



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.14.1.010>



Трухан А.В.^{1,2}✉, Галка М.В.¹, Медведь А.В.³, Дятко Д.К.¹, Комко Я.А.¹, Терещенко Е.В.¹, Хамадулина Т.А.¹, Давыдов Д.А.³, Доломанова Е.В.¹, Субоч Е.И.³, Матылевич О.П.¹, Мавричев С.А.¹

¹ Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

³ Республиканская молекулярно-генетическая лаборатория канцерогенеза, Минск, Беларусь

Несоответствие настораживает: клинический случай BRCA-ассоциированного серозного рака яичников

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Трухан А.В., Галка М.В. – разработка концепции, сбор данных, анализ и интерпретация результатов, обзор литературы, составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; Медведь А.В., Комко Я.А. – анализ и интерпретация результатов, критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; Доломанова Е.В., Матылевич О.П., Давыдов Д.А. – критический пересмотр черновика рукописи с внесением замечаний, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования; Субоч Е.И., Мавричев С.А. – окончательное одобрение варианта статьи для опубликования; Дятко Д.К., Хамадулина Т.А. – сбор данных, анализ результатов; Терещенко Е.В. – сбор данных, лечение пациента. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Благодарность: Республиканская молекулярно-генетическая лаборатория канцерогенеза РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова.

Подана: 12.01.2026

Принята: 18.02.2026

Контакты: annavladimir@rambler.ru

Резюме

Введение. В современном представлении серозные карциномы яичников низкой и высокой степени злокачественности являются принципиально разными злокачественными новообразованиями, отличающимися прежде всего молекулярными путями патогенеза и, как следствие, морфологическими чертами, клиническими особенностями поведения и прогнозом. В структуре заболеваемости HGSOС значительно преобладает над LGSOC. В неоднозначных случаях определяющее значение в постановке диагноза имеет результат иммуногистохимического исследования с антителами к p53. Иммуногистохимический метод выявления мутации в гене TP53 имеет высокую чувствительность и специфичность (>90%), что в большинстве случаев позволяет ограничиться им при постановке диагноза. При неоднозначной морфологической картине и иммуногистохимическом профиле серозной карциномы важно придерживаться комплексного подхода в постановке диагноза: учитывать клинические, анамнестические данные, при наличии настороженности проводить секвенирование на предмет мутации в гене TP53. Представленный клинический случай демонстрирует, как в результате дополнительно назначенных молекулярно-генетических исследований диагноз серозной карциномы низкой степени злокачественности изменен на диагноз серозной карциномы высокой степени злокачественности, а обнаружение BRCA1-мутации позволило обосновывать и использовать правильную стратегию поддерживающей терапии.

Клинический случай. Пациентка М., 57 лет, направлена в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова с подозрением на рак яичников. 10 декабря 2024 года пациентке выполнялась диагностическая лапароскопия, индекс перитонеального канцероматоза составил 28, произведена биопсия большого сальника. В результате патогистологического исследования сформулировано патоморфологическое заключение: иммуноморфологическая картина соответствует метастатическому поражению большого сальника серозной карциномой low-grade придатков матки. Учитывая распространенность опухолевого поражения (индекс канцероматоза – 28), высокий уровень СА-125 (более 1000 Ед/мл), агрессивное клиническое течение болезни, пациентке в адъювантном режиме назначена полихимиотерапия по схеме карбоплатин + паклитаксел. В послеоперационном периоде пациентка получила 5 курсов неоадъювантной полихимиотерапии с частичным эффектом. 22 апреля 2025 года выполнена интервальная субоптимальная циторедукция (комбинированная операция на органах брюшной полости: гистерэктомия с билатеральной сальпинго-оофорэктомией, тазовой перитонэктомией, аппендэктомией в едином блоке, оментэктомия). Остаточная опухоль – метастазы по висцеральной брюшине до 1,5 см. За период лечения у пациентки собран подробный семейный онкоанамнез. При этом выяснилось, что мама пациентки заболела и умерла от рака яичников в возрасте 47 лет. Пациентке назначено молекулярно-генетическое тестирование. Методом полимеразной цепной реакции выявлена герминальная BRCA1-мутация. В рамках междисциплинарного консилиума с участием врачей-патоморфологов обсуждены неоднозначные результаты иммуногистохимического исследования к белку p53, отсутствие убедительных гистологических признаков высокой степени злокачественности карциномы, данные анамнеза о носительстве пациенткой мутации в гене BRCA1, принято решение направить материал на молекулярно-генетическое исследование – секвенирование по Сэнгеру с целью выявления мутации в гене TP53. В результате молекулярно-генетического исследования методом секвенирования от 24.07.2025 выявлен патогенный вариант с.916C>T (p.Arg306Ter) в 8-м экзоне гена TP53 (NM_00546.6). С учетом данных молекулярно-генетических исследований (обнаруженные мутации в генах BRCA1 и TP53) оформлен пересмотр первичного диагноза с заменой на диагноз серозной карциномы высокой степени злокачественности с поражением серозной оболочки аппендикса, тазовой брюшины, большого сальника. CRS (шкала Böhm et al.) – 1 (минимальный ответ), урТ3сNxMx. FIGO IIIC. В послеоперационном периоде пациентка получила еще 3 курса полихимиотерапии по использованной ранее схеме. Комплексное лечение проведено с частичным эффектом (по данным КТ-исследования, оценка по системе RECIST 1.1). 1 августа 2025 года в РНПЦ ОМР состоялся междисциплинарный консилиум, согласно которому пациентке рекомендована поддерживающая терапия олапарибом (в таблетках) в дозе 300 мг 2 раза в сутки внутрь до двух лет. Использование лекарственного средства при удовлетворительной переносимости позволило достичь регресса опухоли на 37,5%.

Заключение. Благодаря смене диагноза на серозную карциному высокой степени злокачественности, ассоциированную с мутацией в гене BRCA1, у пациентки появился шанс применения в поддерживающей терапии ПАРП-ингибитора, что при удовлетворительном использовании лекарственного средства позволило достичь регресса опухоли.



