

Рак эндометрия или рак яичников?



К.И. Жордания¹,
Ю.Г. Паяниди¹,
М.В. Савостикова¹,
Н.Н. Гокадзе²,
Е.В. Калиничева¹,
В.Н. Дмитриев³

¹ ФБГУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва
³ ОГБУЗ «Белгородский онкологический диспансер»

Цель. Иммуноцитохимическое исследование аспиратов из полости матки у больных с клиническим диагнозом рака яичников различных морфологических форм позволяет использовать этот метод для усовершенствования диагностики злокачественных опухолей яичников, а также выявлять факторы, свидетельствующие о возможной роли некоторых гиперпластических процессов эндометрия в возникновении рака яичников.

Материал и методы. В лаборатории клинической цитологии ФБГУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2013 по 2016 г. выполнено 100 цитологических и 296 иммуноцитохимических (ИЦХ) исследований аспиратов из полости матки у больных с патологией придатков матки (яичников). Группу исследования составили 43 больных с раком яичника с различными гистологическими формами опухоли, 5 пациенток с раком яичников после нерадикального или химиотерапевтического лечения, 14 – с метастазами в яичниках различных локализаций (рак желудка, рак молочной железы, рак толстой кишки, почечно-клеточный рак, меланома), 15 – с доброкачественными опухолями яичников. В контрольную группу вошли 26 практически здоровых женщин-добровольцев. Для цитологического исследования полученного материала и проведения ИЦХ реакций готовили жидкостные цитоспиновые монослойные препараты системы «Cytospin». ИЦХ исследования проводились с использованием моноклональных антител к антигенам p53, CA125, WT1, Ki-67.

Результаты. У пациенток с клиническим диагнозом «рак яичников» при ИЦХ исследовании материала из полости матки в 86% определяется экспрессия белка p53, WT1, p16 в клетках рака яичника. При совместном использовании традиционного цитологического и ИЦХ методов диагностики клетки карциномы яичника в полости матки выявлялись в 88% наблюдений.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о достаточно высокой эффективности иммуноцитологического метода диагностики рака яичников, основанного на экспрессии молекулярно-генетических маркеров клеток, полученных из аспирационного материала полости матки. Кроме того, основываясь на полученных данных, можно предположить, что гораздо большее, чем признавалось ранее, количество случаев рака яичников на самом деле являются опухолями метастатического происхождения с локализацией первичных очагов в матке.

Ключевые слова:

рак яичников, интраэпителиальная карцинома эндометрия, атипическая гиперплазия эндометрия, метаплазия, воспаление, регургитация маточной трубы, p53, WT1, Ki-67, CA125

Endometrial or ovarian cancer?

K.I. Zhordania¹, Yu.G. Payanidi¹,
M.V. Savostikova¹, N.N. Gokadze²,
E.V. Kaliniheva¹, V.N. Dmitriev³

¹ N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow
² Moscow State University of Medicine and Dentistry
³ Belgorod Oncologic Dispensary

Objective of the study to examine the material obtained from the uterine cavity of patients diagnosed with ovarian cancer of different morphological types, which enables to identify the factors indicating the potential role of some hyperplastic processes of the endometrium in the development of ovarian cancer and the possibility of their use in the diagnosis of malignant ovarian tumors.

Material and methods. 100 cytological and 296 immunocytochemical studies of uterine lavages samples obtained from uterine cavity of 43 patients with ovarian cancer of different histological type of tumor were performed. All those patients underwent treatment in the Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation in the period from 2013 to 2016. The control group included 26 practically healthy volunteers. Liquid-based cytospin monolayer preparations of the «Cytospin» system were made for the cytology tests of the collected material and for performing of immunocytochemical reactions. Immunocytochemical analyses were conducted using monoclonal antibodies against antigens: p53, CA125, WT1, Ki-67.

Results. Immunocytochemical analysis of the sample material obtained from uterine cavity of patients with a clinical diagnosis of ovarian cancer detected the co-expression of protein p53, WT1, CA125, Ki-67 in cells in 86% of observations. When using a traditional cytological diagnostic method combined with immunocytochemical technique the cells of ovarian carcinoma were identified in the uterine cavity in 88% of observations.

