEN*, мутации *K-ras*, *BRAF*, *PIK3CA*, *ARID1A*, *PPP2R1A*.

Среди генов-супрессоров опухолевого роста в качестве одного из главных участников овариального канцерогенеза, помимо гена *TP53*, следует рассмотреть ген-супрессор опухолевого роста p16/*CDKN2A*, который локализован в коротком плече 9-й хромосомы. Основной функцией *CDKN2A* и его продукта — белка p16 — является контроль за продолжительностью клеточного цикла и верной последовательностью его фаз. Циклинзависимые киназы (CDK) — это группа белковых молекул, которые участвуют в процессах регуляции клеточного цикла посредством фосфорилирования регуляторных белков, что, в свою очередь, происходит при взаимодействии определенного CDK с циклином (активаторной субъединицей). Изменение внутриклеточной концентрации циклинов, а именно их увеличение и фосфорилирование определенных аминокислотных остатков, обеспечивает регуляцию активности CDK, и такие волны активации способствуют смене фаз клеточного цикла G1-S. Утрата белка p16 из-за мутации соответствующего гена приводит к блокированию сигнальных путей, опосредованных циклинами, в связи с чем утрачивается контроль над клеточным циклом, активируются гены, обуславливающие входение клетки в S-фазу клеточного цикла, что было доказано в эксперименте. В свою очередь нарушения в G1-фазе и G1/S-контрольной точке приводят к неконтролируемой клеточной пролиферации, росту опухолей. Установлено, что при доброкачественных опухолях яичников, независимо от морфологического типа, наблюдается неоднородная и крайне слабая цитоплазматическая экспрессия p16, а при пограничных и злокачественных — уровень экспрессии p16 значительно выше.

Установлена клиническая значимость оценки уровня экспрессии p16 при гиперпластических заболеваниях эндометрия и протоковой карциноме молочной железы: в этом случае выдвинуто предположение, что цитоплазматическая гиперэкспрессия p16 является своеобразным предиктором рака. Кроме того, в норме белок p16 расценивается как маркер старения клетки, является ингибитором

клеточного деления, которое может возникнуть в ответ на гиперпролиферативные сигналы, повреждение ДНК и окислительный стресс [11].

По данным Расселла Ванга (Russell Vang) и соавт., наиболее важными молекулярными маркерами для диагностики серозного high-grade РЯ помимо p53, p16 служит маркер WT1 — белковый продукт одноименного гена-супрессора опухолевого роста, локализованного в 11-й хромосоме и состоящего из 11 экзонов. WT1 является транскрипционным фактором и участвует в развитии тканей, происходящих из мезодермы, в частности мочеполового тракта [Int J Gynecol Pathol, 2016]. WT1 — это белок, регулирующий экспрессию ряда генов, которые вовлечены в процессы клеточной пролиферации и дифференцировки. Мутации соответствующего гена, а также высокая пролиферативная активность могут являться причиной повышенной экспрессии WT1 как в ткани злокачественной опухоли, так и при предраковом поражении.

Стоит обратить особое внимание на ряд исследований, согласно которым экспрессия WT1 имеет значительные различия при серозном раке тела матки и серозной аденокарциноме яичников, что связано главным образом с гистогенезом эндометрия и мезотелия, покрывающего яичники. Проанализировав 18 наблюдений серозного рака тела матки без метастазов в яичниках и 30 серозного РЯ, исследовательская группа из штата Мичиган (США) впервые опубликовала данные, согласно которым экспрессия WT1 при серозном раке тела матки является отрицательной в противоположность серозному РЯ, где наблюдалась позитивная реакция маркера. С тех пор многочисленные исследования, направленные на изучение экспрессии маркера WT1, продемонстрировали его особую важность в дифференциальной диагностике между серозной карциномой эндометрия и серозной карциномой яичников. В другом ретроспективном исследовании, проведенном на 93 новообразованиях яичников, собранных на кафедре патологии Университета Мансура (Онкологический центр Мансура), было доказано, что WT1 является высокоспецифичным маркером серозного РЯ по сравнению с другими гистологическими

подтипами новообразований яичников, включая метастазы [12].