Ключевые слова: серозная карцинома высокой степени злокачественности яичников, BRCA, TP53, ПАРП-ингибитор, олапариб

Trukhan H.^{1,2}✉, Galka M.¹, Miadzvedz A.³, Dzyatko D.¹, Kamko Y.¹, Tereschenko E.¹, Khamadulina T.¹, Davydov D.³, Dalamanava A.¹, Subach H.³, Matylevich O.¹, Mavrichev S.¹

¹ N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

³ Republican Molecular Genetic Laboratory of Carcinogenesis, Minsk, Belarus

A Disparity Raises Concerns: a Clinical Case of BRCA-Associated Serous Ovarian Cancer

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Trukhan H., Galka M. – concept development, data collection, analysis and interpretation of results, literature review, drafting and finalizing the manuscript; Miadzvedz A., Kamko Y. – analysis and interpretation of results, critical revision of the manuscript draft with significant intellectual input; Mavrichev S., Subach H. – final approval of the version to be published; Davydov D., Matylevich O. – critical revision of the manuscript draft with comments, final approval of the version to be published; Dalamanava A. – final approval of the version to be published; Dzyatko D., Khamadulina T. – data collection, results analysis; Tereschenko E. – data collection, patient treatment. All authors approved the final version of the article before publication.

Gratitude: Republic Molecular Genetics Laboratory of Carcinogenesis N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus.

Submitted: 12.01.2026

Accepted: 18.02.2026

Contacts: annavladimir@rambler.ru

Abstract

Introduction. In the current understanding, low-grade and high-grade serous ovarian carcinoma are fundamentally different malignancies, differing primarily in their molecular pathogenesis and, consequently, morphological features, clinical behavior and prognosis. In terms of incidence, HGSOC significantly predominates over LGSOC. In ambiguous cases, the results of immunohistochemistry for p53 are crucial in establishing the diagnosis. Immunohistochemistry as method for detecting mutations in the TP53 gene has high sensitivity and specificity (>90%), which allows it to be used alone in most cases for diagnosis. In cases of ambiguous morphological presentation and immunohistochemical profile of serous carcinoma, it is important to adopt a comprehensive approach to diagnosis: consider clinical and anamnestic data, and, if there is concern, perform sequencing for mutations in the TP53 gene. This clinical case demonstrates change the diagnosis from low-grade serous carcinoma to high-grade serous carcinoma through additional molecular genetic testing, the identification of BRCA1 mutation allowed to justify and use the appropriate supportive therapy strategy.

Clinical case. Patient M., 57, was referred to the N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus with suspected ovarian cancer. On December 10, 2024, the patient underwent diagnostic laparoscopy; the peritoneal carcinomatosis index was 28, and a greater omentum biopsy was performed. As a result of pathology examination the pathology report was formulated: histology and IHC-profile more likely correspond to metastatic involvement of the greater omentum by low-grade serous carcinoma of the ovaries. Given the extent of the tumor (carcinomatosis index of 28), high CA-125 levels over

1000 U/mL, and the clinically aggressive course of the disease, the patient was prescribed adjuvant treatment with a carboplatin + paclitaxel regimen. Postoperatively, the patient received five cycles of neoadjuvant chemotherapy with a partial response. On April 22, 2025, interval suboptimal cytoreduction (a combined abdominal surgery involving a hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy, pelvic peritonectomy, en bloc appendectomy, and omentectomy) was performed. The residual tumor included visceral peritoneal metastases up to 1.5 cm. During treatment, a detailed family cancer history was collected. It was revealed that the patient's mother had developed and died of ovarian cancer at age 47. Molecular genetic testing was prescribed. A germline BRCA1 mutation was detected using polymerase chain reaction. During a multidisciplinary consultation involving pathologists, the ambiguous results of the immunohistochemical study for p53 protein, the lack of convincing histological signs of a high-grade malignancy of the carcinoma, and the anamnesis data on the patient's carriage of a mutation in the BRCA1 gene were discussed. A decision was made to send the material for molecular genetic testing – Sanger sequencing to identify a mutation in the TP53 gene. As a result of the molecular genetic study using the sequencing method dated July 24, 2025, a pathogenic variant c.916C>T (p.Arg306Ter) was identified in exon 8 of the TP53 gene (NM_00546.6). Based on the results of molecular genetic studies (detected mutations in the BRCA1 and TP53 genes), the primary diagnosis was revised to high-grade serous carcinoma involving the appendix, pelvic peritoneum, and greater omentum. CRS (Böhm et al. scale) – 1 (minimal response), ypT3cNxMx. FIGO IIIC. Postoperatively, the patient received three cycles of chemotherapy according to the previously used regimen. The combined treatment was partially effective (according to CT scan data, RECIST 1.1 assessment). On August 1, 2025, a multidisciplinary consultation was held at the N.N. Alexandrov National Cancer Centre, according to which the patient was recommended maintenance therapy with olaparib (tablets) at a dose of 300 mg twice daily orally for up to 2 years. The use of the drug with satisfactory tolerability allowed to achieve tumor regression by 37.5%.

Conclusion. Due to the changing diagnosis to high-grade serous carcinoma and the presence of a BRCA1 mutation, the patient now has the option of using a PARP inhibitor for maintenance therapy, which, with satisfactory use of the drug, resulted in tumor regression.

Keywords: high-grade ovarian serous carcinoma, BRCA, TP53, PARP inhibitors, olaparib

■ ВВЕДЕНИЕ

В современном представлении серозные карциномы яичников низкой степени злокачественности (LGSOC) и высокой степени злокачественности (HGSOC) являются принципиально разными злокачественными новообразованиями, отличающимися прежде всего молекулярными путями патогенеза и, как следствие, морфологическими чертами, клиническими особенностями течения и прогнозом. В структуре заболеваемости HGSOC значительно преобладает над LGSOC.

HGSOC чаще всего возникает в результате мутации в гене TP53, реже – в генах BRCA1 и BRCA2 (20–25% случаев) [1], а также в других ответственных за гомологичную рекомбинацию генах – BRIP1, PALB2, RAD51C [2]. Серозная карцинома высокой



степени злокачественности развивается из серозной трубной интраэпителиальной карциномы (STIC), диагностируется на поздних стадиях, характеризуется агрессивным клиническим поведением.

