

КЛЕТОЧНАЯ ЭКСПРЕССИЯ-МАРКЕРОВ P53, P16, WT1 В АСПИРАЦИОННОМ МАТЕРИАЛЕ ИЗ ПОЛОСТИ МАТКИ У БОЛЬНЫХ ТУБОУОВАРИАЛЬНЫМ СЕРОЗНЫМ РАКОМ

К.И. Жордания¹, Н.Н. Гокадзе², М.В. Савостикова³, Г.И. Краснощекова¹, Ю.Г. Паяниди¹, В.Ю. Сельчук²

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

³ ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УДП РФ, Москва

Цель исследования. Повысить эффективность диагностики серозного рака яичников методом иммуноцитохимического (ИЦХ) анализа экспрессии маркеров p53, p16, WT1 в клетках, полученных в аспирационном материале из полости матки.

Материалы и методы. У 30 больных серозным раком яичников III–IV стадий в аспирационном материале из полости матки определяли клеточную экспрессию маркеров p53, p16 и WT1. Контролем служили группа больных с доброкачественными опухолями яичников (n = 20), больные со вторичным (метастатическим) поражением яичников (n = 20) и здоровые женщины (n = 20). Для цитологического исследования полученного материала и проведения ИЦХ-реакций были заготовлены цитоспиновые многослойные препараты системы Cytospin. ИЦХ-исследование проводилось с моноклональными антителами (МКАТ) к p53, p16, WT1.

Результаты. Наибольшую диагностическую значимость проявил маркер p53: его экспрессия прослеживалась в 19 из 30 наблюдений серозных карцином яичников, что составило 63,3%. Позитивная реакция маркера WT1 отмечена была в 14 из 30 наблюдений, что составило 47%, и экспрессия p16 — в 15 из 30 наблюдений, что соответствовало 50%. В 96% наблюдений интраоперационно отмечалась диссеминация клеток серозного рака по брюшине, в выпотных жидкостях определялись клетки серозного рака яичников. При ИЦХ-исследовании аспиратов из полости матки у пациенток с доброкачественными опухолями яичников в 2 наблюдениях отмечалась очаговая умеренная экспрессия белка p53 в отдельных клетках эпителия эндометрия. Гистологически у этих пациенток была выявлена серозная цистаденома яичников, а в остальных 18 исследуемых образцах этой группы положительной реакции маркеров не наблюдалось. При вторичном поражении яичников, а также в контрольной группе положительной ИЦХ-реакции маркеров p53, p16, WT1 в исследуемом материале не отмечалось.

Выводы. Повышенная экспрессия маркеров p53, p16, WT1 в клетках, полученных при аспирации из полости матки при ИЦХ-исследовании, может служить дополнительным диагностическим тестом серозного рака яичников.

Ключевые слова: серозный рак яичников, маркеры, аспират из полости матки, предикторы, иммуноцитохимический (ИЦХ) метод.

DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF THE CELL EXPRESSION OF P53, P16, WT1 MARKERS IN THE ASPIRATION MATERIAL OBTAINED FROM UTERINE CAVITY OF PATIENTS WITH SEROUS OVARIAN CANCER

K.I. Zhordania¹, N.N. Gokadze², M.V. Savostikova³, G.I. Krasnotchekova¹, Yu.G. Payanidi¹, V.Yu. Seltchuk²

¹ Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation;

² Federal State Budgetary Educational Institution «A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation,

³ Federal State Budgetary Institution «Central Clinical Hospital with Polyclinics» of the Department on Humanitarian Affairs under the Office of the President

Objective of the study is to enhance the effectiveness of the diagnosis of serous ovarian cancer using the method of immunocytochemical analysis of p53, p16, WT1 marker expression in the cells obtained in the aspiration material from uterine cavity.

