

ЗНАЧЕНИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ПРОГНОЗЕ РЕЦИДИВИРОВАНИЯ И МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ РАКА ЯИЧНИКОВ

Пичигина А.К., Лапий Г.А., Лушникова Е.Л.

Институт молекулярной патологии и патоморфологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, e-mail: pathol@inbox.ru

В обзоре рассмотрены современные подходы к оценке структурных и молекулярно-генетических особенностей различных гистологических типов злокачественных опухолей яичников в аспекте эффективности существующих методов лечения, прогноза рецидивирования и химиорезистентности. Особенно подчеркивается, что рак яичников как одно из наиболее злокачественных заболеваний женской половой системы характеризуется значительной структурной гетерогенностью, в основе которой лежит широкий спектр генетических мутаций и эпигенетических модификаций, определяющий разный характер опухолевой прогрессии. На основании клинико-морфологических данных (степени дифференцировки, атипии опухолевых клеток, инвазивного роста, метастазирования и рецидивирования), а также с учетом полученных в последние десятилетия молекулярно-генетических данных все злокачественные опухоли яичника предложено разделить на два типа: медленно растущие опухоли (I тип, как правило, low-grade) и быстро растущие и высокоагрессивные новообразования (II тип, низкодифференцированные, high-grade). Опухоли I типа, как правило, генетически стабильны и характеризуются мутациями в таких генах, как KRAS, BRAF, PTEN, β -катенин; опухоли II типа имеют высокий уровень генетической нестабильности, часто характеризуются мутацией TP53 (до 96% всех high-grade опухолей) и потерей функции генов BRCA1 и BRCA2. Среди эпигенетических изменений, которые могут вносить вклад в онкогенез и опухолевую гетерогенность, большое внимание уделяется метилированию ДНК, посттрансляционным модификациям гистонов и посттранскрипционной регуляции мРНК, в том числе через микроРНК. В то же время анализ литературы свидетельствует, что, несмотря на определенный прогресс в понимании некоторых генетических и эпигенетических механизмов развития и прогрессирования рака яичников, имеющиеся данные не позволяют с большой вероятностью прогнозировать исход заболевания и не развивают в достаточной мере теоретическую базу для персонализированной терапии. Ряд данных носит противоречивый характер. Все это обуславливает необходимость расширения исследовательских подходов для получения новых данных о механизмах развития рака яичников.

Ключевые слова: рак яичников, структурная гетерогенность, молекулярно-генетические механизмы, рецидивирование, метастазирование, химиорезистентность

SIGNIFICANCE OF MORPHOLOGICAL AND MOLECULAR-GENETIC STUDIES IN PROGNOSIS OF RECURRENCE AND METASTASIS OF OVARIAN CANCER

Pichigina A.K., Lapii G.A., Lushnikova E.L.

Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology, Federal State Budget Scientific Institution «Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine», Novosibirsk, e-mail: pathol@inbox.ru

The review discusses modern approaches to assessing the structural and molecular genetic characteristics of various histological types of ovarian malignant tumors in terms of the effectiveness of existing treatment methods, prognosis of recurrence and chemoresistance. It is especially emphasized that ovarian cancer as one of the most malignant diseases of female reproductive system is characterized by significant structural heterogeneity, which is based on a wide range of genetic mutations and epigenetic modifications, which determines the different nature of tumor progression. Based on clinical and morphological data (severity of atypia, degree of differentiation of tumor cells, invasive growth, metastasis and recurrence), and also taking into account the molecular-genetic data obtained in recent decades, all malignant ovarian tumors were divided into two types: slowly growing tumors (I type, low-grade) and rapidly growing and highly aggressive neoplasms (type II, high-grade). Type I tumors are usually genetically stable and are characterized by mutations in genes such as KRAS, BRAF, PTEN, β -catenin; type II tumors have a high level of genetic instability, are often characterized by a TP53 mutation (up to 96% of all high-grade tumors) and loss of function of the BRCA1 and BRCA2 genes. Among the epigenetic changes that can contribute to oncogenesis and tumor heterogeneity, much attention is paid to DNA methylation, post-translational modifications of histones and post-transcriptional regulation of mRNA, including via microRNA. At the same time, an analysis of the literature indicates that, despite some progress in understanding some genetic and epigenetic mechanisms for the development and progression of

ovarian cancer, the available data do not allow a high probability of predicting the outcome of the disease and do not develop a sufficient theoretical basis for personalized therapy. A series of data is controversial. All this necessitates the expansion of research approaches to obtain new data on the mechanisms of development of ovarian cancer.

