

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ЭНДОМЕТРИОИДНОГО РАКА ЯИЧНИКОВ

**А.С. Анискина, Ю.Г. Паяниди, Е.В. Артамонова, А.С. Шевчук, Н.А. Козлов,
М.Г. Филиппова, А.М. Строганова, К.И. Жордания**

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России, Москва

Цель исследования. Изучение и анализ клинико-диагностических особенностей эндометриоидного рака яичников (ЭРЯ) в зависимости от выявленных генетических изменений.

Материалы и методы. Материалом исследования являются ретроспективные данные о 124 больных ЭРЯ солитарным или в составе первично-множественных опухолей как в сочетании с аналогичным гистотипом рака тела матки, так и с новообразованиями других локализаций, которые проходили лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2000 по 2019 гг., а затем находились под динамическим наблюдением. Медиана наблюдения составила 85,5 мес (в диапазоне от 1 до 214 мес). Статистический анализ проводился с помощью программ статистического пакета SPSS (IBM® SPSS® Statistics v.26) и программы Microsoft® Excel® 2010.

Результаты. У 76 пациенток (61,3%) был выявлен только ЭРЯ различных стадий. В 43 случаях (34,7%) отмечено сочетание ЭРЯ и аналогичного гистотипа рака тела матки, развившихся синхронно, причём у одной из этих пациенток в анамнезе — метастатический рак почки. Пациенткам были выполнены молекулярно-генетические исследования, что позволило отразить на конкретных клинических примерах генетическую гетерогенность ЭРЯ. Так, у одной пациентки первоначально в опухолях яичников была выявлена микросателлитная нестабильность высокого уровня (MSI-H), а затем — герминальная мутация в гене MSH2, что подтвердило у нее наличие синдрома Линча. В другом случае была выявлена герминальная мутация в гене MLH1. У третьей пациентки с низкодифференцированной эндометриоидной аденокарциномой обеих яичников IIIС стадии была выявлена герминальная мутация 5382insC в гене BRCA1.

Заключение. Эндометриоидный рак яичников является генетически гетерогенным заболеванием. Могут быть выявлены дефицит системы репарации неспаренных оснований ДНК (MSI-H/dMMR), в том числе связанный с синдромом Линча, мутации в генах BRCA1/2 и другие молекулярно-генетические изменения. Необходимость их изучения объясняется потенциальной прикладной ценностью, т.к. может позволить оптимизировать лечение данной категории больных путем расширения возможностей таргетной терапии.

Ключевые слова: эндометриоидный рак яичников, полинеоплазия, генетическая гетерогенность.

GENETIC HETEROGENEITY OF ENDOMETRIOID OVARIAN CANCER

**A.S. Aniskina, Yu.G. Payanidi, E.V. Artamonova, A.S. Shevchyuk, N.A. Kozlov,
M.G. Filippova, A.M. Stroganova, 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, Moscow

Objective of the study is research and analysis of the clinical and diagnostic features of endometrioid ovarian cancer (EOC) depending on genetic changes identified.

Materials and Methods. The study includes retrospective data on 124 patients with endometrioid ovarian cancer (EOC) — solitary or being a part of multiple primary tumors both in combination with similar histotype of endometrial cancer and with neoplasms of other localizations, who underwent treatment at Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation for the period from 2000 to 2019, and then were under follow-up. The median of observation made up 85,5 months (in the range from 1 to 214 months). Statistical analysis was performed using the programs of statistical software SPSS (IBM®SPSS® Statistics v.26) and Microsoft®Excel®2010 program.

Results. Endometrioid ovarian cancer (EOC) of different stages alone was identified in 76 patients (61,3%). A combination of endometrioid ovarian cancer (EOC) and endometrial cancer of similar histotype that had developed synchronously was observed in 43 cases (34,7%), whereby one of these patients had had a history of metachronous renal cancer. All patients underwent molecular genetic testing, that provided specific clinical cases of the genetic heterogeneity of endometrioid ovarian cancer (EOC). For instance, microsatellite instability-high cancer (MSI-H), and then germline mutation in gene *MSH2* were initially detected in ovarian tumors of one patient, that confirmed the presence of Lynch syndrome in this patient. Germline mutation in gene *MLH1* was identified in another case. Germline mutation 5382insC in gene *BRCA1* was diagnosed in the third patient with poorly-differentiated endometrioid adenocarcinoma of both ovaries stage IIIC.

Conclusion. Endometrioid ovarian cancer is a genetically heterogeneous disease. Deficiency in the unpaired DNA bases (MSI-H/dMMR) repair system, including that associated with Lynch syndrome, mutations in genes *BRCA1/2* and other molecular genetic changes can be revealed. The need to study these issues is accounted for by potential applicability and practical value, as it can optimize the treatment of this category of patients by expanding the possibilities of targeted therapy.

