

А.Б. Виллерт¹, Л.А. Коломиец^{1,2}, Н.В. Юнусова¹, Е.А. Фесик¹

Молекулярно-генетические подтипы рака яичников: перспективы дальнейших исследований

¹Томский НИМЦ,

²Сибирский Государственный Медицинский Университет,
Томск

Карциномы яичников высокой степени злокачественности являются гистопатологическим диагнозом, однако могут представлять собой множественные заболевания на молекулярном уровне. Исследования, направленные на выявление молекулярно-генетических подтипов рака яичника, проводятся с целью поиска ответа на вопрос: могут ли различные молекулярные подгруппы влиять на выбор лечения? Одно из достижений этого направления — признание дуалистичной теории происхождения овариальных карцином с подразделением их на High-grade и Low-grade подтипы. Однако данные секвенирования опухолевого генома позволяют говорить о существовании 6 подтипов карцином, включая два LG и четыре HG подтипа. Пациентки подтипа C1 характеризуются высоким стромальным ответом и имеют самую низкую выживаемость, опухоли C2 и C4 подтипов имеют более высокое число интратуморальных CD3+ клеток, более низкую экспрессию генов стромы и лучшую выживаемость, чем C1. Мезенхимальный подтип C5 широко представлен мезенхимальными клетками, характеризуется сверхэкспрессией N-кадгерина и P-кадгерина, низкой экспрессией маркеров дифференцировки и более низкой выживаемостью, чем C2 и C4. Использование консенсусного алгоритма с целью определения субтипа позволяет идентифицировать лишь меньшинство овариальных карцином (примерно 25%). В связи с этим практическая значимость данной классификации пока требует дополнительных исследований, и в настоящее время позволительно говорить о существовании лишь 2-3-х воспроизводимых подтипов. Существует мнение, что имеет смысл рандомизировать опухоли на группы с измененной экспрессией ангиогенных генов и с гиперэкспрессией генов иммунного ответа, так как в ангиогенной группе имеется сравнительное превосходство в выживаемости (назначение бевацизумаба её улучшает, а в иммунной группе добавление бевацизумаба даже усугубляет исход). Молекулярные подти-

пы с худшими показателями выживаемости (пролиферативный и мезенхимальный) также получают наибольшую выгоду от лечения бевацизумабом. Обзор посвящен некоторым достижениям в понимании молекулярных, клеточных и генетических изменений, касающихся овариальных карцином с достигнутыми к настоящему времени результатами в отношении описания молекулярных подтипов рака яичника. Имеющиеся сведения представляют собой основу для планирования дальнейших исследований.

Ключевые слова: рак яичников, молекулярно-генетическая гетерогенность, молекулярные подтипы, прогноз, воспроизводимость

Актуальность

Проблема прогнозирования течения и эффективности лечения злокачественных опухолей рассматривается одновременно с вопросами индивидуализации лечения онкологических больных. Характер молекулярно-генетических нарушений лежит в основе особенностей клинического течения, химиочувствительности и прогноза эффективности лечения, вследствие чего клиническое течение опухолевого заболевания различно даже в пределах однородной группы пациентов [4].

В основе этого разнообразия лежит биологическая неоднородность или гетерогенность солидных опухолей, в том числе и рака яичников (РЯ). По мере прогрессирования заболевания молекулярно-генетический «портрет» опухоли меняется, появляются новые «мишени», требующие дифференцированного подхода в каждом конкретном случае.

На сегодняшний день известно несколько десятков диагностических и прогностических показателей, используемых в клинической практике. Некоторые из них уже получили обязательный статус, однако на данном этапе отсутствуют абсолютные признаки чувствительности и резистентности опухоли к лекарственным препаратам, без учета которых, вероятность ошибки при выборе терапии для конкретного больного была

бы достаточно высока [1]. Молекулярные маркеры могут иметь как прогностическое значение (предсказывая течение и исход заболевания), так и предиктивное (прогнозируя чувствительность и резистентность опухоли к лекарственным препаратам) [14]. Относительно РЯ остается нерешенным вопрос о том, насколько широк спектр молекулярно-генетических маркеров и какова корреляция между их уровнем и эффективностью лечения, а также, возможно ли создание алгоритма тактики и последовательности противоопухолевой терапии на основании данных параметров.