Развитие LGSOC опосредовано мутациями в генах KRAS, BRAF или ERBB2. LGSOC встречается у более молодых женщин (средний возраст 43–47 лет) и возникает из пограничной серозной опухоли, отличается более медленным ростом и более благоприятным прогнозом (лучшие показатели выживаемости в долгосрочной перспективе), несмотря на меньшую восприимчивость к традиционной химиотерапии.

Как правило, патогистологическая дифференциальная диагностика между серозной карциномой низкой и высокой степени злокачественности придатков матки не вызывает затруднений ввиду наличия отчетливых признаков этих карцином. Прежде всего оцениваются степень ядерной атипии клеток карциномы и паттерны роста опухоли, наличие некрозов, митотическая активность. Выявление предраковых процессов: серозной трубной интраэпителиальной карциномы (STIC) для HGSC и пограничной серозной опухоли для LGSOC – подтверждает диагностическую гипотезу.

Несмотря на отсутствие патогенетической связи между LGSOC и HGSC, имеются данные о возможном приобретении мутации в гене TP53 и развитии HGSC на фоне имеющейся LGSOC.

В неоднозначных случаях определяющее значение в постановке диагноза имеет результат иммуногистохимического исследования к p53. Иммуногистохимический метод выявления мутации в гене TP53 имеет высокую чувствительность и специфичность (>90%), что в большинстве случаев позволяет ограничиться им при постановке диагноза.

Наличие одного из патологических вариантов экспрессии («мутантный», цитоплазматический или «нулевой» тип) белка p53 является основанием для выставления диагноза HGSC [2–4]. «Дикий» паттерн экспрессии в большинстве случаев позволяет классифицировать карциному как LGSOC.

При неоднозначной морфологической картине и иммуногистохимическом профиле серозной карциномы важно придерживаться комплексного подхода в постановке диагноза: учитывать клинические, анамнестические данные, при наличии настороженности проводить секвенирование на предмет мутации в гене TP53.

Известно, что у носителей герминальных мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 значительно выше риск развития рака молочной железы (50–80% и 40–70% соответственно в сравнении с риском 12% у женщин в общей популяции) и яичников (24–40% и 11–18% соответственно в сравнении с риском 1–2% у женщин в общей популяции) в течение жизни [1, 5]. Свыше 90% карцином яичника, ассоциированных с BRCA-мутациями, – серозные карциномы высокой степени злокачественности [1]. Редко в результате BRCA1- и BRCA2-мутаций развивается светлоклеточный и эндометриоидный рак яичников [1].

Молекулярные особенности BRCA-ассоциированного рака обуславливают более высокую эффективность целенаправленных подходов в их терапии. Клинические данные свидетельствуют о лучшей чувствительности BRCA-ассоциированных серозных карцином яичника к платиносодержащей химиотерапии и PARP-ингибиторам, что способствует увеличению продолжительности периодов общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования. Рандомизированное исследование III фазы PAOLA-1 показало, что медиана безрецидивной выживаемости пациентов

с распространенным раком яичников и наличием мутации BRCA, которые получают поддерживающую терапию олапарибом с бевацизумабом или без него, составляет 37,2 и 21,7 месяца соответственно, а пациенты без мутации BRCA – 18,9 и 16,0 месяца соответственно [6]. Критерием назначения такого ПАРП-ингибитора, как олапариб, является не только наличие герминальной BRCA-мутации, но также высокая степень злокачественности опухоли. Таким образом, правильный патоморфологический диагноз рака яичников критически важен для выбора эффективной и оптимальной схемы лечения.

■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка М., 57 лет, беременности – 2, роды – 2, менопауза с 51 года. В сентябре 2024 года в связи с жалобами на увеличение живота в объеме обратилась в лечебное учреждение по месту жительства, где была обследована с помощью инструментальных методов диагностики. При ультразвуковом исследовании таза выявлена опухоль в тазу, миома матки, асцитическая жидкость. Выполнены раздельное диагностическое выскабливание, кульдоцентез, фиброколоноскопия, при которых данных за онкологическую патологию не выявлено. При компьютерной томографии органов брюшной полости, таза, органов грудной клетки, выполненной по месту жительства 14.10.2024, в протоколе описан канцероматоз брюшины, в том числе с поражением капсулы печени, а также асцит. Пациентка направлена в Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова (РНПЦ ОМР) с подозрением на рак яичников.

В РНПЦ ОМР 22 ноября 2024 года при пересмотре микропрепаратов после диагностического выскабливания и кульдоцентеза подтверждено отсутствие данных за онкопатологию. При пересмотре дисков с данными компьютерной томографии по оценке RECIST 1.1 выделены очаги: целевые – большой сальник и очаг по брюшине малого таза 23 мм (ск 241/303), и нецелевые неизмеряемые очаги – асцит, канцероматоз брюшины (рис. 1).

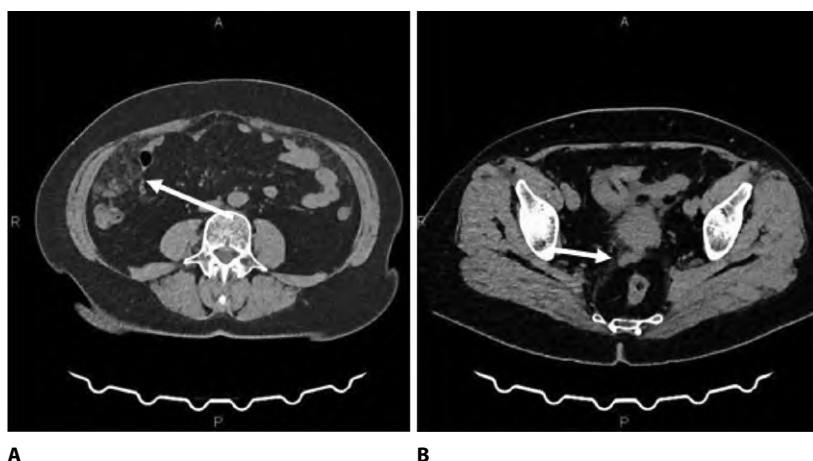


Рис. 1. Компьютерная томография органов брюшной полости (А) и таза (В)
Fig. 1. Computed tomography of the abdomen (A) and pelvis (B)