Materials and Methods. Cell expression of p53, p16 and WT1 markers was determined in the aspiration material obtained from uterine cavity in 30 patients with serous ovarian cancer of stages III-IV. The group of patients with benign ovarian tumors ($n = 20$), patients with secondary (metastatic) lesions of the ovaries ($n = 20$) and healthy women ($n = 20$) served as the control groups. Cytospin multilayered preparations of Cytospin system were provided for cytologic examination of the endometrial aspiration material and for carrying out immunocytochemical reactions. Immunocytochemical study was performed with polyclonal antibodies (pAbs) to p53, p16, WT1.

Results. p53 marker manifested the greatest diagnostic significance: its expression was observed in 19 of 30 cases of serous ovarian carcinoma, which accounted for 63,3%. WT1 marker positive reaction was seen in 14 of 30 observations, that made up 47% and p16 expression — in 15 of 30 cases, which corresponded to 50%. Dissemination of serous cancer cells was detected intraoperatively in the peritoneal cavity, in effusion fluids in 96% of observations. Immunocytochemical examination of the aspirates collected from uterine cavity of patients with benign ovarian tumors revealed focal moderate expression of p53 protein in separate endometrial epithelial cells in 2 cases. Serous ovarian cystadenoma was identified in these patients histologically, and there was no marker positive reaction observed in the rest of 28 samples of that group. No positive immunocytochemical reaction of p53, p16 and WT1 markers in the examined material was observed both in secondary ovarian lesions and in the control group.

Conclusions. The increased p53, p16, WT1 marker expression in the cells, obtained with aspiration from uterine cavity seen in immunocytochemical examination, can serve an additional diagnostic test for serous ovarian cancer.

Keywords: serous ovarian cancer, markers, aspirate from uterine cavity, predictors, immunocytochemical method.

Введение

Рассматривая вопросы диагностики злокачественных эпителиальных опухолей яичников, в первую очередь необходимо помнить, что сам термин «рак яичников» является собирательным понятием, объединяющим целый ряд заболеваний, имеющих различный гистогенез, морфологию, клиническую картину и прогноз [1]. Диагностика как локализованных, так и диссеминированных форм этой группы болезней, а именно поиск высокочувствительных и специфичных маркеров, а также предикторов, на сегодняшний день продолжает оставаться одной из наиболее актуальных задач научного сообщества. При анализе статистических данных трудно не заметить, что значительных успехов в этом направлении добиться все еще не удалось: удельный вес больных с опухолевым процессом I–II стадий от числа пациенток со впервые выявленным диагнозом (в 2017 г. этот показатель составил 14 030 человек) равен 39,4%. Таким образом, в преобладающем количестве наблюдений больные раком яичников (РЯ) начинают получать специфическое лечение именно III и IV стадий болезни (58,9%), что существенно сказывается на уровне выживаемости [2]. Кроме того, по прогнозам ВОЗ, общее количество умерших от РЯ ежегодно будет увеличиваться: если

в 2015 г. в РФ этот показатель составил 7789 женщин, то, по предварительным данным, к 2035 г. это число возрастет до 8668 чел.

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод, что в клинической практике РЯ I–II стадий скорее случайная находка, чем результат ряда диагностических манипуляций, непосредственно направленных на поиск конкретно этого заболевания. Кроме отсутствия ранней клинической симптоматики, которая могла бы стать причиной обращения пациентки в ЛПУ, на сегодняшний день не существует официально признанного скрининга РЯ, что сводит к минимуму число случаев, диагностированных на ранних стадиях, и сказывается на столь высоком уровне смертности, являясь в том числе и причиной больших экономических потерь. В 1998 г. в США под эгидой Национальной программы оценки медицинских технологий был проведен обзор 25 исследований, в которых в качестве скрининга выдвигалась комбинация ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза и определения сывороточного уровня маркера СА-125. В результате получены данные, согласно которым данная комбинация свидетельствовала о небольшой эффективности этих двух методов в качестве скрининга, но за неимением лучшего продолжает быть рутинным методом, используемым до сих пор.