Молекулярно-генетические классификации рака яичников

В 2007 г. на основании данных молекулярно-генетического и клиничко-морфологического анализа пограничных и инвазивных опухолей яичников была создана молекулярно-биологическая классификация РЯ и установлено два принципиально разных пути канцерогенеза серозного РЯ (Kurman R.S) [12]. В 2013 г. в классификации ВОЗ серозные карциномы были впервые подразделены на low и high-grade (низкой и высокой степени злокачественности). Опухоли I типа (low-grade), чаще всего, возникающие из пограничной опухоли, характеризуются различными видами мутаций (KRAS, BRAF, PTEN и β-катенин) и являются сравнительно генетически стабильными. Опухоли II типа (high-grade) являются биологически агрессивными, возникающими, предположительно, de novo из целомического эпителия, демонстрируют выраженную генетическую нестабильность и мутацию в гене p53.

В 2011 г. был создан молекулярный атлас серозного рака яичников высокой степени злокачественности: молекулярный анализ объединил данные по экспрессии РНК, амплификации и делеции генов и частей хромосом, а также мутациям среди почти 500 образцов серозного G3 рака яичников [6]. Было показано, что мутации TP53 встречаются практически во всех случаях HG серозного РЯ (96%), мутации BRCA1 и BRCA2 — в 22% случаев. Было идентифицировано семь других генов, несущих мутацию, в том числе NF1, BRCA1, BRCA2, RB1 и CDK12, но встречающихся значительно реже — в 2-6% случаев. Авторы пришли к выводу, что спектр мутаций при HG серозных карциномах яичников является полностью отличным от других гистологических подтипов РЯ. Так, светлоклеточные карциномы сопровождаются рядом мутаций TP53, но при этом имеют повторяющиеся мутации ARID1A и PIK3CA, эндометриоидные карциномы имеют высокую частоту мутаций

CTNNB1, ARID1A и PIK3CA и более низкую частоту мутаций TP53, муцинозные карциномы чаще всего обладают мутацией KRAS. Кроме того, 50% HG карцином имеет нарушения гомологичной рекомбинации, что может определять показания для назначения PARP ингибиторов. Полученные результаты позволили авторам обосновать назначение таргетной терапии при РЯ [6].

Выделенные пять патогенетических подтипов карцином яичников: LG серозная карцинома (тип I), HG серозная карцинома (тип II), эндометриоидные карциномы (LG и HG), муцинозная карцинома и светлоклеточная аденокарцинома — составляют 98% случаев РЯ. Эти подтипы, помимо молекулярных нарушений, различаются факторами риска, клиническим течением и ответом на химиотерапию, в связи чем, существует мнение, что попытки разделить все карциномы яичников на две большие группы (опухоли I и II типов) ограничивают процесс понимания биологии рака и не улучшают результатов лечения [2].

Исследование R.W. Tothill, нацеленное на идентификацию новых молекулярных подтипов карцином яичников посредством профилирования экспрессии генов, проводилось с учетом клинических данных и выживаемости привело к идентификации шести субтипов серозных и эндометриоидных карцином яичника, маточных труб и брюшины (C1-C6) [15]. По результатам исследования, подавляющее большинство HG карцином представлено подтипами C1, C2, C4 и C5 серозного и эндометриоидного типов, объединенных в одну группу в силу их молекулярного сходства, подтвержденного ранее.

Подтипы C3 и C6 представлены серозными опухолями с низким потенциалом злокачественности (low malignant potential, LMP) и LG эндометриоидными карциномами. Оба подтипа (C3 и C6) имеют очень четкие профили экспрессии генов. Обе группы характеризуются низкой экспрессией маркеров пролиферации (например, MKI67, TOP2A, CCNB1, CDC2, KIF11), что отражается на низком митотическом индексе. Подтип C3 (LMP) демонстрирует относительную избыточную экспрессию генов митоген-активируемых протеинкиназных путей (DUSP4, DUSP6, SERPIN5A, MAP3K5, SPRY2), которые могут быть связаны с LMP-специфическими мутациями в митоген-активируемых протеинкиназах KRAS и BRAF, и чрезмерную экспрессию аксонемных динеинов (моторных белков). Опухоли C6 (HG эндометриоидные карциномы) характеризуются гиперэкспрессией транскрипционных мишеней комплекса β-catenin/LEF/TCF, которые характерны для эндометриоидных раков, содержащих мутации β-catenin [15].

