

© Т.В. Кекеева¹, Е.Н. Имянитов², И.А. Демидова³, А.Е. Друй⁴,
М.Л. Филипенко⁵, Г.А. Цаур^{6,7}, А.С. Цуканов⁸

Диагностика молекулярных нарушений при раке яичников. Позиция Межрегиональной организации молекулярных генетиков в онкологии и онкогематологии

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», Москва, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

⁴Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁵Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск, Российская Федерация

⁶Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области «Областная детская клиническая больница», г. Екатеринбург, Российская Федерация

⁷Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области «Институт медицинских клеточных технологий», г. Екатеринбург, Россия

⁸Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

© Tatiana V. Kekeeva¹, Evgeny N. Imyanitov², Irina A. Demidova³, Alexander E. Druy⁴,
Maxim L. Filipenko⁵, Grigory A. Tsaur^{6,7}, Alexey S. Tsukanov⁸

Molecular Diagnostics in Ovarian Cancer: Position Statement of the Interregional Organization of Molecular Geneticists in Oncology and Oncohematology

¹N.P. Bochkov Medical Genetics Research Center, Moscow, the Russian Federation

²N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

³Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow, the Russian Federation

⁴Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, the Russian Federation

⁵Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SB RAS, Novosibirsk, the Russian Federation

⁶Regional Children's Clinical Hospital, Yekaterinburg, the Russian Federation

⁷Research Institute of Medical Cell Technologies, Yekaterinburg, the Russian Federation

⁸Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Moscow, the Russian Federation

Злокачественные эпителиальные опухоли яичников — это гетерогенная группа новообразований, которая включает в себя пять гистологических подтипов: серозный рак высокой степени злокачественности, серозный рак низкой степени злокачественности, эндометриоидный, светлоклеточный и муцинозный рак. Перечисленные подтипы имеют существенные различия профилей молекулярных нарушений, происхождения, вклада наследственной предрасположенности, характера инвазии и метастазирования, чувствительности к химиотерапии и прогноза. В этом обзоре суммируются текущие знания о каждом гистотипе, освещаются последние достижения в области изучения этих заболеваний и излагаются приоритеты молекулярно-генетических исследований для улучшения результатов лечения пациентов.

Ключевые слова: рак яичника; молекулярно-генетическая диагностика; таргетная терапия

Malignant epithelial ovarian tumors represent a heterogeneous group of neoplasms encompassing five principal histological subtypes: high-grade serous carcinoma, low-grade serous carcinoma, endometrioid carcinoma, clear cell carcinoma, and mucinous carcinoma. These distinct subtypes exhibit significant differences in their molecular profiles, cellular origins, hereditary predisposition patterns, invasive and metastatic behaviors, chemosensitivity, and clinical outcomes. This comprehensive review consolidates current knowledge about each histotype, discusses recent breakthroughs in disease understanding, and establishes priorities for molecular genetic investigations aimed at enhancing therapeutic strategies and patient prognosis.

Keywords: ovarian cancer; molecular diagnostic; targeted therapy

Для цитирования: Кекеева Т.В., Имянитов Е.Н., Демидова И.А., Друй А.Е., Филипенко М.Л., Цаур Г.А., Цуканов А.С. Диагностика молекулярных нарушений при раке яичников. Позиция Межрегиональной организации молекулярных генетиков в онкологии и онкогематологии. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(4): 00-00.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2259

For Citation: Tatiana V. Kekeeva, Evgeny N. Imyanitov, Irina A. Demidova, Alexander E. Druy, Maxim L. Filipenko, Grigory A. Tsaur, Alexey S. Tsukanov. Molecular diagnostic in ovarian cancer: position statement of the Interregional Organization of Molecular Geneticists in Oncology and Oncohematology. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(4): 00-00.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2259

✉ Контакты: Кекеева Татьяна Владимировна, kekeeva@mail.ru

Введение

Злокачественные эпителиальные опухоли яичников — это гетерогенная группа новообразований, которая включает в себя пять основных гистологических подтипов: серозный рак высокой степени злокачественности (70 %), серозный рак низкой степени злокачественности (5 %), а также эндометриоидный (10 %), светлоклеточный (10 %) и муцинозный рак (3 %) [1, 2]. Перечисленные подтипы имеют существенные различия профилей молекулярных нарушений, происхождения, вклада наследственной предрасположенности, характера инвазии и метастазирования, чувствительности к химиотерапии и прогноза (табл. 1). В некоторых случаях достаточно сложно провести дифференциальный диагноз между подтипами, не используя иммуногистохимические маркеры [3–5]. Результаты пересмотров патологоанатомического диагноза демонстрируют, что процент совпадений между экспертами варьирует от 62 до 89 %. Наибольшая

дискордантность описана для диагностики серозного гистотипа [6–8]. Несмотря на эту проблему, обязательное применение иммуногистохимических маркеров в рутинной диагностике рака яичников (РЯ) в настоящее время не практикуется, что в некоторых случаях приводит к несоответствию молекулярного профиля и патологоанатомического диагноза.