С 1993 по 2001 г. в 10 клиниках США по программе PLCO (Prostate Lung Colorectal Ovarian) в качестве скрининга РЯ проводился анализ эффективности комбинации определения уровня СА-125 и трансвагинального УЗИ. Ежегодному обследованию подвергались 78 216 женщин в возрасте от 55 до 74 лет, в результате чего статистически значимого увеличения выживаемости в исследуемой группе в сравнении с контрольной отмечено не было, даже при увеличении медианы наблюдения до 15 лет [3]. Под руководством National Health Service с 2001 по 2005 г. в Великобритании проходило более крупное испытание UKCTOCS (Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening), посвященное оценке экономической эффективности скрининга РЯ [4]. Согласно исследованию, все испытуемые (202 638 женщин в возрасте от 50 до 74 лет) были разделены на три группы в соотношении 1:1:2: первая группа подверглась мультимодальному скринингу (MMS), вторая группа подверглась трансвагинальному УЗИ только при наличии превышения нормального значения маркера СА-125 в сыворотке крови, и в третьей, она же контрольная группа, скрининг вышеперечисленными методами не проводился. Результаты оказались несколько противоречивыми. Первичный анализ не продемонстрировал статистически значимых данных в пользу проведения скрининга. Однако при сравнении уровня выживаемости группы больных, проходящих мультимодальный скрининг, и контрольной группы была обнаружена тенденция к снижению смертности в первой группе, которая стала отмечаться после 7-го года наблюдения. Окончательные данные исследования ожидаются к концу 2019 г.

Учитывая малоутешительные результаты ранней диагностики и лечения РЯ, в этом контексте следует отметить, что только достижения в современной молекулярно-генетической области позволят максимально приблизиться к пониманию онкогенеза заболевания, его этиологии. Идентификация и изучение функций многочисленных молекулярных биомаркеров, связанных с развитием рака яичников, могут способствовать раннему выявлению, а в дальнейшем и специфическому лечению этого заболевания [5].

Основываясь на современной теории овариального канцерогенеза, выдвинутой R.J. Kurman и соавт. [6], согласно которой источником РЯ (а именно high-grade) является интраэпителиальная карцинома маточной трубы (СТИК), на наш взгляд, логичным было бы исследовать клеточное содержимое полости матки с целью обнаружения опухолевых клеток, мигрировавших из пораженной опухолью маточной трубы. Неоспоримым доказательством именно трубного происхождения серозного РЯ является работа Jennifer Ducle и соавт., в которой авторы продемонстрировали идентичность профилей геномных нарушений в тканях серозного high-grade рака и СТИК, представив результаты полногеномного секвенирования и анализ количества копий микродиссоциированных участков (сигнатуры p53, СТИК и карциномы маточной трубы) у 9 пациенток. Большинство ассоциированных с опухолью альтераций были представлены в клетках СТИК, включая *TP53*, *BRCA1*, *BRCA2* или *PTEN*. При анализе развития СТИК было установлено, что сигнатура p53 и СТИК являются предшественниками карциномы яичников. Интересно, что, по мнению авторов, для перехода СТИК в инвазивную серозную карциному яичников требуется временной интервал порядка 7 лет [7].

Панель маркеров для иммуногистохимической диагностики серозного РЯ включает в себя большое количество разнообразных маркеров, но оптимальной можно считать комбинацию p53, p16, WT1 [8]. Маркер p53 — это патологический белок, экспрессируемый клеткой при мутации гена-супрессора опухолевого роста *TP53*. В норме *TP53* функционирует как основной «защитник» генома, при его мутации нарушаются внутриклеточные механизмы регуляции клеточного цикла, блокируется апоптоз, что, в свою очередь, способствует опухолевому росту. 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, p53 запускает запрограммированную в геноме клеточную гибель, т.е. апоптоз. Таким образом, посредством вышеописанных

механизмов опухолевой супрессор p53 координирует все 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 атипии и степени злокачественности [9].