Шерман и соавт. (Sherman et al.) были первыми, кто доказал, что эндометриальная интраэпителиальная карцинома (ЭИК) является предраковым состоянием по отношению к серозной папиллярной карциноме эндометрия, которая морфологически и прогностически схожа с серозной папиллярной карциномой яичников, раком фаллопиевых труб и другими типами серозного рака полости таза [13]. Злокачественные клетки были обнаружены в смежных участках более чем в 80% наблюдений СПКЭ. ИЭК в полости матки зачастую мультифокальна по происхождению, может быть обнаружена на поверхности яичников, в просвете фаллопиевых труб и на брюшине. Аналогично механизму распространения эндометриоза чрезтубарная миграция клеток ИЭК эндометрия вполне может служить еще одним источником серозной карциномы яичника. Слабые межклеточные связи обуславливают сравнительно легкую миграцию в брюшную полость и при активном участии целого ряда провоспалительных факторов способствуют имплантации на яичник и брюшину. С распространением опухолевых клеток из полости матки связаны феномен антиперистальтической активности маточных труб и регургитация содержимого матки и труб в брюшную полость. Таким образом, анализ аспирационного материала, полученного из полости матки, может позволить выявить самые ранние признаки этого заболевания.

Цитологический и иммуноцитохимический методы диагностики РЯ в асцитической жидкости и плевральном выпоте продолжают активно использоваться для морфологической верификации диагноза [14]. За последние годы небольшая серия работ, посвященных анализу материала, полученного из цервикального канала и полости матки у больных РЯ различных гистологических форм, продемонстрировала свою диагностическую эффективность. В 2013 г. были опубликованы результаты исследования образцов материала 46 пациенток (22 наблюдения РЭ и 24 — РЯ), взятых из цервикального канала. Методом массивного параллельного секвенирования (MPS) было установлено, что 100% образцов материала при раке

эндометрия (РЭ) и 41% при РЯ содержат опухолевые клетки. Возможность обнаружения в этих клетках специфичных для каждого подтипа опухоли мутаций (в частности свойственной серозной high-grade карциноме мутации p53) лежит в основе создания теста «PapGene». В 2018 г. именно это направление получило грант Fast-Track от Национального института рака США, данный подход был обозначен термином «генетическая цитология» [15].

Чуть раньше, в 2016 г. под эгидой Американского сообщества клинической онкологии в свет вышла публикация, посвященная результатам анализа смывов из полости матки 65 пациенток с опухолями мюллера протока (30 пациенток, страдающих РЯ, 5 — РЭ, 27 — с доброкачественными опухолями репродуктивных органов), выполненного в Венском медицинском университете (Австрия). Образцы смывов, как и ткань опухоли этих больных, исследовались на наличие целого ряда сомати-

ческих мутаций генов — *AKT1*, *APC*, *BRAF*, *CDKN2A*, *CTNNB1*, *EGFR*, *FBXW7*, *FGFR2*, *KRAS*, *NRAS*, *PIK3CA*, *PIK3R1*, *POLE*, *PPP2R1A*, *PTEN*, *TP53* — методом массивно-параллельного секвенирования. В результате было установлено, что мутации (в большинстве наблюдений — *TP53*) были выявлены в 18 (60%) из 30 образцов смывов из полости матки пациенток, страдающих РЯ. Анализ ряда мутаций, ранее определенных в соответствующей опухолевой ткани, привел к дальнейшей идентификации еще 6 пациентов. Таким образом, в 24 наблюдениях из 30 (80%) удалось идентифицировать свойства для РЯ повреждения геномного аппарата. Эти данные свидетельствуют в пользу того, что определение молекулярно-генетических маркеров в материале, полученном из полости матки, является весьма перспективным направлением в диагностике злокачественных опухолей как эндометрия, так и яичников [16].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Torre L.A., Trabert B., DeSantis C.E., Miller K.D. et al. Ovarian cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68(4):284–296.
2. Здравоохранение в России. 2017: Стат. сб./Росстат. — М., 2017.
3. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных образований в России и странах СНГ. — 2016.
4. Карпин А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. — 236 с.
5. Jacobs I.J., Menon U., Ryan A., et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomized controlled trial. *Lancet.* 2016; 387: 945–956.
6. Fathalla M.F. Incessant ovulation — a factor in ovarian neoplasia? *Lancet.* 1971; 2: 163.
7. Whittemore A.S., Harris R., Ityire J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: Collaborative analysis of 12 US case-control studies. II. Invasive epithelial ovarian cancers in white women. *Am. J. Epidemiol.* 1992; 136(10): 1184–1203.
8. Ness R.B., Cottreau C. Possible role of ovarian epithelial inflammation in ovarian cancer. *J. Natl Cancer Inst.* 1999; 91(17): 1459–1467.
9. Rasmussen C.B. et al. Pelvic Inflammatory Disease and the Risk of Ovarian Cancer and Borderline Ovarian Tumors: A Pooled Analysis of 13 Case-Control Studies. *Am J Epidemiol.* 2017; 185(1): 8–20.
10. Kurman R.J., Shih I.M. The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis. *Am J Pathol.* 2016; 186: 733–747.
11. Vang R., Shih I.M., Kerman R.J. Fallopian tube precursors of ovarian low- and high-grade serous neoplasms. *Histopathology.* 2013; 62(1): 44–58.
12. Abdelrazek M.A., El-Dosoky I., Sirag S., Gado A., Denewer A. Value of Wilms tumor gene product (WT-1) immunohistochemical expression in ovarian neoplasms. *International Journal of Medicine.* 2014; 2: 22–27.
13. Ambros R.A., Sherman M.E., Zahn C.M. et al. Endometrial intraepithelial carcinoma: a distinctive lesion specifically associated with tumors displaying serous differentiation. *Hum Pathol.* 1995; 26(11): 1260–1267.
14. Савостикова М.В. Жидкостная цитология и иммуноцитохимическое исследование в цитологической диагностике биологических жидкостей и смывов с брюшины при онкогинекологических заболеваниях // Онкогинекология. — 2013. — № 4. — С. 41–55.
15. Kinde I., Bettegowda C., Wang Y. et al. Evaluation of DNA from the Papanicolaou Test to Detect Ovarian and Endometrial Cancers. *Sci Transl Med.* 2013; 5(167).