Keywords: endometrioid ovarian cancer, polyneoplasia, genetic heterogeneity.

Введение

Согласно морфологической классификации ВОЗ 2014 г., более известной как один из томов «голубых книг ВОЗ», в том числе дополненной в ее последнем (пятом) пересмотре, опубликованном в 2020 г., на сегодняшний день принята новая концепция патогенеза рака яичников (РЯ) [1]. Согласно этой концепции, выделяют два типа РЯ. К типу I относят эпителиальные опухоли низкой степени злокачественности (low grade), характеризующиеся медленным ростом и относительно благоприятным прогнозом. К типу II относят быстро растущие и прогрессирующие эпителиальные опухоли высокой степени злокачественности (high grade). В настоящее время установлено, что эпителиальные опухоли высокой степени злокачественности могут быть представлены не только серозной, но и эндометриоидной аденокарциномой, а также недифференцированными опухолями [1].

Наиболее сложной в клиническом отношении группой эпителиальных опухолей является эндометриоидный рак, поэтому нам показалось целесообразным экстраполировать эту теорию непосредственно на эндометриоидный РЯ (ЭРЯ). Название «эндометриоидный» возникло по причине морфологического сходства эпителиальной опухоли и эндометрия. Частота встречаемости эндометриоидного подтипа рака среди карцином яичников составляет около 10%, значительно уступая серозному варианту, выявляемому в 68–71% наблюдений [2, 3]. Тип I (высокодифференцированный) встречается в целом в популяции относительно нечасто, но именно на его долю приходится 75% всех

случаев ЭРЯ. Развитие этих опухолей происходит с соблюдением определенной последовательности этапов трансформации доброкачественного процесса в злокачественный. В 35–40% наблюдений развитие этой болезни происходит на фоне эндометриоза [4], что и обосновывает отнесение ЭРЯ к эндометриоз-ассоциированным опухолям (вкуче со светлоклеточной карциномой яичников).

Характерными чертами этого типа РЯ является наличие герминальных/соматических мутаций в генах *KRAS*, *BRAF*, *PTEN*, *CTNNB1*, *PIK3CA*, *ARID1A*, *PPP2R1A*, а также в генах системы репарации неспаренных оснований (mismatch repair system — MMR): *MSH2*, *MLH1*, *MSH3*, *PMS2* или *EPCAM/TACSTD1* [5, 6, 7]. При обнаружении герминальной мутации в гене, кодирующем один из белков системы MMR, можно говорить о наличии у пробанда синдрома Линча, который выявляется в 10–15% случаев всех наследственных форм карцином яичников [8–12]. Как правило, у большинства этих пациенток диагностируются синхронные или метакронные вторые первичные злокачественные опухоли, наиболее часто колоректальной локализации (40–45%). Из органов женской репродуктивной системы чаще поражаются тело матки и яичники (случаев рака маточной трубы при этом синдроме в научных источниках не зарегистрировано). Для носителей мутаций генов MMR также характерно развитие злокачественных новообразований (ЗНО) мочевыделительной системы (12–15%), а также желудка и молочной железы (5%). При анализе возраста возникновения РЯ у пациенток с синдромом

Линча выявлено, что медиана составляет 39,5 года (возраст больных укладывается в интервал от 20 до 65 лет). Медиана возраста возникновения колоректального рака в данной группе пациенток в сочетании с карциномой яичников составляет 40 лет (диапазон от 21 до 66 лет). Сочетание рака толстой кишки и тела матки зарегистрировано у женщин от 16 до 77 лет с медианой 48,2 года [13]. Средний возраст установления диагноза рака эндометрия у таких женщин составляет 50,4 года (интервал от 32 до 52 лет) [14].

К типу II ЭРЯ относят агрессивные, быстро прогрессирующие опухоли, имеющие плохой прогноз. В таких случаях типично наличие мутаций генов *TP-53*, *BRCA 1/2*, *Bcl-2*, *HLA-G*, *HER2neu*, *C-kit*, дикий тип *KRAS*, высокий уровень Ki — 67, укороченные теломерные участки хромосом. Чаще всего при этом патогенетическом варианте выявляются мутации в генах *BRCA1/2* (Breast CAncer — рак молочной железы), которые зачастую приводят к возникновению синдрома семейного рака молочной железы и/или рака яичников (РМЖ/РЯ), составляющего около 65–85% всех наследственных форм овариальных аденокарцином [9, 10, 11]. При синдроме РМЖ/РЯ эндометриоидная аденокарцинома яичников встречается в 15–20% наблюдений, канцерогенез в этом случае, по данным различных исследований, не связан с наличием сопутствующего эндометриоза [14]. Согласно данным Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO), у носительниц мутаций в генах *BRCA1/2*, как и в общей популяции, в 12% случаев эндометриоидной аденокарциномой представлен рак фаллопиевой трубы. При этом субклинические и преинвазивные эндометриоидные очаги в маточных трубах встречаются относительно часто в различных ее отделах [15, 16]. Средний возраст возникновения РЯ в случае первичной множественности при синдроме РМЖ/РЯ составляет 56,8 года (диапазон от 39 до 73 лет). Первично-множественные гинекологические эндометриоидные карциномы (шейки и/или тела матки, маточных труб и яичников) у пациенток с выявленными мутациями в генах *BRCA1/2* диагностируются крайне редко — в 1–2% наблюдений [14]. Целью данного исследования является

