

ПЕРСПЕКТИВЫ ДИАГНОСТИКИ НЕСЕРОЗНОГО РАКА ЯИЧНИКОВ. КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

**Н.Н. Гокадзе, А.С. Шевчук, С.В. Винокурова, Х.А. Сулейманова,
Ю.Г. Паяниди, К.И. Жордания**

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

На сегодняшний день эпителиальные опухоли яичников продолжают оставаться наиболее агрессивными и прогностически неблагоприятными среди всех злокачественных новообразований женской репродуктивной системы. Согласно современным представлениям, злокачественные эпителиальные опухоли яичников являются морфологически гетерогенной группой заболеваний, каждый из гистологических типов которой имеет свои эпидемиологические, этнические, биологические, клинические, терапевтические и прогностические особенности. Однако существующие методы амбулаторной диагностики этих заболеваний, как показали многочисленные крупные рандомизированные исследования, в качестве скрининга рака яичников оказались неэффективными, в связи с чем вопрос разработки метода амбулаторной диагностики и верификации как ранних, так и диссеминированных форм болезни остается открытым. Анализ современных подходов к детекции рака яичников показал, что наиболее актуальным и перспективным направлением диагностики злокачественных эпителиальных опухолей яичников является поиск маркеров генетических aberrаций, лежащих в основе канцерогенеза каждого из подтипов данной группы опухолей, а также разработки наиболее экономически выгодного метода их выявления, обладающего высокой чувствительностью и специфичностью. Принимая во внимание особенности овариального канцерогенеза, а также трубное происхождение большей части карцином яичника, очевидной становится целесообразность поиска злокачественных клеток, маркеров и предикторов болезни в клеточном содержимом из полости матки и цервикального канала. Нами уже была предпринята попытка оценки диагностической значимости маркеров p53, p16, WT1 в аспирационном материале из полости матки у больных диссеминированным серозным раком яичников методом иммуноцитохимического анализа аспирационного материала, что нашло отражения в наших предыдущих публикациях. Учитывая, что цитологический и иммуноцитохимический профиль эндометриодного, муцинозного и светлоклеточного рака яичников также имеет свои особенности, в этой статье на конкретных клинических примерах мы приведем возможности цитологического исследования аспирационного материала из полости матки в диагностике несерозных карцином яичников.

Ключевые слова: ранняя диагностика, скрининг, рак яичников, несерозные карциномы яичников.

PERSPECTIVES OF THE DIAGNOSIS OF NON-SEROUS OVARIAN CANCER. CLINICAL OBSERVATIONS

**N.N. Gokadze, A.S. Shevchyuk, S.V. Vinokurova, Kh.A. Souleymanova,
Yu.G. Payanidi, K.I. Zhordania**

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

At present epithelial ovarian tumors continue to remain the most aggressive and prognostically unfavorable among all malignant neoplasms of the female reproductive system. According to current concepts, malignant epithelial ovarian tumors are morphologically heterogeneous group of the diseases, and each of their histological type has its own epidemiological, ethnic, biological, clinical, therapeutic and prognostic features. However, the existing techniques of outpatient diagnostics of these diseases, as numerous major randomized trials have shown, as a screening for ovarian cancer proved to be ineffective, therefore the development of the method of outpatient diagnostics and verification both of the early and disseminated types of the disease remains an open issue. The analysis of the current approaches to the detection of ovarian cancer showed that the search for the markers of the genetic aberrations that underlie carcinogenesis of each of the subtypes of this group of tumors as well as the development of the most cost effective method of their detection, which has high sensitivity and specificity — are the most relevant and perspective directions of the diagnosis of malignant epithelial ovarian tumors. Taking into consideration the clinical features of ovarian carcinogenesis as well as the tubal origin of the most ovarian carcinomas, the feasibility of the search of malignant cells, markers and disease predictors in the cellular content

obtained from uterine cavity and cervical canal is evident. We have already attempted to assess a diagnostic significance of the markers p53, p16, WT1 in the aspirate material from uterine cavity in patients with disseminated serous ovarian cancer using immunocytochemical analysis of the aspirate material that was reflected in our previous publications. Considering that cytological and immunocytochemical profile of endometrioid, mucinous and clear-cell ovarian cancer has its own specific features, this article presents the possibilities of cytologic evaluation of the aspirate material obtained from the uterine cavity in the diagnosis of non-serous ovarian carcinomas based on specific clinical cases.

Keywords: *early diagnosis, screening, ovarian cancer, non-serous ovarian carcinomas.*

Среди значительного количества различных злокачественных опухолей, способных развиваться в органах женской репродуктивной системы, злокачественные эпителиальные опухоли яичников продолжают оставаться наиболее агрессивными и прогностически неблагоприятными. Тем не менее, несмотря на неутешительные показатели статистики, благодаря значительным усилиям мирового научного сообщества в последние годы наблюдается тенденция к накоплению знаний о молекулярной биологии и закономерностях развития данного типа опухолей, что, в свою очередь, постепенно находит свое отражение в клинической практике [1].