В день обращения в РНПЦ ОМР уровень онкомаркера СА-125 составил 1239 Ед/мл. Также в центре при повторном выполнении ультразвукового исследования таза выявлены злокачественное поражение яичников, брюшины, асцит. 10 декабря 2024 года пациентке выполнена диагностическая лапароскопия. При ревизии в брюшной полости определялось умеренное количество жидкости. По париетальной и висцеральной брюшине – множественные метастазы более 2 см, местами сливного характера. Большой сальник опухолево изменен. В малом тазу определялся опухолевый конгломерат, состоящий из матки с придатками (не визуализируются), петель тонкой кишки, сигмовидной кишки. Попытка разъединения опухолевого конгломерата сопровождалась кровотечением, выполнен гемостаз. Перитонеальный индекс канцероматоза составил 28 баллов. Интраоперационно консилиумом принято решение: с учетом распространенности опухолевого процесса выполнить циторедукцию в полном или оптимальном объеме не представляется возможным, рекомендовано выполнить биопсию большого сальника, что и было сделано.

При макроскопическом исследовании опухолевые узлы в большом сальнике размерами >2 см в наибольшем измерении, при гистологическом исследовании представлены карциномой с преимущественно папиллярным и микропапиллярным паттернами роста, очагами солидно-гнездного строения, наличием псаммомных телец. Опухолевые клетки кубической формы, среднего размера, с эозинофильной цитоплазмой, центрально расположенными округлыми ядрами с умеренным ядерным полиморфизмом, дисперсным хроматином, наличием мелкого ядрышка. Определяются участки с высокой митотической активностью: до 7 митозов в 1 HPF/*40 (>12 митозов в 10 последовательных полях зрения на увеличении $\times 40$). Некрозы отсутствуют.

При проведении иммуногистохимического исследования опухолевые клетки экспрессируют PAX8, WT1. Результаты исследования с антителами к p53 (в том числе проведенного с внешним контролем, демонстрирующим гиперэкспрессию) в наибольшей степени соответствуют «дикому» паттерну («мозаичное» ядерное окрашивание клеток карциномы).

Сформулировано патогистологическое заключение: иммуноморфологическая картина в наибольшей степени соответствует метастатическому поражению большого сальника серозной карциномой low-grade придатков матки (рис. 2).

Пациентке установлен диагноз: рак яичников, канцероматоз брюшины, асцит, метастазы опухоли в большом сальнике. Состояние после диагностической лапароскопии от 10.12.2024. Учитывая распространенность опухолевого поражения (индекс перитонеального канцероматоза – 28), высокий уровень СА-125 более 1000 Ед/мл, агрессивное клиническое течение болезни, пациентке в адьювантном режиме назначена полихимиотерапия по схеме карбоплатин + паклитаксел). В послеоперационном периоде пациентка получила 5 курсов неоадьювантной полихимиотерапии (карбоплатин + паклитаксел). 28 февраля 2025 года при выполнении компьютерной томографии отмечена тенденция к частичному ответу (рис. 3), принято решение о выполнении интервальной циторедукции, онкомаркер при этом составил уже 66,64 Ед/мл.

22 апреля 2025 года выполнена интервальная субоптимальная циторедукция (комбинированная операция на органах брюшной полости: гистерэктомия с билатеральной сальпинго-оофорэктомией, тазовой перитонэктомией, аппендэктомией в едином блоке, оментэктомия). Остаточная опухоль – метастазы по висцеральной брюшине до 1,5 см.

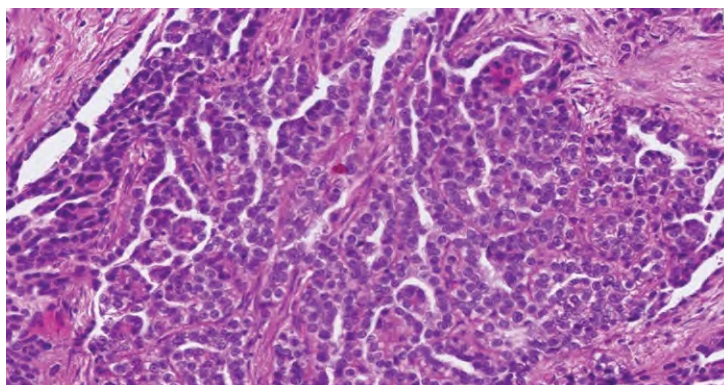


Рис. 2. Серозная карцинома яичника с морфологическими признаками низкой степени злокачественности (x20 увеличение, гематоксилин и эозин)
Fig. 2. Ovarian serous carcinoma with low-grade morphologic features (x20, heatoxylin & eosin)

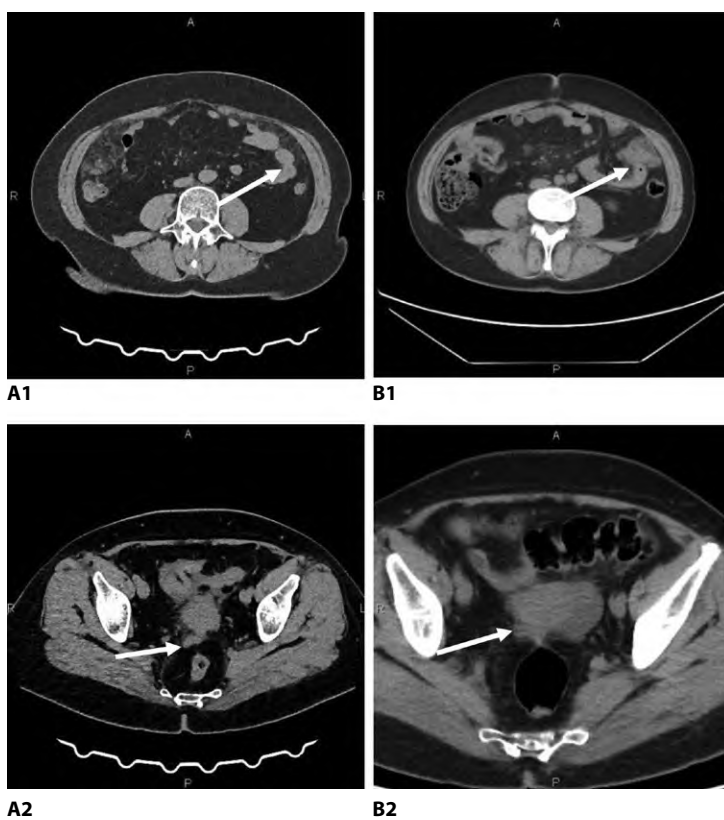


Рис. 3. Сравнение данных компьютерных томограмм органов брюшной полости и таза от октября 2024 года (A1, A2) и февраля 2025 года (B1, B2) соответственно
Fig. 3. Comparison of CT scan abdomen and pelvis data from October 2024 (A1, A2) and February 2025 (B1, B2) respectively



