

Клинико-морфологические и молекулярно-генетические особенности пограничных серозных опухолей яичника

А.С. Бадлаева^{1,2}, А.В. Трегубова¹, А.В. Асатурова^{1,2}

¹ ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Минздрава России, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Резюме. *Введение.* Пограничная серозная опухоль яичников является индолентным новообразованием, требующим длительного периода наблюдения для определения клинических исходов. Следовательно, прогнозирование течения заболевания представляет собой значительную проблему, для решения которой помимо анализа компонентов митогенактивируемого протеинкиназного сигнального пути в настоящее время ведется поиск иммуногистохимических антител для использования в повседневной патологоанатомической практике. Цель исследования – определить клинико-морфологические, иммунофенотипические и молекулярно-генетические особенности пограничных серозных опухолей яичника.

Материалы и методы. На операционном материале 63 пациенток с пограничной серозной опухолью яичников методами иммуногистохимии и световой микроскопии определяли уровень экспрессии стероидных половых гормонов, пролиферативную активность и наличие эозинофильных клеток, патогномоничных для мутации *BRAF*. Для выявления мутаций митогенактивируемого протеинкиназного сигнального пути применяли таргетное секвенирование нового поколения.

Результаты. Установлено, что более чем в половине пограничных серозных опухолей определялись мутации митогенактивируемого протеинкиназного сигнального пути. Сенесцентные клетки с обильной эозинофильной цитоплазмой были ассоциированы с *BRAF*-мутированными опухолями, и их определение в пограничных опухолях продемонстрировало значительную чувствительность и специфичность для прогнозирования указанной выше мутации. Кроме того, пациентки с мутацией *BRAF* реже имели неинвазивные импланты в сальнике и брюшине. Статистически значимые различия при оценке безрецидивной выживаемости в зависимости от мутационного статуса опухоли, уровня экспрессии рецепторов половых стероидных гормонов получены не были. Вероятность возникновения рецидива в зависимости от индекса пролиферативной активности оказалась статистически значимо выше при значении $Ki67 \geq 7\%$.

Заключение. Эозинофильные клетки в серозных пограничных опухолях яичников могут в достаточной мере отражать мутацию *BRAF*, что позволяет выделить группы пациенток для проведения генетического тестирования и терапевтической стратификации. Прогностическая ценность рецепторов эстрогена и прогестерона при анализе безрецидивной выживаемости не выявлена. Тем не менее индекс *Ki67* более 7% был ассоциирован с повышенной вероятностью рецидива, что подчеркивает важность оценки пролиферативной активности для прогнозирования исходов заболевания.

Ключевые слова: пограничная серозная опухоль, эозинофильные клетки, онкогениндуцированная сенесценция

Для корреспонденции: Алина Станиславовна Бадлаева. E-mail: alinamagnaeva03@gmail.com

Для цитирования: Бадлаева А.С., Трегубова А.В., Асатурова А.В. Клинико-морфологические и молекулярно-генетические особенности пограничных серозных опухолей яичника. Клини. эксп. морфология. 2025;14(4):22–31. DOI: 10.31088/CEM2025.14.4.22-31.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке премии Международного общества гинекологических патологов молодым ученым.

Статья поступила 22.01.2025. Получена после рецензирования 06.02.2025. Принята в печать 12.05.2025.

Clinical, morphological, and molecular-genetic features of ovarian serous borderline tumors

A.S. Badlaeva^{1,2}, A.V. Tregubova¹, A.V. Asaturova^{1,2}

¹ V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract. Introduction. Ovarian serous borderline tumor is an indolent neoplasm that requires long-term follow-up to determine clinical outcomes. Consequently, predicting the course of the disease is a significant problem. To solve it, the components of the mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathway are analyzed and immunohistochemical antibodies to be used in routine pathology practice are being actively studied. The aim of the paper was to determine clinical, morphological, immunophenotypic, and molecular-genetic features of ovarian serous borderline tumors.

Materials and methods. We analyzed surgical specimens of 63 patients with ovarian serous borderline tumor using immunohistochemistry and light microscopy to determine the expression levels of sex steroid hormones, proliferative activity, and the presence of eosinophilic cells, which are pathognomonic for a *BRAF* mutation. Targeted NGS sequencing was used to detect mutations in the MAPK-signaling pathway.

Results. We detected mutations of the MAPK-signaling pathway in more than half of serous borderline tumors. Senescent cells with abundant eosinophilic cytoplasm were associated with *BRAF*-mutated tumors and demonstrated significant sensitivity and specificity for predicting the mutation. Additionally, patients with the *BRAF* mutation were less likely to have noninvasive implants in the omentum and peritoneum. There were no statistically significant differences in the assessment of disease-free survival depending on the mutation status of the tumor and the level of expression of sex steroid hormone receptors. The probability of recurrence, depending on the index of proliferative activity, was statistically significantly higher at $Ki-67 \geq 7\%$.

Conclusion. Eosinophilic cells in ovarian serous borderline tumors can sufficiently reflect the *BRAF* mutation, which makes it possible to identify groups of patients for genetic testing and therapeutic stratification. The prognostic value of estrogen and progesterone receptors was not revealed in the analysis of disease-free survival. However, the value of $Ki-67 \geq 7\%$ was associated with an increased risk of recurrence, which underscores the importance of assessing proliferative activity for predicting disease outcomes.