изучение и анализ клинико-диагностических особенностей ЭРЯ, а также выделение характерных клинических признаков в зависимости от выявленных генетических изменений.

Материалы и методы

Материалом исследования являются ретроспективные данные о 124 больных ЭРЯ, прошедших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2000 по 2019 г. Отбор больных осуществлялся в соответствии со следующими принципами. Критерии включения: женщины 18 лет и старше; статус согласно шкале ECOG 0–2; впервые диагностированная гистологически и/или иммуногистохимически верифицированная эндометриоидная карцинома яичников различной степени злокачественности и стадии (IA–IVB); проведение лечения в условиях стационарных отделений ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (ранее — РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАН); наличие данных о динамическом наблюдении больных после окончания лечения; наличие полноценных анамнестических данных и сведений о проведенном лечении; наличие в истории болезни информированного добровольного согласия на обработку персональных данных. Критерии исключения: возраст младше 18 лет; отсутствие полноценных данных об анамнезе, клинико-инструментальных данных или лечения; не подтверждение эндометриоидного гистотипа опухоли яичников по результатам углубленного гистологического и иммуногистохимического анализа; признание очагов эндометриоидной карциномы в яичниках за метастазы первичного рака тела матки; отсутствие в истории болезни информированного добровольного согласия на обработку персональных данных.

С учетом вышеобозначенных критериев были проанализированы данные о лечении 124 больных ЭРЯ (солитарным или в составе первично-множественных опухолей как в сочетании с аналогичным гистотипом рака тела матки, так и с новообразованиями других локализаций). Все пациентки проходили лечение в отделениях ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2000 по 2019 г., затем находились под динамическим

наблюдением. Медиана наблюдения составила 85,5 мес (в диапазоне от 1 до 214 мес). Статистический анализ проводился с помощью программ статистического пакета SPSS (IBM® SPSS® Statistics v. 26) и программы Microsoft® Excel® 2010. Для переменных, отражающих различные признаки, применялись методы описательной статистики. Сравнение групп больных по факторам, представленным численными переменными, проводилось в зависимости от распределения признака. При нормальном распределении использовался *t* критерий Стьюдента, при неправильном распределении независимых признаков — тест Mann-Whitney. При использовании перечисленных методов статистики применялся 95% доверительный интервал, достоверность различий оценивалась с помощью точного критерия Фишера. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$. Анализ кривых выживаемости проводили методом Каплана-Майера, сравнение кривых выживаемости проводилось методом log-rank.

Результаты

У 76 пациенток (61,3%) был выявлен лишь ЭРЯ различных стадий. В 43 случаях (34,7%) отмечено сочетание ЭРЯ и аналогичного гистотипа рака тела матки, развившихся синхронно, причем у одной из этих пациенток в анамнезе — метакронный рак почки. У двух пациенток (1,6%) выявлены метакронные ЭРЯ и рак молочной железы (в разной последовательности). У одной больной (0,8%) ЭРЯ впоследствии развился метакронный рак желудка, еще у одной больной (0,8%) ЭРЯ впоследствии развился острый миелолейкоз; в обоих этих случаях причиной смерти послужило экстрагенитальное онкозаболевание. У одной пациентки (0,8%), имевшей в анамнезе органосохраняющее хирургическое вмешательство по поводу ЭРЯ, впоследствии развился метакронный эндометриоидный рак тела матки.

Большинству пациенток были выполнены молекулярно-генетические исследования. Остановимся на нескольких клинических случаях, на примере которых можно рассмотреть генетическую гетерогенность ЭРЯ в аспекте двух вышеописанных патогенетических типов.

Генетическая гетерогенность эндометриоидного рака яичников

Клинический случай № 1

Пациентка А., 35 лет. С ноября 2016 г. пациентка отметила появление жалоб на умеренную общую слабость, периодическое головокружение. Была обследована по месту жительства, выявлена опухоль поперечной ободочной кишки, киста правого яичника. В 2017 г. в РОНЦ им. Н.Н. Блохина пациентке была выполнена операция — правосторонняя расширенная гемиколэктомия, экстирпация матки с придатками, удаление большого сальника.