Подтип C5 представляет собой новый HG серозный подтип, определяемый генами мезенхимального происхождения. Подтип характеризуется избыточной экспрессией транскрипционных факторов, вовлеченных в регуляцию развития, включая гомеобокс-гены (HOXA7, HOXA9, HOXA10, HOXD10, SOX11), а также группу факторов клеточной подвижности (HMGA2, TOX и TCF7L1). Подтип C5 богат элементами передачи сигналов WNT / β -catenin и cadherin. Иммуногистохимическое окрашивание на E-cadherin выявило снижение локализации белка на мембране в большинстве образцов опухоли подтипа C5, по сравнению с его высокой экспрессией в HG карциномах групп C2 и C4 (что согласуется с представлением о повышении активности WNT / β -catenin сигнального пути при раке C5). Кроме того, в опухолях подтипа C5 дополнительно определялась сверхэкспрессия генов, связанных с пролиферацией и экстрацеллюлярным матриксом (COL4A5, COL9A1, CLDN6) и очень низкая экспрессия маркеров иммунных клеток (CD45, PTPRC, маркеры лимфоцитов, CD2, CD3D, CD8A). В соответствии с мезенхимальным или дедифференцированным фенотипом в опухолях C5 была относительно низка экспрессия генов, отвечающих за синтез муцинов (MUC1 и MUC16) и калликреинов (KLK6, KLK7, KLK8).

Для опухолей подтипа C1 отмечена меньшая выраженность клеточного компонента по отношению к стромальному, что коррелировало с выраженностью десмоплазии, содержанием коллагена и миофибробластов, а также уровнем экспрессии стромального гена (ACTA2) по сравнению с C2-6.

Иммунная сигнатура была гиперэкспрессирована в подтипах C1 и C2 при очень низком уровне в карциномах C5, причем, гены иммунного ответа были значительно сверхэкспрессированы в карциномах подтипа C2, включая маркеры активации Т-клеток.

Таким образом, среди идентифицированных подтипов, два представляли собой соответственно серозные и эндометриоидные LG карциномы, остальные четыре представлены HG карциномами серозного и эндометриоидного гистотипов. Новый подтип серозных HG карцином широко представлен мезенхимальными клетками, характеризуется сверхэкспрессией N-кадгерина и P-кадгерина и низкой экспрессией маркеров дифференцировки, включая CA125 и MUC1. Подтип прогностически неблагоприятных карцином характеризуется низкой экспрессией стромальных генов, коррелирующих с выраженностью процессов десмоплазии. Каждый подтип показал различную степень и паттерн инфильтрирующих опухоль иммунных клеток.

Воспроизводимость молекулярно-генетических подтипов

Сведения о существовании четырех различных молекулярных подтипов HG карцином были представлены и в других исследованиях больших когорт пациентов [6, 9, 16, 11], но были поставлены под сомнение, так как не могли пройти независимую проверку [5], а свидетельствовали о существовании лишь 2-3х воспроизводимых подтипов [17].

С целью оценки воспроизводимости опубликованных алгоритмов классифицирования подтипов, их надежности и прогностической ценности, а также консолидации предлагаемых схем в единый консенсусный алгоритм, в 2017 году был проведен метаанализ, в котором было показано, что использование каждого из предложенных классификаторов не позволяет большую часть случаев карцином отнести к какому-либо из четырех H-Grade субтипов, так как каждый из них идентифицировал подтипы, значительно отличающиеся общей выживаемостью, но не характеризующиеся устойчивостью к повторной установке на независимых выборках. Модификация имеющихся алгоритмов с отказом от выявления опухолей неоднозначного подтипа резко улучшает эффективность использования любого из этих классификаторов. В результате предлагается «консенсусный» классификатор для 25% опухолей, которые можно классифицировать с высокой степенью уверенности. По мнению экспертов, неоднозначность классификации опухолей может возникать из-за гетерогенности примеси различных подтипов или из-за более однородного состава неопределенного подтипа [7]. А эти различия имеют значение с терапевтических позиций. По оценкам Lohr et al., 90% опухолей в базе данных TCGA являются поликлональными [13], а клональная природа карцином яичников была подтверждена ранее результатами секвенирования ДНК одиночных клеток. Остается не ясным являются ли множественные клоны в опухоли последовательно классифицируемыми в рамках того же подтипа. Если опухоль состоит из нескольких клонов разных подтипов, то, скорее всего, проведение специфической для одного подтипа терапии будет приводить к рецидиву за счет выживания и продолжения роста других клонов. Таким образом, однозначно классифицируемые опухоли могут быть «загрязнены» небольшими «количествами» клеток другого подтипа, что и может привести к рецидиву после специфичной для подтипа терапии.