Keywords: ovarian cancer, structural heterogeneity, molecular and genetic mechanisms, recurrence, metastasis, chemoresistance

Рак яичников является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований у женщин; занимает седьмое место по распространенности и восьмое как причина смерти с 5-летней выживаемостью ниже 45% [1]. Во всем мире этой болезнью ежегодно заболевают около 238 700 женщин и около 151 900 умирают [2]. Актуальность проблемы усиливается тем, что в большинстве случаев рак яичников диагностируется на поздних стадиях (стадия III или IV по FIGO) из-за отсутствия специфических симптомов и эффективных методов ранней диагностики, что приводит к плохому прогнозу и исходу заболевания [3, 4]. Современные стандарты лечения у большинства пациентов с распространенным раком яичников включают циторедуктивную хирургию и химиотерапию с использованием препаратов платины и таксана [5, 6]. Несмотря на высокие показатели ответа у пациенток, получающих начальную химиотерапию преимущественно на ранних стадиях, у большинства пациентов с запущенным раком яичников (III–IV стадии) в конечном итоге развивается рецидивирующее заболевание, устойчивое к химиотерапии [7]. Актуальность проблемы подтверждается также тем, что, по данным разных научно-клинических центров, медианная выживаемость пациенток с раком яичников в течение 10 лет после применения разных методов лечения составляет в настоящее время примерно 40–50%; для I, II, III и IV стадий – соответственно 73–92%, 45–55%, 21% и <6% [8].

Скрининг с использованием таких серологических маркеров, как СА-125 и HE4, трансвагинальные и абдоминальные ультразвуковые исследования для определения прогресса и прогноза рака яичников, а также для выявления рецидива заболевания после операции или химиотерапии, оказался неэффективным и не оказал существенного влияния на снижение летальности, поскольку эти биомаркеры и подходы не являются ни особенно специфичными, ни чрезвычайно чувствительными для прогнозирования метастазирования, рецидива и прогноза рака [9]. Некоторые авторы отмечают низкую эффективность ультразвукового скрининга для раннего выявления рака яичников и увеличения продолжительности жизни пациенток с мутациями в гене BRCA1 по сравнению с превентивной оофорэктомией [10]. Поэтому разработка новых методов ранней диагностики и прогноза, основанных на структурно-молекулярной характеристике рака яичников, имеет определяющее значение для выбора терапии у пациентов с рефрактерным или рецидивирующим течением заболевания.

Цель исследования – проанализировать возможности мультидисциплинарного подхода,

основанного на применении современных морфологических и молекулярно-генетических методов, для выяснения генетических/эпигенетических особенностей разных гистогенетических вариантов рака яичников в целях разработки на этой основе возможной таргетной терапии и критериев прогноза.

Рак яичников, который характеризуется очень высокой смертностью среди всех гинекологических раковых заболеваний [11], является высокогетерогенным заболеванием, в котором выделяют множественные гистологические подтипы [12]. В последней классификации опухолей женской половой системы (4-е издание, WHO) выделены основные нозологические группы: эпителиальные, стромальные, мезенхимальные опухоли, опухоли стромы полового тяжа, герминогенные опухоли, смешанные, лимфопролиферативные заболевания, опухолеподобные заболевания, вторичные опухоли [13–15]. Структурное и молекулярное разнообразие регистрируется как в пределах определенных гистологических подтипов рака яичника, между разными опухолями у отдельных индивидов, так и внутри отдельных опухолей [12, 16], что, по-видимому, и является биологической основой высокой инвазивности, метастатического потенциала, химиорезистентности и рецидивирования.

Приблизительно 90% злокачественных опухолей яичников относятся к группе карцином, имеющих серозную этиологию [17]. Разные эпителиальные злокачественные новообразования, помимо их различного происхождения и морфологии, имеют различное биологическое поведение, на основании чего было предложено разделить их на два типа [18]. К опухолям I типа отнесены медленно растущие опухоли (как правило, low-grade), которые прогрессируют от доброкачественных и пограничных предшественников до злокачественных новообразований (в основном до высокодифференцированных) [19]. Эти опухоли, как правило, генетически стабильны и характеризуются мутациями в разных генах: KRAS, BRAF, PTEN, β -катенин и др. [19]. К опухолям II типа относятся быстро растущие и высокоагрессивные новообразования (низкодифференцированные, high-grade) с массивными разрастаниями в сальнике и брыжейке, которые обычно сопровождаются асцитом. Эти опухоли имеют высокий уровень генетической нестабильности, часто характеризуются мутацией TP53 (до 96% всех high-grade опухолей) и потерей функции генов BRCA1 и BRCA2.