По данным гистологического и иммуногистохимического исследований операционного материала: низкодифференцированная аденокарцинома кишечного типа поперечной ободочной кишки с прорастанием в мышечный слой, по совокупности ряда микроскопических признаков нельзя исключить MSI-H; в 1 из 25 удаленных лимфатических узлов — метастаз рака, аппендикс обычного строения; высокодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома правого яичника, тотально заместившая ткань яичника, с инвазией в правую маточную трубу; в большом сальнике опухолевого роста не выявлено. Таким образом, у пациентки имеют место первично-множественные синхронные опухоли: рак поперечной ободочной кишки (G3, аденокарцинома кишечного типа) pT2N1aM0, IIIA ст.; рак яичников (G1, эндометриоидная аденокарцинома) pT2aN0M0, IIA ст.

По данным молекулярно-генетического исследования, у пациентки в 11 экзоне гена *MLH1* была выявлена герминальная мутация c.967delC (p.Leu323Trpfs, rs1392702424), приводящая к сдвигу рамки считывания, класс патогенности мутаций 5.

Клинический случай № 2

Пациентка В., 40 лет, считает себя больной с июня 2021 г., когда стала отмечать нарушения стула с тенденцией к запорам. При обследовании был выявлен рак сигмовидной кишки. По результатам патологоанатомического исследования — низкодифференцированная аденокарцинома кишечного типа; по данным эндоскопического исследования — опухоль

стенозировала просвет сигмовидной кишки до щелевидного, с вращением в дно и заднюю стенку мочевого пузыря и переднюю стенку тела матки, поражением лимфатических узлов по ходу левых и правых общих и наружных подвздошных сосудов; образование левого яичника (размерами 110×93×80 мм); образование тела матки (эндометрия) (размерами 23×10×7 мм, без данных об инвазии в миометрий). В ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России 08.12.2021 было выполнено хирургическое вмешательство в объеме резекции сигмовидной кишки, резекции мочевого пузыря, экстирпации матки с придатками, двусторонней тазовой лимфаденэктомии, удаления большого сальника на уровне большой кривизны желудка.

По данным гистологического исследования операционного материала: низкодифференцированная аденокарцинома сигмовидной кишки с прорастанием в стенку мочевого пузыря, метастазы в 2 из 21 лимфатических узлов; высокодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома тела матки, развившаяся в железистом полипе (отмечается наличие инвазии миометрия на максимальную глубину 3 мм — менее 1/3 толщины); высокодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома правого и левого яичников (без признаков прорастания оболочек): в правом яичнике рост карциномы в наиболее крупной из эндометриоидных кист, в левом — субтотальное замещение овариальной ткани опухолевой. Таким образом, у пациентки имеют место первично-множественные синхронные опухоли: рак сигмовидной кишки с вращением в мочевой пузырь (G3, аденокарцинома кишечного типа) pT4bN1bM0, III ст.; рак тела матки (G1, эндометриоидная аденокарцинома) pT1aN0M0, IA ст.; рак яичников (low grade, эндометриоидная аденокарцинома) pT1bN0M0, IB ст. По данным молекулярно-генетического исследования, мутаций во 2, 3, 4 экзонах гена KRAS, во 2, 3, 4 экзонах гена NRAS, в 15 экзоне гена BRAF не обнаружено. При определении микросателлитной нестабильности (MSI) методом ПЦР таковая была выявлена по 5 маркерам из 5 исследованных (BAT25, BAT26, NR21, NR24, NR27) и ассоциированных со структурно-функциональными нарушениями

системы репарации неспаренных оснований ДНК (dMMR — deficit mismatch repair system); опухоль с микросателлитной нестабильностью высокого уровня (MSI-H). По данным молекулярно-генетического исследования, у пациентки была выявлена патогенная герминальная мутация в гене *MSH2*, класс мутаций 5.

Клинический случай № 3

Пациентка Б., 64 лет. В 1989 г. в возрасте 32 лет по поводу рака прямой кишки pT1N0M0 Iст. в одной из городских клинических больниц г. Москвы пациентке была выполнена обструктивная резекция прямой кишки. Находилась под наблюдением онколога по месту жительства. В ноябре 2010 по данным УЗИ органов малого таза были выявлены опухолево-измененные яичники. В РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАН 21 января 2011 года было выполнено хирургическое вмешательство — экстирпация матки с придатками, удаление большого сальника, множественная биопсия брюшины.