Статистические данные GLOBOCAN за 2020 г. свидетельствуют об отсутствии существенной динамики показателей заболеваемости и смертности от рака яичников в мире: ЗНО яичников занимают восьмую позицию по обоим вышеуказанным показателям среди всех онкологических заболеваний женского населения, что немногим отличается от аналогичных мировых данных за предыдущие годы [2]. Абсолютное число впервые выявленных пациенток по всему миру в 2020 г., по данным источника, составило 313 959 женщин, погибших — 207 252. Стандартизированный показатель заболеваемости составил 6,6 на 100 тыс. женского населения, смертности — 4,2 на 100 тыс. женского населения [2].

Согласно современным представлениям, злокачественные эпителиальные опухоли яичников являются морфологически гетерогенной группой заболеваний, каждый из гистологических типов которой имеет свои эпидемиологические, этнические, биологические, клинические, терапевтические и прогностические особенности. Согласно морфологической классификации (Лион, Франция, 2014) [3], выделяют серозную (high-grade и low-grade подтипы),

муцинозную, серо-муцинозную, эндометриодную, светлоклеточную, недифференцированную, смешанную эпителиальную карциномы, а также злокачественную опухоль Бреннера [3].

Несмотря на существенные различия в канцерогенезе и биологии всех выше перечисленных опухолей, долгое время клинические подходы к их диагностике остаются абсолютно идентичными: сбор анамнеза, физикальное обследование, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, в том числе органов малого таза, в комбинации с определением уровня маркеров крови СА-125 и HE4, расчет индекса ROMA, компьютерная и магнитно-резонансная томографии находят широкое применение в диагностике рака яичников (РЯ) по всему миру и по сей день. Однако многочисленные крупные рандомизированные исследования, такие как PLCO (Prostate Lung Colorectal Ovarian) [26], UKCTOCS UK (Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening) [27] и др., не утвердили эффективность различных комбинаций вышеуказанных методов в качестве скрининга РЯ, в связи с чем вопрос разработки метода амбулаторной диагностики и верификации как ранних, так и диссеминированных форм болезни остается открытым [4, 5, 6].

При анализе современных подходов к детекции РЯ становится очевидным, что наиболее актуальным и перспективным направлением диагностики злокачественных эпителиальных опухолей яичников является поиск маркеров генетических аббераций, лежащих в основе канцерогенеза каждого из подтипов данной группы опухолей, а также разработки наиболее экономически выгодного метода их выявления, обладающего высокой чувствительностью и специфичностью [7]. В этой связи детального изучения требуют особенности овариального канцерогенеза при том или ином морфологическом типе РЯ.

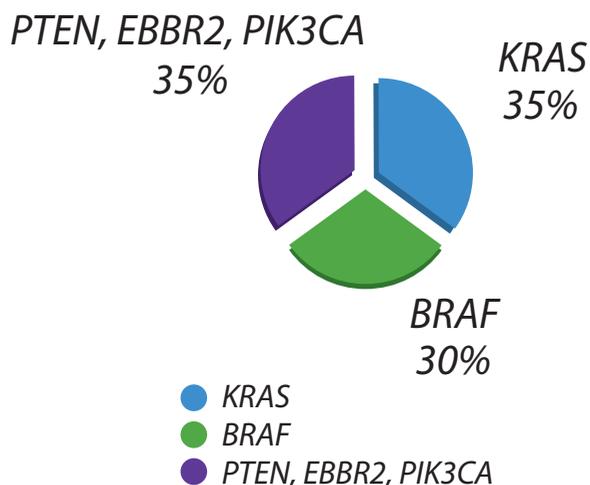


Рис. 1. Профайлинг low-grade серозного рака яичников

В большинстве своем (а именно 80–85%, по данным ESMO) рак яичников представлен именно серозным типом опухоли, который, согласно дуалистической модели, разработанной R.J. Kurman et al., включает в себя high-grade и low-grade подтипы [8, 16]. На сегодняшний день удалось достоверно установить, что эти два подтипа РЯ требуют различных терапевтических подходов как в части хирургического лечения, так и в части лекарственного, однако метод предоперационной морфологической диагностики ранних форм болезни, который бы служил основанием для выбора той или иной тактики лечения, все еще не разработан [9, 10]. Касаемо диагностических алгоритмов, применяемых в настоящее время на этапе догоспитального обследования, существенных различий чаще всего все еще не наблюдается, хотя с точки зрения гистологи-

ческого строения и иммуногистохимического профиля оба подтипа серозного РЯ характеризуются существенными различиями [11].