Серозный рак яичников высокой степени злокачественности

Серозный РЯ высокой степени злокачественности (high-grade serous ovarian carcinoma, HGSOC) является самым распространенным подтипом и составляет около 70 % всего РЯ [1]. Считается, что предшественником HGSOC является серозная трубная интраэпителиальная карцинома (serous tubal intraepithelial carcinoma, STIC), которая ассоциирована с HGSOC в 48–61 % случаев, часто обнаруживается в материале профилактических сальпингоофорэктомий, вы-

Таблица. Характеристики морфологических подтипов рака яичников

	Серозный HG	Серозный LG	Эндометриоидный	Светлоклеточный	Муцинозный
Наследственность	<i>BRCA1/2, RAD51C, RAD51D</i>	неизвестно	<i>MLH1, MSH2, PMS2, EPCAM</i>	неизвестно	неизвестно
Предшествующие состояния	STIC	пограничная опухоль	атипичный эндометриоз	атипичный эндометриоз	пограничная опухоль
Распространение	трансцеломически	трансцеломически	обычно в пределах малого таза	обычно в пределах малого таза	обычно в пределах малого таза
Молекулярные нарушения	<i>TP53, BRCA1/2, HRD</i>	<i>BRAF, KRAS, NRAS, USP9X</i>	<i>dMMR, POLE, POLD1, CTNNB1, PIK3CA, ARID1A</i>	<i>ARID1A, PIK3CA, TERT</i>	<i>CDKN2A, KRAS, TP53, ERBB2</i>
Чувствительность к химиотерапии	Высокая	Средняя	Высокая	Низкая	Низкая
Прогноз	Неблагоприятный	Умеренный	Благоприятный	Умеренный	Благоприятный

Table. Features of the histopathological ovarian cancer subtypes

	HGSOC	LGSOC	Endometrioid	Clear cell	Mucinous
Hereditary predisposition	<i>BRCA1/2, RAD51C, RAD51D</i>	unknown	<i>MLH1, MSH2, PMS2, EPCAM</i>	unknown	unknown
Precursor lesions	STIC	serous borderline tumor	atypical endometriosis	atypical endometriosis	borderline tumor
Pattern of spread	transcoelomic spread	transcoelomic spread	Usually confined to pelvis	Usually confined to pelvis	Usually confined to pelvis
Molecular alterations	<i>TP53, BRCA1/2, HRD</i>	<i>BRAF, KRAS, NRAS, USP9X</i>	<i>dMMR, POLE, POLD1, CTNNB1, PIK3CA, ARID1A</i>	<i>ARID1A, PIK3CA, TERT</i>	<i>CDKN2A, KRAS, TP53, ERBB2</i>
Chemosensitivity	High	Intermediate	High	Low	Low
Prognosis	Poor	Intermediate	Favorable	Intermediate	Favorable

полняемых женщинам-носителницам патогенных вариантов генов *BRCA1/2*, и не встречается при других подтипах РЯ [9, 10]. Согласно литературным данным, при HGSOC самыми частыми нарушениями являются онкогенные варианты генов *TP53* (96 %) и *BRCA1/2* (22–35 %) [11, 12]. Соматические мутации *TP53* возникают на ранних стадиях эволюции опухоли и являются необходимым компонентом молекулярного патогенеза HGSOC [13]. 80 % всех мутаций *BRCA1/2* являются герминальными — они являются причиной развития наследственного синдрома рака молочной железы (ПМЖ) и/или яичников; еще 20 % представлены соматическими вариантами. Остальные рекуррентные соматические aberrации затрагивают гены *RBI*, *NFI*, *FAT3*, *CSMD3*, *GABRA6* и *CDK12* — их встречаемость находится в пределах 2–6 % [11].

Всем пациенткам с серьезным РЯ высокой степени злокачественности рекомендуется выполнять исследование на предмет носительства наследственных патогенных вариантов генов *BRCA1* и *BRCA2*. Существенно, что, в отличие от женщин с ПМЖ, представляется неправильным отбирать пациенток на основе таких клинических критериев, как наличие семейного онкологического анамнеза или молодой возраст на момент диагноза — сам по себе гистологический диагноз, обозначенный выше, является достаточным условием для *BRCA1/2*-тестирования. Относительно доступные *BRCA1/2*-тесты, основанные на ПЦР и получившие популярность 10–15 лет назад, позволяют выявлять только несколько из возможных мутаций в генах *BRCA1/2*, характерных для пациенток славянского происхождения. Авторы настоящей статьи полагают, использование ПЦР-тестирования генов *BRCA1/2* нецелесообразным вследствие низкой чувствительности. Современный подход к тестированию *BRCA1/2* основывается на использовании секвенирования нового поколения (NGS, next generation sequencing). Следует учитывать, что большинство NGS-сервисов не гарантирует достоверную детекцию крупных делеций и дупликаций в упомянутых генах, для поиска которых рекомендован метод мультиплексной амплификации лигированных зондов MLPA (multiplex ligation dependent probe amplification).

Наиболее частым комплексным соматическим нарушением при HGSOC является геномная нестабильность, характеризующаяся значительным количеством протяженных делеций и дупликаций, возникающая вследствие дефицита системы гомологичной рекомбинации ДНК (HRD, homologous recombination deficiency). Для данного понятия в настоящее время существует ряд синонимов: геномная нестабильность, показатель геномной стабильности, геномная поте-

ря гетерозиготности, BRCA-подобный фенотип. Следует отметить, что отсутствие единообразия в терминологии геномных нарушений, характерных для HRD, может вызывать среди онкологов сложности интерпретации генетических заключений. Авторы считают наиболее подходящим для описания таких изменений термин «геномная потеря гетерозиготности».