По данным гистологического и иммуногистохимического исследований операционного материала: низкодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома обоих яичников с тотальным замещением нормальной ткани яичников и вовлечением маточных труб и большей части матки со стороны ее серозной оболочки, метастазы опухоли аналогичного строения в большом сальнике (макроскопически максимальные размеры — 4×1×0,5 см) и биоптатах брюшины. Таким образом, у пациентки имеют место первично-множественные метакронные опухоли: рак прямой кишки pT1N0M0 Iст.; рак яичников (G3 эндометриоидная аденокарцинома) pT3cN0M0, III ст. В адьювантном режиме по поводу карциномы яичников пациентка получила 6 курсов полихимиотерапии по схеме паклитаксел + карбоплатин. Находится под динамическим наблюдением. Согласно результатам контрольного обследования в декабре 2021 г., данных о прогрессировании заболевания не выявлено.

По данным молекулярно-генетического исследования, у пациентки в 20 экзоне гена *BRCA1* была выявлена герминальная мутация c.5266dupC (p.Gln1756fs, rs80357906), приводящая к остановке синтеза белка в результате

сдвига рамки считывания, класс патогенности мутаций 5. В ноябре 2021 г. при маммографии был выявлен подозрительный участок в левой молочной железе (BI-RADS-4a), при дообследовании — УЗИ молочных желез — диагностирована двусторонняя мастопатия, опухолевые образования не визуализированы.

Обсуждение

Дефицит системы репарации неспаренных оснований ДНК (dMMR) — это нарушение молекулярной структуры, встречающееся в опухолях и приводящее к появлению в них нестабильности микросателлитов — участков ДНК, состоящих из повторяющихся фрагментов длиной от 1 до 6 пар нуклеотидных оснований. Микросателлиты имеются в норме, но именно при дефиците системы репарации неспаренных оснований ДНК их число значительно увеличивается и поэтому может быть выявлено. Соответственно, термины dMMR и MSI обозначают один процесс и в подавляющем числе случаев взаимосвязаны. Дефицит системы репарации неспаренных оснований ДНК приводит к повышенному накоплению мутаций, что, в свою очередь, объясняет высокую иммуногенность, более благоприятный прогноз для таких опухолей и предпосылки к чувствительности к иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. За функционирование системы MMR отвечают 6 генов: *MSH2*, *MLH1*, *PMS2*, *MSH3*, *MSH6* и *MLH3*. Как упоминалось ранее, при герминальных мутациях в вышеобозначенных генах развивается синдром Линча. Однако превалирующим является наследственный механизм формирования dMMR — чаще всего метилирование промотера *MLH1* в опухолевой ткани.

Согласно данным мировой литературы, частота выявления высокого уровня микросателлитной нестабильности MSI-H при РЯ составляет от 2 до 20%. Наиболее часто dMMR отмечается в случаях развития светлоклеточной и эндометриодной карцином яичников [17–20]. В исследовании А. Aysal с соавт. был проведен анализ 71 случая ЭРЯ. В I группу вошли 42 пациентки, у которых был выявлен только ЭРЯ, а во II — 29 больных с синхронной эндометриодной аденокарциномой яичников и те-

ла матки. При молекулярно-генетическом исследовании статус MSI-H был выявлен у 5% пациенток I группы и 17% II группы [19].

Анализ данных P.F. Rambau с соавт. показал, что из 612 случаев РЯ dMMR был выявлен методом иммуногистоимического исследования (с определением экспрессии белков *MLH1*, *PMS2*, *MSH2* и *MSH6*) только в 13,8% наблюдений эндометриодных и 2,4% наблюдений светлоклеточных карцином, но не при других гистологических типах. При этом в эндометриодных карциномах при dMMR в 11 из 25 случаев было обнаружено отсутствие экспрессии белков генов *MLH1/PMS2*, в 10 случаях — отсутствие экспрессии генов *MSH2/MSH6*, а в четырех случаях было обнаружено отсутствие экспрессии только гена *MSH6*, что указывает на то, что не менее 7,7% эндометриодных карцином имеют dMMR, связанный с синдромом Линча. Светлоклеточные карциномы при dMMR показали выпадение генов *MSH2/MSH6* в трех случаях из четырех и выпадение только гена *MSH6* в одном случае, что указывает на взаимосвязь с синдромом Линча во всех наблюдениях. Эндометриодные карциномы с dMMR продемонстрировали достоверную корреляцию с более молодым возрастом манифестации (< 50 лет), наличием первично-множественного процесса — синхронной эндометриодной карциномы яичников и тела матки, более высоким уровнем СА125 до операции, более высокой стадией, согласно классификации FIGO, отсутствием мутации в гене *ARID1A*. Зависимости с летальным исходом, ассоциированным с онкологическим заболеванием, показано не было [20].