Серозный рак яичников низкой степени злокачественности (или low-grade), рассматриваемый как наиболее прогностически благоприятный вариант РЯ, развивается на фоне атипичной пролиферирующей серозной цистаденомы, которая, в свою очередь, происходит из доброкачественной серозной цистаденомы, то есть канцерогенез данного типа опухолей характеризуется этапным течением и пограничным поражением яичника в виде фона. В основе канцерогенеза данного типа серозных карцином яичников (СКЯ) в большинстве наблюдений лежат мутации генов KRAS, BRAF, PTEN, участвующих в передаче сигналов пролиферации к ядру клеток и являющихся регуляторами RAS/RAF/MEK/ERK/MAP сигнального пути (рис. 1, 2) [12, 13].

Вышеупомянутый сигнальный путь является одним из ключевых и назван по центральному ферменту — ERK (extracellular signal-regulated kinase), который, по сути, своей представлен двумя типами киназ — ERK1 и ERK2, а активация данного сигнального пути приводит к клеточной пролиферации и увеличению подвижности клеток. Первый элемент каскада реакций представлен белком Ras, участвующим в трансдукции сигнала непосредственно от рецепторов мембраны клетки, активация Ras прослеживается при связи его с GTP, а при гидролизе последнего до GDP происходит его инактивация. В свою очередь, активированный Ras может связываться с несколькими эффекторными белками. В-raf является одним из самых важных эффекторов, фосфорилирует и активирует киназу MEK1/2, которая, в свою очередь, активирует и фосфорилирует киназу ERK1/2 (рис. 2). Данный киназный каскад активирует транскрипционные факторы семейства AP-1, что запускает экспрессию большого количества генов и клеточную пролиферацию [14].

В нормальной клетке клеточная пролиферация инактивируется посредством белка Gap, усиливающего гидролиз GTP до GDP, после чего Ras становится не активным и не может связываться с B-raf и Gap, в результате чего

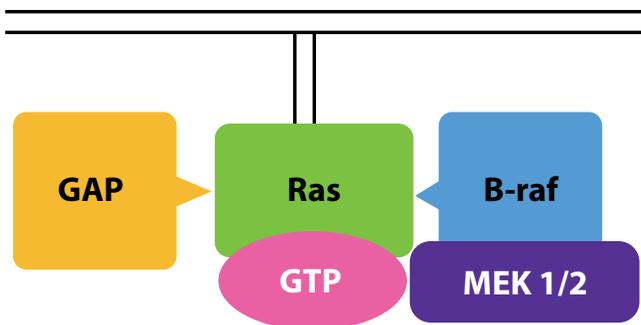


Рис. 2. Основные элементы RAS/RAF/MEK/ERK/MAP сигнального пути

происходит инактивация всего киназного пути. В опухолевой клетке активация белка Ras происходит как и в здоровой клетке — Ras так же способен связываться и активировать B-raf киназу. Существенная разница состоит в том, что Ras теряет возможность инактивироваться посредством присоединения Gap в силу того, что последний не обеспечивает переход GTP до GDP. Таким образом, мутантный Ras остается активным, как и B-raf, то есть киназный путь не прекращается, что, в свою очередь, приводит к непрерывной пролиферации, опухолевому росту при многих солидных злокачественных опухолях, в том числе при low-grade СКЯ [15, 16].

Согласно данным многочисленных исследований, в основе канцерогенеза high-grade СКЯ или серозного рака яичников II типа лежит мутация гена-супрессора опухолевого роста TP53 в клетках секреторного эпителия фимбриального отдела маточной трубы. Кроме того, наиболее значимыми в развитии данного подтипа РЯ являются мутации генов BRCA1, BRCA2, RB1, NF1, CCNE (рис. 3).

Мутация TP53 вносит существенный вклад в развитие не только high-grade СКЯ, но и других гинекологических раков, в том числе рака шейки матки и эндометрия. Стоит отметить, что на сегодняшний день, согласно базе данных IRAC (International agency for research on cancer, IRAC, 2016), зафиксировано более 36 тыс. различных мутаций TP53, из них наиболее характерными для СКЯ является 2329, причем 70% из них представлены миссенс-мутациями, 12% ошибками рамки считывания и 8,6% — нонсенс-мутациями [17]. Белок p53, являющийся продуктом гена TP53, вносит существенный вклад в регуляцию клеточной пролиферации, репарации ДНК, апоптоза, генетической стабильности, старения и гомеостаза клетки. Активация p53, как правило, возникает под влиянием таких факторов, как гипоксия, активация экспрессии онкогенов, дефекты рибонуклеотидов, осмотический стресс и других состояниях, приводящих к повреждению ДНК. Далее p53 срабатывает как транскрипционный фактор, запускающий экспрессию белка p21, который, в свою очередь, является ингиби-