Таким образом, по результатам мета-анализа, который объединил данные по 1774 случаям HG овариальных карцином, был предложен

консенсусный классификатор для идентификации меньшинства (примерно 25%) однозначно классифицируемых овариальных карцином с использованием разных платформ экспрессии генов, представленной 100-генной сигнатурой [7]. На основании полученных данных авторы делают вывод, что большинство карцином яичников (до 75%) не могут быть субклассифицированы в подтипы, в отличие от меньшинства опухолей, в отношении которых предполагается, что предлагаемый консенсусный классификатор консолидирует и улучшает эффективность применения ранее предложенных классификаторов. Его использование обеспечивает надежную стратификацию пациентов с HG опухолями яичников четко определенного подтипа, помогает в изучении роли поликлональности в случае принадлежности к числу опухолей, которые не могут быть классифицированы в указанные субтипы.

На основании мета-анализа каждый из алгоритмов идентифицировал четыре различных подтипа HGS с конкретными клиническими и патологическими характеристиками. Делению карцином на подтипы сопутствует корреляция с возрастом пациенток, выживаемостью, «чистотой» опухоли и лимфоцитарной инфильтрацией (табл. 1) [8]. Ассоциации подтипов с возрастом и общей выживаемостью представлены по результатам всех анализируемых наборов данных (более 1700 пациентов) [6, 9, 16, 11], ассоциация с «чистотой» опухоли и степенью инфильтрации иммунных клеток — по данным TCGA. Чистоту опухоли оценивали по данным генотипирования TCGA; инфильтрация лимфоцитами была основана на данных TCGA [6].

Данные табл. 1 представляют результаты клинко-морфологических различий между подтипами карцином. Статистически значимый характер различий в общей выживаемости и параметрах инфильтрации иммунными клетками подчеркивает обособленное положение иммунореактивного подтипа HG-карцином, несмотря на относительную «чистоту» опухолевых образцов.

Ожидается, что общее согласие относительно того, как определять молекулярные

подгруппы, облегчит использование данных экспрессии в планировании клинических исследований. Идентификация опухолей «определенного» подтипа является важным шагом к выделению перспективных терапевтических фенотипов [7].

Молекулярные подтипы, выживаемость и значение молекулярно-генетических подтипов в клинической практике

В исследовании R.W. Tothill как безрецидивная, так и общая выживаемость значительно отличались в зависимости от подтипа: больные из групп C3 и C6 имели самые продолжительные безрецидивную и общую выживаемость (в соответствии с тем, что C3 был преимущественно LMP, а C6 — преимущественно LG) и ранние стадии эндометриоидных карцином [15].

Однофакторный анализ только HG подтипов (C1, C2, C4 и C5) выявил статистически значимые различия в безрецидивной выживаемости ($P = 0,004$, OS, $P = 0,022$): пациентки с подтипом C1 (высокий стромальный ответ) имели самую низкую выживаемость из всех четырех групп HG карцином. Опухоли C2 и C4 с более высоким числом интратуморальных CD3+ клеток и с более низкой экспрессией генов стромы имели лучшую выживаемость, чем опухоли C1. Мезенхимальный подтип C5 показал тенденцию к снижению общей выживаемости по сравнению с подтипами C2 и C4. Различия в выживаемости между C1 и C2, C4, C5 исследователи дополнительно подтвердили с помощью многофакторного анализа.

Характеристики подтипа C1 оставались значительно худшими даже в контексте с известными прогностическими показателями, такими как стадия, степень дифференцировки, объем остаточной опухоли и возраст [15].

Значительные усилия прилагаются для внедрения подтипов в клиническую практику, в том числе, для прогнозирования эффекта назначения ингибитора ангиогенеза бевацизумаба в исследовании ICON7 [8, 10].