Conclusion. Our findings testify that immunocytological analysis, based on the expression of molecular genetic markers of the cells, obtained from lavage of the uterine cavity provides a high enough efficiency in ovarian cancer diagnosis. It will allow to acknowledge the fact, that a considerably greater part of so called «ovarian cancer» than previously recognized, are in fact metastatic tumors with the localization of primary tumor in the uterus.

Keywords:

ovarian cancer, endometrial epithelial carcinoma, atypical endometrial hyperplasia, metaplasia, inflammation, tubal regurgitation, p53, WT1, Ki-67, CA125

К сожалению, ни для кого не секрет, что результаты терапии больных раком яичников (РЯ) как за рубежом, так и в России до сих пор остаются удручающими [1–3]. Несмотря на все усилия, направленные на улучшение результатов лечения этой категории больных, 5-летняя выживаемость за последние 40 лет улучшилась лишь на 13%. Как известно, столь неутешительные результаты связаны с отсутствием ранней диагностики, чрезвычайной гетерогенностью и многочисленностью форм опухолей яичников, частым рецидивированием, поступлением больных в специализированные клиники с уже запущенными стадиями заболевания. Кроме того, весьма поверхностные познания этиопатогенеза этого заболевания также служат причиной малой эффективности применяемого лечения. Укоренившиеся знания о канцерогенезе яичников до сих пор не могут дать ответ на отдельные малообъяснимые факты развития этих новообразований. Например, за всю историю изучения этого вопроса предшествующие раку изменения мезотелия, покрывающего яичник, никогда ранее не обнаруживались. Мезотелий органов малого таза эмбриологически не имеет ничего общего с малигнизированным эпителием при РЯ. И наконец, встречаемые в кистах включения и на поверхности яичника секреторные клетки маточной трубы, клетки атипического эндометриоза и интраэпителиальной карциномы эндометрия никак не могут происходить из герминального мезотелия яичника, даже несмотря на пластичность и полипотентность последнего. Кроме того, трудно объяснить, как морфологически подтвержденный РЯ может проявиться в брюшной полости у пациенток, которым по тем или иным причинам, не связанным с онкологической патологией, яичники были удалены ранее.

Но все же следует признать, что некий прогресс уже наметился. В последнее время были получены определенные результаты в исследовании патогенеза РЯ, которые частично отобразились в обновленной классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от 2014 г., хотя они тоже не охватывают всего многообразия морфологических форм этой патологии.

В связи с вышеприведенными причинами было запланировано наше исследование, **целью** которого стало изучение материала, полученного из полости матки, у больных с клиническим диагнозом «рак яичников» различных морфологических форм.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2013 по 2016 г. выполнено 100 цитологических и 296 иммуноцитохимических (ИЦХ) исследований аспиратов из полости матки у 43 больных РЯ с различной гистологической формой опухоли (из них 3 пациентки после односторонней аднексэктомии), у 5 пациенток после проведенной химиотерапии (ХТ), у 15 с доброкачественными опухолями яичников, у 14 – с метастатическим поражением яичников других локализаций. В контрольную

группу, подвергнутую аспирации из полости матки, вошли 19 практически здоровых женщин. Проведено 379 ИЦХ исследований: 84 – с моноклональными антителами (МКАТ) к p16, 100 – с МКАТ к Ki-67, 100 – с МКАТ к белку p53, 95 – с МКАТ к WT1.