В патологоанатомическое отделение поступил послеоперационный материал, представленный маткой с придатками и тазовой брюшиной, аппендиксом, большим сальником. Макроскопически подозрительные в отношении опухолевого роста участки забраны на гистологическое исследование. При микроскопии яичники со склероатрофическими изменениями, один из яичников с наличием поверхностной серозной папилломы. Маточные трубы без опухолевого поражения. Эндометрий атрофичный. На серозной оболочке аппендикса и в материале, забранном с очагов поражения на брюшине, в большом сальнике на фоне минимальных фиброзно-воспалительных изменений определяется рост карциномы крибозно-папиллярного строения с псаммомными тельцами, представленной клетками с просветленной цитоплазмой, умеренным ядерным полиморфизмом. Имеются небольшие участки с выраженным ядерным плеоморфизмом (с более чем трехкратной вариабельностью размеров ядер).

Иммуногистохимическое исследование с антителами к p53 проведено дважды, в том числе с положительным внешним контролем. Результат исследования неоднозначный: определяется «мозаичное» ядерное окрашивание клеток карциномы и цитоплазматическое окрашивание (рис. 4).

После интервальной циторедукции пациентке выполнена компьютерная томография органов брюшной полости, таза, органов грудной клетки (рис. 5). Как очевидно, ранее определяемые целевые очаги, такие как большой сальник и очаг по брюшине таза, удалены. Уменьшился канцероматоз, определяется очаг по брюшине таза слева 12 мм (105/127), который раньше не фиксировался. Наиболее вероятно, на место удаленной матки с придатками переместились петли кишечника. Эффект от лечения расценен как частичный.

За период лечения у пациентки собран подробный семейный онкоанамнез. При этом выяснилось, что мама пациентки заболела и умерла от рака яичников в

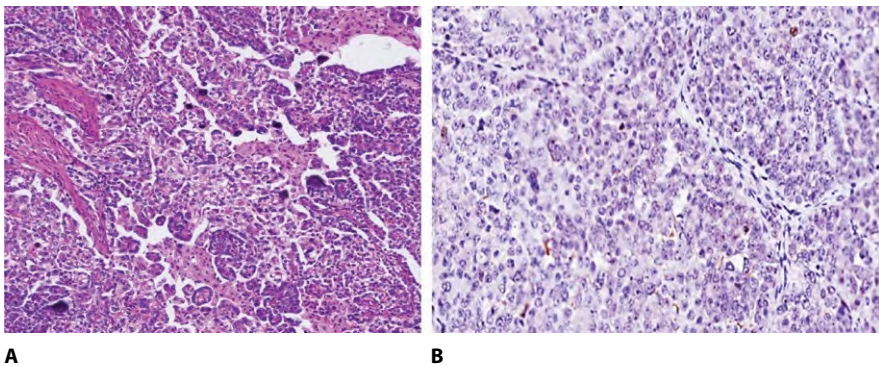


Рис. 4. А – серозная карцинома яичников с low-grade морфологическими чертами (×10 увеличение, гематоксилин-эозин); В – результат ИГХ-исследования карциномы послеоперационного материала с антителами к p53: «мозаичное» ядерное окрашивание клеток карциномы (×10 увеличение, хромоген – диаминобензидин, контрокрашивание – гематоксилин Майера)

Fig. 4. A – serous ovarian carcinoma with low-grade morphological features (×10 magnification, hematoxylin & eosin); B – IHC-study result of postoperative material carcinoma with antibody for p53: "mosaic" nuclear staining of carcinoma cells (×10 magnification, chromogen – diaminobenzidine (DAB), contrstaining – Mayer's hematoxylin)

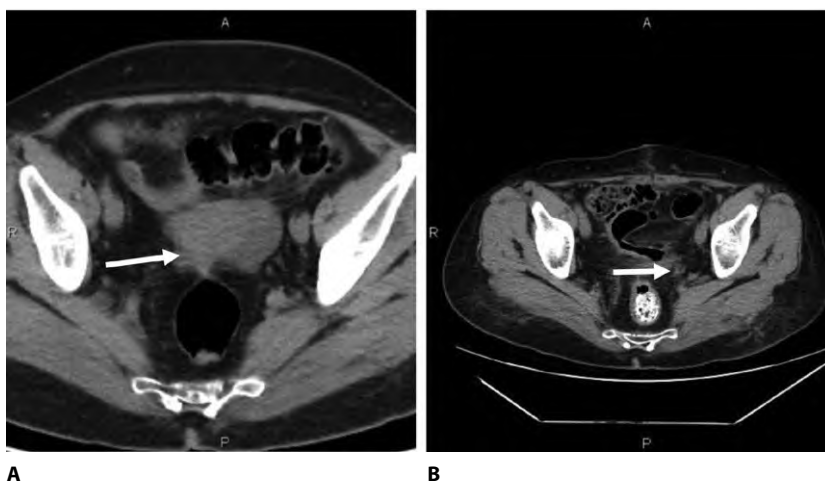


Рис. 5. Сравнение данных компьютерных томограмм органов таза от февраля и мая 2025 года (А и В соответственно)
Fig. 5. Comparison of CT scans of the pelvic organs from February and May 2025 (A, B respectively)

