

Л.З. Полищук

И.П. Несина

Е.Е. Новак

Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины

Киевская городская онкологическая больница, Киев, Украина

Ключевые слова: рак яичника, потеря гетерозиготности, гены-супрессоры опухолевого роста, онкогены, хромосомные нарушения, морфология, прогноз

Среди новообразований женских половых органов рак яичника (РЯ) является наиболее сложной формой онкопатологии, этиология и патогенез которой окончательно не изучены. Отсутствие патогномичных начальных симптомов, диагностика рака на поздних стадиях, агрессивное клиническое течение, высокая смертность, несмотря на оптимизацию методов лечения и применение новых химиопрепаратов, диктуют необходимость дальнейшей разработки проблемы.

Известно, что клиническое течение опухолевого процесса в основном зависит от биологических особенностей опухоли, в которых определяющую роль играют генетические механизмы туморогенеза и прогрессии неоплазии.

Развитие РЯ, как и других злокачественных опухолей, является сложным многоступенчатым процессом накопления эффектов структурных и/или функциональных изменений онкогенов и/или антионкогенов (генов-супрессоров опухолевого роста). Согласно результатам многих исследований дисфункция белков, кодируемых измененными генами, приводит к нарушению регуляции сигнальных путей, играющих ключевую роль в контроле клеточного цикла, стабильности генома, дифференцировки, апоптоза клеток; при этом указанные нарушения возникают на всех этапах малигнизации, дальнейшего развития и прогрессии неоплазии.

В данном обзоре мы попытались обобщить сведения о генетических изменениях в злокачественных эпителиальных опухолях яичника, наблюдающихся на разных стадиях развития опухолевого процесса, и их связь с другими особенностями опухоли — морфологией, степенью дифференцировки, метастатическим потенциалом, которые влияют на клиническое течение опухолевого процесса.

К первой стадии изменений в структуре генов, важных для развития опухоли и нестабильности ге-

РАК ЯИЧНИКА: ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ И ИХ СВЯЗЬ С КЛИНИЧЕСКИМИ ОСОБЕННОСТЯМИ ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА

Резюме. В обзоре представлены обобщенные данные современной литературы о генетических изменениях в эпителиальных злокачественных опухолях яичника. Обсуждается связь между потерей гетерозиготности в определенных локусах хромосом, кооперацией генов, в том числе *p53*, *BRCA1*, плоидностью опухоли, числовыми и структурными абберациями хромосом, с одной стороны, и морфологией опухоли, степенью ее злокачественности, стадией опухолевого процесса, метастазированием и прогнозом, с другой стороны. Отмечена актуальность подобных исследований, их значение для оценки биологических свойств рака яичника и прогноза течения болезни.

нома, относится потеря гетерозиготности (LOH — loss of heterozygosity) в локусах предполагаемых онкогенов или генов-супрессоров [1, 2], изменения функции которых связаны с утратой или инактивацией обоих аллелей гена или их продуктов.

При анализе данных доступной нам литературы установлено, что при РЯ потеря гетерозиготности проявляется в разной степени почти во всех хромосомах кариотипа (таблица) и имеет разное клини-

Таблица
Локусы потери гетерозиготности и их локализация в хромосомах при раке яичника

Локус в хромосоме	Выявляемость при раке яичника, %	Автор
3p	31,0	[16]
3p14.2	15,0	[17]
5p	5,0	[6]
5q	47,0	[6]
5q13.1–21	33,0	[6]
6q27	54,2	[3]
7q31.1	13,31–78,0	[5]
7q31.2	71,0	[5]
8p22–23.3	51,0	[23]
9p	29,8	[4]
9p	18,0	[42]
9p21	45,0	[1]
9p, 9q34	79,0	[25]
10q23	4,8	[13]
10q23	28,0	[11]
11p15.1	48,0	[23]
11q22.3–25	61,0	[19]
11q23.3–qter	61,0	[45]
11q	18,0	[42]
12p12.3–13.1	26,0	[20]
12q23ter	30,0	[20]
13q12–13 (BRCA2)	сем. РЯ	[46]
14q12–13, 14q32	49,0	[22]
17p, 17p3.3	63,2	[27]
17p13	55,0	[44]
17p13.1	62,5	[31]
17q22–23	66,6	[31]
17	96,0 (в метастазах)	[43]
19q13.2–13.4	53,0	[7]
22q	53,0	[9]
22q	15,0	[42]
Xq25–26.1	34,0	[14]

ческое значение в зависимости от наличия гетерозиготности в генах определенных хромосом.