Согласно исследованию III фазы KEYNOTE-177, монотерапия пембролизумабом (ингибитором PD-1), применяемая для лечения больных метастатическим колоректальным раком с MSI-H/dMMR, привела к значительно более длительной выживаемости без прогрессирования, чем химиотерапия; при этом наблюдалось меньшее количество побочных эффектов, связанных с лечением; отмечалось клинически значимое улучшение качества жизни больных, связанное со здоровьем. Выводы об эффективности иммунотерапии при раке тела матки в отличие от колоректального рака основываются на небольших исследованиях I и II фаз, а также

отдельных клинических наблюдениях. Le D.T. с соавт. при анализе лечения пембролизумабом 15 больных эндометриоидным раком тела матки с MSI-H показали, что было получено пять частичных и три полных ответа на противоопухолевую терапию в течение продолжительного периода времени [22]. В исследовании другого анти-PD-1 препарата, авелумаба, с участием 33 пациенток, авторы отметили, что контроль над заболеванием в течение 6 месяцев был достигнут у 40% больных с dMMR, тогда как при MSS эффективность иммунотерапии была невысока (объективный ответ зарегистрирован у одной из 17 пациенток — 5,88%) [23].

К сожалению, данные об эффективности иммуноонкологических препаратов нельзя в полной мере экстраполировать на больных эндометриоидным раком. Исследования, оценивающие эффективность этих препаратов в лечении именно ЭРЯ, в современной литературе нами не обнаружены. В настоящее время в National Cancer Center Hospital East проводится исследование II фазы с целью оценки эффективности предоперационной терапии PARP-ингибитором (олапариб) в сравнении с терапией PARP-ингибитором в сочетании с пембролизумабом у больных серозным и эндометриоидным РЯ III/IV и III стадий соответственно. Результаты исследования ожидаются в 2023 г. Однако в клинических рекомендациях RUSSCO 2021 г. одним из режимов лечения, рекомендованных при рецидивах РЯ без акцентирования внимания на гистотипе опухоли, является пембролизумаб при наличии в опухоли MSI-H.

Стоит отметить, что вопрос выявления мутаций в генах *BRCA1/2* у больных ЭРЯ является достаточно спорным. Подобные генетические изменения выявляются достаточно редко у этой когорты больных. E. Sun Paik с соавт. провели анализ распространенности мутаций в генах *BRCA1/2* среди больных серозной high-grade и эндометриоидной аденокарциномой яичников. Из 282 пациенток с серозным гистотипом овариальной карциномы у 88 (31,2%) были выявлены различные мутации в вышеупомянутых генах, среди 16 больных ЭРЯ лишь у одной (6,25%) была диагностирована мутация в гене *BRCA1* [24]. Gillian E. Hanley с соавт. в своем исследовании получили несколько другие данные.

В 21 (17,6%) из 119 случаев эндометриоидной и в 173 (24,4%) из 709 случаев серозной аденокарциномы яичников были выявлены мутации в генах *BRCA1* или *BRCA2*. Однако при углубленном иммуногистопатологическом исследовании 8 из 21 эндометриоидных карцином яичников были реклассифицированы в высокозлокачественный серозный тип. Таким образом, частота выявления мутаций в генах *BRCA1/2* среди больных ЭРЯ составила 10,9% [25]. Однако стоит подчеркнуть, что действительно в различных исследованиях авторами было показано, что зачастую случаи BRCA-ассоциированного ЭРЯ при более подробном исследовании будут реклассифицированы как high-grade серозная аденокарцинома (наиболее часто) или светлоклеточная (крайне редко).

Выявление мутаций в генах *BRCA1/2* носит совершенно определенный практический характер. Согласно рекомендациям Минздрава РФ, больным РЯ (high grade) III–IV стадий при наличии мутаций в генах *BRCA1/2*, ответившим на платиносодержащую химиотерапию первой линии, рекомендовано проведение поддерживающей терапии PARP-ингибитором олапариб. В случае развития платиночувствительного рецидива при полном или частичном ответе на платиносодержащую терапию назначение олапариба регламентировано и при отсутствии мутаций в этих генах, т.к., согласно исследованию OPINION, данная тактика достоверно позволяет достичь большей медианы выживаемости без прогрессирования. Эффективность олапариба конкретно в отношении эндометриоидного гистотипа РЯ была продемонстрирована *in vitro* (на культурах опухолевых клеток) и *in vivo* (на лабораторных мышах) в исследовании Canhui Cao с соавт., опубликованном в 2021 г. Крупных исследований о применении олапариба именно у больных ЭРЯ, а не в группе с пациентками с серозным гистотипом опухоли, к сожалению, пока нет.