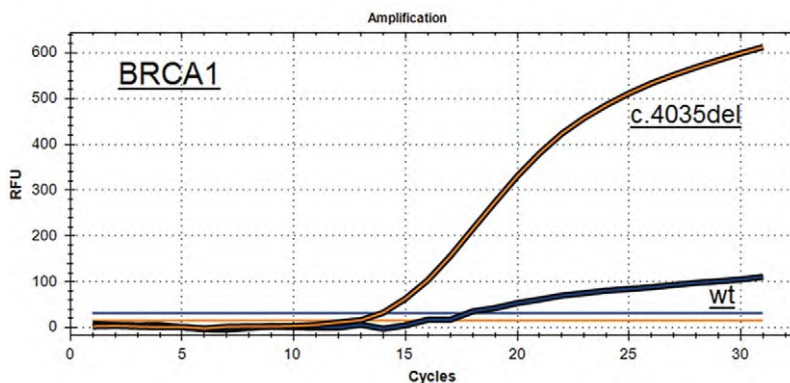


Рис. 6. График кривых амплификации участка гена BRCA1, содержащего мутацию c.4035del (метод аллель-специфичной ПЦР)
Fig. 6. Graph of amplification curves of the BRCA1 gene region containing the c.4035del mutation (allele-specific PCR method)

возрасте 47 лет. Пациентке назначено молекулярно-генетическое тестирование. Методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции выявлена герминальная мутация c.4035del гена BRCA1 (NM_007294.4) (рис. 6).

Несоответствие клинических, анамнестических данных, в наибольшей степени характерных для серозной карциномы высокой степени злокачественности, с патоморфологическим заключением насторожило клинических врачей. В рамках междисциплинарного консилиума с участием врачей-патоморфологов обсуждены неоднозначные результаты иммуногистохимического исследования к p53, отсутствие



убедительных гистологических признаков высокой степени злокачественности карциномы, данные анамнеза о носительстве пациенткой мутации в гене BRCA1 и принято решение направить материал на молекулярно-генетическое исследование – секвенирование по Сэнгеру – с целью выявления мутации в гене TP53.

Результат молекулярно-генетического исследования методом секвенирования от 24.07.2025 – выявлена мутация 8-го экзона гена TP53 (NM_000546.6) c.916C>T (p.Arg306Ter). Данный вариант аннотирован как онкогенный согласно рекомендациям ClinGen-CGC-VICC (Standards for the classification of pathogenicity of somatic variants in cancer (oncogenicity): Joint recommendations of Clinical Genome Resource (ClinGen), Cancer Genomics Consortium (CGC), and Variant Interpretation for Cancer Consortium (VICC), 2022) (рис. 7).

С учетом результатов молекулярно-генетических исследований (обнаруженные мутации в генах BRCA1 и TP53) выполнен пересмотр первичного диагноза консилиумом врачей-патоморфологов с заменой его на диагноз серозной карциномы высокой степени злокачественности с поражением серозной оболочки аппендикса, тазовой брюшины, большого сальника. CRS (шкала Böhm et al.) – 1 (минимальный ответ), урТ3сNxMx. FIGO IIIc.

В послеоперационном периоде пациентка получила еще 3 курса полихимиотерапии по использованной ранее схеме, при этом уровень ее онкомаркера нормализовался (CA-125 15,98 Ед/мл). Сформирован окончательный диагноз: рак яичников, канцероматоз брюшины, асцит, метастазы опухоли в большом сальнике, рТ3с N0 M0, стадия IIIc. Состояние после диагностической лапароскопии 10.12.2024, 5 курсов НПХТ РС (декабрь 2024 г. – март 2025 г.), оптимальной интервальной циторедукции 22.04.2025, 3 курсов АПХТ. Генетическая предрасположенность к наследственному синдрому рака молочной железы и яичников (BRCA1).

Комплексное лечение проведено с частичным эффектом (по данным КТ-исследования, оценка по системе RECIST 1.1, рис. 8). Ранее определяемый целевой

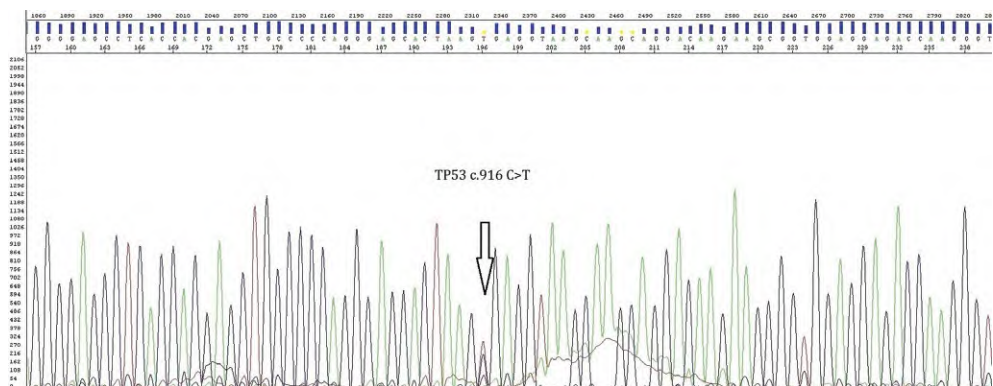


Рис. 7. Электроферограмма онкогенного варианта 8-го экзона гена TP53 c.916C>T (метод секвенирования по Сэнгеру)

Fig. 7. Electropherogram of the oncogenic variant of exon 8 of the TP53 gene c.916C>T (Sanger sequencing method)

очаг удален (рис. 6А). Перестал определяться асцит. Уменьшились канцероматоз, толщина листков брюшины. По оценке RECIST 1.1 – частичный ответ. КТ-исследование от 30.07.25 принято за базовое для оценки ответа для последующей поддерживающей терапии. Уменьшились канцероматоз, толщина листков брюшины, что соответствует частичному ответу. За целевой очаг выделен очаг по брюшине малого таза слева от РС-соединения 16 мм (ск 103/126, выделен стрелкой). Нецелевые неизмеряемые очаги: канцероматоз брюшины (рис. 8В).