Таблица 1. Свойства подтипов, идентифицированных классификатором консенсуса

	Иммунореактивный	Дифференцированный	Пролиферативный	Мезенхимальный
Возраст, лет	61	55	64	59
Риск (5-летняя выживаемость, %)	Низкий (50%)	Высокий (34%)	Высокий (34%)	Очень высокий (20%)
«чистота» образцов TCGA	71%	87%	91%	62%
Инфильтрация лимфоцитами	~24%	~41%	<5%	<5%
Инфильтрация нейтрофилами	~8%	~10%	<5%	<5%

Примечания: статистически значимые различия между подтипами имели возраст ($p < 0,001$), общая выживаемость ($p < 0,005$) и «чистота» опухоли ($p < 0,001$). В иммунореактивном подтипе было выявлено статистически значимое повышение инфильтрации лимфоцитов ($p < 0,05$) и нейтрофилов ($p < 0,10$), по сравнению со всеми другими подтипами [7]

Вошедшие в исследование пациентки были рандомизированы на четыре группы: 122 случая иммунореактивного подтипа (34%), 96 случаев пролиферативного подтипа (27%), 73 случая — дифференцированного (20%) и 68 случаев мезенхимального подтипа (19%). При проведении однофакторного анализа пациенты с опухолями пролиферативного подтипа получили наибольшую пользу от назначения сопутствующей химиотерапии и поддерживающей терапии бевацизумабом до 12 мес. после выполнения первичной циторедукции, что привело к улучшению медианы безрецидивной выживаемости на 10,1 месяца. В группе с мезенхимальным подтипом бевацизумаб давал статистически незначимое

улучшение безрецидивной выживаемости на 8,2 мес. В группе пациенток с иммунореактивным подтипом бевацизумаб также приводил к скромному улучшению безрецидивной выживаемости (3,8 мес., $p = 0,08$), как и в группе с дифференцированным подтипом (3,7 мес.; $p = 0,61$). При проведении многофакторного анализа наблюдалось значительное улучшение безрецидивной выживаемости в группе с пролиферирующим подтипом ($p = 0,0015$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что молекулярные подтипы с худшими показателями выживаемости (пролиферативный и мезенхимальный) получают наибольшую выгоду от лечения, включающего бевацизумаб [10].