Результаты исследования 70 злокачественных эпителиальных опухолей яичника свидетельствуют, что потеря гетерозиготности 6q27, наблюдаемая в 54,2% опухолей, не зависит от гистологического строения опухоли и выявляется в начальных стадиях опухолевого процесса [3]. Для опухолей яичника характерна потеря гетерозиготности по хромосомам 7p, 7q, 9p, 11q, спектр которой в 30–50% исследованных опухолей оказался сходным с таковым при пограничных опухолях яичника [4, 5]. К ранним молекулярным изменениям, связанным с патогенезом РЯ, относят потерю гетерозиготности 5q13.1–21, [6], 19q13.2–13.4 [7], а также делецию 3p13–14.2, которая связана с появлением иммортализованных клеток [8]. По некоторым данным [9], потеря гетерозиготности 22q чаще отмечается при опухолевой прогрессии, чем при инициации опухолевого роста.

В аденокарциномах яичника обнаружена делеция короткого плеча хромосомы 8. Выявлены 3 критические точки, которые играют определенную роль в развитии РЯ (8p22, 8p23.1, 8p23.3) и коррелируют со стадией опухолевого процесса [10]. Важным представляется наличие связи гетерозиготности на 8p с таковой на 9p, что свидетельствует об инактивации нескольких локусов на хромосомах и о роли кооперации генов в опухолях РЯ. В начальных стадиях опухолевого процесса в яичнике определенное значение придается гену-супрессору *PTEN/ММАК*, расположенному на 10q23. Потеря гетерозиготности этого гена отмечается чаще всего в эндометриоидном РЯ (43%), реже — в серозном папиллярном РЯ (18%) и отсутствует в светлоклеточном РЯ [11], что указывает на различные пути развития РЯ различного гистологического строения. Другие авторы [12, 13] отмечают экспрессию указанного гена в РЯ, но в очень небольшом количестве наблюдений — всего в 4,8% РЯ. Методом ПЦР исследована утрата аллелей Xq11.2–q12 в опухолях яичника [14]. Наиболее частые аллельные делеции отмечены по локусу DXS 1194 в пограничных опухолях яичника (25%) и по локусу рецепторов андрогенов в инвазивном РЯ (38%).

Ген *c-erbB2* (также известный как *HER2/neu*) локализуется на 17q21 и кодирует гликопротеины клеточной поверхности. С помощью иммуногистохимического окрашивания определены клинические и патологические особенности экспрессии *c-erbB2* в РЯ. Гиперэкспрессия онкогена установлена в 10 из 56 исследованных опухолей, но она не коррелировала с гистологическим типом, степенью дифференцировки клеток опухоли, стадией опухолевого процесса по FIGO или прогнозом [15]. По некоторым данным, опухоли, в которых экспрессирован этот ген, не только имеют плохой прогноз, но и являются резистентными к химиотерапии.

Кандидатом в гены-супрессоры опухолевого роста считается ген *DOC-2*, который располагается на

хромосоме 5p13. Его нуклеотидные последовательности экспрессируются не только в опухолях яичников, но и в клеточных культурах поверхностного эпителия яичника. В другом гене-супрессоре опухоли — *CDKN2A*, который располагается на 9p21 и кодирует протеины, регулирующие клеточный цикл, потеря гетерозиготности наблюдается довольно часто — в 45% случаев РЯ [11].

Потеря гетерозиготности в области 3p14.2, где расположен ген *FHIT*, наблюдается не только в первичном РЯ, но и в клеточных линиях этих опухолей, а также в некультивируемых опухолевых клетках асцитической жидкости [16]. Аллельная потеря гена отмечается в 15%, аномальная его транскрипция — в 4% РЯ [17].

Доказана ассоциация гетерозиготности в областях 18q23 и 17q21 со злокачественным фенотипом опухоли, поскольку эти изменения выражены в наиболее анаплазированных формах РЯ. В области 17q21 располагается ген-супрессор опухолевого роста (*BRCA1*), специфичный для наследственных форм РЯ, а участок 18q23 с высокой частотой делегирован при РЯ и, по-видимому, является местом локализации еще одного пока неизвестного гена-супрессора РЯ. Потеря гетерозиготности хромосомы 17, включающей локусы *p53* и *BRCA1* в области 17p3.3 и 17q22–23, свидетельствует о роли указанных генов в процессах малигнизации и прогрессии опухолей яичника, о чем будет сказано ниже.