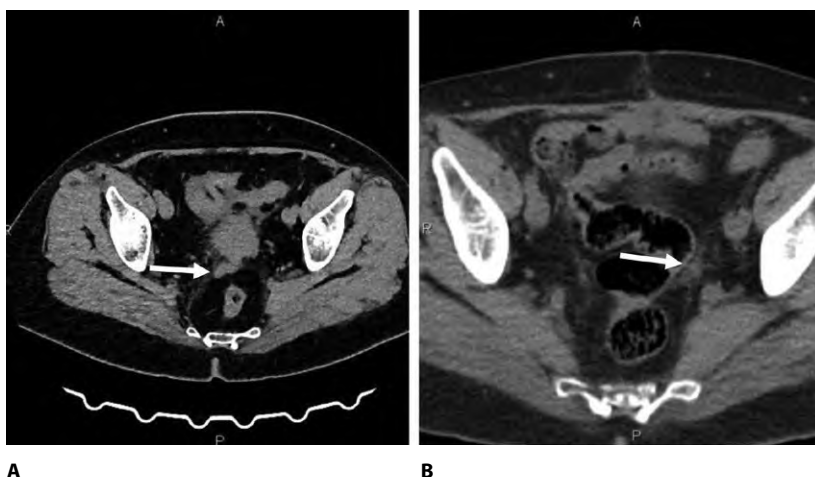


Рис. 8. Сопоставимые сканы компьютерной томографии органов таза пациентки М. от 10.2024 (А) и 07.2025 (В)
Fig. 8. Comparable computed tomography scans of the pelvic organs of patient M. 10/2024 (A) and 07/2025 (B)

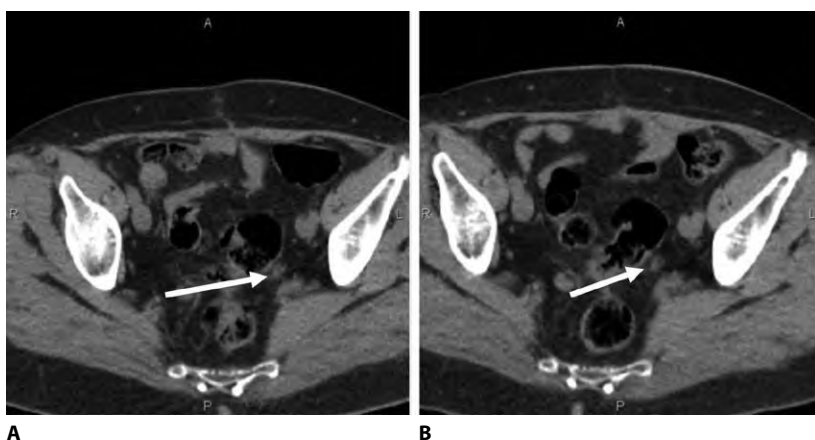


Рис. 9. Сопоставимые сканы компьютерной томографии органов таза пациентки М. от 07.2025 (А) и от 01.2026 (В)
Fig. 9. Comparable computed tomography scans of the pelvic organs of patient M. 07/2025 (A) and 01/2026 (B)

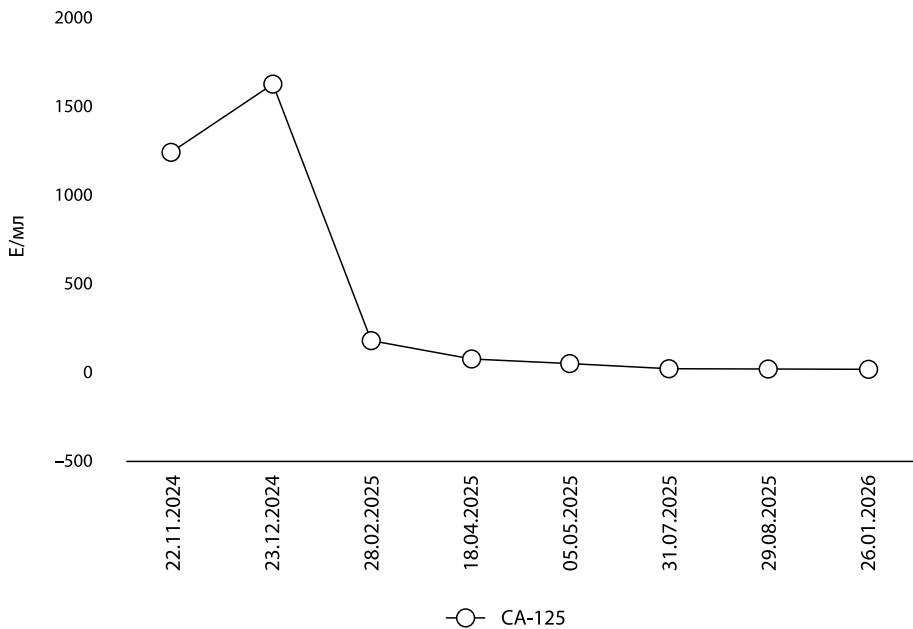


Рис. 10. Динамическое изменение уровня СА-125 в крови
Fig. 10. Dynamic changes in the blood level of CA-125

1 августа 2025 года в РНПЦ ОМР состоялся междисциплинарный консилиум, согласно которому с учетом гистологической структуры опухоли (серозная карцинома высокой степени злокачественности), стадии заболевания (IIIC стадия), наличия герминальной мутации в гене BRCA1, частичного противоопухолевого ответа на проведенное комбинированное лечение (включает циторедуктивную операцию и платиносодержащую ХТ по схеме паклитаксел + карбоплатин), пациентке рекомендована поддерживающая терапия олапарибом (в таблетках) в дозе 300 мг 2 раза в сутки внутрь до двух лет. С августа 2025 г. пациент принимает препарат и переносит лечение удовлетворительно. По данным рентгенологического исследования (02.10.25 и 26.01.26) у пациентки достигнут регресс опухоли на 37,5% на фоне приема олапариба (уплотнение брюшины таза уменьшилось с 16 до 10 мм). На рис. 9 представлен частичный ответ по сравнению с базовым КТ-исследованием от 30.07.2025. При этом динамика онкомаркера остается стабильной (рис. 10).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует, как в результате дополнительно назначенных молекулярно-генетических исследований диагноз LGOSC изменен на диагноз HGOSC.

При первичном гистологическом исследовании биопсийного материала трудности диагностики обусловлены отсутствием убедительных морфологических признаков высокой степени злокачественности: выраженной цитологической атипии, некрозов, участков с солидным и криброзным паттернами роста. Наличие очагов

с повышенной митотической активностью – не абсолютный критерий принадлежности к HGOSC. В таких случаях определяющее значение имеет паттерн экспрессии p53 при иммуногистохимическом исследовании. «Мозаичное» ядерное окрашивание клеток карциномы было интерпретировано как «дикий» паттерн экспрессии, на основании чего выставлен диагноз LGOSC.