Большое количество фундаментальных исследований, проведенных за последние 20–30 лет, способствовало выявлению и характеристике путей, контролирующих основные клеточные функции в опухолях разных локализаций, понимание которых имеет принципиальное значение для выяснения основных причин возникновения неоплазий, совершенствования диагностических и прогностических критериев и разработки таргетных методов лечения (химиотерапии). Тем не менее в отношении всего комплекса проблем,

касающегося особенностей биологии и эволюции злокачественных новообразований, а также в отношении отдельных нозологий сохраняется большое количество неразрешенных вопросов.

В настоящее время большое внимание исследователей сосредоточено на выяснении различных мутаций в генах, которые ассоциированы с развитием рака яичников, а также на ряде эпигенетических модификаций, которые могут изменять экспрессию генов. Показано, что около 15% опухолей серозного рака яичников ассоциированы с мутациями генов BRCA1 и BRCA2 в зародышевых клетках, и до 25% опухолей низкодифференцированного серозного рака яичников также содержат мутации в генах BRCA1 и BRCA2 [4, 20]. Установлено также, что недостаточность гомологичной рекомбинации может выявляться в более чем 50% случаев спорадического серозного рака яичников из-за мутаций в гене BRCA в соматических клетках или клетках зародышевой линии, эпигенетической супрессии или других мутаций, которые могут влиять на гомологичную рекомбинацию [21]. У пациенток с мутациями гена BRCA в клетках зародышевой линии часто развиваются опухоли, чувствительные к препаратам платины (или другим повреждающим ДНК агентам), что сопровождается большей продолжительностью их жизни, чем у пациенток со спорадическим раком яичников. Однако большинство случаев рака яичников возникают вне зависимости от мутаций в генах BRCA1/2 [3]. По данным других авторов, одна треть всех случаев рака яичников содержит фенотип BRCAness, который связан как с генетическими, так и с эпигенетическими изменениями. Одним из основных механизмов инактивации BRCA1 является гиперметилирование промотора BRCA1 [22]. Транскрипционное «молчание» промотора BRCA1 в результате aberrантного метилирования было обнаружено примерно в 12–16% спорадических раков яичников [23]. Показано также, что мутации в генах RAD51C, RAD51D, BRIP1 и BARD1, которые играют определенную роль в BRCA1/BRCA2-опосредованной репарации ДНК, имеют отношение к развитию рака яичников [24].

Согласно современным представлениям, основанным на молекулярно-генетических исследованиях, в индукции и прогрессии злокачественных новообразований разной локализации существенную роль играет патологическая активация сигнального каскада PI3K/Akt/mTOR, который является важным регулятором клеточного роста и метаболизма [25]. Изменения, связанные с генами, кодирующими компоненты сигнального пути PI3K/Akt/mTOR (например, PIK3CA и PTEN), прототипного пути выживания, были идентифицированы в опухолях яичников I и II типов [26, 27]. Терапия, направленная против определенных компонентов в пределах этого пути, может ингибировать конститутивную передачу сигналов [28]. Однако геномные маркеры, прогнозирующие ответ на ингибиторы сигнального пути mTOR при раке, только начинают выявляться и пока окончательно не

установлены [29]. Кроме того, ингибирование пути mTOR может быть более эффективным, когда ингибиторы вводят в сочетании с химиотерапией или другими целевыми агентами, учитывая сложность пути mTOR, активация которого обеспечивается через несколько разных компонентов. Например, терапия с помощью ингибирования mTOR темсиролимусом показала умеренную активность при эпителиальном раке яичников [30, 31]. Кроме того, в клинической разработке для лечения рака яичников находятся ингибиторы PI3K и Akt, действующие перед ингибиторами mTOR, которые могут потенциально более эффективно блокировать этот путь [32].

Исследована также прогностическая значимость генов, кодирующих семейство рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR), которое состоит из генов EGFR (Her1), ErbB (Her2), ErbB3 (Her3) и ErbB4 (Her4) [33]. EGFR опосредует активацию путей PI3K/AKT и ERK во многих клеточных процессах, таких как клеточная адгезия, пролиферация и ангиогенез, имеющих существенное значение для онкогенеза. Ряд изменений гена EGFR, чаще всего делеции генома, приводят к генерации вариантов EGFR в дополнение к другим механизмам, таким как перестройка или альтернативный сплайсинг. Усиление экспрессии EGFR наблюдается в 4–22% случаев рака яичников, тогда как мутации, приводящие к активации генов, наблюдаются менее чем у 4% пациентов [23]. Отмечены этнические различия в мутациях EGFR при раке яичников, в частности выявлены частые мутации гена EGFR у японских пациентов [34]. Однако никакой корреляции мутационного статуса с экспрессией белка и клиническими исходами не установлено. Кроме того, корреляция между статусом мутации EGFR и различными гистологическими подтипами рака яичников предполагает, что EGFR как маркер не имеет существенного значения для прогноза заболевания. Экспрессия EGFR, фосфорилированного-AKT или фосфорилированного ERK также не имеет какой-либо значимой связи с гистологическими подтипами.