В инвазивном РЯ выявлена утрата гетерозиготности в длинном плече хромосомы 6 (6q25.1–25.2) между локусами D6S473 и D6S448, с которой связывают инвазивные свойства опухоли [18]. Агрессивность клинического течения и распространенность опухолевого процесса коррелируют с потерей гетерозиготности и в другой области, а именно 11q22.3–q25 [19].

Гетерозиготность в области 7q31.1, выявленная при РЯ, зависит от стадии опухолевого процесса [40]. Так, в I–II стадиях опухолевого процесса потеря гетерозиготности отмечена в небольшом числе наблюдений (13–31%), а в III–IV стадиях РЯ — в 78% опухолей, т.е. генетические изменения выражены в более поздних стадиях болезни [5]. Для развитого РЯ характерна гетерозиготность в области 12p12.3–13 и 12q23ter, где располагаются гены, кодирующие ингибитор циклин-зависимой киназы [20].

При изучении связи экспрессии продукта гена *c-jun* и глутатион-S-трансферазы в опухолях яичника установлено, что они экспрессируются почти с одинаковой частотой (52,9 и 51,0% соответственно), что коррелирует с резистентностью к химиотерапии и плохим прогнозом к РЯ [21].

Потеря гетерозиготности в области 19q наблюдается в клетках РЯ разного гистологического строения, при любой степени дифференцировки опухоли и стадии опухолевого процесса, за исключением РЯ низкой степени злокачественности [22]. Высокая степень дифференцировки немудинозного РЯ

связана с гетерозиготностью в областях 11p15.1 и 11p15.5–15.3 [23]. Некоторые исследователи [24] отмечают, что потеря гетерозиготности в области 11q22 коррелирует с низким содержанием прогестерона в клетках опухоли, что имеет определенное значение для проведения гормонотерапии. При изучении гетерозиготности хромосомы 9 в 33 опухолях яичника разной степени дифференцировки [25] обнаружены ее проявления в виде потери короткого или длинного плеча этой хромосомы.

Одним из наиболее изученных генов-супрессоров опухолевого роста является ген *p53* — «арбитр» клеточного цикла и апоптоза, исследованию которого в опухолях разного генеза у человека посвящен ряд работ [26, 27].

С помощью метода ПЦР мутации *p53* были обнаружены в 41,5% опухолей яичника. Экспрессия мутантного белка не коррелировала с возрастом больных, стадией опухолевого процесса по FIGO и гистологическим типом РЯ, но ассоциировалась со степенью дифференцировки опухоли и наличием метастазов в лимфатических узлах. Мутации *p53* наблюдаются в основном в ранних стадиях опухолевого процесса и могут служить генетическим маркером не только прогноза, но и раннего диагноза [27]. Кроме того, существуют данные, что накопление белка *p53* является поздним событием при РЯ. В пользу этого свидетельствует иммуногистохимическое определение *p53* в ткани неизмененного яичника, в доброкачественных и пограничных опухолях, в эпителиальном раке яичника и метастазах. Экспрессия *p53* наблюдалась только в злокачественных опухолях яичника, при этом в ядрах клеток серозного РЯ она выражена больше, чем муцинозного. Кроме того, экспрессия *p53* коррелирует со степенью злокачественности опухоли, а выявляемость *p53* в первичной опухоли равна таковой в метастазах РЯ. Иммуногистохимический статус *p53* (количественное отношение *p53*-положительных и *p53*-отрицательных клеток в опухоли) можно использовать как индикатор прогноза после проведенной химиотерапии: *p53*-отрицательные опухоли более чувствительны к действию флуороурацила.

Результаты проведенных иммуногистохимических исследований *p53*, а также анализа пролиферативной активности (экспрессия антигена Ki-67) и апоптоза в клетках удаленных опухолей яичника у 66 больных до проведения химиотерапии [28] свидетельствуют, что антиген Ki-67 является фактором как прогрессии, так и прогноза болезни.

С целью изучения роли *p53* как гена-супрессора в развитии РЯ и его связи с изменениями гена *K-ras* у 70 больных было проведено исследование эпителиального РЯ [29]. Анализ результатов выявил, что аллельная потеря в кодоне 72 гена *p53* наблюдается в 39% опухолей. С помощью ПЦР обнаружены единичные миссенс-мутации *p53* в 31% РЯ, в том числе в 1 из 5 муцинозных пограничных опухолей. Мутации *p53* более часто наблюдались в клетках сероз-

ных аденокарцином яичника (45%), частота мутаций *K-ras* (27%) была более высокой в муцинозных (71%) и пограничных опухолях (80%), чем в немучинозных опухолях (13%) и в контроле. Эти данные свидетельствуют о том, что различные комбинации онкогенов или/и генов-супрессоров могут принимать участие в развитии разных гистологических типов эпителиальных опухолей яичника.