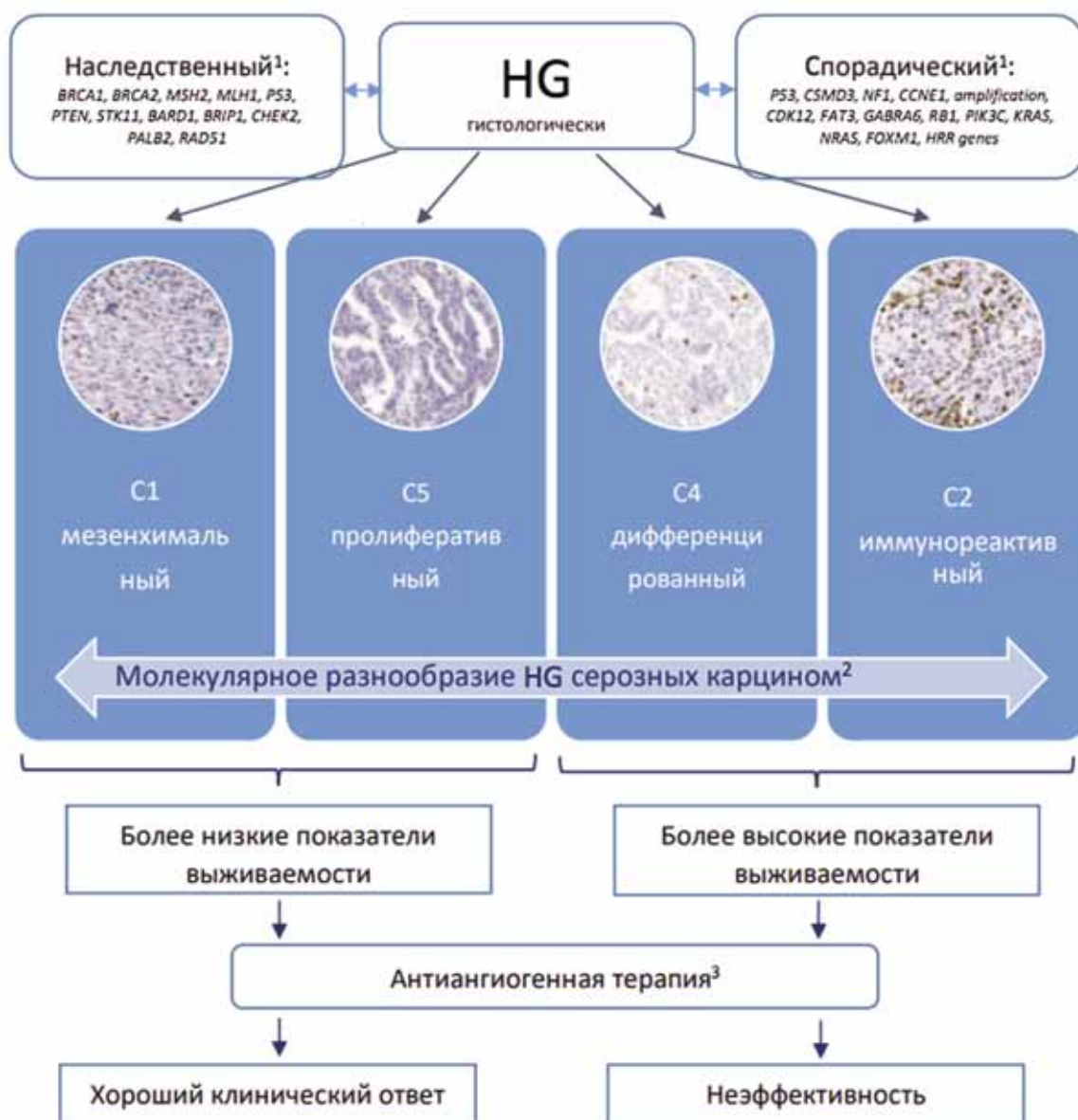


Рис. 1. Молекулярные подтипы HG-grade-карцином яичника

Пояснения: ¹молекулярные повреждения основных генов, ассоциированных с HG серозным раком яичников. HRR гены: (BRCA1, BRCA2, EMSY, PTEN, RAD51C, ATM, ATR, FANCD2); MMR [3]. ²Классификация овариальных карцином на субтипы, согласно уровню экспрессии генов и показателей выживаемости по результату R.W. Tothill et al., 2017 (микротографии демонстрируют уровень экспрессии CD3 HR подтипами C1, C2, C4 и C5 при проведении иммуногистохимического исследования) [15]. ³ Таргетная терапия ингибиторами не-ангиогенеза используется в случае диссеминированного РЯ согласно стандартам лечения, однако может быть более эффективной в субгруппах опухолей с проангиогенным геномным профилем [8]

Анализ, проведенный с использованием сигнатуры с оценкой экспрессии 63 генов, показал возможность рандомизации опухолей на три основные группы: с гиперэкспрессией ангиогенных генов, со сниженной экспрессией ангиогенных генов и с гиперэкспрессией генов иммунного ответа. Оказалось, что именно последняя — «иммунная» подгруппа имела превосходство в общей выживаемости по сравнению с двумя другими подгруппами, что позволило объединить их в одну. Поскольку в иммунной подгруппе экспрессия генов, связанных с ангиогенезом, была снижена, авторы предположили, что эти пациенты выиграли бы меньше от назначения бевацизумаба. Действительно, оказалось, что в ангиогенной группе наблюдалась незначительная тенденция к улучшению безрецидивной выживаемости при добавлении бевацизумаба (17,4 против 12,3 мес.). Особенно интересно то, что в иммунной группе (41% случаев) добавление бевацизумаба приводило даже к ухудшению выживаемости без рецидива и общей выживаемости по сравнению с больными, получавшими только химиотерапию [8].

Более глубокое понимание оптимальной стратификации на основе опухолевых либо стромальных характеристик и механизмов резистентности позволят в дальнейшем извлечь пользу из результатов этих клинических исследований с возможностью персонализированного назначения антиангиогенных препаратов (рис. 1) [3, 8, 15].

Заключение

На сегодняшний день отсутствуют абсолютные признаки чувствительности и резистентности РЯ к лекарственным препаратам. Отсутствие очевидных мишеней в терапии РЯ продиктовано дефицитом четких представлений о патогенезе данного заболевания, однако, на современном этапе, РЯ представляет собой чрезвычайно гетерогенное заболевание. Поиск маркеров прогнозирования течения и эффективности лечения РЯ активно продолжается и сопряжен с попытками систематизации/субклассифицирования овариальных карцином на отдельные подтипы. Решительным шагом в понимании межопухолевой гетерогенности являются подразделение овариальных карцином на High-grade и Low-grade подтипы. Однако, данные секвенирования опухолевого генома позволяют говорить о существовании нескольких вариантов развития событий. Подразделение карцином с выделением двух подтипов LG карцином (серозных и эндометриоидных), и четырех подтипов HG карцином основано не только на гистопатологических и молекулярных