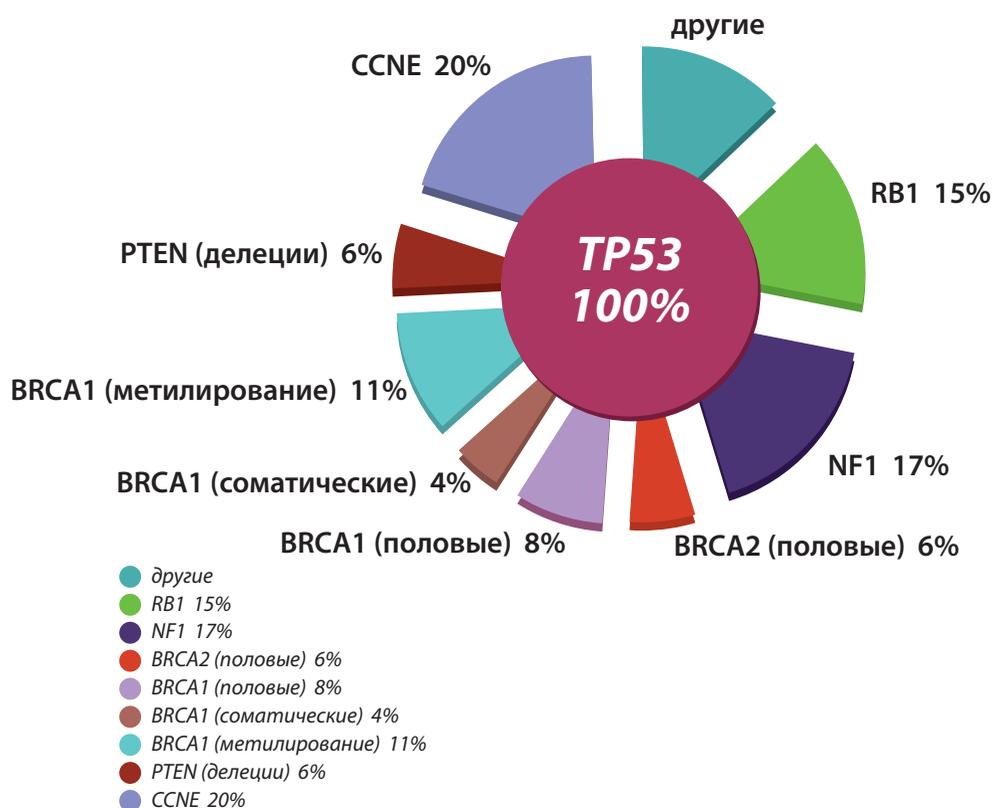


Рис. 3. Профайлинг high-grade серозного рака яичников

тором циклин-зависимых киназ (CDK), блокирует комплекс циклин-CDK, останавливая клеточный цикл в контрольной точке G1/S, что приводит либо к активации систем репарации ДНК, либо запуску апоптоза через активацию генов *BAX*, *PUMA*, *PERP* [18]. Утрата функции p53 приводит к аномальной клеточной пролиферации, злокачественной трансформации клетки и накоплению патологического белка p53 (миссенс-мутаций гена *TP53*), что, в свою очередь, проявляется гиперэкспрессией белка при проведении иммунологических реакций с МКАТ. Однако стоит еще раз подчеркнуть, что для ряда клинических наблюдений СКЯ характерно наличие нонсенс-мутаций гена *TP53*, что, в свою очередь, проявляется полным отсутствием экспрессии p53, то есть нулевым паттерном. Дикий тип гена *TP53* характеризуется диффузной экспрессией белка p53 в части ядер клеток при иммунологических реакциях с МКАТ.

В настоящее время «золотым стандартом» морфологической диагностики СКЯ обоих гистологических подтипов продолжает оставаться иммуногистохимическое исследование ткани опухоли, а стандартная диагностическая панель включает в себя такие маркеры, как p53, p16, WT1. [19] Анализ имеющейся в открытом доступе научной литературы, в том числе и отечественных авторов, свидетельствует о наличии попыток разработать альтернативный подход, применимый в амбулаторных условиях. В исследовательских работах М.В. Савостиковой были предприняты попытки морфологической верификации РЯ посредством проведения жидкостного цитологического исследования с последующим иммуноцитохимическим анализом такого биологического материала, как асцитическая жидкость (при диссеминированном процессе в брюшной полости) и плевральный выпот (также характерный для запущенных стадий болезни) [20]. Принимая во внимание особенности овариального канцерогенеза, а также трубное происхождение большей части СКЯ, очевидной становится целесообразность поиска злокачественных клеток, маркеров и предикторов болезни в клеточном содержимом из полости матки. Авторами первых работ

по изучению информативности этого материала стали ученые из Японии, а первые публикации, посвященные цитологическому исследованию аспирационного материала из полости матки и цервикального канала, датированы 1985 г. (табл. 1) [21].