Для выяснения возможной роли соматических мутаций в гене *p53* и других генах в развитии опухолей яичника исследовали наследственные формы РЯ, ассоциированные с зародышевыми мутациями в генах *BRCA1* и *BRCA2*. С этой целью исследовано 40 случаев РЯ, из которых 29 были ассоциированы с мутациями гена *BRCA1*, 11 — с мутациями гена *BRCA2*. Были также выявлены мутации в генах *p53*, *K-ras*, *erbB2*, *myc*. В опухолях, ассоциированных с дефектами в гене *BRCA1*, чаще выявляли делеции и вставки в гене *p53*, а при ассоциации с повреждениями *BRCA2* — в гене *p53* чаще наблюдали миссенс-мутации.

Наследственная мутация *BRCA2* связана с развитием рака молочной железы (РМЖ), тогда как ген *BRCA1* связан с семейными формами РЯ и РМЖ. Поэтому *BRCA1* рассматривают как ген предрасположенности не только к РМЖ, но и к РЯ. Следует отметить, что частота выявления потери гетерозиготности гена *BRCA1* для спорадических случаев РЯ составляет — 70%, для РМЖ — около 50%. Большое значение имеют данные, свидетельствующие о том, что эстрогены могут стимулировать синтез белков, повышающих уровень как *BRCA-1*, так и *BRCA-2*.

Установлено, что ген *BRCA1* транскрибируется и транслируется более активно в клеточных линиях опухолей, устойчивых к цисплатину. Поскольку белок гена *BRCA1* играет важную роль в репарации повреждений ДНК, недостаток его синтеза снижает эффект репарации таких повреждений и повышает чувствительность клеток к ионизирующему излучению и перекисным соединениям.

Мутации гена *BRCA1* выявлены во многих злокачественных опухолях разного генеза [30, 31]. Белки *BRCA1* и *p53* образуют *in vivo* и *in vitro* комплексы, в которых участвуют аминокислотные участки *BRCA1* и С-концевой домен *p53*.

С помощью ПЦР и обратной аллельспецифичной гибридизации олигонуклеотидов выявлено 17 наиболее часто наблюдающихся мутаций гена *BRCA1* в 122 образцах ДНК, выделенных из ткани РЯ. Установлено, что только 2 образца несли мутацию *CYS61G1Y*, характерную для зародышевых клеток.

Герминальные мутации генов *BRCA1* и *BRCA2* [32] определены в 40% семей с семейными формами РЯ, при этом возраст больных с данными мутациями генов был меньшим, чем в общей популяции. Кроме того, чаще всего у этих больных отмечали серозный папиллярный РЯ с характерной клинической картиной, отличной от таковой при спорадических случаях РЯ, при которых мутации гена *BRCA2* наблюдаются редко. Герминальные му-

тации гена *BRCA1* были также обнаружены в семьях, в которых были больные с РЯ и РМЖ.

Цитогенетическими маркерами степени злокачественности новообразований, в том числе и яичника, является ploидность опухолевых клеток. Согласно имеющимся данным [33], степень анеуплоидии опухолевых клеток зависит от стадии опухолевого процесса и повышается с 33% во II стадии заболевания до 75% в IV стадии. Число диплоидных опухолей больше среди высокодифференцированных аденокарцином (81%), чем среди умеренно- (67%) и низкодифференцированных (16,5%) опухолей. С ploидностью опухоли коррелирует длительность безрецидивного периода и общая выживаемость больных. Так, при диплоидных РЯ 2-летняя выживаемость составляла около 50% против 20% при анеуплоидных опухолях. Среди РЯ с низкой степенью злокачественности преобладают диплоидные опухоли (83,3%), однако рецидивы отмечаются как у больных с диплоидными, так и с анеуплоидными опухолями.