HRD-положительные опухоли встречаются с частотой от 57 до 69 % среди всех HGSOC [12, 14, 15]. Основными причинами, приводящими к HRD, является потеря функциональной активности белков гомологичной рекомбинации ДНК (homologous recombination repair, HRR), таких как *BRCA1*, *BRCA2*, *RAD51C*, *RAD51D*, *PALB2*, в результате герминальных и соматических мутаций. Так, примерно в 50 % случаев причиной возникновения дефицита гомологичной рекомбинации становятся мутации в генах *BRCA1/2* [12, 14, 15]. Другой механизм инактивации генов HRR — эпигенетические изменения, такие как гиперметилирование промоторных областей генов *BRCA1* или *RAD51C* (24 и 10 % HRD-положительных опухолей соответственно) [16, 17]. Вторым инактивационным событием в генах HRR чаще всего является утрата интактного аллеля за счет делеции [14]. Из-за нарушений в гомологичной рекомбинации в клетке активируется альтернативный механизм репарации (негомологичное соединение концов, non-homologous end joining, NHEJ), склонный к ошибкам в значительно большей степени, чем HRR [18]. NHEJ задействует фермент поли(АДФ-рибоза) полимеразу (PARP) и позволяет клетке сохранять жизнеспособность в условиях накопления двунитевых разрывов ДНК на фоне HRD. Это приводит к накоплению геномных aberrаций, протяженных инсерций, делеций, нарушению копийности или хромосомным перестройкам, что в совокупности выражается в геномной потере гетерозиготности с характерным для HGSOC профилем. Фармакологическое ингибирование PARP делает невозможным репарацию двунитевых разрывов ДНК в клетках с дефицитом гомологичной рекомбинации и приводит к их гибели при использовании алкилирующих химиотерапевтических препаратов [19]. Результаты многочисленных клинических испытаний показывают, что опухоли с дефицитом гомологичной рекомбинации, в особенности опухоли с мутациями *BRCA1/2*, чувствительны к ингибиторам PARP [12, 20–22].

Разработка достоверных методов определения статуса HRD — важная задача для оценки чувствительности опухоли к ингибиторам PARP. Существующие методики оценки HRD можно разделить на четыре категории, в зависимости

от анализируемых характеристик: функциональные тесты, мутационные профили, экспрессионные профили и анализ копииности.

Функциональные тесты измеряют активность белков гомологичной рекомбинации. Наиболее известный вариант такого теста, основанный на иммунофлуоресцентном анализе белка RAD51 в клетках опухолей, был предложен в 2009 г. для РМЖ [23]. RAD51 является ключевым белком HR-пути, он опосредует поиск гомологии в одноцепочечной ДНК и инициирует процесс инвазии в гомологичную хромосому. Кастрови-его-Бермехо и соавт. продемонстрировали, что оценка очагов RAD51 в опухолях, не подвергавшихся лечению, предсказывает эффективность PARP-ингибиторов у пациентов с РМЖ. Исследование возможно на ксенотрансплантатах и в парафиновых блоках [24].

Анализ мутационного профиля может быть использован для выявления феномена HRD. Эта методика, как правило, требует большого количества данных полноэкзомного, полногеномного секвенирования для точного и достоверного подсчета количества мутационных событий, хотя некоторые биоинформационные инструменты позволяют рассчитать сигнатуру, используя мультигенные таргетные панели [25, 26]. Повреждения генома клетки вследствие различных эндогенных и экзогенных причин и его последующая репарация происходят в опухолевой клетке в течение всей жизни. Например, для спонтанного мутагенеза в результате старения клетки характерно постепенное дезаминирование метилированных остатков цитозина, что приводит к заменам типа C>T. Свой паттерн мутаций вносит ультрафиолетовое излучение или дефекты корректирующей активности репликативных ДНК-полимераз. Эти процессы приводят к нескольким характерным паттернам изменений, которые можно классифицировать по комбинации и частоте повторяющихся нуклеотидных триплетов (измененный нуклеотид и 2 соседних нуклеотида) и детектировать по всему геному опухолевой клетки. В настоящее время для опухолей описано 49 мутационных профилей или сигнатур, многие из которых ассоциированы с определенным типом мутационного процесса [27]. Профиль 3 связан с потерей функциональной активности BRCA1 или BRCA2 и ассоциирован с положительным статусом HRD.

Также для оценки HRD возможно применение анализа экспрессии генов, который позволяет выявлять специфический профиль, характерный для клеток с дефицитом BRCA1/2. Исследование экспрессии генов может выполняться как посредством транскриптомного секвенирования, так и с использованием экспрессионных чипов

или технологии молекулярных штрих-кодов NanoString [28, 29].

Перечисленные выше подходы пока не используются в повседневной клинической практике. Единственным способом анализа HRD, нашедшим медицинское применение, является оценка профиля геномной потери гетерозиготности. В основе этого подхода лежит изменение копииности областей генома. Изменения числа копий генов, затрагивающие протяженные участки хромосом, являются частыми геномными нарушениями при дефиците гомологичной рекомбинации. Количественная оценка таких изменений используется в качестве показателя HRD, при подсчете учитывается также их расположение (теломера, центромера), протяженность и количество точек разрывов. Следует подчеркнуть, что именно анализ паттерна хромосомной нестабильности, посредством тестов Myriad MyChoice® CDx и FoundationOne® CDx, лёг в основу регистрационных испытаний ингибиторов PARP. Использование этих сервисов сталкивается с ограничениями в связи с необходимостью трансграничной пересылки биологического материала и высокой стоимостью упомянутых сервисов. Существует целый ряд коммерческих наборов и академических тестов, позволяющих оценивать статус HRD, — некоторые из них уже прошли лабораторную и клиническую валидацию [30]. Следует прокомментировать, что HRD-тесты на основе геномной копииности дают достоверные результаты только в том случае, если содержание опухолевых клеток в образце превышает 40 % [14, 15].

Правильный выбор опухолевого материала является критичным для тестов HRD. Так, архивный материал не является репрезентативным у пролеченных пациентов вследствие того, что не отражает текущего статуса гомологичной рекомбинации, изменившегося в результате терапии [14].