находках, но и на клинической ассоциации с показателями выживаемости. Пациентки подтипа С1 характеризуются высоким стромальным ответом и имеют самую низкую выживаемость, опухоли С2 и С4 подтипов имеют более высокое число интратуморальных CD3+ клеток и более низкую экспрессию генов стромы, однако отличаются лучшей выживаемостью, чем опухоли С1. Мезенхимальный подтип С5 представляет собой принципиально новый подтип HG карцином, широко представлен мезенхимальными клетками, характеризуется сверхэкспрессией N-кадгерина и P-кадгерина, низкой экспрессией маркеров дифференцировки, включая CA125 и MUC1, при этом демонстрируя тенденцию к снижению общей выживаемости по сравнению с подтипами С2 и С4. Практическая значимость данной классификации пока требует дополнительных исследований, так как несмотря на то, что подобные данные представлены в нескольких исследованиях больших когорт пациенток, мета-аналитические данные свидетельствуют о том, что каждый из них по отдельности не может пройти независимую проверку на других выборках, а консолидация предлагаемых схем в единый консенсусный алгоритм позволяет идентифицировать лишь меньшинство овариальных карцином (примерно 25%), которые однозначно классифицируются с использованием платформ экспрессии генов, представленной 100-генной сигнатурой. Таким образом, в настоящее время позволительно говорить о существовании лишь 2-3-х воспроизводимых подтипов. Имеются данные, что молекулярные подтипы, характеризующиеся худшими показателями выживаемости (пролиферативный и мезенхимальный), получают наибольшую выгоду от лечения бевацизумабом. Имеет смысл рандомизировать опухоли на две группы: с измененной экспрессией ангиогенных генов и с гиперэкспрессией генов иммунного ответа, так как в ангиогенной группе имеется сравнительное превосходство в выживаемости, и назначение бевацизумаба несколько её улучшает, а в иммунной группе добавление бевацизумаба усугубляет исход.

Обзор посвящен некоторым достижениям в понимании молекулярных, клеточных и генетических изменений, касающихся овариальных карцином с достигнутыми к настоящему времени результатами в отношении формулировки молекулярных подтипов рака яичника. На современном этапе, эти знания пока не привели к однозначности принципов индивидуализации лечения больных РЯ, однако представляют собой плацдарм для планирования дальнейших исследований этого направления. Обзор не рассматривает вопросы BRCA-обусловленного рака яичников.

ЛИТЕРАТУРА

1. Имянитов И.Н., Хансон К.П. Молекулярная онкология: клинические аспекты. — СПб.: СПбМАПО, 2007. — 211 с.
2. Покатаев И.А., Тюляндин С.А. Общие принципы лекарственной терапии опухолей женской половой сферы // <http://ovariancancer.ru/specialistam/generalprinciplesofchemo.htm>.
3. Banerjee S., Kaye S.B. New strategies in the treatment of ovarian cancer: current clinical perspectives and future potential // *Clin. Cancer Res.* — 2013. — Vol. 19 (5). — P. 961-968. doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-2243.
4. *Biotargets of Cancer in Current Clinical Practice* / Mauro Bologna. Springer Science & Business Media, 2012. — P. 563.
5. Bonome T., Levine D.A., Shih J. et al. A gene signature predicting for survival in suboptimally debulked patients with ovarian cancer // *Cancer Res.* — 2008. — Vol. 68(13). — P. 5478-5486.
6. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma // *Nature.* — 2011. — Vol. 474 (7353). — P. 609-615.
7. Chen G.M., Kannan L., Geistlinger L. et al. Consensus on Molecular Subtypes of Ovarian Cancer // *bioRxiv.* — 2017. — abstr. 162685. — doi: <https://doi.org/10.1101/162685>.
8. Gourley C., McCavigan A, Perren T. et al. Molecular subgroup of high-grade serous ovarian cancer (HGSOC) as a predictor of outcome following bevacizumab // *J. Clin. Oncol.* — 2014. — Vol. 32(15). — suppl.5502. — doi: 10.1200/jco.2014.32.15_suppl.5502.
9. Helland Å., Anglesio M.S., George J. et al. Deregulation of MYCN, LIN28B and LET7 in a molecular subtype of aggressive high-grade serous ovarian cancers // *PLoS One.* — 2011. — Vol. 6(4). — doi.org/10.1371/journal.pone.0018064.
10. Kommoss S., Winterhoff B., Oberg A.L. et al. Bevacizumab May Differentially Improve Ovarian Cancer Outcome in Patients with Proliferative and Mesenchymal Molecular Subtypes // *Clin. Cancer Res.* — 2017. — Vol. 23(14). — P. 3794-3801. — doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2196.
11. Konecny G.E., Wang C., Hamidi H. et al. Prognostic and therapeutic relevance of molecular subtypes in high-grade serous ovarian cancer // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2014. — Vol. 106(10). —doi:10.1093/jnci/dju249.
12. Kurman R.J., Shih Ie M. Molecular pathogenesis and extra-ovarian origin of epithelial ovarian cancer-shifting the paradigm // *Hum. Pathol.* — 2011. — Vol. 42. — P. 918-931.
13. Lohr J.G., Stojanov P., Carter S.L. et al. Widespread genetic heterogeneity in multiple myeloma: implications for targeted therapy // *Cancer Cell.* — 2014. — Vol. 25(1). — P. 91-101.
14. Michiels S., Rotolo F. Evaluation of clinical utility and validation of gene signatures in clinical trials. In Matsui S, Buyse M, Simon R. (eds). *Design and Analysis of Clinical Trials for Predictive Medicine*. Boca Raton, Florida: CRC Press, 2015. — P. 187-203.
15. Tothill R.W., Tinker A.V., George J. et al. Novel molecular subtypes of serous and endometrioid ovarian cancer linked to clinical outcome // *Clin Cancer Res.* — 2008. — Vol. 14. — P. 5198-5208. —doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0196.
16. Verhaak R.G., Tamayo P., Yang J. et al. Cancer Genome Atlas Research Network: Prognostically relevant gene signatures of highgrade serous ovarian carcinoma // *J. Clin. Invest.* — 2013. — Vol. 123. — P. 517-525.
17. Way G.P., Rudd J., Wang C. et al. Comprehensive Cross-Population Analysis of High-Grade Serous Ovarian Cancer Supports No More Than Three Subtypes. G3 (Bethesda). — 2016. — Vol. 6(12). — P. 4097-4103. — doi: 10.1534/g3.116.033514.
18. Winterhoff B., Kommoss S., Oberg A.L. et al. Bevacizumab may differentially improve survival for patients with the proliferative and mesenchymal molecular subtype of ovarian cancer // *Journal of Clinical Oncology.* — 2014. — Vol. 32(15). — suppl. — P. 5509-5509. — doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2196.