Аспираты из полости матки получали с использованием физиологического раствора. Для цитологического исследования полученного материала и проведения ИЦХ реакций готовили жидкостные цитоспиновые монослойные препараты системы «Cytospin»: готовили серию [10–12] монослойных цитопрепаратов на цитоцентрифуге «Cytospin» – 3 в режиме 1000 г/мин в течение 5 мин, 2 мазка окрашивали по Лейшману, на 4 – проводили ИЦХ исследования с МКАТ к p53, WT1, CA125 и Ki67. Остальные препараты [4–6] фиксировали в химически чистом ацетоне при температуре +4–8 °С и архивировали при температуре –20 °С, предварительно завернув в фольгу. ИЦХ исследования проводились на иммуногистостейнере «Ventana» (BenchMark ULTRA). Для ИЦХ анализа применяли МКАТ фирмы «ДАКО»: к CA125 (клон M11, разведение 1:20), WT1 (клон 6F-H2, готовые антитела), Ki-67 (клон MIB1, разведение 1:75–1:150), p53 (клон DO-7, разведение 1:25–1:50). Цитопрепараты докрашивали гематоксилином Майера и заключали в бальзам.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что у большинства пациенток (около 70–80%) гистологическая форма опухоли представлена серозной аденокарциномой, типичной для РЯ. Предполагается, и, вероятно, так и есть, что серозный РЯ развивается из эпителия, производного мюллерова протока. В настоящее время на основании морфологических, иммуногистохимических и молекулярных данных выделены 2 варианта канцерогенеза РЯ: типы I и II. Опухоли типа I (около 25%) представлены высокодифференцированными серозными (low-grade, LGSC), эндометриоидными, светлоклеточными, муцинозными карциномами и опухолями Бреннера. Эта группа опухолей обычно менее агрессивна, чаще диагностируется на ранних стадиях развития. У них часто встречаются мутации *KRAS*, *BRAF*, *ERBB2*, *PTEN*, *CTNNB1*, *PIK3CA*, *ARID1A* и *PPP2R1A*, но редко мутации *TP53*. Считается, что опухоли I типа развиваются пошагово, поэтапно – от серозных цистоаденом к пограничным опухолям, и только в дальнейшем в 5–10% случаев они приобретают злокачественный характер [4]. Опухоли II типа, наоборот, включают высокозлокачественные агрессивные низкодифференцированные серозные формы (high-grade, HGSC), злокачественные смешанные мезодермальные опухоли (карциносаркомы) и недифференцированные карциномы с высокой частотой мутации *TP53* (80%), *BRCA1/2*, характерным диким типом *KRAS* и выраженной генетической нестабильностью [4, 11]. Считается, что эти опухоли развиваются *de novo* в фимбриальных отделах маточных труб [25]. Опухоли этого типа очень агрессивны, рано диссеминируют, поэтому основной контингент пациенток – это больные с запущенными стадиями процесса и ранними рецидивами заболевания. Эти

2 типа опухолей значительно отличаются друг от друга по своей биологии, молекулярно-генетическим особенностям, клиническому течению, прогнозу и ответу на проводимое лечение, что очень важно как с биологической, так и с клинической точки зрения. Гетерогенность опухоли типична для РЯ, она клинически ярко проявляется как при серозных формах, так и при эндометриодных и светлоклеточных типах, при которых тесная связь с эндометриозом в большинстве случаев уже не подвергается сомнению [5, 8, 24]. Не менее интересны описанные в литературе сочетанные случаи серозного рака брюшины и интраэпителиальной карциномы эндометрия при абсолютно не пораженных опухолью яичниках [8, 12].

Касаясь развития рака яичников и брюшины, необходимо особо выделить один из ключевых моментов патогенеза этого заболевания – регургитацию маточных труб, наблюдаемую почти у 90% женщин во время менструации, с которой связан перенос содержимого матки и труб (клеточный состав, инфекционные, воспалительные и генотоксические агенты) на серозную поверхность и придатки матки и брюшину. Исходя даже из вышеприведенных немногочисленных фактов и логики, можно допустить, что понятие «рак яичников», вероятно, не одно заболевание, что оно включает несколько форм этой патологии, очень сходных по клиническим проявлениям, но отличающихся не только особенностями морфологического строения, но и значительной разницей в молекулярно-генетической картине новообразований, в генетических и эпидемиологических факторах риска, эффективности проводимой ХТ и прогнозе заболевания. Создается впечатление, что диагноз «рак яичников» собирательный и он не совсем правомочен, вследствие чего можно считать, что в группу злокачественных эпителиальных опухолей яичников в настоящее время включены также рак маточной трубы и брюшины. Не исключено, что в ближайшее время группе первичных локализаций при так называемом РЯ пополнит матка (эндометрий), тем более что основания для такого предположения уже есть.