Наряду с исследованиями генетических механизмов развития рака яичников большое внимание уделяется анализу эпигенетических изменений, которые могут вносить вклад в онкогенез и внутриопухолевую гетерогенность. Среди эпигенетических изменений прежде всего анализируются метилирование ДНК, посттрансляционные модификации гистонов и посттранскрипционная регуляция мРНК, в частности через микроРНК [35]. Гиперметилирование CpG-регионов таких генов, как OPCML, DCR1, RASSF1A, BRCA1 и других, выявлено на ранних стадиях рака яичников [36]. Гиперметилирование гена BRCA1 приводит к снижению его регуляции и, как следствие, к снижению репарации поврежденной ДНК, т.е. к такому же эффекту, как мутации в этом гене. При эпителиальном раке яичников выявлено также гиперметилирование генов, контролирующих клеточный цикл (PTEN и RASSF1A) [37], апоптоз (включая LOT1, DAPK, TMS1/ACS и PAR4) [38–40] и клеточную

адгезию (ICAM1 и CDH1) [41]. Однако выявлена и сильная корреляция между гипометилированием такого региона ДНК, как Satellite 2 (Sat2), юкстацентромерного региона хромосомы 1 и плохим прогнозом рака яичников [42].

Сверхэкспрессия другого эпигенетического фактора – Sirtuin-1 (SIRT1), гистоновой и негистоновой деацетилазы выявлена на ранних стадиях рака яичников [43] и ассоциируется с плохим прогнозом [44]. SIRT1 может вносить определенный вклад в развитие рака яичников, регулируя репарации ДНК и метаболизм через инактивацию p53, что позволяет клеткам с поврежденной ДНК проходить клеточный цикл, избегая апоптоза. SIRT1 играет также значительную роль в эпителиально-мезенхимальных переходах. Эпителиально-мезенхимальные переходы рассматриваются как стадии, предшествующие метастазированию во многих солидных опухолях, включая рак яичников. При этом процессе наблюдаются снижение регуляции генов адгезии в эпителиальных клетках и усиление регуляции «мезенхимальных» генов, обеспечивающих миграцию, инвазию и резистентность к аноикису (одной из форм апоптоза) [12].

В последнее время все большее внимание уделяется поиску биомаркеров прогрессии рака яичников на основе оценки уровня экспрессии ряда маркерных белков и микроРНК и сопоставления их экспрессии с клиническим течением заболевания. В частности, показано, что среди маркерных белков могут рассматриваться миозин-9 (MYH9), рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), молекулы клеточной адгезии (например, CD146) и другие [45–47]. Показано, что экспрессия MYH9 ассоциирована с метастазами опухолевых клеток рака яичника в лимфатические узлы, статусом выживания (при последнем наблюдении), рецидивом опухоли во внутрибрюшинном пространстве, размерами остаточной опухоли и асцитом с опухолевыми клетками. Более того, мультивариантная модель сверхэкспрессии MYH9 может быть независимым предиктором плохой выживаемости при эпителиальном раке яичников и служить независимым маркером при оценке прогноза заболевания, а также одной из мишеней при терапии рака яичников [45]. Экспрессия CD146 выявлена в опухолевых клетках в 49,5% случаев, при этом в 37,1% она присутствовала в эндотелии [46], что позволяет использовать этот маркер в качестве надежного при оценке плотности микроциркуляторного русла. Экспрессия CD146 в опухолевых клетках не зависела от возраста пациенток, первоначального уровня СА125 в сыворотке, стадии опухоли по FIGO, наличия/отсутствия асцита. Многофакторный анализ подтвердил, что экспрессия CD146 в опухолевых клетках коррелирует с негативным прогнозом общей выживаемости пациенток и ассоциирована с высоким риском развития химиорезистентности.