При сопоставлении морфологических особенностей опухоли и ее ploидности установлено, что РЯ характеризуется анеуплоидией (70%) с высокой пролиферативной активностью ($18,7 \pm 1,8\%$) и большим числом клеток в S-фазе ($7,0 \pm 0,8\%$), чем в диплоидных опухолях ($7,3 \pm 2,9$ и $3,7 \pm 0,4\%$ соответственно) [34]. Следует отметить, что в пограничных опухолях яичника содержание ДНК в клетках соответствует таковому при серозном раке. Обращает на себя внимание исследование [35], в котором определялась ploидность клеток РЯ у больных, проживших после установления диагноза 5 лет и менее. Оказалось, что продолжительность безрецидивного периода, степень анеуплоидии, величина фракции S были одинаковыми в двух группах больных, что позволило автору сделать заключение об отсутствии связи гистологического типа, степени дифференцировки с ploидностью опухоли, индексом ДНК и продолжительностью жизни больных. Однако большинство исследователей указывают на множественные цитогенетические изменения в эпителиальных РЯ низкой степени дифференцировки и большой распространенности процесса, а также на случайный характер аберрации $t(1;6)(p10;p10)$ при инвазивном низкодифференцированном РЯ и при метастазировании опухолевого процесса. Существует тесная связь между ploидностью РЯ и экспрессией p53. Так, сравнение клинической характеристики опухолевого процесса, ploидности опухолевых клеток и экспрессии p53 выявило большую экспрессию p53 в анеуплоидных опухолях (51% клеток), тогда как в диплоидных опухолях экспрессия p53 наблюдалась лишь в 18% случаев [36].

Проведенное цитогенетическое исследование эпителиальных карцином яичника выявило ненормальный набор хромосом в 80% опухолей. Общие хромосомные изменения в опухолевых клетках включали: +1, +2, +3, +6, +7, +9 и +12, общие клональ-

ные потери хромосом были следующими: -X, -4, -8, -11, -13, -15, -17, -22. Наиболее характерные клональные перестройки были в хромосомах 1p36, 1q32, 1q42, 3p13-q26, 3q26-q29, 7p22, 9q34, 11p13-p15, 17q21-q23, 19p13.3 и 19q13.3. Трисомия 12 отмечена в клетках 3 из 5 пограничных опухолей, а также в РЯ высокой степени дифференцировки [37]. Приведенные данные свидетельствуют, что патогенез пограничных опухолей и неоплазий с низкой степенью дифференцировки отличается от такового в опухолях с высокой степенью дифференцировки. Транслокации между 17q21 и 19p13.3 определены как критические для неопластических процессов в яичнике, поскольку прежде всего проявляются в опухолях с высокой степенью дифференцировки.

К неслучайным хромосомным аберрациям, выявленным при исследовании 244 наблюдений РЯ, относятся следующие изменения, которые играют роль в патогенезе РЯ: 1p1-3, 1q1-4, 3p1, 6p2, 6q1-2, 7p1-2, 7q1, 11p1-q1, 12p1, 12q2, 13p1, 19q1, дупликация 12p и 12q [38]. Трисомия хромосомы 8 характерна для папиллярного серозного РЯ I-III стадии [39]. В 53% наблюдений инвазивного РЯ отмечена инактивация X-хромосомы, тогда как в пограничных опухолях этот феномен наблюдается лишь в 20% наблюдений.

При РЯ с помощью метода сравнительной геномной гибридизации обнаружены множественные участки амплификации следующих участков хромосом: 8q26.1, 3q26.3-qter, 20q13.2-qter. Отмечены частые делеции в областях 5q21, 9q, 17p, 17q. 12-q21, 4q26, 7q36, 17q25 [40, 41].

Эндомиоидный РЯ по морфологии сходен с аденокарциномой эндометрия, но хромосомный состав этих опухолей различен: при эндомиоидном РЯ отмечаются аберрации, отсутствующие при раке эндометрия — 1p-, 1q-, 19q+, аберрации хромосомы 13, потеря гетерозиготности в области 9p, 11q, 22q в 15-18% наблюдений [42].

Существуют разные мнения относительно цитогенетических изменений в метастазах РЯ. С одной стороны, имеются сообщения о том, что изменения генома в метастазах РЯ выражены больше, чем в первичной опухоли. С другой стороны, указывается, что хромосомные изменения в клетках метастатических очагов не отличаются от таковых в первичной опухоли.