В настоящей статье мы коснемся еще одного интересного направления – роли интраэпителиальной карциномы эндометрия и атипичной гиперплазии в каскаде развития некоторых форм РЯ.

Несмотря на длительную историю изучения гиперплазий эндометрия, в настоящее время среди патологов не сложилось единого мнения о критериях оценки выраженности пролиферативных изменений эндометрия, что, в свою очередь, приводит к отсутствию четкой клинико-морфологической классификации гиперпластических процессов эндометрия. Это же касается и таких понятий, как интраэпителиальная карцинома и атипичная гиперплазия эндометрия. В свете изучаемого в настоящей статье вопроса, с нашей точки зрения, наиболее реалистична классификация G.L. Mutter и соавт. [9]. Основываясь на этой позиции, мы сочли возможным объединить атипичную гиперплазию и интраэпителиальную карциному эндометрия в одну группу предикторов, тем более что последняя трансформируется в карциному эндометрия в 63% наблюдений.

Как известно, чаще всего гиперплазии эпителия, покрывающего яичник, возникают на фоне воспалительных и аутоиммунных процессов, в подавляющем большинстве вызванных овуляцией. Анатомической особенностью строения женских половых органов является прямой путь для инфицирования брюшной полости, что подтверждается резким скачком частоты воспалительных заболеваний в последние десятилетия. Невзирая на локальный и системный иммунитет, восходящая инфекция, минуя влагалище, цервикальный канал, полость матки и ее трубы, сравнительно легко достигает поверхности яичников и брюшины.

Стержневым этапом формирования злокачественной опухоли является метапластический процесс, приводящий к развитию различных типов опухолей (серозных, эндометриодных, светлоклеточных, Бреннера), морфологически сходных с эпителием маточных труб и матки. Учитывая, что покрывающий яичник мезотелий эмбриологически значительно отличается от мюллерова эпителия, из которого в процессе эмбриогенеза развиваются верхняя треть влагалища, матка и маточные трубы, возникает резонное предположение, что так называемый РЯ возникает вторично, то есть является своего рода метастазом патологически развившегося, мутированного мюллерова эпителия. Исследуя этот вопрос, S.C. Lauchlan еще в 1972 г. выдвинул оригинальную идею о том, что, кроме основной локализации (шейка матки, матка, фаллопиевы трубы), эпителий, подобный мюллерову (secondary Müllerian system), эктопически обнаруживаются также в эпителии и в структуре яичника, в инклюзионных и параовариальных кистах, эндоцервикозах, которые впоследствии могут стать вероятным первоисточником опухоли яичников [10, 22]. Наличие вторичной мюллеровой системы объясняет, почему эпителиальные опухоли яичника морфологически идентичны опухолям, свойственным первичной мюллеровой системе, и почему опухоли, которые традиционно классифицируются как овариальные, значительно чаще имеют экстраовариальное происхождение. Эта гипотеза является весомым аргументом против известной теории, согласно которой рак происходит *только* из эпителия, покрывающего яичник, хотя полностью отвергнуть эту теорию было бы неправильно, учитывая механизмы эпителиально-мезенхимального перехода и наличие прогениторных клеток в тканях взрослого организма. Интересно, что подобное предположение, правда, основанное только на патологоанатомических исследованиях, перекликается с высказываниями выдающегося патолога Ю. Конгейма. Согласно этой теории, опубликованной еще в середине XIX в., опухоли образуются из эмбриональных зачатков, оставшихся «неистраченными в периоде возникновения и роста зародыша».

Приняв во внимание, что возможным источником так называемого РЯ могут служить производные именно мюллерова эпителия, взоры исследователей были обращены на другие альтернативные первичные локализации. В этом плане особое внимание привлекает патология эндометрия, в частности интраэпителиальная карцинома эндометрия.