Поступила в редакцию 13.07.2018 г.

*A.B. Villert¹, L.A. Kolomiets^{1,2}, N.V. Unusova^{1,2},
E.A. Fesik¹*

Molecular and genetic subtypes of ovarian cancer: prospects for further studies

¹Tomsk national research medical center of Russian Academy of Science (TNRMC),
²Siberian State Medical University, Tomsk

Abstract: High-grade ovarian carcinoma is a histopathological diagnosis, however, at the molecular level, ovarian cancer represents a heterogeneous group of diseases. Studies aimed at identifying molecular genetic subtypes of ovarian cancer are conducted in order to find the answer to the question: can different molecular subgroups influence the choice of treatment? One of the achievements in this trend is the recognition of the dualistic model that categorizes various types of ovarian cancer into two groups designated high-grade (HG) and low-grade (LG) tumors. However, the tumor genome sequencing data suggest the existence of 6 ovarian carcinoma subtypes, including two LG and four HG subtypes. Subtype C1 exhibits a high stromal response and the lowest survival. Subtypes C2 and C4 demonstrate higher number of intratumoral CD3 + cells, lower stromal gene expression and better survival than subtype C1. Subtype C5 (mesenchymal) is characterized by mesenchymal cells, over-expression of N-cadherin and P-cadherin, low expression of differentiation markers, and lower survival rates than C2 and C4. The use of a consensus algorithm to determine the subtype allows identification of only a minority of ovarian carcinomas (approximately 25%) therefore, the practical importance of this classification requires additional research. There is evidence that it makes sense to randomize tumors into groups with altered expression of angiogenic genes and groups with overexpression of the immune response genes, as in the angiogenic group there is a comparative superiority in terms of survival. The administration of bevacizumab in the angiogenic group improves survival, while the administration of bevacizumab in the immune group even worsens the outcome. Molecular subtypes with worse survival rates (proliferative and mesenchymal) also benefit most from bevacizumab treatment. This review focuses on some of the advances in understanding molecular, cellular, and genetic changes in ovarian carcinomas with the results achieved so far regarding the formulation of molecular subtypes of ovarian cancer, however further studies are needed.

Key words: ovarian cancer, molecular-genetic heterogeneity, molecular subtypes, prognosis