При сравнительном изучении кариотипа клеток РЯ и метастатических очагов обнаружена высокая степень изменений в последних, а указанная выше аберрация $t(1;6)(p10;p10)$ наблюдалась в метастазах только низкодифференцированного рака. О высокой выявляемости потери гетерозиготности в хромосоме 17 свидетельствуют результаты исследования [43], в котором установлена ее выявляемость в клетках РЯ в разных стадиях заболевания и в 95% случаев метастазов. По сопоставлению выраженности потери гетерозиготности в клетках первичной опухоли и метастазов РЯ в сальнике и лимфатических узлах мож-

но судить о независимой клональной эволюции как в метастазах, так и в первичной опухоли.

Таким образом, анализ данных доступной литературы свидетельствует, что развитие злокачественных эпителиальных опухолей яичника сопровождается аккумуляцией генетических изменений, ранним признаком которых является нестабильность генома вследствие потери гетерозиготности определенных генов, расположенных на многих хромосомах. Эти изменения являются основой для дальнейшей прогрессии опухоли с каскадным вовлечением других генов или кооперации генов, экспрессия которых регулирует рост и дифференцировку клеток. Геномные нарушения детерминируют и моделируют злокачественный фенотип, метастатический потенциал, скорость прогрессии опухоли, устойчивость к повреждающим факторам. Механизм вовлечения определенных генов и направление изменений генной активности в процессах малигнизации и прогрессии начальных и развитых форм РЯ, а также их связь с морфологией опухоли остаются окончательно не изученным. Степень генетических изменений зависит от взаимодействия экзо- и эндогенных факторов, в том числе от наследственной предрасположенности к РЯ. Этиология и патогенез РЯ до сих пор неизвестны, а лечение зависит от стадии опухолевого процесса. Поэтому конкретизация биологических свойств опухоли с идентификацией генетических изменений в опухолевых клетках, их связи с гистологической структурой опухоли и степенью злокачественности остается актуальной проблемой онкогенетики и онкогинекологии.