Таким образом, на основе собственного проанализированного материала и данных литературы, очевидно, что ЭРЯ является гетерогенным заболеванием как по этиологии, так и по клиническим характеристикам и делится на две основные группы — спорадический и наследственный ЭРЯ в составе онкологических синдромов. Совершенствование молекулярно-

генетических и иммуногистохимических методов диагностики, появление все новых мишеней для терапии обуславливает необходимость мультидисциплинарного подхода к ведению

больных ЭРЯ с целью индивидуализации лечения и повышения его эффективности, а также оценки риска развития вторых первичных опухолей и прогноза заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Fifth Edition // IARC WHO Classification of Tumours. 2020. Vol. 4. p. 32–36.
2. Kurman R.J., Carcangiu M.L., Herrington C.S., Young R.H. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. IARC: Lyon, 2014. P. 126–127.
3. Kurman, R.J. The dualistic model of ovarian carcinogenesis revisited, revised, and expanded / R.J. Kurman, I.M. Shih // Am. J. Pathol. 2016. Vol. 186, No 4. P. 733–747.
4. Casey M.J., Bewtra C., Lynch H.T. et al. Phenotypic heterogeneity of hereditary gynecologic cancers: a report from the Creighton hereditary cancer registry. *Familial Cancer*. 2013;12(4):719–740.
5. Geary J., Sesieni P., Houlston R., et al. Gene-related cancer spectrum in families with hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC). *Fam Cancer*. 2008;7:163–172.
6. Rossel M., Schuffenecker I., Schlumberger M., et al. Detection of a germline mutation at codon 918 of the RET protooncogene in French MEN 2B families. *Hum Genet*. 1995; 95(4):403–406.
7. Rumilla K, Schowalter K.V., Lindor N.M., et al. Frequency of deletions of EPCAM (TACSTD1) in MSH2-associated Lynch syndrome cases. *J Mol Diagn*. 2011 Jan;13(1):93–9. doi: 10.1016/j.jmoldx.2010.11.011. Epub 2010 Dec 23. PMID: 21227399; PMCID: PMC3069927.
8. Rubin S.C., Blackwood M.A., Bandera C., et al. BRCA1, BRCA2, and hereditary nonpolyposis colorectal cancer gene mutations in an unselected ovarian cancer populations: relationship to family history and implications for genetic testing. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;178:670–677.
9. Bewtra C., Watson P., Conway T., et al. Hereditary ovarian cancer: a clinicopathological study. *Int J Gynecol Pathol*. 1992; 11:180–187.
10. Malander S., Rambech E., Kristoffersson U., et al. The contribution of the hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome to the development of ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2006;101:238–243.
11. Lynch H.T., Casey M.J., Snyder C.L., et al. Hereditary ovarian carcinoma: heterogeneity, molecular genetics, pathology, and management. *Mol Oncol*. 2009;3:97–137.
12. Lynch H.T., Casey M.J., Lynch J., et al. Genetics and ovarian carcinoma. *Semin Oncol*. 1998 Jun;25(3):265–280.
13. Lim Y.K., Padma R., Foo L., et al. Survival outcome of women with synchronous cancers of endometrium and ovary: a 10 year retrospective cohort study. *J Gynecol Oncol* 2011; 22: 239–243.
14. Casey M.J., Bewtra C., Lynch H.T., et al. Phenotypic heterogeneity of hereditary gynecologic cancers: a report from the Creighton hereditary cancer registry. *Familial Cancer*. 2013;12(4):719–740.
15. Young R.H. Neoplasms of the fallopian tube and broad ligament: a selective survey including historical perspective and emphasizing recent developments. *Pathology*. 2007;39:112–124.
16. Roh M.H., Kindelberger D., Crum C.P. Serous tubal intraepithelial carcinoma and the dominant ovarian mass: clues to serous tumor origin? *Am J Surg Pathol*. 2009; 33:376–383.
17. Yamashita H., Nakayama K., Ishikawa M., et al. Relationship between Microsatellite Instability, Immune Cells Infiltration, and Expression of Immune Checkpoint Molecules in Ovarian Carcinoma: Immunotherapeutic Strategies for the Future. *Int J Mol Sci*. 2019 Oct 16;20(20):5129. doi: 10.3390/ijms20205129. PMID: 31623180; PMCID: PMC6829575.
18. Xiao, X.; Dong, D.; He, W.; et al. Mismatch repair deficiency is associated with MSI phenotype, increased tumor-infiltrating lymphocytes and PD-L1 expression in immune cells in ovarian cancer. *Gynecol. Oncol*. 2018, 149, 146–154.
19. Aysal, Anil MD; Karnezis, Anthony MD, PhD; Medhi, Irum MD; et al. Ovarian Endometrioid Adenocarcinoma, *The American Journal of Surgical Pathology*: February 2012 — Volume 36 — Issue 2 — p 163–172 doi: 10.1097/PAS.0b013e31823bc434.
20. Rambau P.F., Duggan M.A., Ghatage P., et al. Significant frequency of MSH2/MSH6 abnormality in ovarian endometrioid carcinoma supports histotype-specific Lynch syndrome screening in ovarian carcinomas. *Histopathology*. 2016 Aug;69(2):288–97. doi: 10.1111/his.12934. Epub 2016 Feb 26. PMID: 26799366.
21. Andre T., Amonkar M., Norquist J.M., et al. Health-related quality of life in patients with microsatellite instability-high or mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer treated with first-line pembrolizumab versus chemotherapy (KEYNOTE-177): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 May;22(5):665–677. doi: 10.1016/S1470–2045(21)00064–4. Epub 2021 Apr 1. PMID: 33812497.
22. Le D.T., Uram J.N., Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med*. 2015; 372:2509–2520.