МикроРНК (miRNA) в настоящее время рассматриваются некоторыми

исследователями в качестве новых неинвазивных маркеров для выявления злокачественных новообразований на ранних стадиях развития [48], а также маркеров химиорезистентности в отношении некоторых цитостатиков [49]. Повышенный уровень ряда микроРНК в сыворотке крови (исследование так называемых жидких биопсий) пациенток с эпителиальным раком яичников выявлен для miRNA-628-5p, -520c-3p, -486 и let-7b, но наиболее высокий уровень сверхэкспрессии установлен для miRNA-30a-5p и -26b по сравнению со здоровыми лицами. Однако показано, что сверхэкспрессия miRNA-574-3p в опухолевых клетках эпителиального рака яичников ингибирует миграцию клеток, их инвазию и значительно повышает чувствительность к цисплатину и паклитакселю [47]. Установлено, что miRNA-574-3p ингибирует активирование АКТ, FAK и c-Src в опухолевых клетках, а также экспрессию MMP-9 через взаимодействие с EGFR. Усиление экспрессии miRNA-1271 в культивированных опухолевых клетках яичников SKOV3, резистентных к цисплатину, сопровождалось снижением их миграционного и инвазивного потенциала, способствовало индукции повышенной экспрессии E-кадгерина и снижению экспрессии N-кадгерина и гладкомышечного α -актина (α -SMA) [50]. Выявлена сильная положительная корреляция между повышенным уровнем miRNA-1271 и цисплатин-индуцированным апоптозом опухолевых клеток через альтернативную экспрессию BAX, каспазу-3 и Bcl-2. Показано, что мишенью miRNA-1271 является mTOR.

Таким образом, несмотря на определенный прогресс в понимании некоторых генетических и эпигенетических механизмов развития и прогрессирования рака яичников, в том числе серозной карциномы, полученные к настоящему времени данные не позволяют с большой вероятностью прогнозировать исход заболевания и обеспечить теоретическую базу для персонализированных подходов к выбору терапии. Отнесение эпителиальных опухолей яичников к I или II типам, которые характеризуются различной чувствительностью к химиотерапии (на основе платины), разным метастатическим потенциалом и вероятностью рецидивирования, в настоящее время осуществляется на основе гистологических исследований и определения градации опухоли, т.е. по данным клинко-морфологических исследований. Однако имеющийся потенциал молекулярно-генетических методов анализа, которые стали возможными благодаря более сложным технологиям секвенирования ДНК и РНК, в перспективе может обеспечить разработку более точных основ для классификации опухолей. Например, геномное профилирование может быть полезным для дальнейшей классификации опухолей яичников, обозначенных как недифференцированные или со смешанными гистотипами, согласно гистологическим исследованиям. Важно отметить, что применение молекулярно-генетических методов для выяснения механизмов развития карцином яичников, темпов их прогрессирования или приобретения химиорезистентности у

конкретных индивидов затруднено из-за их сложности и дороговизны. В силу противоречивости имеющихся результатов использование таких подходов имеет в настоящее время в большей степени теоретическое, чем практическое, значение. Поэтому необходимо расширение исследовательских подходов для получения новых данных о механизмах развития рака яичников.

Список литературы

1. Webb P.M., Jordan S.J. Epidemiology of epithelial ovarian cancer. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2017. vol. 41. P. 3-14.
2. Ferlay J., Steliarova-Foucher E., Lortet-Tieulent J., Rosso S., Coebergh J.W., Comber H., Forman D., Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur. J. Cancer.* 2013. vol. 49. no 6. P. 1374-1403.
3. Weberpals J.I., Koti M., Squire J.A. Targeting genetic and epigenetic alterations in the treatment of serous ovarian cancer. *Cancer Genet.* 2011. vol. 204. no 10. P. 525-35.
4. Jayson G.C., Kohn E.C., Kitchener H.C., Ledermann J.A. Ovarian cancer. *Lancet.* 2014. vol. 384. no. 9951. P. 1376-1388.
5. Городнова Т.В., Котив Х.Б., Петрик С.В., Соколенко А.П., Иванцов А.О., Гусейнов К.Д., Ибрагимов З.Н., Мешкова И.Е., Некрасова Е.А., Сидорук А.А., Смирнова О.А., Бондарев Н.Э., Лавринович О.Е., Микая Н.А., Ульрих Е.А., Урманчеева А.Ф., Имянитов Е.Н., Карачун А.М., Беляев А.М., Берлев И.В. Циторедуктивные операции при раке яичников: обзор литературы и анализ опыта клиники за тринадцать лет // *Вопросы онкологии.* 2018. Т. 64. № 3. С. 353-365.
6. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Ovarian Cancer Guidelines V1. 2016. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.nccn.org/> (дата обращения: 20.10.2019).
7. Ledermann J.A., Drew Y., Kristeleit R.S. Homologous recombination deficiency and ovarian cancer. *Eur. J. Cancer.* 2016. vol. 60. P. 49-58.
8. Jelovac D., Armstrong D.K. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. *CA Cancer J. Clin.* 2011. vol. 61. no 3. P. 183-203.
9. Bibbins-Domingo K., Grossman D.C., Curry S.J., Barry M.J., Davidson K.W., Doubeni C.A., Epling J.W., Jr, García F.A., Kemper A.R., Krist A.H., Kurth A.E., Landefeld C.S., Mangione C.M., Phillips W.R., Phipps M.G., Silverstein M., Simon M., Siu A.L., Tseng C.W. Screening for Gynecologic Conditions With Pelvic Examination: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2017. vol. 317. no. 9. P. 947-953.
10. Gronwald J., Lubinski J., Huzarski T., Cybulski C., Menkiszak J., Siołek M., Stawicka M.,