ЛИТЕРАТУРА

- Shih YC, Kerr J, Liu J, *et al.* Rare mutations and no hypermethylation at the CDKN2A locus in epithelial ovarian tumours. *Int J Cancer* 1997; **70** (5): 508–11.
- Downward J. Control of ras activation. *Cell signal.* Cold Spring Harbor, (NY) 1996; 87–100.
- Suzuki M, Saito S, Saga Y, *et al.* Loss of heterozygosity on chromosome 6q27 and p53 mutations in epithelial ovarian cancer. *Med Oncol* 1998; **15** (2): 119–23.
- Watson RH, Neville PJ, Roy WJ, *et al.* Loss of heterozygosity on chromosomes 7p, 7q, 9p and 11q is an early event ovarian tumorigenesis. *Oncogene* 1998; **17** (2): 207–12.
- Huang H, Reed CP, Mordi A, *et al.* Frequent deletions within FRA7G at 7q31.2 in invasive epithelial ovarian cancer. *Genes Chromosomes Cancer* 1999; **24** (1): 48–55.
- Tavassoli M, Steingrimsdottir H, Pierce E, *et al.* Loss of heterozygosity on chromosome 5q in ovarian cancer is frequently accompanied by TP53 mutation and identifies a tumour suppressor gene locus at 5q13.1–21. *Br J Cancer* 1996; **74** (1): 115–9.
- Bicher A, Ault K, Kimmelman A, Gershenson D, *et al.* Loss of heterozygosity in human ovarian cancer on chromosome 19q. *Gynecol Oncol* 1997; **66** (1): 36–40.
- Wieten L, Belair CD, Savelieva L, *et al.* Minimal deletion of 3p13–14.2 associated with immortalization of human uroepithelial cells. *Genes Chromosomes Cancer* 1998; **21** (1): 39–48.
- Bryan EJ, Watson RH, Davis M, *et al.* Localization of an ovarian cancer tumor suppressor gene to a 0.5-cM region between D22S284 and CYP2D, on chromosome 2q. *Cancer Res* 1999; **56** (4): 719–21.
- Wright K, Wilson PJ, Kerr J, *et al.* Frequent loss of heterozygosity and three critical regions on the short arm of chromosome 8 in ovarian adenocarcinomas. *Oncogene* 1998; **17** (9): 1185–8.
- Obata K, Morland SJ, Watson RH, *et al.* Frequent PTEN/MMAC mutations in endometrioid but not serous or mucinous epithelial ovarian tumors. *Cancer Res* 1998; **58** (10): 2095–7.
- Maxwell GL, Risinger JI, Tong B, *et al.* Mutation of the PTEN tumor suppressor gene is not a feature of ovarian cancers. *Gynecol Oncol* 1998; **70** (1): 13–6.
- Yokomizo A, Tindall DJ, Hartmann L, *et al.* Mutation analysis of the putative tumor suppressor PTEN/MMAC1 in human ovarian cancer. *Int J Oncol* 1998; **13** (1): 101–5.
- Choi C, Cho S, Horikawa I, *et al.* Loss of heterozygosity at chromosome segment Xq25–26.1 in advanced human ovarian carcinomas. *Genes Chromosomes Cancer* 1997; **20** (3): 234–42.
- Singleton TP, Perrone T, Oakley G, *et al.* Activation of c-erb-2 and prognosis in ovarian carcinoma. Comparison with histologic type, grade and stage. *Cancer* 1994; **73** (5): 1460–6.
- Lounis H, Mes-Masson AM, Dion F, *et al.* Mapping of chromosome 3p deletions in human epithelial ovarian tumors. *Oncogene* 1998; **17** (18): 2359–65.
- Buttitta F, Marchetti A, Vadi O. Evaluation of FHIT gene alterations in ovarian cancer. *Br J Cancer* 1998; **77** (7): 1048–51.
- Colitti CV, Rodabaugh KJ, Welch WR, *et al.* A novel 4 cM minimal deletion unit on chromosome 6q25.1–q25.2 associated with high grade invasive epithelial ovarian carcinomas. *Oncogene* 1998; **16** (4): 555–9.
- Launonen V, Stenback F, Puistola U, *et al.* Chromosome 11q22.3–q25 LOH in ovarian cancer: association with a more aggressive disease course and involved subregions. *Gynecol Oncol* 1998; **71** (2): 299–304.
- Hatta Y, Takeuchi S, Yokota J, Koeffler HP. Ovarian cancer has frequent loss of heterozygosity at chromosome 12p12.3–13.1 (region of TEL and Kip1 loci) and chromosome 12q23–ter: evidence for two new tumour-suppressor genes. *Br J Cancer* 1997; **75** (9): 1256–62.
- Yokogama Y, Sato S, Tsuchida S, Saito Y. Prognostic significance of glutathione S-transferase γ and c-jun in epithelial ovarian cancer. *Int J Clin Oncol* 1998; **3** (5): 281–6.
- Bandera CA, Takahashi H, Behbakht K, *et al.* Deletion mapping of two potential chromosome 14 tumor suppressor gene loci in ovarian carcinoma. *Cancer Res* 1997; **57** (3): 513–5.
- Lu KH, Weitzel JN, Kodali S, *et al.* A novel 4-cM minimally deleted region on chromosome 11p15.1 associated with high grade nonmucinous epithelial ovarian carcinomas. *Cancer Res* 1997; **57** (3): 387–90.
- Gabra H, Langdon SP, Watson JE, *et al.* Loss of heterozygosity at 11q22 correlates with low progesterone receptor content in epithelial ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 1995; (9): 945–53.
- Devlin J, Elder PA, Gabra H, *et al.* High frequency of chromosome 9 deletion in ovarian cancer: evidence for the tumour-suppressor loci. *Br J Cancer*, 1996; **73** (4): 420–3
- Исаева ТМ, Белявская ВА, Ромашенко АГ и др. Соматические мутации гена p53 и течение заболевания при злокачественных новообразованиях разных локализаций. *Биол эксперим биол мед* 1999; **1**: 92–6.
- Lee JH, Kang YS, Park SY, *et al.* p53 mutation in epithelial ovarian carcinoma and borderline ovarian tumor. *Cancer Genet Cytogenet* 1995; **85** (1): 43–50.
- Sengupta PS, Charalambous C, Bajaj V, *et al.* p53 and related proteins in epithelial ovarian cancer. *Brit J Obst Gynaecol* 1999; **106** (9): 998.
- Fujita M, Enomoto T, Inoue M, *et al.* Alteration of the p53 tumor suppressor gene occurs independently of K-ras activation epithelial tumors of the human ovary. *Jap J Cancer Res* 1994; **8** (12): 1247–56.
- Thai TH, Du F, Tsan JT, *et al.* Mutations in the BRCA1-associated Ring-domain (BCRD1) gene in primary breast, ovarian and uterine cancer. *Hum Mol Genet* 1998; **7** (2): 195–202.