Ген-супрессор опухолевого роста *CDKN2A*, локализованный в коротком плече 9-й хромосомы, и его белковый продукт p16 осуществляют контроль за продолжительностью клеточного цикла и правильной последовательностью его фаз. Утрата белка p16 из-за мутации соответствующего гена приводит к блокированию сигнальных путей, опосредованных циклинами, а следовательно, и к утрате контроля над клеточным циклом, что приводит к активации генов, обуславливающих вхождение клетки в S-фазу клеточного цикла. В свою очередь нарушения в G1-фазе и G1/S-контрольной точке приводят к неконтролируемой клеточной пролиферации, росту опухолей. 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. Установленная клиническая значимость уровня экспрессии p16 при гиперпластических заболеваниях эндометрия и протоковой карциноме молочной железы свидетельствует, что цитоплазматическая гиперэкспрессия p16 является своеобразным предиктором рака этих органов [10].

Маркер WT-1 — белковый продукт одноименного гена-супрессора опухолевого роста, локализованного в 11-й хромосоме, участвует в развитии тканей, происходящих из мезодермы, в частности мочевого тракта. Существует 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 случаев серозного рака

тела матки без метастазов в яичниках и 30 случаев серозного РЯ, исследовательская группа из штата Мичиган (США) опубликовала данные, согласно которым экспрессия WT1 при серозном раке тела матки является отрицательной, в противоположность серозному раку яичников, где наблюдалась позитивная реакция маркера. Многочисленные исследования, направленные на изучение экспрессии маркера WT1, продемонстрировали его значимость в дифференциальной диагностике между серозной карциномой эндометрия и серозной карциномой яичников [11].

Таким образом, попытка изучения экспрессии маркеров p53, p16, WT1 именно в клеточном материале, полученном из полости матки больных серозными карциномами яичников, а не в тканях, является, с нашей точки зрения, вполне целесообразной на первом этапе улучшения диагностики заболевания. К сожалению, в группу исследуемых были включены только пациентки с III–IV стадиями процесса (так как больные с ранними формами были единичны), и это пока не позволяет сделать какие-либо выводы.

Материалы и методы

В лаборатории клинической цитологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2013 по 2019 г. выполнено 120 цитологических и 360 иммуноцитохимических исследований аспирационного материала из полости матки у 30 больных серозным РЯ, 20 пациенток с доброкачественными опухолями яичников, 20 пациенток с метастатическим поражением яичников из другого первичного очага и 30 здоровых женщин-добровольцев. Средний возраст испытуемых составил 56,5 лет (от 33 до 80 лет).

В исследуемой группе больных серозным РЯ с III и IV стадиями процесса в аспирационном материале из полости матки определяли клеточную экспрессию маркеров p53, p16 и WT1, сравнивая полученные результаты с группой больных доброкачественными опухолями яичников, группой больных со вторичным поражением яичников и контрольной группой (здоровые женщины). Аспирацию образцов клеток из полости матки производили с помощью физиологического раствора урологическим зондом типа

Пайпель в амбулаторных условиях при визуализации шейки матки в зеркалах. Для цитологического исследования полученного материала и проведения ИЦХ-реакций были заготовлены цитоспиновые многослойные препараты системы Cytospin — серия многослойных цитопрепаратов на центрифуге Cytospin 3 в режиме 1000 г/мин в течение 5 мин. Два мазка окрашивали по Лейшману, на четырех проводили ИЦХ-исследование с моноклональными антителами (МКАТ) к p53, p16, WT1. Остальные препараты (6–4) фиксировали в химически чистом ацетоне при температуре +4–8°C и архивировали при –20°C, предварительно завернув в фольгу. ИЦХ-исследование проводилось на иммуногистостейнере Ventana (BenchMark ULTRA). Для ИЦХ использовались МКАТ фирмы ДАКО: p53 и p16 (клон DO-7, разведение 1:25–1:50), WT1 (клон MIB1, разведение 1:75–1:50).

Результаты

В ходе данного исследования установлено, что в 19 из 30 (63%) аспиратов отмечалась выраженная экспрессия белка p53 в клетках рака. В 14 из 30 (47%) аспиратов в клетках опухоли отмечалась положительная реакция WT1 и в 15 из 30 (50%) — экспрессия белка p16. Необходимо отметить, что при гистологическом исследовании послеоперационного материала в 2 из 30 наблюдений одновременно в эндометрии отмечены разрастания серозной аденокарциномы. В одном наблюдении из 30 морфологически клетки рака в аспирате выглядели, как при эндометриоидной карциноме, что и подтверждалось ИЦХ (p53+/WT1-/p16+), но при гистологическом исследовании была выявлена серозная папиллярная аденокарцинома яичников в сочетании с простой железистой гиперплазией эндометрия.