Анализируя научные публикации и результаты исследований, представленных в таблице 1, очевидным является улучшение показателей диагностики РЯ при анализе клеточного материала, полученного именно из полости матки. Следует отметить, что в представленные зарубежные исследования были включены и больные локализованными стадиями РЯ, а также женщины без проявлений опухолевого процесса в полости малого таза. Однако, несмотря на это, в части наблюдений авторам удалось выявить клетки, подозрительные в отношении рака яичников и/или маточной трубы, а также выявить мутации, характерные для соответствующего типа опухоли посредством метода NGS (new generation sequencing).

Эти данные, бесспорно, свидетельствуют в пользу необходимости разработки наиболее чувствительного и специфичного метода детекции раковых клеток и предикторов болезни в клеточном содержимом полости матки и цервикального канала, в связи с чем нами была предпринята попытка оценки диагностической значимости маркеров p53, p16, WT1 в аспирационном материале из полости матки у больных диссеминированным серозным раком яичников методом иммуноцитохимического анализа аспирационного материала. Результаты вышеупомянутого исследования подробно представлены в наших предыдущих публикациях [4, 22, 23]. В настоящей научной статье уделим особое внимание клиническим наблюдениям несерозных форм рака яичников.

Как уже сказано ранее, все гистологические типы рака яичников характеризуются своими молекулярно-генетическими особенностями и в основе их развития лежат отличающиеся друг от друга мутации генов и их комбинации. Сводные данные о генетическом профиле злокачественных эпителиальных опухолей яичников, наиболее часто встречающихся в клинической практике, представлены в табл. 2 [11].

Таблица 1

Сводные данные о научных публикациях, посвященных исследованию материала из полости матки и/или цервикального канала в диагностике рака яичников

Автор	Исследуемый гистологический тип РЯ	Количество испытуемых	Исследуемый материал	Метод анализа материала	Наличие злокачественных клеток в образце	
Takashina T. et al.	Серозный рак яичников/маточной трубы	31	Клеточное содержимое из полости матки (аспират)	Цитологическое исследование (световая микроскопия)	26,3%	41,9%
		114	Мазок из влагалища и цервикального канала			19,3%
Kinde I. et al.	Рак яичников различных гистологических типов (включая отличный от серозного)	22	Мазок из цервикального канала	NGS	41%	
Maritschnegg E. et al.	Рак яичников различных гистологических типов (включая отличный от серозного), доброкачественные опухоли яичников, рак эндометрия	65	Лаваж полости матки	NGS	80%	

Цитологический и иммуноцитохимический профиль эндометриодного, муцинозного и светлоклеточного рака яичников также имеет свои особенности, в связи с чем в нескольких клинических наблюдениях нам удалось выявить соответствующие клетки рака в аспирационном материале из полости матки больных с опухолевым процессом малого таза [24, 25]. Ниже приведем несколько из них.

Клиническое наблюдение № 1

Пациентка Г., 42 лет.

Диагноз: Рак яичников Т3сN0M0, III стадия.

Объем хирургического лечения: пангистерэктомия, оментэктомия, перитонэктомия, забрюшинная лимфодиссекция. Гистологическое заключение операционного материала: Светло-

клеточный рак яичников с метастазами в большом сальнике. Эндометрий атрофичный.

Цитологическое исследование аспирационного материала из полости матки: в полученном материале клетки светлоклеточной аденокарциномы (рис. 4). В цитограммах отмечаются ацинарные структуры, в которых клетки расположены в один слой и формируют просвет или метахромную сердцевину.

Клиническое наблюдение № 2

Пациентка А., 47 лет.

Диагноз: Рак яичников Т3сN0M0, III стадия.

Объем хирургического лечения: пангистерэктомия, оментэктомия, частичная перитонэктомия, забрюшинная лимфодиссекция, аппендэктомия.

Таблица 2

Профайлинг злокачественных эпителиальных опухолей яичников, наиболее часто встречающихся в клинической практике

Гистологический тип РЯ	Частота мутаций генов, %			
	TP53	BRCA1/2	PIK3CA	KRAS
High-grade СКЯ	96	22–40	2,9	5,9
Low-grade СКЯ	8,3	10	12,5	54
Эндометриодный РЯ	5–54,5	11,1	31,4	10,3
Светлоклеточный РЯ	10	4,5	51	15
Муцинозный РЯ	56,8	0	13,5	57,1–64,9