Sun P., Kim S., Kotsopoulos J., Narod S.A. A comparison of ovarian cancer mortality in women with BRCA1 mutations undergoing annual ultrasound screening or preventive oophorectomy. *Gynecol. Oncol.* 2019. Sep 6. pii: S0090-8258 (19) 31486-6.

11. Bowtell D.D. The genesis and evolution of high-grade serous ovarian cancer. *Nat. Rev. Cancer.* 2010. vol. 10. no 11. P. 803-808.

12. Roberts C.M., Cardenas C., Tedja R. The Role of Intra-Tumoral Heterogeneity and Its Clinical Relevance in Epithelial Ovarian Cancer Recurrence and Metastasis. *Cancers (Basel).* 2019. vol. 11. no 8. pii: E1083.

13. Франк Г.А., Москвина Л.В., Андреева Ю.Ю. Новая классификация опухолей яичника. *Архив патологии.* 2015. Т. 77 (4). С. 40-50.

14. Ожиганова И.Н. Морфология рака яичников в классификации ВОЗ 2013 года. *Практическая онкология.* 2014. Т. 15. № 4. С. 143-152.

15. Солопова А.Г., Бицадзе В.О., Солопова А.Е., Макацария А.Д., Розанов И.А. Рак яичника: Современные подходы к классификации, диагностике, стадированию и дифференцированной тактике ведения больных. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2017. Т. 66. Вып. 2. С. 55-66.

16. Rojas V., Hirshfield K.M., Ganesan S., Rodriguez-Rodriguez L. Molecular Characterization of Epithelial Ovarian Cancer: Implications for Diagnosis and Treatment. *Int. J. Mol. Sci.* 2016. vol. 17. no. 12. pii: E2113.

17. McCluggage W.G. Morphological subtypes of ovarian carcinoma: a review with emphasis on new developments and pathogenesis. *Pathology.* 2011. vol. 43. no. 5. P. 420-432.

18. Kurman R.J., Shih IeM. Seromucinous tumors of the ovary. What's in a name? *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2016. vol. 35. P. 78–81.

19. Kurman R.J., Shih Ie M. Pathogenesis of ovarian cancer: lessons from morphology and molecular biology and their clinical implications. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2008. vol. 27. no. 2. P. 151-160.

20. Manchana T., Phoolcharoen N., Tantbiroj P. BRCA mutation in high grade epithelial ovarian cancers. *Gynecol. Oncol. Rep.* 2019. vol. 29. P. 102-105.

21. Press J.Z., De Luca A., Boyd N., Young S., Troussard A., Ridge Y., Kaurah P., Kalloger S.E., Blood K.A., Smith M., Spellman P.T., Wang Y., Miller D.M., Horsman D., Faham M., Gilks C.B., Gray J., Huntsman D.G. Ovarian carcinomas with genetic and epigenetic BRCA1 loss have distinct molecular abnormalities. *BMC. Cancer.* 2008. vol. 8. 17 p. doi: 10.1186/1471-2407-8-17.

22. Rice J.C., Massey-Brown K.S., Futscher B.W. Aberrant methylation of the BRCA1 CpG island promoter is associated with decreased BRCA1 mRNA in sporadic breast cancer cells. *Oncogene.* 1998. vol. 17. no. 14. P. 1807-1812.