В своих публикациях М. Fukunaga подчеркивал, что у 54% больных светлоклеточным и у 42% больных эндометриоидным РЯ в эндометрии обнаруживался атипичский эндометриоз, который мог быть первоисточником этой формы рака [12]. По аналогии с этими результатами, L. Massuger и соавт. в 2010 г. высказали подобную альтернативную гипотезу возникновения и развития РЯ, согласно которой, по мнению авторов, первоисточником РЯ служит интраэпителиальная карцинома эндометрия, встречающаяся у 50–90% больных и которая вполне может быть предшественником серозного папиллярного рака эндометрия и серозного РЯ [13].

В свою очередь в своем исследовании M.J. Mingels и соавт. [14] проводили иммуногистохимические исследования образцов ткани эндометрия и яичников 186 больных РЯ. Определяли антитела к p53, WT1, Ki-67, исследовали рецепторы эстрогенов (РЭ) и прогестерона (РП). В результате проведенного исследования у 31% пациенток в эндометрии была выявлена опухолевая и предопухолевая патология. Экспрессия белка p53 в тканях РЯ, метастазах на брюшине малого таза и в интраэпителиальной карциноме эндометрия была подтверждена в исследованиях J. Kupryjanczyk еще в 1996 г. [15].

В своей работе T. Roelofsen также оценивал возможную роль интраэпителиальной карциномы эндометрия в возникновении серозного РЯ. В результате анализа было установлено, что мутация гена *TP53* в 90% случаев наблюдалась в клетках серозной папиллярной аденокарциномы яичников и в 80% в клетках интраэпителиальной карциномы матки, причем такая же картина была отмечена и в метастазах опухолей, что свидетельствует о клональности этих новообразований. Кроме того, сравнивая плоидность опухолевых клеток как одного из факторов прогноза, было отмечено значительно большее количество анеуплоидных клеток в опухолях яичников, чем в интраэпителиальной карциноме эндометрия, что, хотя и косвенно, также свидетельствует о возможном метастатическом происхождении новообразований яичников [16].

Основываясь на доступных нам данных мировой литературы, можно отметить определенную разницу в экспрессии маркеров в зависимости от гистологического строения РЯ. Экспрессия p53, маркера WT1, мезотелина, ER, CA-125 выявляется более чем в 75% случаев низкодифференцированного серозного рака. PR, p53 и K-cadherin значительно различаются в уровне экспрессии между низко- и высокодифференцированными вариантами РЯ. Частота экспрессии WT1 и p53 в эндометриоидных и светлоклеточных типах рака не превышает 10%, в то время как частота мутации *PI3K* и *ARID1A* была высокой [17]. Также для светлоклеточных опухолей характерно низкое содержание ЭР (10%) и ПР (3%). Пожалуй, единственным маркером, с высокой частотой встречавшимся среди всех форм РЯ, является ErCam.

Интраэпителиальная карцинома эндометрия обычно неинвазивна, часто располагается мультифокально, свободные группы клеток могут быть обнаружены как в маточной трубе, так и на ее серозном покрове и на поверхности яичника [18]. Сравнительно легкое распро-

странение опухолевых клеток объясняют данные о нарушении функционирования молекул адгезии E-cadherin и A-catenin, что приводит к ослаблению межклеточных связей и способствует диссеминации процесса. Этот механизм распространения во время регургитации маточной трубы способствует пассивному переносу патологических клеток из матки в брюшную полость и хорошо известен на примере эндометриоза.

Неоспоримым свидетельством участия тела матки в канцерогенезе служит значительное снижение частоты РЯ у женщин, ранее перенесших экстирпацию матки, перевязку и удаление маточных труб, а также применявших контрацептивные препараты. Так, например, по данным M.W. Kamran, основанным на 13 241 наблюдении, только перевязка маточных труб у женщин до 35 лет снижала заболеваемость эндометриоидным РЯ на 50% [19]. В свою очередь в работе С. Walsh из 102 молодых больных раком эндометрия (24–45 лет), которые подверглись операции экстирпации матки с придатками, при тщательном исследовании у 26 (25%) обнаружены фокусы рака на яичниках, причем в 92% случаев именно эндометриоидная форма [18]. Более того, в результатах исследований, опубликованных еще в 1998 г. E.R. Evans-Metcalf, было показано, что экстирпация матки без придатков, выполненная молодым больным раком эндометрия, в дальнейшем приводила к возникновению РЯ (придатков матки) в 5–25% случаев. Перенос патологических клеток из полости матки в брюшную полость подтверждается и другими работами [21].