В настоящее время международные и российские клинические руководства рекомендуют HRD-тестирование (без уточнения метода) для оценки степени эффективности PARP-ингибиторов при выборе терапии для лечения впервые выявленного рака яичников.

Серозный рак яичников низкой степени злокачественности

Серозный РЯ низкой степени злокачественности (low-grade serous ovarian carcinoma, LGSOC) составляет 5 % случаев РЯ и значительно отличается по своей клинической картине, гистогенезу, ответу на терапию и отдаленным результатам от серозного рака высокой степени злокачественности (табл. 1). Для LGSOC характерен молодой

возраст пациенток (20–50 лет) [7]. Он митотически менее активен и характеризуется низкой экспрессией Ki-67, обычно определяемой с помощью ИГХ, и отсутствием мутаций в гене *TP53* («дикий тип» *TP53*), что помогает отличить LGSOC от HGSOC. Предшественником LGSOC, предположительно, является серозная пограничная опухоль микропапиллярного типа — на это указывает схожая морфология, смежное сосуществование как пограничных, так и LGSOC структур, а также мутационный профиль [31, 32]. Несмотря на молодой возраст пациенток, генов-кандидатов, ассоциированных с наследственной предрасположенностью к LGSOC, в настоящий момент не обнаружено.

Наиболее распространенными соматическими изменениями являются мутации в генах *KRAS* (27–33 %), *NRAS* (9–11 %) и *BRAF* (11–13 %). В совокупности, нарушения генов сигнального каскада MAPK обнаруживаются у 58–60 % пациенток с LGSOC [7, 33]. Мутации в генах MAPK-пути являются независимыми предиктивными маркерами чувствительности к препаратам платины и благоприятными прогностическими маркерами общей выживаемости [7, 34]. Также для LGSOC характерны биаллельные инактивирующие мутации в гене *USP9X* (12–27 %) и активирующие мутации в гене *EIF1AX* (6–13 %) [33, 35].

LGSOC имеют невысокую чувствительность к традиционной химиотерапии препаратами платины. Однако недавние исследования показали эффективность ингибиторов MEK при лечении рецидивов серозной карциномы низкой степени злокачественности. Хотя NCCN рекомендует ингибиторы MEK для всех пациентов с рецидивирующей серозной карциномой низкой степени злокачественности, наибольшую пользу от назначения имеют пациенты с мутациями в генах *KRAS* и *NRAS* [36, 37]. Для пациентов с мутацией *BRAF* p.V600E одобрена комбинация дабрафениба и траметиниба, как вариант терапии рецидивов заболевания [38].

Таким образом, определение мутаций в генах *KRAS*, *NRAS* и *BRAF* полезно для оценки прогноза и подбора таргетной терапии. Также, учитывая частоту неправильной диагностики серозных гистотипов РЯ, целесообразным является тестирование мутаций *BRCA1/2*.

Эндометриоидный рак яичников

На эндометриоидный РЯ (Endometrioid ovarian carcinoma, ЕОС) приходится примерно 10 % всех эпителиальных опухолей данного органа. Значительная часть случаев ЕОС представлены высокодифференцированными карциномами с благоприятным прогнозом, диагностированными

на ранней стадии. ЕОС обычно ассоциированы с эндометриозом, а по гистологической картине и по молекулярному профилю эндометриоидные карциномы яичников похожи на эндометриоидную карциному эндометрия [5, 39]. Повышенный риск развития ЕОС наблюдаются у людей с синдромом Линча, особенно у носительниц патогенных вариантов гена *MSH2* [40].

Для ЕОС характерны мутации в генах *CTNNB1* (43 %), *PIK3CA* (43 %), *ARID1A* (36 %), *PTEN* (29 %), *KRAS* (26 %), *TP53* (26 %) и *SOX8* (19 %). Мутации в генах *TP53* и *CTNNB1* являются взаимоисключающими друг для друга, предполагая различный патогенез, при этом опухоли с вариантами *CTNNB1* имеют достоверно лучший прогноз, по сравнению с опухолями с мутациями в *TP53*. От 3 до 12 % ЕОС связаны с мутациями в генах *BRCA1/2* [5, 39, 41], однако до 80 % случаев при последующем патологоанатомическом пересмотре могут быть переклассифицированы в HGSOC [42].

В 15 % случаев ЕОС демонстрируют гипермутированный фенотип, характеризующийся большим количеством однонуклеотидных замен и коротких инсерций и делеций по всему геному опухолевой клетки. Этот фенотип обусловлен либо дефектами репарации неспаренных оснований ДНК (Mismatch repair deficiency, dMMR статус), либо мутацией в генах ДНК полимераз *POLE* и *POLD1*, что приводит к высокой мутационной нагрузке от 10 до 100 мутаций на мегабазу ДНК для dMMR и более 100 мутаций на мегабазу для мутаций *POLE/POLD1* [43]. Соматические мутации в генах MMR чаще всего встречаются в гене *MSH6* (7 %), реже — в гене *MSH2* (2 %) и *MLH1* (2 %) [5]. Герминальные же мутации, ассоциированные с синдромом Линча, чаще встречаются в гене *MSH2* [40]. Следует отметить, что по мнению авторов, для РЯ приоритетным методом оценки дефектов репарации неспаренных оснований является ИГХ, возможно использование массового параллельного секвенирования на больших панелях, при этом известный метод ПЦР с использованием 5 маркеров является неэффективным. Мутации в гене *POLE* наблюдаются в 5–6 % случаев, при этом до 80 % из них расположено в 286 и V411 кодонах упомянутого гена [39, 44].