23. Sheng Q., Liu J. The therapeutic potential of targeting the EGFR family in epithelial ovarian cancer. *Br. J. Cancer*. 2011. vol. 104. no. 8. P. 1241-1245.
24. Loveday C., Turnbull C., Ruark E., Xicola R.M., Ramsay E., Hughes D., Warren-Perry M., Snape K.; Breast Cancer Susceptibility Collaboration (UK), Eccles D., Evans D.G., Gore M., Renwick A., Seal S., Antoniou A.C., Rahman N. Germline RAD51C mutations confer susceptibility to ovarian cancer. *Nat. Genet*. 2012. vol. 44. no. 5. P. 475-476.
25. Оськина Н.А., Щербаков А.М., Овчинникова Л.К., Филипенко М.Л., Кушлинский Н.Е. Роль фосфатидилинозитол-3-киназы в канцерогенезе. *Вопросы онкологии*. 2017. Т. 63. № 4. С. 545-556.
26. Kuo K.T., Mao T.L., Jones S., Veras E., Ayhan A., Wang T.L., Glas R., Slamon D., Velculescu V.E., Kuman R.J., Shih IeM. Frequent activating mutations of PIK3CA in ovarian clear cell carcinoma. *Am. J. Pathol*. 2009. vol. 174. no. 5. P. 1597-1601.
27. Ryland G.L., Hunter S.M., Doyle M.A., Caramia F., Li J., Rowley S.M., Christie M., Allan P.E., Stephens A.N., Bowtell D.D; Australian Ovarian Cancer Study Group, Campbell I.G., Gorringer K.L. Mutational landscape of mucinous ovarian carcinoma and its neoplastic precursors. *Genome Med*. 2015. vol. 7. no. 1. P. 87.
28. Cheaib B., Auguste A., Leary A. The PI3K/Akt/mTOR pathway in ovarian cancer: therapeutic opportunities and challenges. *Chin. J. Cancer*. 2015. vol. 34. no. 1. P. 4-16.
29. Lim S.M., Kim H.R., Lee J.S., Lee K.H., Lee Y.G., Min Y.J., Cho E.K., Lee S.S., Kim B.S., Choi M.Y., Shim H.S., Chung J.H., La Choi Y., Lee M.J., Kim M., Kim J.H., Ali S.M., Ahn M.J., Cho B.C. Open-Label, Multicenter, Phase II Study of Ceritinib in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring ROS1 Rearrangement. *J. Clin. Oncol*. 2017. vol. 35. no. 23. P. 2613-2618.
30. Husseinzadeh N., Husseinzadeh H.D. mTOR inhibitors and their clinical application in cervical, endometrial and ovarian cancers: a critical review. *Gynecol. Oncol*. 2014. vol. 133. no. 2. P. 375-81.
31. Emons G., Kurzeder C., Schmalfeldt B., Neuser P., de Gregorio N., Pfisterer J., Park-Simon T.W., Mahner S., Schröder W., Lück H.J., Heubner M.L., Hanker L., Thiel F., Hilpert F. Temsirolimus in women with platinum-refractory/resistant ovarian cancer or advanced/recurrent endometrial carcinoma. A phase II study of the AGO-study group (AGO-GYN8). *Gynecol. Oncol*. 2016. vol. 140. no. 3. P. 450-456.
32. Michalarea V., Lorente D., Lopez J. Accelerated phase I trial of 2 schedules of the combination of the PARP inhibitor olaparib and AKT inhibitor AZD5363 using a novel inpatient dose escalation design in advanced cancer patients; Proceedings of the American Association for Cancer Research Annual Meeting; Philadelphia, PA, USA. 2015. Abstract Number 8529.
33. Yarden Y. The EGFR family and its ligands in human cancer. signalling mechanisms and

therapeutic opportunities. *Eur. J. Cancer*. 2001. vol. 37. Suppl 4. P. S3-8.

34. Tanaka Y., Terai Y., Tanabe A., Sasaki H., Sekijima T., Fujiwara S., Yamashita Y., Kanemura M., Ueda M., Sugita M., Franklin W.A., Ohmichi M. Prognostic effect of epidermal growth factor receptor gene mutations and the aberrant phosphorylation of Akt and ERK in ovarian cancer. *Cancer Biol. Ther.* 2011. vol. 11. no. 1. P. 50-57.

35. Yang Q., Wang S., Huang J., Xia C., Jin H., Fan Y. Serum miR-20a and miR-486 are potential biomarkers for discriminating colorectal neoplasia: A pilot study. *J. Cancer Res. Ther.* 2018. vol. 14. no. 7. P. 1572-1577.

36. Teodoridis J.M., Hall J., Marsh S., Kannall H.D., Smyth C., Curto J., Siddiqui N., Gabra H., McLeod H.L., Strathdee G., Brown R. CpG island methylation of DNA damage response genes in advanced ovarian cancer. *Cancer Res.* 2005. vol. 65. no. 19. P. 8961-8967.