В 20 наблюдениях метастазов в яичниках (карцином кишки, почки, молочной железы, желудка и поджелудочной железы) при классическом цитологическом исследовании аспиратов из полости матки клеток рака выявлено не было. В одном наблюдении у пациентки с метастазом колоректального рака в яичнике в аспирате из полости матки выявили аденокарциному эндометриоидного типа, что также подтвердилось при ИЦХ-исследовании выра-

женной положительной экспрессией белка p53. У одной из пациенток с метастазом рака молочной железы в яичнике в аспирате из полости матки определялись псевдопапиллярные скопления эпителиальных клеток без выраженных признаков злокачественности, подозрительные в отношении пограничной опухоли яичников. При ИЦХ-исследовании отмечались умеренная положительная реакция белка p53 в 10% опухолевых клеток и высокий индекс пролиферативной активности (Ki67 = 65%).

При классическом цитологическом исследовании аспиратов из полости матки 20 пациенток с доброкачественной патологией яичников (придатков матки) клеток злокачественного новообразования в материале не найдено. Средний возраст пациенток колебался от 25 до 65 лет. В двух наблюдениях серозной цистаденомы яичников при ИЦХ-анализе выявлена умеренная экспрессия p53 в части клеток эпителия эндометрия, причем в одном из них отмечались умеренная экспрессия p16 и высокий индекс Ki67 = 50% при отсутствии экспрессии WT1. Умеренная и выраженная экспрессия WT1 выявлена у 2 из 20 пациенток с синдромом поликистозных яичников (p53-/p16-). Выраженная экспрессия p16 в отдельных скоплениях эндометрия сосочкового строения при отсутствии экспрессии других маркеров выявлена у пациентки с муцинозной цистаденомой яичников (p53-/WT1-). Индекс пролиферативной активности в клетках эпителия эндометрия при доброкачественных опухолях яичников варьировал в пределах 1–15%.

В контрольную группу вошли 20 практически здоровых женщин-добровольцев, проходивших профосмотр. При цитологическом исследовании клеточного состава аспиратов из полости матки у всех женщин, не имеющих в анамнезе патологии со стороны гинекологической сферы, клеток рака не было выявлено. Проведено иммуноцитохимическое исследование с антителами к антигенам WT1, p53, p16: экспрессия WT1 — отрицательная во всех 20 наблюдениях, положительная ИЦХ-реакция с p16 отмечалась в трех исследованиях, но имела слабо выраженную экспрессию в единичных клетках пролиферирующего эндометрия, что в дальнейшем было подтверждено на основании гистологического исследования.

Экспрессия p53 была отрицательная у 19 женщин, и только в одном наблюдении отмечена слабая очаговая экспрессия белка p53 в клетках эпителия эндометрия (табл. 1). В дальнейшем при динамическом наблюдении в течение нескольких лет методом аспирационной биопсии гистологически были диагностированы: в 3 наблюдениях — простая железистая гиперплазия эндометрия, в 2 — атипичная гиперплазия, 1 вариант аденомиоза. У остальных 15 обследуемых отмечены варианты физиологического состояния эндометрия.

Таким образом, в нашем исследовании наибольшей диагностической ценностью обладал маркер p53, экспрессия которого прослеживается в 63,3% наблюдений серозного РЯ. Несколько меньшей значимостью обладают маркеры p16 и WT1, характеризуясь положительной реакцией в 50 и 47% случаев, соответственно, в исследуемых образцах при серозном РЯ. При наличии в яичниках метастазов карциномы из других органов ($n = 20$) и при доброкачественных опухолях яичников ($n = 20$) клеток рака в материале

из полости матки не выявлено. Однако ИЦХ-исследование в двух наблюдениях выявило очаговую умеренную экспрессию белка p53 в отдельных клетках эндометрия при серозной папиллярной цистаденоме яичников. В контрольной группе условно здоровых женщин, не имеющих доброкачественной и злокачественной патологии яичников, клеток рака не выявлено.