Используя воспалительный процесс, метаплазию и целый ряд генотоксических реакций (ферменты, простагландины, гормоны и т.д.), эктопические клетки интраэпителиальной карциномы эндометрия становятся наиболее вероятным источником опухолей малого таза. Имплантируясь на поверхности яичника, трубы и в брюшине, мутированные клетки в дальнейшем дают опухолевый рост, в большинстве случаев спустя длительный период времени, иногда через годы.

С теоретической точки зрения по аналогии с теорией возникновения РЯ из фимбриальных отделов маточной трубы можно предположить наличие еще одного пути развития злокачественных эпителиальных опухолей яичников при участии в процессе интраэпителиальной карциномы эндометрия. Полученные исследователями результаты и доказательства хоть и являются довольно вескими, не абсолютны. Судя по всему, в вышеприведенных работах анализу подвергали только часть образцов тканей эндометрия из патологоанатомического архива (блоков), что не позволило скрупулезно исследовать весь послеоперационный материал, так как это достаточно трудоемко. При более педантичном гистологическом исследовании всего материала и использовании других, более точных методик и маркеров, вероятно, результаты должны быть еще убедительнее.

Задавшись этим вопросом, в ФБГУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России провели исследование материала, полученного из полости матки, у больных с клиническим диагнозом «рак яичников» различных морфологических форм. В отличие от работ, в которых традиционно исследовали

гистологические препараты и применяли иммуногистохимическую реакцию, мы посчитали, что будет целесообразно использовать иную методику – *иммуноцитологическое* исследование. Это позволило получить свободные группы опухолевых клеток, содержащихся в полости матки. А это более логично, учитывая такую особенность опухолевых клеток, как потеря адгезивных связей, выливающуюся в характерную способность рака в распространении процесса [23].

В 37 (86%) из 43 наблюдений имела место положительная ИЦХ экспрессия p53 и WT1, в то время как при рутинном послеоперационном гистологическом исследовании эндометрия лишь у 6 (14%) из 43 пациенток были выявлены очаги серозной аденокарциномы. Обнаруженная экспрессия p53 и WT1 в группах клеток среди неизмененного эндометрия может служить как диагностическим тестом, так и предиктором самого раннего этапа малигнизации клеток. Экспрессия только WT1 – маркера серозных карцином яичников и мезотелиомы – в клетках из полости матки отмечена в 67% наблюдений.

В одном из полученных при ИЦХ исследований показано относительно редкое сочетание серозных и муцинозных опухолевых клеток, что было подтверждено при гистологическом исследовании удаленных опухолей яичников. Исходя из новой гистологической классификации ВОЗ от 2014 г., где серомуцинозный РЯ выделен в отдельную единицу, данное наблюдение может свидетельствовать о возможностях ИЦХ метода при диагностике опухолей различного, в том числе смешанного, гистогенеза.

По нашим данным, роль CA125 и Ki-67 не является диагностически значимой при выявлении клеток карциномы яичников в материале из полости матки, поскольку их показатели колебались в широких пределах.

В 10 наблюдениях метастатического поражения яичников (карциномы кишки, почки, рака молочной железы, рака желудка и т.д.) при цитологическом и ИЦХ исследованиях аспиратов из полости матки клеток аналогичных новообразований не выявлено, так же как и при цитологическом исследовании 12 аспиратов из полости матки при доброкачественных опухолях яичников. В контрольную группу вошли 26 практически здоровых женщин. Экспрессия WT1