23. *Konstantinopoulos P.A., Luo W., Liu J.F., et al.* Phase II Study of Avelumab in Patients With Mismatch Repair Deficient and Mismatch Repair Proficient Recurrent/Persistent Endometrial Cancer. *J Clin Oncol.* 2019 Oct 20;37 (30):2786–2794.
24. *Paik E.S., Heo E.J., Choi C.H., et al.* Prevalence and clinical characterization of BRCA1 and BRCA2 mutations in Korean patients with epithelial ovarian cancer. *Cancer Sci.* 2021 Dec;112(12):5055–5067. doi: 10.1111/cas.15166. Epub 2021. Oct 25. PMID: 34657357; PMCID: PMC8645710.
25. *Hanley G.E., McAlpine J.N., Miller D., et al.* A population-based analysis of germline BRCA1 and BRCA2 testing among ovarian cancer patients in an era of histotype-specific approaches to ovarian cancer prevention. *BMC Cancer.* 2018 Mar 5;18(1):254. doi: 10.1186/s12885-018-4153-8. PMID: 29506471; PMCID: PMC5838948

АВТОРЫ

Анискина Анастасия Сергеевна, аспирант хирургического отделения № 8 (онкогинекология) Национального медицинского исследовательского центра онкологии имени Н.Н. Блохина Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, doc.aniskina2609@mail.ru

Aniskina Anastasiia S., PhD student, 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, Moscow, doc.aniskina2609@mail.ru

Паяниди Юлия Геннадиевна, старший научный сотрудник хирургического отделения № 8 (онкогинекология) Национального медицинского исследовательского центра онкологии имени Н.Н. Блохина Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, Москва, 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, Moscow, paian-u@yandex.ru

Артамонова Елена Владимировна, заведующая химиотерапевтическим отделением № 1 Национального медицинского исследовательского центра онкологии имени Н.Н. Блохина Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, Москва, artamonovae@mail.ru

Artamonova Elena V., M.D., Head of the Chemotherapeutic Department № 1 of Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, artamonovae@mail.ru

Шевчук Алексей Сергеевич, заведующий хирургическим отделением № 8 (онкогинекология) Национального медицинского исследовательского центра онкологии имени Н.Н. Блохина Министерства здравоохранения Российской Федерации, кандидат медицинских наук, Москва, oncogyn@live.ru

Shevchuk Aleksei S., Ph.D., 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, Moscow, oncogyn@live.ru

Козлов Николай Александрович, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения Национального медицинского исследовательского центра онкологии имени Н.Н. Блохина Министерства здравоохранения Российской Федерации, кандидат медицинских наук, Москва, newbox13@mail.ru

Kozlov Nikolay A., Ph.D., pathologist, the Pathology Department of Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, newbox13@mail.ru

Филиппова Маргарита Геннадьевна, старший научный сотрудник научно-консультативного отделения Национального медицинского исследовательского центра онкологии имени Н.Н. Блохина Министерства здравоохранения Российской Федерации, кандидат медицинских наук, Москва, fimargarita@yandex.com

Filippova Margarita G., Ph.D. in Medical Sciences, Department of Scientific Advisory of Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, fimargarita@yandex.com

Строганова Анна Михайловна, заведующая молекулярно-биологической лабораторией Национального медицинского исследовательского центра онкологии имени Н.Н. Блохина Министерства здравоохранения Российской Федерации, кандидат медицинских наук, Москва, stroganova_am@mail.ru

Stroganova Anna M., Ph.D. in Medical Sciences, head of the Molecular Biology Laboratory of Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, stroganova_am@mail.ru

Жордания Кирилл Иосифович, ведущий научный сотрудник хирургического отделения № 8 (онкогинекология) Национального медицинского исследовательского центра онкологии имени Н.Н. Блохина Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор, Москва, kiazoz@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, Moscow, kiazoz@yandex.ru