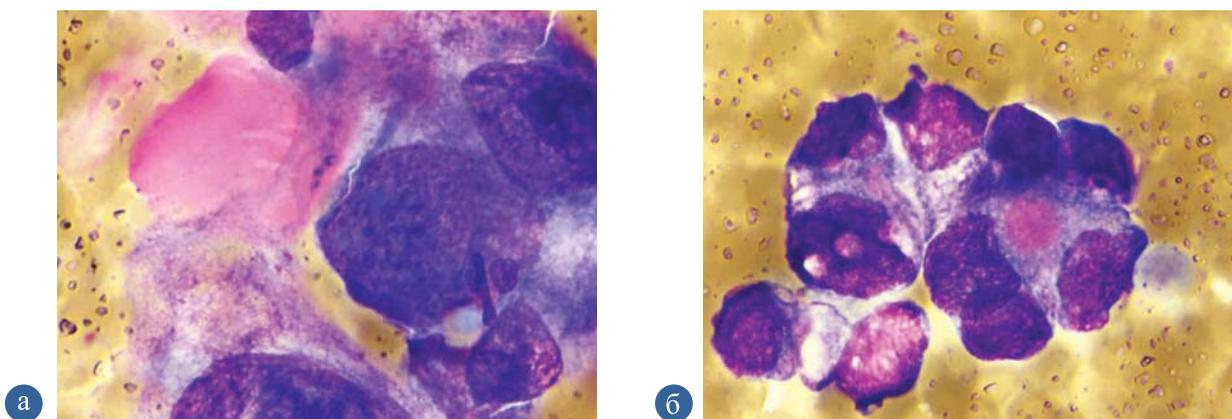


Рис. 4. Цитологическое исследование аспирата из полости матки пациентки Г. 42 года — комплексы гиперхромных клеток, вероятнее всего, соответствующие светлоклеточной аденокарциноме), б) (препарат Cytospin, окраска по Лейшману×200)

Гистологическое заключение операционного материала: Муцинозный рак яичников с метастазами в аппендиксе и большом сальнике. Эндометрий атрофичный.

Цитологическое исследование аспирационного материала из полости матки: в полученном материале клетки муцинозной аденокарциномы (рис. 5). Клетки имеют плотную мембрану, цитоплазма содержит крупные слизистые вакуоли.

Это лишь пара наблюдений, но даже они свидетельствуют о целесообразности и необходимости продолжения исследований в этом направлении.

Заключение. Как и отмечалось ранее, злокачественные эпителиальные опухоли яичников представлены достаточно пестрой группой целого ряда разнообразных опухолей, при

которой каждый из гистологических типов имеет свои, подчас оригинальные эпидемиологические, этнические, биологические, клинические, терапевтические и прогностические особенности. Большинство современных методов ранней диагностики рака яичников остаются неудовлетворительными. Ближайшая перспектива, вероятно, в выявлении специфически ассоциированных маркеров в крови. Но и эти попытки пока тоже находятся на стадии пока не очень убедительных разработок. Поэтому одно из направлений в улучшении диагностики этого заболевания основывается на особенностях патогенеза рака яичников — в частности, первичного развития опухолей в тканях Мюллеровской системы, к которой относятся верхняя часть влагалища, шейка матки и маточные трубы. Первые же попытки

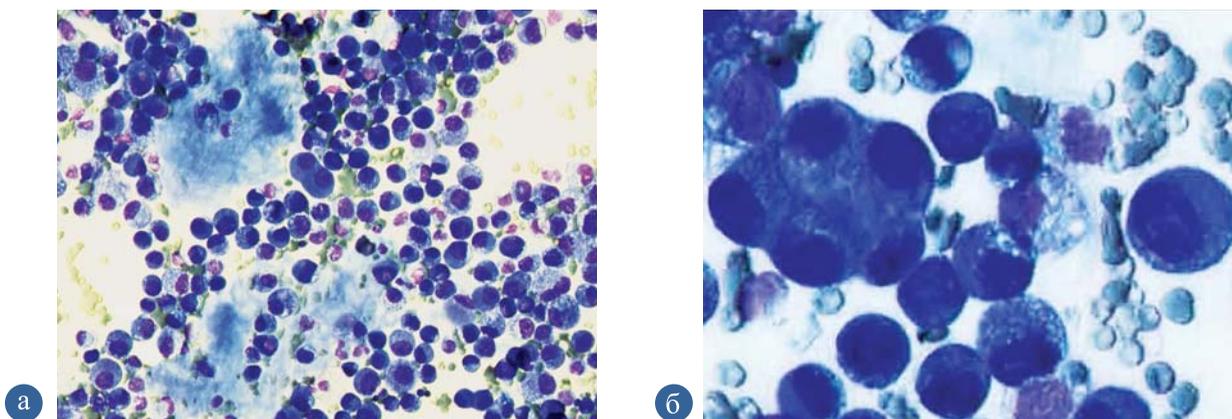


Рис. 5. Цитологическое исследование аспирата из полости матки пациентки А. 47 лет — комплексы перстневидных клеток со слизеобразованием, вероятнее всего, соответствующие муцинозной аденокарциноме), б) (препарат Cytospin, окраска по Лейшману×200)

исследования содержимого полости матки показали возможность диагностировать и дифференцировать high-grade и low-grade опухоли, в то время как изучение иных гистологических форм требуют поиск специфических для них маркеров.