была отрицательной во всех 26 наблюдениях. Экспрессия p53 была отрицательной в 25 случаях, в 1 наблюдении была отмечена слабая очаговая экспрессия белка p53 в клетках эпителия эндометрия. После рекомендованного диагностического выскабливания матки морфологически был установлен диагноз атипичической гиперплазии эндометрия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая вышесказанное, можно сделать вывод, что традиционная теория возникновения РЯ за последнее время претерпела существенные и важные изменения, и это подтверждается новыми исследованиями. Уже практически доказано, что интраэпителиальная карцинома фимбрий маточной трубы является первоисточником низкодифференцированного серозного рака, а эндометриоз тесно связан с возникновением эндометриоидного и светлоклеточного РЯ. Участие интраэпителиальной карциномы эндометрия как первичного звена в каскаде канцерогенеза, вероятно, будет очередным шагом в постижении биологии опухолевого роста при РЯ, точнее раке органов малого таза.

Проведенное исследование пилотное, поэтому остается еще много вопросов и проблем, требующих своего решения. Во-первых, мы не располагали достаточным количеством аспирационного материала из полости матки больных РЯ ранних стадий, что, возможно, дополнило бы информацию о происхождении и возможностях ранней диагностики этого заболевания. Второй нерешенной стороной работы можно считать отсутствие полноценной методики, позволяющей четко дифференцировать первичную опухоль от ее метастазов. Тем не менее представленные результаты интересны не только с научной точки зрения. Они существенны и для практикующих клиницистов. Исследование аспиратов из полости матки с применением усовершенствованных иммуноцитологических методик наряду с уже существующими способами обследования позволит создавать группы риска по возникновению опухолей матки, придатков и брюшины, что может стать новым подходом к лечению, а возможно, и профилактике этих патологических состояний.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Жордания Кирилл Иосифович – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник гинекологического отделения ФБГУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

E-mail: kiazoo2@yandex.ru

Паяниди Юлия Геннадиевна – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник гинекологического отделения ФБГУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

E-mail: paian-u@yandex.ru

Савостикова Марина Владимировна – кандидат медицинских наук, руководитель лаборатории цитологии ФБГУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

E-mail: Savostikovamv@yandex.ru

Гокадзе Надежда Нестеровна – клинический ординатор кафедры онкологии ФДПО ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

E-mail: nestorovng@yandex.ru

Дмитриев Вадим Николаевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии, медицинского института НИУ «Белгородский государственный университет», врач-онколог гинекологического отделения ОГБУЗ «Белгородский онкологический диспансер»