Для опухолей с гипермутабельным фенотипом эффективно назначение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, что делает целесообразным тестирование статуса MMR и мутаций *POLE* у пациенток с эндометриоидным РЯ. Также, учитывая сложности дифференциальной диагностики между низкодифференцированными серозными и эндометриоидными карциномами яичников, представляется рациональным тестирование генов *BRCA1/2*.

Светлоклеточный рак яичников

Светлоклеточный РЯ (clear cell ovarian carcinoma, CCOC) составляет приблизительно 10 % всех карцином этого органа, с частотой от 5 до 25 % в зависимости от географических, этнических и/или расовых факторов. Самая высокая частота CCOC наблюдается среди азиатских женщин [45, 46]. Средний возраст на момент постановки диагноза составляет от 50 до 56 лет. Фактором риска развития данной патологии является эндометриоз, сопутствующий CCOC в более чем 50 % случаев. Пациенты с CCOC часто находятся на ранней стадии заболевания и имеют хороший прогноз; напротив, у пациентов с запущенным заболеванием прогноз хуже, по сравнению с пациентами с серозной карциномой высокой степени злокачественности [47].

Наиболее частые соматические изменения при светлоклеточной карциноме происходят в генах комплекса ремоделирования хроматина SWI/SNF: *ARID1A* (50 %), *ARID1B* (6–18 %), *SMARCA4* (5–18 %) и в генах сигнального пути PI3K-AKT-MTOR: *PIK3CA* (50 %), *PIK3R1* (7–10 %), *AKT2* (8–26 %), *PTEN* (2–13 %) [8, 48–50]. Также описаны мутации в гене *TP53* (9–15 %) и промоторе гена *TERT* (20 %) [8]. Согласно исследованиям, в 82 % CCOC мутации генов сигнального пути PI3K/AKT встречаются совместно с мутациями в генах субъединиц SWI/SNF [48]. Опухоли с мутациями в генах *ARID1* ассоциированы с мутациями *PIK3CA*, и благоприятным прогнозом, в то время как опухоли с мутациями *TP53* имеют худший прогноз [8].

Резистентность CCOC к традиционной химиотерапии является основной причиной плохого прогноза пациентов с запущенными стадиями заболевания. Клинические испытания ингибиторов контрольных точек иммунного ответа свидетельствует об их эффективности у некоторых пациентов с CCOC [51–53]. Обнаделяющие результаты показаны у пациентов с потерей *ARID1A* в исследовании 2 фазы с применением ингибитора ATR [54]. На настоящий момент в связи с отсутствием эффективной терапии клинически значимых прогностических и предиктивных генетических маркеров, специфичных для CCOC, нет.

Муцинозный рак яичников

На долю муцинозного рака (mucinous ovarian cancer, МОС) приходится менее 3 % всего РЯ. Муцинозные опухоли представлены большими кистозными массами, которые могут заполнять брюшную полость и таз; эта картина часто предполагает муцинозную гистологию. Учи-

тывая редкость этого типа опухоли, пациенты с диагнозом МОС должны пройти тщательное обследование, чтобы исключить муцинозные опухоли желудочно-кишечного происхождения. Так, в рамках клинических исследований при пересмотре патологоанатомических препаратов в центральных лабораториях от 55 до 63 % МОС были переклассифицированы в муцинозные опухоли ЖКТ [55, 56]. Гены-кандидаты, ассоциированные с наследственной предрасположенностью к МОС, в настоящий момент не известны.

Существует 2 гистологических подтипа МОС: экспансивный, для которого характерен благоприятный прогноз, и инфильтративный, с высоким риском рецидивов и неблагоприятным прогнозом. Самое частое генетическое событие в МОС — инактивация *CDKN2A* в результате потери гетерозиготности или патогенных вариантов (76 %), за которым следуют мутации в гене *KRAS* (54 %), *TP53* (27–40 %), амплификация гена *ERBB2* (26 %) и мутации *BRAF* (5–12 %) [57, 58]. Уровень мутационной нагрузки выше в инфильтративном подтипе, по сравнению с экспансивным, при этом статистических различий в частоте мутаций *KRAS* и *TP53* не обнаружено [58].

МОС демонстрирует низкую чувствительность к химиотерапии препаратами платины. Клинические испытания препаратов для муцинозной карциномы яичников невозможны из-за сложности набора пациентов вследствие низкой частоты встречаемости, поэтому доказательная база эффективности таргетных препаратов и химиотерапевтических схем невысока. Например, единичные примеры клинической эффективности описаны для трастузумаба у пациентов с амплификацией гена *ERBB2* и адаграсиба у пациентов с мутацией *KRAS* p.G12C [59, 60].

Заключение

Таким образом, рак яичников — гетерогенная группа опухолей с существенными различиями по профилю молекулярных нарушений. Целью тестирования опухолей яичников является идентификация маркеров, которые могут информировать о возможном использовании терапии с продемонстрированной пользой и вероятном прогнозе заболевания. Молекулярные изменения, с которых следует начать тестирование, включают статус *BRCA1/2* и HRD. Молекулярный анализ опухоли также может включать MMR-тест (особенно для эндометриоидного рака яичников), определение мутаций в генах *KRAS*, *BRAF*. Тестирование желательно проводить на материале опухолевой ткани, полученном недавно. В случае подозрения на наличие наследственного опухолевого синдрома, целесообразно про-

ведение герминального тестирования, в первую очередь генов *BRCA1/2*, *PALB2*, *RAD51C/D* и генов синдрома Линча.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Authors' contribution