31. **Quezado MM, Moskaluk CA, Bryant B, et al.** Incidence of loss of heterozygosity at p53 and BRCA1 loci in serous surface carcinoma. *Hum Pathol* 1999; **30** (2): 203–7.
32. **Takahashi H, Chiu HC, Bandera CA, et al.** Mutations of the BRCA2 gene in ovarian carcinomas. *Cancer Res* 1996; **56** (12): 2738–41.
33. **Bakshi N, Rajwanski A, Patel F, et al.** Prognostic significance of DNA ploidy and S-phase fraction in malignant serous cystadenocarcinoma of the ovary. *Anal Anat Cytol Histol* 1998; **20** (3): 215–20.
34. **Bogatyrev V, Kovrigina A, Panitchenko I, et al.** Cytopathologic parameters and DNA content in benign, borderline and malignant tumors of ovary. *Acta Cytol* 1997; **41** (4): 1199.
35. **Resnik E, Trajillo YP, Taxy JB.** Long-term survival and DNA ploidy in advanced epithelial ovarian cancer. *J Surg Oncol* 1997; **64** (4): 299–303.
36. **Zhou J, Cao S, Zhang F, Huang K.** Shanghai yike daxue xuebao. *Acta Acad Med Shanghai* 1998; **25** (2): 87–9.
37. **Jenkins RB, Bartelt DJr, Stalboerger P, et al.** Cytogenetic studies of epithelial ovarian carcinoma. *Cancer Genet Cytogenet* 1993; **71** (1): 76–86.
38. **Tette R, Aickin M, Yang JM, et al.** Chromosome abnormalities in ovarian adenocarcinoma: I. Nonrandom chromosome abnormalities from 244 cases. *Genes Chromosomes Cancer* 1999; **25** (3): 290–300.
39. **Mark HF, Afify AM, Werness BA, et al.** Trisomy 8 in stage I and stage III ovarian cancer detected by fluorescence in situ hybridization. *Exp Mol Pathol* 1999; **66** (1): 76–81.
40. **Sonoda G, Palazzo J, du Manoir S, et al.** Comparative genomic hybridization detects frequent overrepresentation of chromosomal material from 3q26, 8q24 and 20q13 in human ovarian carcinomas. *Genes Chromosomes Cancer* 1997; **20** (4): 320–8.
41. **Schultz DC, Vanderveer L, Boente MP, et al.** Characterization of chromosome 9 in human ovarian neoplasia identifies frequent imbalance on 9q and rare alteration involving 9p including CDKN2. *Cancer Res* 1995; **55** (10): 2150–7.
42. **Jiang X, Hitchcock A, Bryan EJ, et al.** Microsatellite analysis of endometriosis reveals loss of heterozygosity at candidate ovarian tumor suppressor gene loci. *Cancer Res* 1996; **56** (15): 3534–9.
43. **Shenson DL, Gallion HH, Powell DE, et al.** Loss of heterozygosity and genomic instability in synchronous endometrioid tumors of the ovary and endometrium. *Cancer* 1995; **76** (4): 650–7.

44. **Wiper DW, Zanotti KM, Kennedy AW, et al.** Analysis of allelic imbalance on chromosome 17p13 in stage I and stage II epithelial ovarian cancers. *Gynecol Oncol* 1998; **71** (1): 77–82.

45. **Davis M, Hitchcock A, Foulkes WD, et al.** Refinement of two chromosome 11q regions of loss of heterozygosity in ovarian cancer. *Cancer Res* 1996; **56** (4): 741–4.

46. **Gayther SA, Ponder B.** Mutations of the BRCA1 and BRCA2 genes and the possibilities for predictive testing. *Mol Med Today* 1997; **3** (4): 168–74.

OVARIAN CANCER: GENETIC CHANGES AND THEIR CONNECTION WITH CLINICAL FEATURES OF TUMOR PROCESS

L.Z. Polischuk, I.P. Nesina, E.E. Novak

Summary. *The review generalizes modern literature about genetic changes in epithelial malignant ovarian tumors. Connection is discussed between the loss of heterozygosity in certain chromosome locuses, gene cooperation, including p53, BRCA1, tumor ploidy, numerical and structural aberrations of chromosomes, on the one hand, and tumor morphology, malignancy degree, stage of tumor development, metastatic potency and prognosis, on the other hand. It is noted that this type of research is topical and significant for assessment of biological features and prognosis of ovarian cancer.*

Key Words: ovarian cancer, loss of heterozygosity, tumor suppressor genes, oncogenes, chromosomal alterations, morphology, prognosis.

Адрес для переписки:

Полищук Л.З.

03022, Киев, ул. Васильковская, 45,

Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого, НАН Украины