Полученные данные могут свидетельствовать в пользу возможности применения ИЦХ-анализа клеток аспирационного материала из полости матки в качестве дополнительного дооперационного метода диагностики серозного РЯ, а также, но в несколько меньшей степени, в дифференциальной диагностике опухолей яичников.

Обсуждение

С успехом внедренный в клиническую практику скрининг рака шейки матки (ПАП-тест) послужил основой для гипотезы, согласно которой в содержимом цервикального канала могут определяться опухолевые клетки не только при патологии шейки матки, но и при опухолях иных

Таблица 1

Частота обнаружения экспрессии p53, WT1, p16 в зависимости от гистологического строения опухоли

Патология яичников		Количество образцов аспирационного материала из полости матки	ИЦХ экспрессия p53/WT1/p16 в материале
Серозный рак яичников	High-grade	21	16/14/15
	Low-grade	9	3/3/4
	Итого	30	19/17/19
Доброкачественные опухоли яичников	Серозная папиллярная цистаденома	6	2/-/1
	Муцинозная цистаденома	4	-/-/1
	Зрелая тератома	2	-/-/-
	Текома	2	-/-/-
	Эндометриоидные кисты	4	-/-/-
	Поликистоз яичников	2	-/-/2
	Итого	20	
Метастазы в яичниках из других первичных очагов	Рак молочной железы	12	-/-/-
	Рак желудка	3	-/-/-
	Рак толстой кишки	3	1/-/-
	Рак почки	2	-/-/-
	Рак поджелудочной железы	2	-/-/-
	Итого	22	
Контрольная группа		20	1/0/3

локализаций, в том числе и яичников. Согласно зарубежным публикациям, одними из первых исследовательских работ, посвященных выявлению предикторов и молекулярных маркеров карцином яичников в содержимом полости матки и цервикального канала, стали работы американских исследователей из Медицинского института Джона Хопкинса, Балтимор, США [12]. В 2013 г. были опубликованы результаты исследования образцов содержимого цервикального канала 24 пациенток, страдающих раком эндометрия, и 22 больных карциномой яичников, методом геномного секвенирования нового поколения (Next Generation Sequencing, NGS) на свойственные этим заболеваниям мутациям. Из 22 образцов положительными в отношении свойственных РЯ мутаций оказались 9 (40%), в то время как у 24 больных раком эндометрия 24 образца содержали характерные мутации, анализ которых позволил верифицировать диагноз уже морфологически в 100% наблюдений. Полученные результаты подтвердили предположение о возможности применения этого метода, однако за исключением ранней диагностики РЯ. Анализ данных исследования позволяет сделать предположение, что в связи с анатомическими особенностями (атрезия цервикального канала, непроходимость маточных труб, синехии в полости матки, серозометра и др.) не всегда можно полагаться на наличие клеток опухоли в содержимом цервикального канала. При этом метод не продемонстрировал высокую специфичность и чувствительность, однако послужил основой для ряда последующих работ по исследованию содержимого полости матки.

В 2015 г. Американским обществом клинической онкологии были опубликованы еще одни результаты исследования, проведенного в Венском медицинском университете (Австрия), в котором были проанализированы образцы смывов из полости матки 65 пациенток [13]. Смывы получали с помощью введения в полость матки физиологического раствора

через специально разработанный трехканальный силиконовый катетер. Анализ полученного материала на наличие опухолевых клеток и мутаций (в том числе гена *TP53*), а также анализ самой опухолевой ткани проводился методом полимеразной цепной реакции и NGS (Next Generation Sequencing). Определив аналогичные геномные нарушения в смывах и ткани опухоли, удалось установить, что клеточный материал, полученный из полости матки, высокоинформативен, содержит достаточное количество ДНК для анализа и позволяет определить наиболее характерную для серозных карцином мутацию гена *TP53* в 60% наблюдений; что практически совпадает с данными нашего исследования. Результаты, полученные у пациенток из группы с доброкачественными опухолями яичников, продемонстрировали, как и в нашем исследовании, негативный статус в отношении мутации *TP53*.