All authors made substantial contributions to study conception and design, data acquisition, analysis and interpretation, drafting or critically revising the manuscript, and final approval of the published version.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kurman R., Carcangiu M., Harrington C., et al. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 4th Edition. WHO/IARC Classification of Tumours. 2014; 6. Lyon: IARC Publications.
- Prat J. New insights into ovarian cancer pathology. *Ann Oncol.* 2012; 23(10): x111-117.-DOI: 10.1093/annonc/mds300.
- Jung H., Lee S., Hong J., Chun Y. Interobserver diagnostic reproducibility in advanced-stage endometrial carcinoma. *J Pathol Transl Med.* 2021; 55(1): 43-52.-DOI: 10.4132/jptm.2020.10.04.
- Kobel M., Luo L., Grevers X., et al. Ovarian carcinoma histotype: strengths and limitations of integrating morphology with immunohistochemical predictions. *Int J Gynecol Pathol.* 2019; 38(4): 353-362.-DOI: 10.1097/PGP.0000000000000530.
- Hollis R., Thomson J., Stanley B., et al. Molecular stratification of endometrioid ovarian carcinoma predicts clinical outcome. *Nat Commun.* 2020; 11: 4995.-DOI: 10.1038/s41467-020-18819-5.
- Alwafai Z., Heinz M., Fazeli S., et al. Accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of endometrial cancer: a multicenter retrospective analysis of the JAGO-NOGGO. *BMC Cancer.* 2024; 24: 380.-DOI: 10.1186/s12885-024-12127-7.
- Manning-Geist B., Gordhandas S., Liu Y., et al. MAPK pathway genetic alterations are associated with prolonged overall survival in low-grade serous ovarian carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2022; 28(20): 4456-4465.-DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-4183.
- Bolton K., Chen D., Fuente R., et al. Molecular Subclasses of Clear Cell Ovarian Carcinoma and Their Impact on Disease Behavior and Outcomes. *Clin Cancer Res.* 2022; 28(22): 4947-4956.-DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3817.
- Kindelberger D., Lee Y., Miron A., et al. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship. *Am J Surg Pathol.* 2007; 31(2): 161-169.-DOI: 10.1097/01.pas.0000213335.40358.47.
- Данилова Н., Андреева Ю., Королев А., et al. Роль диспластических изменений эпителия маточной трубы в гистогенезе рака яичников. Архив патологии. 2014; 4: 9-14.- URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/arkhiv-patologii/2014/4/1000419552014041009>. [Danilova N., Andreeva Y., Korolev A., et al. Role of dysplastic changes in the uterine tubal epithelium in the histogenesis of ovarian cancer. *Russian Journal of Archive of Pathology.* 2014; 76(4): 9-14.-URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/arkhiv-patologii/2014/4/1000419552014041009> (In Rus)].
- Bell D., Berchuck A., Birrer M., et al. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. Cancer Genome Atlas Research Network. *Nature.* 2011; 474(7353): 609-615.-DOI: 10.1038/nature10166.
- Ray-Coquard I., Pautier P., Pignata S., et al. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2019; 381: 2416-2428.-DOI: 10.1056/NEJMoa1911361.
- Silwal-Pandit L., Langerod A., Borresen-Dale A. TP53 mutations in breast and ovarian cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2017; 7(1): a026252.-DOI: 10.1101/cshperspect.a026252.
- Rempel E., Kluck K., Beck S., et al. Pan-cancer analysis of genomic scar patterns caused by homologous repair deficiency (HRD). *NPJ Precis Oncol.* 2022; 6: 36.-DOI: 10.1038/s41698-022-00276-6.
- Kekeeva T., Andreeva Y., Tanas A., et al. HRD testing of ovarian cancer in routine practice: what are we dealing with? *Int J Mol Sci.* 2023; 24(13): 10497.-DOI: 10.3390/ijms241310497.
- Gonzalez D., Stenzinger A. Homologous recombination repair deficiency (HRD): From biology to clinical exploitation. *Genes Chromosomes Cancer.* 2021; 60: 299-302.-DOI: 10.1002/gcc.22939.
- Takaya H., Nakai H., Takamatsu S., et al. Homologous recombination deficiency status-based classification of high-grade serous ovarian carcinoma. *Sci Rep.* 2020; 10: 2757.-DOI: 10.1038/s41598-020-59671-3.
- Chang H., Pannunzio N., Adachi N., Lieber M. Non-homologous DNA end joining and alternative pathways to double-strand break repair. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2017; 18(8): 495-506.-DOI: 10.1038/nrm.2017.48.
- Du W., Amarachintha S., Wilson A., et al. Hyper-active non-homologous end joining selects for synthetic lethality resistant and pathological Fanconi anemia hematopoietic stem and progenitor cells. *Sci Rep.* 2016; 6: 22167.-DOI: 10.1038/srep22167.
- Coleman R., Oza A., Lorusso D., et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017; 390: 1949-1961.-DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32440-6.
- Coleman R., Fleming G., Brady M., et al. Veliparib with first-line chemotherapy and as maintenance therapy in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2019; 381: 2403-2415.-DOI: 10.1056/NEJMoa1909707.
- Gonzalez-Martin A., Pothuri B., Vergote I., et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2019; 381: 2391-2402.-DOI: 10.1056/NEJMoa1910962.
- Willers H., Taghian A., Luo C., et al. Utility of DNA repair protein foci for the detection of putative BRCA1 pathway defects in breast cancer biopsies. *Mol Cancer Res.* 2009; 7: 1304-1309.-DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-09-0149.
- Castroviejo-Bermejo M., Cruz C., Llop-Guevara A., et al. A RAD51 assay feasible in routine tumor samples calls PARP inhibitor response beyond BRCA mutation. *EMBO Mol Med.* 2018; 10(12): e9172.-DOI: 10.15252/emmm.201809172.