Работа поддержана грантом РФФИ № 18-29-09138

ЛИТЕРАТУРА

1. *Rojas V.* Molecular Characterization of epithelial ovarian cancer: implications for diagnosis and treatment / V. Rojas, K.M. Hirshfield, S. Ganesan, L. Rodriguez-Rodriguez // International journal of molecular sciences // 2016. — Vol. 17. — P. 2113;
2. Данные сайта www.gco.iarc.fr — Cancer Today, International Agency for Research on Cancer, WHO, 2021
3. *Prat J.* Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum / J. Prat, FIGO Committee on Gynecologic Oncology // International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics. — 2014. — Vol. 124. — № 1. — P. 1–5.
4. *Гокадзе Н.Н.* Иммуноцитохимический анализ аспирационного материала из полости матки в диагностике серозных карцином яичников / Н.Н. Гокадзе, В.Ю. Сельчук, Г.И. Краснощекова и др. // Вопросы Онкологии. — 2020. — Т. 66. — № 2. — С. 160–166.
5. *Pinsky P.F.* Extended mortality results for ovarian cancer screening in the PLCO trial with median 15 years follow-up / P.F. Pinsky, K. Yu, B.S. Kramer et al. // Gynecologic Oncology. — 2016. — Vol. 143. — № 2. — P. 270–275.
6. *Jacobs I.J.* Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial / I.J. Jacobs, U. Menon, A. Ryan et al. // Lancet (London, England). — 2016. — Vol. 387. — № 10022. — P. 945–956.
7. *Maritschnegg E.* Lavage of the Uterine Cavity for Molecular Detection of Müllerian Duct Carcinomas: A Proof-of-Concept Study / E. Maritschnegg, Y. Wang, N. Pecha et al. // Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology. — 2015. — Vol. 33. — № 36. — P. 4293–4300
8. *Тюляндин С.А.* Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) / С.А. Тюляндин. — Москва: РОНЦ, 2010. — 78 с.
9. *Lisio M.A.* High-Grade Serous Ovarian Cancer: Basic Sciences, Clinical and Therapeutic Standpoints. / M.A. Lisio, L. Fu, A. Goyeneche, Z. Gao, C. Telleria // International journal of molecular sciences // 2019. — 20. — P. 952;
10. Network, C.G. A.R. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. Nature 2011. — № 474. — P. 609–615.
11. *Guo T.* Cellular mechanism of gene mutations and potential therapeutic Targets in Ovarian Cancer / T. Guo, X. Dong, S. Xie, L. Zhang, P. Zeng, // Cancer management and Research // 2021. — № 13. — P. 3081–3100.
12. *Slomovitz B.* Low-grade serous ovarian cancer: State of the science. / B. Slomovitz, C. Gourley, M.S. Carey, A. Malpica, I.M. Shih, D. Huntsman, A.N.Fader // Gynecologic Oncology // 2019. — P.1–11
13. *Pepa C.* Low grade serous ovarian carcinoma: from the molecular characterization to the best therapeutic strategy / Della Pepa C, Tonini G, Santini D, et al. // Cancer Treat Rev. 2015. — Vol. 41. — № 2. — P. 136–143.
14. *Sadlecki P.* KRAS mutation testing in borderline ovarian tumors and low-grade ovarian carcinomas with a rapid, fully integrated molecular diagnostic system / Sadlecki P, Antosik P, Grzanka D, Grabiec M, Walentowicz- Sadlecka M. // Tumour Biol. // 2017. — Vol.39. — № 10. — 1010428317733984.
15. *Singer G.* Mutations in *BRAF* and *KRAS* characterize the development of low-grade ovarian serous carcinoma / G. Singer, R. Oldt 3rd, Y. Cohen, B.G. Wang et al. // J. Natl Cancer Inst. // 2003. — Vol. — 95. — № 6. — P. 484 — 486.
16. *Vang R.* Ovarian low-grade and high-grade serous carcinoma: pathogenesis, clinicopathologic and molecular biologic features, and diagnostic problems. / R. Vang, I.M. Shih, R.J. Kurman // 2009. — Vol. 16. — № 5. — P. 267 — 282.
17. *Leroy B.* The TP53 website: an integrative resource center for the TP53 mutation database and TP53 mutant analysis / B. Leroy, J.L. Fournier, C. Ishioka // Nucleic Acids Research. // 2013. — Vol. 41. — P. 962–969.
18. *Nakamura M.* The association and significance of p53 in gynecologic cancers: the potential of target therapy / M. Nakamura, T. Obata, T. Daikoku, H. Fujiwara // Int. J. of molecular Science // 2019. — Vol. 20. — P. 5482.
19. *Köbel M.* A limited panel of immunomarkers can reliably distinguish between clear cell and high-grade serous carcinoma of the ovary / M. Köbel, S.E. Kalloger, J. Carrick et al. // The American Journal of Surgical Pathology // 2009. — Vol. 33. — № 1. — P. 14–21.
20. *Савостикова М.В.* Жидкостная цитология и иммуноцитохимическое исследование в цитологической диагностике биологических жидкостей и смывов с брюшины при онкогинекологических заболеваниях / М.В. Савостикова // Онкогинекология. — 2013. — № 4.
21. *Takashina T.* Cytologic diagnosis of primary tubal cancer / T. Takashina, E. Ito, R. Kudo // ActaCytologica // 1985. — Vol. 29. — № 3. — P. 367–372.