37. Zuberi M., Mir R., Das J., Ahmad I., Javid J., Yadav P., Masroor M., Ahmad S., Ray P.C., Saxena A. Expression of serum miR-200a, miR-200b, and miR-200c as candidate biomarkers in epithelial ovarian cancer and their association with clinicopathological features. *Clin. Transl. Oncol.* 2015. vol. 17. no. 10. P. 779-787.

38. Abdollahi A., Pisarcik D., Roberts D., Weinstein J., Cairns P., Hamilton T.C. LOT1 (PLAGL1/ZAC1), the candidate tumor suppressor gene at chromosome 6q24-25, is epigenetically regulated in cancer. *J. Biol. Chem.* 2003. vol. 278. no. 8. P. 6041-6049.

39. Terasawa K., Sagae S., Toyota M., Tsukada K., Ogi K., Satoh A., Mita H., Imai K., Tokino T., Kudo R. Epigenetic inactivation of TMS1/ASC in ovarian cancer. *Clin. Cancer Res.* 2004. vol. 10. no. 6. P. 2000-2006.

40. Häfner N., Diebolder H., Jansen L., Hoppe I., Dürst M., Runnebaum I.B. Hypermethylated DAPK in serum DNA of women with uterine leiomyoma is a biomarker not restricted to cancer. *Gynecol. Oncol.* 2011. vol. 121. no. 1. P. 224-229.

41. Yuecheng Y., Hongmei L., Xiaoyan X. Clinical evaluation of E-cadherin expression and its regulation mechanism in epithelial ovarian cancer. *Clin. Exp. Metastasis.* 2006. vol. 23. no. 1. P. 65-74.

42. Widschwendter M., Jiang G., Woods C., Müller H.M., Fiegl H., Goebel G., Marth C., Müller-Holzner E., Zeimet A.G., Laird P.W., Ehrlich M. DNA hypomethylation and ovarian cancer biology. *Cancer Res.* 2004. vol. 64. no. 13. P. 4472-4480.

43. Jang K.Y., Kim K.S., Hwang S.H., Kwon K.S., Kim K.R., Park H.S., Park B.H., Chung M.J., Kang M.J., Lee D.G., Moon W.S. Expression and prognostic significance of SIRT1 in ovarian epithelial tumours. *Pathology.* 2009. vol. 41. no. 4. P. 66-71.

44. Mvunta D.H., Miyamoto T., Asaka R., Yamada Y., Ando H., Higuchi S., Ida K., Kashima H., Shiozawa T. Overexpression of SIRT1 is Associated With Poor Outcomes in Patients With

Ovarian Carcinoma. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* 2017. vol. 25. no. 6. P. 415-421.

45. Liu L., Yi J., Deng X., Yuan J., Zhou B., Lin Z., Zeng Z. MYH9 overexpression correlates with clinicopathological parameters and poor prognosis of epithelial ovarian cancer // *Oncol. Lett.* 2019. vol. 18. no. 2. P. 1049-1056.

46. Onisim A., Vlad C., Simon I., Dina C., Achimas Cadariu P. The role of CD146 in serous ovarian carcinoma. *J. BUON.* 2019. vol. 24. no. 3. P. 1009-1019.

47. Zhang P., Zhu J., Zheng Y., Zhang H., Sun H., Gao S. miRNA-574-3p inhibits metastasis and chemoresistance of epithelial ovarian cancer (EOC) by negatively regulating epidermal growth factor receptor (EGFR). *Am. J. Transl. Res.* 2019. vol. 11. no. 7. P. 4151-4165.

48. Sommerová L., Ďuríková H., Podhorec J., Hrstka R. MicroRNA Analysis in Epithelial Ovarian Cancer. *Klin. Onkol.* 2017. vol. 30. Suppl 1. P. 180-183.

49. Huh J.H., Kim T.H., Kim K., Song J.-A., Jung Y.J., Jeong J.-Y., Lee M.J., Kim Y.K., Lee D.H., An H.J.. Dysregulation of miR-106a and miR-591 confers paclitaxel resistance to ovarian cancer. *Br. J. Canc.* 2013. vol. 109. no. 2. P. 452-461.

50. Chen Y., Wang L., Zhou J. Effects of microRNA-1271 on ovarian cancer via inhibition of epithelial-mesenchymal transition and cisplatin resistance. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2019. vol. 14. doi: 10.1111/jog.14079.