E-mail: vadd@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы // Онкогинекология. 2012. № 2. С. 18–23.
2. Игнатьева В.И., Дергач Е.В., Омеляновский В.В., Авксентьева М.В. Экономическое бремя злокачественных новообразований яичников в Российской Федерации // Онкогинекология. 2013. № 1. С. 29–35.
3. Жордания К.И., Хохлова С.В. Ранний рак яичников: наш взгляд на проблему // Опухоли женской репродуктивной системы. 2011. № 3. С. 56–64.
4. Lee Y., Miron A., Drapkin R. et al. A candidate precursor to serous carcinoma that originates in the distal fallopian tube // J. Pathol. 2007. Vol. 211. P. 26–35.
5. Levanon K., Ng V., Piao H.Y. et al. Primary ex-vivo cultures of human fallopian tube epithelium as a model for serous ovarian carcinogenesis // Oncogene. 2010. Vol. 29. P. 1103–1113.
6. Сонова М.М., Адамян Л.В., Жордания К.И., Паяниди Ю.Г. Эндометриоз и рак яичников. Есть ли взаимосвязь? Общие патогенетические черты рака яичников и эндометриоза // Онкогинекология. 2013. № 4. С. 30–41.
7. Kobayashi H., Sumimoto K., Moniwa N., Imai M. et al. Risk of developing ovarian cancer among women with ovarian endometrioma: a cohort study in Shizuoka, Japan // Int. J. Gynecol. Cancer. 2007. Vol. 17. P. 37–43.
8. Bafghi A., Zafrani Y., Pautier P., Lhomme C. et al. Endometrial disorders in patients with peritoneal serous papillary carcinoma // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2007 Sep. Vol. 134, N 1. P. 101–104. Epub 2006 Jul 24.
9. Lin Jia, Zeng Yuan, Yiyang Wang et al. Primary sources of pelvic serous cancer in patients with endometrial intraepithelial carcinoma // Mod. Pathol. 2015. Vol. 28. P. 118–127.
10. Mutter G.L., Zaino R.J., Baak J.P.A. et al. Benign endometrial hyperplasia sequence and endometrial intraepithelial neoplasia // Int. J. Gynecol. Pathol. 2007. Vol. 26, N 2. P. 103–114.
11. Lauchlan S.C. The secondary Mullerian system // Obstet. Gynecol. Surv. 1972. Vol. 27. P. 133–146.
12. Акуленко Л.В. Клиническая лекция: о наследственном раке органов женской репродуктивной системы // Онкогинекология. 2012. № 1. С. 24–33.
13. Fukunaga M., Nomura K., Ishikawa E., Ushigome S. Ovarian atypical endometriosis: its close association with malignant epithelial tumours // Histopathology. 1997. Vol. 30. P. 249–255.
14. Massuger L., Roelofsen T., Ham M.V. et al. The origin of serous ovarian cancer may be found in the uterus: a novel hypothesis // Med. Hypotheses. 2010. Vol. 74. P. 859–861.
15. Mingels M.J., Masadah R., Geels Y.P., Otte-Höller I. et al. High prevalence of atypical hyperplasia in the endometrium of patients with epithelial ovarian cancer // Am. J. Clin. Pathol. 2014 Aug. Vol. 142, N 2. P. 213–221.
16. Kupryjanczyk J., Thor A.D., Beauchamp R. et al. Ovarian, peritoneal, and endometrial serous carcinoma: clonal origin of multifocal disease // Mod. Pathol. 1996. Vol. 9. P. 166–173.
17. Roelofsen T., van Kempen L.C., van der Laak J.A., van Ham M.A. et al. Concurrent endometrial intraepithelial carcinoma (EIC) and serous ovarian cancer: can EIC be seen as the precursor lesion? // Int. J. Gynecol. Cancer. 2012 Mar. Vol. 22, N 3. P. 457–464.
18. Wiegand K.C. et al. ARID1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 363. P. 1532–1543.
19. Zheng W., Schwartz P.E. Serous EIC as an early form of uterine papillary serous carcinoma: recent progress in understanding its pathogenesis and current opinions regarding pathologic and clinical management // Gynecol. Oncol. 2005. Vol. 96. P. 579–582.
20. Kamran M.W., Vaughan D., Crosby D., Wahab N.A. et al. Opportunistic and interventional salpingectomy in women at risk: a strategy for preventing pelvic serous cancer (PSC) // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2013. Vol. 170. P. 251–254.
21. Walsh C. Coexisting ovarian malignancy in young women with endometrial cancer // Obstet. Gynecol. 2005 Oct. Vol. 106, N 4. P. 693–699.
22. Madsen C., Baandrup L., Dehlendorff C., Kjaer S.K. Tubal ligation and salpingectomy and the risk of epithelial ovarian cancer and borderline ovarian tumors: A nationwide case-control study // Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2015. Vol. 94. P. 86–94.
23. Харченко Э.И., Адамян Л.В., Брагина Е.Е., Мурватов К.Д. и др. Оценка дистального отдела маточных труб у женщин репродуктивного возраста с доброкачественными и опухолевидными образованиями яичников с позиций электронной микроскопии // Онкогинекология. 2014. № 2. С. 43–55.
24. Савостикова М.В., Фурминская Е.Ю., Федосеева Е.С., Краснощекова Г.И. Цитоморфологическая диагностика метастазов эпителиальных опухолей яичников в выпотных жидкостях // Онкогинекология. 2016. № 3. С. 26–34.
25. Duska L.R. Endometrial cancer in women 40 years old or younger // Gynecol. Oncol. 2001. Vol. 83. P. 388–393.
26. Erickson B.K., Conner M.G., Landen C.N.Jr. The role of the fallopian tube in the origin of ovarian cancer // Am. J. Obstet. Gynecol. 2013. Vol. 209. P. 409–414.