16. *Maritschnegg E., Wang Y., Pecha N., Horvat R. et al.* Lavage of the Uterine Cavity for Molecular Detection of Müllerian Duct Carcinomas: A Proof-of-Concept Study. *J Clin Oncol.* 2015; 33(36): 4293–4300.

**АВТОРЫ**

*Жордания Кирилл Иосифович*, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения комбинированных и лучевых методов лечения онкогинекологических заболеваний, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: [kiazo2@yandex.ru](mailto:kiazo2@yandex.ru)

*Zhordania Kirill I.*, M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Prof., Department of combined and radiological methods of treatment of oncogynecological diseases, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24, e-mail: [kiazo2@yandex.ru](mailto:kiazo2@yandex.ru)

*Гокадзе Надежда Несторовна*, аспирант кафедры онкологии факультета последиplomного образования Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, Москва, 127473, ул. Делегатская, 20, стр. 1, e-mail: [NestorovnaNG@yandex.ru](mailto:NestorovnaNG@yandex.ru)

*Gokadze Nadezda N.*, Post-graduate student of the Department of Oncology, faculty of postgraduate education, Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education «A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127473, Moscow, street Delegate, 20, e-mail: [NestorovnaNG@yandex.ru](mailto:NestorovnaNG@yandex.ru)

*Савостикова Марина Владимировна*, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией цитологии ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УДП РФ, 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15, e-mail: [savostikovamv@yandex.ru](mailto:savostikovamv@yandex.ru)

*Savostikova Marina V.*, Ph.D., Head of the Laboratory of Cytology of the Federal National Budgetary Institution «Central Clinical Hospital with a polyclinic» for managing the affairs of the President of the Russian Federation, 121359, Moscow, st. Marshal Timoshenko, 15, e-mail: [savostikovamv@yandex.ru](mailto:savostikovamv@yandex.ru)

*Краснощекова Галина Ивановна*, кандидат медицинских наук, лаборатория цитологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: [g.krasnoshekova@yandex.ru](mailto:g.krasnoshekova@yandex.ru)

*Krasnoshchekova Galina I.*, Ph.D., Laboratory of Cytology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24, e-mail: [g.krasnoshekova@yandex.ru](mailto:g.krasnoshekova@yandex.ru)

*Паяниди Юлия Геннадиевна*, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения комбинированных и лучевых методов лечения онкогинекологических заболеваний, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: [paian-u@yandex.ru](mailto:paian-u@yandex.ru)

*Payanidi Uliya G.*, M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Department of combined and radiological methods of treatment of oncogynecological diseases, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24. E-mail: [paian-u@yandex.ru](mailto:paian-u@yandex.ru)

*Сельчук Владимир Юрьевич*, профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой онкологии факультета последиplomного образования Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1, e-mail: [selvu@mail.ru](mailto:selvu@mail.ru)

*Selcuk Vladimir Y.*, M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Prof., Head of the Oncology Department of Postgraduate Education, Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education «A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127473, Moscow, street Delegate, 20, e-mail: [selvu@mail.ru](mailto:selvu@mail.ru)