25. Batalini F., Gulhan D., Mao V., et al. Mutational signature 3 detected from clinical panel sequencing is associated with responses to olaparib in breast and ovarian cancers. *Clin Cancer Res.* 2022; 28(21): 4714-4723.-DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-0749.
26. Davies H., Glodzik D., Morganella S., et al. HRDetect is a predictor of BRCA1 and BRCA2 deficiency based on mutational signatures. *Nat Med.* 2017; 23(4): 517-525.-DOI: 10.1038/nm.4292.
27. Alexandrov L., Kim J., Haradhvala N., et al. The repertoire of mutational signatures in human cancer. *Nature.* 2020; 578(7793): 94-101.-DOI: 10.1038/s41586-020-1943-3.
28. Leibowitz B., Dougherty B., Bell J., et al. Validation of genomic and transcriptomic models of homologous recombination deficiency in a real-world pan-cancer cohort. *BMC Cancer.* 2022; 22(1): 587.-DOI: 10.1186/s12885-022-09669-z.
29. Peng G., Lin C., Mo W., et al. Genome-wide transcriptome profiling of homologous recombination DNA repair. *Nat Commun.* 2014; 5: 3361.-DOI: 10.1038/ncomms4361.
30. Guffanti F., Mengoli I., Damia G. Current HRD assays in ovarian cancer: differences, pitfalls, limitations, and novel approaches. *Front Oncol.* 2024; 14: 1405361.-DOI: 10.3389/fonc.2024.1405361.
31. Russell H., McCluggage G. A multistep model for ovarian tumorigenesis: the value of mutation analysis in the KRAS and BRAF genes. *J Pathol.* 2004; 203(2): 617-619.-DOI: 10.1002/path.1563.
32. Jang J., Yanaihara N., Pujade-Lauraine E., et al. Update on rare epithelial ovarian cancers: based on the Rare Ovarian Tumors Young Investigator Conference. *J Gynecol Oncol.* 2017; 28(4): e54.-DOI: 10.3802/jgo.2017.28.e54.
33. Cheasley D., Nigam A., Zethoven M., et al. Genomic analysis of low-grade serous ovarian carcinoma to identify key drivers and therapeutic vulnerabilities. *J Pathol.* 2021; 253(1): 41-54.-DOI: 10.1002/path.5545.
34. Grisham R., Slomovitz B., Andrews N., et al. Low-grade serous ovarian cancer: expert consensus report on the state of the science. *Int J Gynecol Cancer.* 2023; 33(9): 1331-1344.-DOI: 10.1136/ijgc-2023-004610.
35. Etemadmoghadam D., Azar W., Lei Y., et al. EIF1AX and NRAS Mutations Co-occur and Cooperate in Low-Grade Serous Ovarian Carcinomas. *Cancer Res.* 2017; 77: 4268-4278.
36. Monk B., Grisham R., Banerjee S., et al. MILO/ENGOT-ov11: Binimetinib Versus Physician's Choice Chemotherapy in Recurrent or Persistent Low-Grade Serous Carcinomas of the Ovary, Fallopian Tube, or Primary Peritoneum. *J Clin Oncol.* 2020; 38(32): 3753-3762.-DOI: 10.1200/JCO.20.01164.
37. Gershenson D., Miller A., Brady W., et al. Trametinib versus standard of care in patients with recurrent low-grade serous ovarian cancer (GOG 281/LOGS): an international, randomised, open-label, multicentre, phase 2/3 trial. *Lancet.* 2022; 399(10324): 541-553.-DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02175-9.
38. Salama A., Li S., Macrae E., et al. Dabrafenib and trametinib in patients with tumors with BRAF V600E mutations: Results of the NCI-MATCH trial subprotocol H. *J Clin Oncol.* 2020; 38: 3895-3904.-DOI: 10.1200/JCO.20.00762.
39. Pierson W., Peters P., Chang M., et al. An integrated molecular profile of endometrioid ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2020; 157(1): 55-61.-DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.02.011.
40. Ryan N., Evans D., Green K., Crosbie E. Pathological features and clinical behavior of Lynch syndrome-associated ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2017; 144(3): 491-495.-DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.01.005.
41. Hanley G., McAlpine J., 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; 18: 254.-DOI: 10.1186/s12885-018-4153-8.
42. Alsop K., Fereday S., Meldrum C., et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in brca mutation-positive women with ovarian cancer: A report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2012; 30(21): 2654-2663.-DOI: 10.1200/JCO.2011.39.8545.
43. Ma X., Dong L., Liu X., et al. POLE/POLD1 mutation and tumor immunotherapy. *J Exp Clin Cancer Res.* 2022; 41(1): 216.-DOI: 10.1186/s13046-022-02422-1.
44. Hoang L., McConechy M., Kobel M., et al. Polymerase epsilon exonuclease domain mutations in ovarian endometrioid carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2015; 25(7): 1187-1193.-DOI: 10.1097/IGC.0000000000000492.
45. Gadducci A., Multinu F., Cosio S., et al. Clear cell carcinoma of the ovary: Epidemiology, pathological and biological features, treatment options and clinical outcomes. *Gynecol Oncol.* 2021; 162(3): 741-750.-DOI: 10.1016/j.ygyno.2021.06.033.
46. Iida Y., Okamoto A., Hollis R., et al. Clear cell carcinoma of the ovary: a clinical and molecular perspective. *Int J Gynecol Cancer.* 2021; 31: 605-616.-DOI: 10.1136/ijgc-2020-001656.
47. Okamoto A., Glasspool R., Mabuchi S., et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for clear cell carcinoma of the ovary. *Int J Gynecol Cancer.* 2014; 24: S20-25.-DOI: 10.1097/IGC.0000000000000289.
48. Itamochi H., Oishi T., Oumi N., et al. Whole-genome sequencing revealed novel prognostic biomarkers and promising targets for therapy of ovarian clear cell carcinoma. *Br J Cancer.* 2017; 117: 717-724.-DOI: 10.1038/bjc.2017.228.
49. Shibuya Y., Tokunaga H., Saito S., et al. Identification of somatic genetic alterations in ovarian clear cell carcinoma with next generation sequencing. *Genes Chromosomes Cancer.* 2018; 57: 51-60.-DOI: 10.1002/gcc.22507.
50. Caumanns J., Wisman G., Berns K., et al. ARID1A mutant ovarian clear cell carcinoma: a clear target for synthetic lethal strategies. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2018; 1870: 176-184.-DOI: 10.1016/j.bbcan.2018.07.005.
51. Matulonis U., Shapira-Frommer R., Santin A., et al. Antitumor activity and safety of pembrolizumab in patients with advanced recurrent ovarian cancer: results from the phase II KEYNOTE-100 study. *Ann Oncol.* 2019; 30(7): 1080-1087.-DOI: 10.1093/annonc/mdz135.
52. Ngoi N., Heong V., Ow S., et al. A multicenter phase II randomized trial of durvalumab (MEDI-4736) versus physician's choice chemotherapy in recurrent ovarian clear cell adenocarcinoma (MOCCA). *Int J Gynecol Cancer.* 2020; 30(8): 1239-1242.-DOI: 10.1136/ijgc-2020-001604.
53. Kristeleit R., Clamp A., Gourley C., et al. Efficacy of pembrolizumab monotherapy (PM) for advanced clear cell gynaecological cancer (CCGC): Phase II PEACOC trial. *Ann Oncol.* 2022; 33: S783.-DOI: 10.1016/j.annonc.2022.07.649.
54. Banerjee S., Leary A., Stewart J., et al. ATR inhibitor alone (ceralasertib) or in combination with olaparib in gynaecological cancers with ARID1A loss or no loss: Results from the ENGOT/GYN1/NCRI ATARI trial. *ESMO Open.* 2023; 8(1): 1100814.-DOI: 10.1016/j.esmoop.2023.100814.
55. Gore M., Hackshaw A., Brady W., et al. An international, phase III randomized trial in patients with mucinous epithelial ovarian cancer (mEOC/GOG 0241) with long-term follow-up: and experience of conducting a clinical trial in a rare gynecological tumor. *Gynecol Oncol.* 2019; 153: 541-548.-DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.03.256.