22. *Жордания К.И.* Некоторые нюансы патогенеза рака яичников / Ю.Г. Паяниди, М.В. Савостикова, И.В. Паниченко, Н.Н. Гокадзе, Е.В. Калиничева // Онкогинекология // 2016. — № 1. — С. 36–45
23. *Жордания К.И.* Диагностическая значимость маркеров p53, p16, WT1 в аспирационном материале из полости матки у больных серозным раком яичников / К.И. Жордания, М.В. Савостикова, Г.И. Краснощекова, Ю.Г. Паяниди, В.Ю. Сельчук, Н.Н. Гокадзе // Онкогинекология // 2019. — № 1. — С. 28–35.
24. *Cybulska P.* Molecular profiling and molecular classification of endometrioid ovarian carcinomas / P. Cybulska, A.C. Paula, J. Tseng, M.M. Leitao et al. // Gynecol. Oncol // 2019. — Vol. 154 — № 3. — P. 516 — 523.
25. *Fadare O.* Pathology of endometrioid and clear cell carcinoma of the ovary / O. Fadare, V. Parkash // Surgical Pathol. // 2019. — Vol. 12. — P. 529–564.
26. Gerald L Andriole 1, E David Crawford, Robert L Grubb 3rd, Sandra S Buys, David Chia, Timothy R Church, Mona N Fouad, Claudine Isaacs, Paul A Kvale, Douglas J Reding, Joel L Weissfeld, Lance A Yokochi, Barbara O'Brien, Lawrence R Ragard, Jonathan D Clapp, Joshua M Rathmell, Thomas L Riley, Ann W Hsing, Grant Izmirlian, Paul F Pinsky, Barnett S Kramer, Anthony B Miller, John K Gohagan, Philip C Prorok, PLCO Project Team Collaborators, Affiliations expand. PMID: 22228146 PMCID: PMC3260132 DOI: 10.1093/jnci/djr500
27. Usha Menon 1, Alistair J McGuire 2, Maria Raikou 2 3, Andy Ryan 1, Susan K Davies 1, Matthew Burnell 1, Aleksandra Gentry-Maharaj 1, Jatinderpal K Kalsi 1, Naveena Singh 4, Nazar N Amso 5, Derek Cruickshank 6, Stephen Dobbs 7, Keith Godfrey 8, Jonathan Herod 8, Simon Leeson 9, Tim Mould 10, John Murdoch 11, David Oram 12, Ian Scott 13, Mourad W Seif 14 15, Karin Williamson 4, Robert Woolas 1 16, Lesley Fallowfield 17, Stuart Campbell 18, Steven J Skates 19 20, Mahesh Parmar 21, Ian J Jacobs 1 4 5 Affiliations expand. PMID: 28742794 PMCID: PMC5572177 DOI: 10.1038/bjc.2017.222

АВТОРЫ

Гокадзе Надежда Несторовна, аспирант онкологического отделения хирургических методов лечения № 8 (онкогинекология) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., 24, e-mail: NestorovnaNG@yandex.ru

Gokadze Nadezda N., Post-graduate student of the Gynecologic oncology department of Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24, e-mail: NestorovnaNG@yandex.ru

Шевчук Алексей Сергеевич, кандидат медицинских наук, заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения № 8 (онкогинекология) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., 24, e-mail: oncogyn@live.ru

Shevchuk Aleksei S., PhD., head of Gynecologic oncology department of Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24, e-mail: oncogyn@live.ru

Винокурова Светлана Владимировна, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией молекулярной биологии вирусов, НИИ канцерогенеза, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: vinokourova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1615-3928>

Vinokurova Svetlana V., PhD. (Biol.), «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24, e-mail: vinokourova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1615-3928>

Паяниди Юлия Геннадиевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения № 8 (онкогинекология) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., 24, e-mail: paian-u@yandex.ru

Payanidi Ulia G., M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Department of Gynecologic oncology of Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24, e-mail: paian-u@yandex.ru

Сулейманова Хадиджат Аслановна, клинический ординатор онкологического отделения хирургических методов лечения №8 (онкогинекология) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: hadijatsuleymanova@gmail.com

Suleymanova Khadijat A., postgraduate student of Gynecologic oncology department of Blokhin Cancer Research Center, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24, e-mail: hadijatsuleymanova@gmail.com

Жордания Кирилл Иосифович, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения № 8 (онкогинекология) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., 24, e-mail: kiaz02@yandex.ru

Zhordania Kirill I., M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Prof., Department of Gynecologic oncology of Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24, e-mail: kiaz02@yandex.ru