Анамнестические данные пациентки (наличие родственницы первой линии родства с диагнозом рака яичников) насторожили в отношении диагноза HGOSC.

Подтвержденная герминальная BRCA1-мутация и выявленная мутация в гене TP53 изменили представление о патогенезе данной карциномы яичников.

Ретроспективно проведен анализ патоморфологической картины и иммунного профиля опухоли.

Имуногистохимическая экспрессия белка p53 является суррогатом молекулярно-генетического тестирования опухоли на наличие мутации в гене TP53. В более чем 95% случаев наблюдается положительная корреляционная связь между патологическими типами экспрессии белка p53 и обнаружением мутации в гене TP53 [4]. При этом миссенс-мутация в гене TP53 проявляется «мутантным» типом экспрессии (гиперэкспрессия в >80% клеток карциномы), а нонсенс-мутация – цитоплазматическим или «нулевым» типом (отсутствием ядерной экспрессии клеток карциномы при сохранении экспрессии в контрольных клетках) [2–4].

В небольшом проценте случаев наблюдается несоответствие иммунного профиля с наличием или отсутствием мутации в гене TP53. Эти несоответствия обусловлены рядом возможных причин, а именно:

- секвенированием не всех кодонов, где может локализоваться мутация в гене TP53 [3];
- отсроченной деградацией белка p53 в результате клеточного стресса (может приводить к неправильной интерпретации «дикого» типа экспрессии белка) [3];
- проведением иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследований с разными фрагментами опухоли, вследствие гетерогенности опухоли результаты исследований могут не коррелировать между собой (наблюдается редко) [3];
- наличием амплификации гена MDM2 – онкогена, приводящего к расщеплению белка p53 протеазами посттрансляционно («нулевой» тип экспрессии при иммуногистохимическом исследовании в отсутствие мутации в гене TP53) [2];
- мутация в гене TP53 не является драйверной для серозной карциномы высокой степени злокачественности (частота встречаемости – 1–2%, так называемые LGOSC-like HGOSC с драйверными мутациями в генах KRAS, NRAS, BRAF, однако с высокой частотой копий мутаций в отличие от LGOSC) [2];
- наличием «укорачивающей» мутации в гене TP53, которая часто проявляется «диким» паттерном экспрессии белка при иммуногистохимическом исследовании [4].

Выявленная мутация c.916C>T (p.Arg306Ter) – «укорачивающая» мутация, вариант нонсенс-мутации, проявляющейся заменой нуклеотида цитозина на тимин в позиции 916 гена TP53 с преждевременным возникновением стоп-кодона Ter с образованием нефункциональной («укороченной») формы белка p53 или прекращением его синтеза. Для данной мутации могут быть характерны «нулевой» или цитоплазматический паттерны экспрессии белка p53, редко – «мозаичное» ядерное окрашивание клеток карциномы (экспрессия, подобная на «дикий» паттерн) [4].



В описанном случае серозной карциномы высокой степени злокачественности придатков матки при ИГХ-исследовании к p53 наблюдалось «мозаичное» ядерное окрашивание клеток карциномы.

Метод секвенирования по Сэнгеру с обнаружением «укорачивающей» мутации (разновидности нонсенс-мутации) в гене TP53 в данном случае выступает контрольным для интерпретации результатов ИГХ-исследования, подтверждает гипотезу, что окрашивание единичных клеток карциномы при ИГХ-исследовании с антителами к p53 может соответствовать карциноме с драйверной мутацией в гене TP53.

Следует также отметить, что BRCA-ассоциированные серозные карциномы высокой степени злокачественности часто характеризуются морфологическими признаками, большинство из которых не выявлено в данном клиническом случае, а именно: выраженная степень ядерного полиморфизма, обширные участки некрозов, наличие солидно-эндометриоидно-переходноклеточно-подобного (SET) паттерна роста. В то же время обнаружена высокая митотическая активность [1].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай демонстрирует, как в результате проведения дополнительных молекулярно-генетических исследований выявлен мутационный профиль, соответствующий HGOSC, в то же время морфологические признаки и иммуногистохимическая экспрессия белка p53 не могли быть однозначно интерпретированы как относящиеся к высокому грейду карциномы.

Такое несоответствие подтверждает важность индивидуального подхода в диагностике, учета анамнестических данных и использования методов молекулярной генетики в сомнительных случаях для подтверждения диагностической гипотезы.

В случае серозных карцином яичника степень злокачественности определяет эффективность применения химиотерапии, в том числе ПАРП-ингибиторов, а также прогноз, что подчеркивает важность правильного патоморфологического диагноза.

В данном клиническом случае, благодаря смене диагноза на серозную карциному высокой степени злокачественности, у пациентки появился шанс применения в поддерживающей терапии ПАРП-ингибитора, что при удовлетворительном использовании лекарственного средства позволило достичь регресса опухоли на 37,5%.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ledermann J.A. et al. *ESGO-ESMO-ESP consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology and early, advanced and recurrent disease*. 2024;35, issue 3. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.11.015>
2. M Herman Chui, Amir Momeni Boroujeni, Diana Mandelker, et al. Characterization of TP53-wildtype tubo-ovarian high-grade serous carcinomas: rare exceptions to the binary classification of ovarian serous carcinoma. *Mod Pathol*. 2021;34(2):490–501. doi: 10.1038/s41379-020-00648-y
3. Yemelyanova A., Vang R., Kshirsagar M. et al. Immunohistochemical staining patterns of p53 can serve as a surrogate marker for TP53 mutations in ovarian carcinoma: an immunohistochemical and nucleotide sequencing. *Modern Pathology*. 2011;24:1248–1253.
4. Köbel M. et al. Interpretation of p53 Immunohistochemistry In Tubo-Ovarian Carcinoma: Guidelines for Reporting. *Int J Gynecol Pathol*. 2018;38 (Iss 1 Suppl 1):123–131. doi: 10.1097/PGP.0000000000000488
5. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *Ovarian Cancer (Version 1.2025)*. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf
6. Ray-Coquard I., Pautier P., et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(25):2416–2428. doi: 10.1056/NEJMoa1911361