Выводы

В данной работе была предпринята попытка анализа диагностической значимости экспрессии, с нашей точки зрения, оптимального количества маркеров (*p53*, *WT1*, *p16*) и их комбинации, которые наиболее характерны для серозного РЯ. Несмотря на сравнительно небольшое количество исследуемых образцов, данный подход продемонстрировал перспективность этого направления в повышении качества диагностики опухолей яичников и усовершенствовании дифференциальной диагностики заболевания. Безусловно, для окончательной оценки эффективности предложенной методики потребуются дальнейшее накопление материала, особенно исследование образцов из полости матки у больных ранними стадиями болезни и изучение экспрессии других молекулярно-генетических маркеров.

Работа поддержана грантом РФФИ № 18–29–09138.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жордания К.И., Паяниди Ю.Г., Савостикова М.В., Паниченко И.В., Калиничева Е.В., Гокадзе Н.Н. Некоторые нюансы патогенеза рака яичников // Онкогинекология. — 2016. — № 1. — С. 36–46.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена–филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.
3. Buys S., Partridge E., Black A., et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality. The prostate, lung, colorectal and ovarian cancer screening randomized controlled trial. JAMA. 2011; 305: 2298–2303.

4. *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.
5. *Жордания К.И., Гокадзе Н.Н., Савостикова М.В., Краснощекова Г.И., Паяниди Ю.Г., Сельчук В.Ю.* Диагностическая значимость маркеров p53, p16, WT1 в аспирационном материале из полости матки у больных серозным раком яичников // *Онкогинекология*. — 2019. — № 1. — С. 28–35.
6. *Kurman R.J., Shih I.M.* The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis. *Am J Pathol*. 2016; 186: 733–747.
7. *Labidi-Galy S.I., Papp E., Hallberg D.* High grade serous ovarian carcinomas originate in the fallopian tube. *Nature communications*. 2017; 8:1093.
8. *Kuhn E, Ayhan A.* Diagnostic immunohistochemistry in gynaecological neoplasia: a brief survey of the most common scenarios. *J Clin Pathol*. 2018;71(2):98–109. 9. *Corney D.C., Flesken-Nikitin A., Choi J., Nikitin A.Y.* Role of p53 and Rb in ovarian cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2008; 622:99–117.
10. *Serrano M.* The tumor suppressor protein p16INK4a. *Exp. Cell Res*. 1997;237(1):7–13.
11. *Atik Y., Cetinkaya Demir B., Ozan H., Baykara S., Usubutun A., Yilmaz Erturk F.* Wilms' tumor 1 protein expression in endometrial adenocarcinoma and endometrial intra-epithelial neoplasia. *J. Obstet. Gynaecol. Res*. 2016; 42(7):870–875.
12. *Kinde I., Bettegowda C., Wang Y., Wu J., Agrawal N.* Evaluation of DNA from the Papanicolaou test to detect ovarian and endometrial cancers. *Science Translational Medicine*. 2013;5(167):167ra4.
13. *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: kiazoz2@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: kiazoz2@yandex.ru

Гокадзе Надежда Несторовна, аспирант кафедры онкологии факультета последипломного образования Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, 127473, Москва, ул. Деделгатская, 20, стр. 1, e-mail: NestorovnaNG@yandex.ru

Gokazde 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

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

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

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

Krasnoshekova 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

Паяниди Юлия Геннадьевна, 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: paianu@yandex.ru

Payanidi Ulia 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: paianu@yandex.ru

Сельчук Владимир Юрьевич, профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой онкологии факультета последипломного образования Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, 127473, Москва, ул. Деделгатская, 20, стр. 1, e-mail: selvu@mail.ru

Selcuk Vladimir Y., M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Prof., Head of the On-cology 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