56. Zaino R., Brady M., Lele S., et al. Advanced stage mucinous adenocarcinoma of the ovary is both rare and highly lethal: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*. 2011; 117: 554-562.-DOI: 10.1002/cncr.25460.
57. Ryland G., Hunter S., Doyle M., et al. Mutational landscape of mucinous ovarian carcinoma and its neoplastic precursors. *Genome Med*. 2015; 7(1): 87.-DOI: 10.1186/s13073-015-0210-y.
58. Hada T., Miyamoto M., Ohtsuka Y., et al. Genetic analysis for mucinous ovarian carcinoma with infiltrative and expansile invasion and mucinous borderline tumor: a retrospective analysis. *Diagn Pathol*. 2023; 18(1): 49.-DOI: 10.1186/s13000-023-01340-w.
59. Bekaii-Saab T., Yaeger R., Spira A., et al. Adagrasib in Advanced Solid Tumors Harboring a KRASG12C Mutation. *J Clin Oncol*. 2023; 41: 4097-4106.-DOI: 10.1200/JCO.23.00434.
60. Nugawela D., Gorringer K. Targeted therapy for mucinous ovarian carcinoma: evidence from clinical trials. *Int J Gynecol Cancer*. 2022; 33(1): 102-108.-DOI: 10.1136/ijgc-2022-003658.

Поступила в редакцию / Received / 24.01.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 06.02.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 20.03.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Татьяна Владимировна Кекеева / Tatyana V. Kekeeva / ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6759-2598>, eLibrary SPIN: 9995-8470, Researcher ID (WOS): D-1647-2012, Author ID (Scopus): 6504697033.

Евгений Наумович Имянитов / Evgeny N. Imyanitov / ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4529-7891>, eLibrary SPIN: 1909-7323, Researcher ID (WOS): ABG-8619-2021, Author ID (Scopus): 7003644486.

Ирина Анатольевна Демидова / Irina A. Demidova / ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4971-9852>, eLibrary SPIN: 6946-2190, Researcher ID (WOS): ABF-9785-2021, Author ID (Scopus): 59491011000.

Александр Евгеньевич Друй / Alexander E. Druy / ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1308-8622>, eLibrary SPIN: 9072-9427, Researcher ID (WOS): AAK-2783-2020, Author ID (Scopus): 57196440638.

Максим Леонидович Филипенко / Maxim L. Filipenko / ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8950-5368>, eLibrary SPIN: 4025-0533, Researcher ID (WOS): AAU-9552-2020, Author ID (Scopus): 8714462300.

Григорий Анатольевич Цаур / Grigory A. Tsaur / ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9881-6221>, eLibrary SPIN: 2690-4892, Researcher ID (WOS): AAD-1991-2019, Author ID (Scopus): 35077826200.

Алексей Сергеевич Цуканов / Tsukanov Alexey Sergeevich / ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8571-7462>, eLibrary SPIN: 4005-0998, Researcher ID (WOS): I-9729-2014, Author ID (Scopus): 56108852700.