Keywords: serous borderline tumor, eosinophilic cells, oncogene-induced senescence

Corresponding author: Alina S. Badlaeva. E-mail: alinamagnaeva03@gmail.com

For citation: Badlaeva A.S., Tregubova A.V., Asaturova A.V. Clinical, morphological, and molecular-genetic features of ovarian serous borderline tumors. Clin. exp. morphology. 2025;14(4):22–31 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2025.14.4.22-31.

Funding. The study was supported by International Society of Gynecological Pathologists Young Member Award.

Received 22.01.2025. **Received in revised form** 06.02.2025. **Accepted** 12.05.2025.

Введение

Пограничная серозная опухоль яичника в настоящее время считается неинвазивным новообразованием с низким потенциалом злокачественности, индолентным течением и высокой выживаемостью [1]. Частота встречаемости пограничной серозной опухоли составляет 9–15% среди всех серозных новообразований яичников и чаще всего выявляется на ранней стадии заболевания [1, 2].

Тем не менее у пациенток с пограничной серозной опухолью отмечен более высокий риск прогрессирования в серозную карциному низкой степени злокачественности по сравнению с общей популяцией [3–5]. Проведен ряд продольных исследований, в которых сообщалось о факторах риска развития последующего серозного рака низкой степени злокачественности [5–7]. Среди них – наличие опухоли на поверхности яичника, двусторонняя локализация новообразования, стадия >I по классификации Международной федерации гине-

кологии и акушерства (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO), наличие резидуальной опухоли, а также микропапиллярный паттерн роста. Тем не менее серозная карцинома низкой степени злокачественности может возникать через несколько лет после пограничной серозной опухоли, несмотря на отсутствие признаков, увеличивающих риск прогрессирования [5].

В последнее время некоторые исследователи пытались описать роль молекулярных событий, ответственных за возникновение и прогрессирование пограничной серозной опухоли [8, 9]. Большинство опухолей содержит мутации в сигнальном пути митоген-активируемой протеинкиназы (mitogen-activated protein kinase, MAPK) (например, *BRAF* или *KRAS*). Тогда как опухоли с мутацией *KRAS*, как правило, связаны с рецидивом и прогрессированием в карциному, мутация *BRAF* является значимым прогностическим фактором благоприятного течения заболевания [8, 9].

Уже показано, что существует взаимосвязь между мутацией *BRAF* и специфическим гистологическим признаком – эозинофильными клетками (ЭК) [10]. ЭК можно охарактеризовать как стареющие клетки с обильной эозинофильной цитоплазмой, которые возникают в результате активации онкогена и развития онкогениндуцированной сенесценции [10].

На основании сказанного выше можно предположить, что мутация *BRAF* препятствует последующему прогрессированию пограничной серозной опухоли в серозную карциному низкой степени злокачественности, а ЭК могут быть потенциальным маркером этого генетического драйвера.

Таким образом, целью настоящего исследования было определение клиничко-морфологических, иммунофенотипических и молекулярно-генетических особенностей пограничных серозных опухолей яичника.

Материалы и методы

В исследование было включено 63 случая пограничной серозной опухоли яичников, верифицированных патологоанатомами 1-го патологоанатомического отделения НМИЦ АГП имени В.И. Кулакова на основании критериев, предложенных в классификации опухолей женской репродуктивной системы Всемирной организацией здравоохранения в 2020 году [2], от пациенток в возрасте от 15 до 79 лет, которым выполнено оперативное лечение в период с 2018 по 2023 год. Средний возраст пациенток составил $39,7 \pm 14,7$ года (95% ДИ 35,9–43,4). Исследование одобрено комиссией по этике НМИЦ АГП имени В.И. Кулакова (протокол № 3 от 21.03.2024).

Для микроскопического исследования фрагменты опухолевой ткани фиксировались в 10% растворе нейтрального забуференного формалина в течение 24 часов. Затем образцы были обезвожены в автоматическом режиме при помощи гистологического процессора замкнутого цикла с вакуумом TissueTek VIP

5 (Sakura, Япония), залиты в парафин «Гистомикс Экстра» («БиоВитрум», Россия). Из парафиновых блоков получены срезы толщиной 5 мкм, которые нанесены на предметные стекла. С помощью аппарата для автоматического окрашивания Leica Autostainer XL ST5010 (Leica, Германия) стекла были окрашены гематоксилином и эозином. Анализ микропрепаратов проводили с помощью световых микроскопов Leica DM 2500 (Leica, Германия) при $\times 10$ –400.

Иммуногистохимическое исследование с антителами к рецепторам эстрогена (клон SP1, Ventana, Roche Diagnostic, Швейцария), прогестерона (клон 1E2, Ventana, Roche, Швейцария), маркера пролиферативной активности Ki67 (клон 30-9, Ventana, Roche Diagnostic, Швейцария) и p16 (CINtec, Ventana, Roche Diagnostic, Швейцария) выполнено при помощи иммуногистохимического комплекта BenchMark XT (Ventana, Roche Diagnostic, Швейцария) с использованием стандартных протоколов (температура инкубации $+37^\circ$, время инкубации от 16 до 24 минут), панели детекции ultraView Universal DAB (Ventana, Roche Diagnostic, Швейцария).

Для иммуногистохимических маркеров рецепторов эстрогена и прогестерона был определен показатель H-score (Histoscore) по формуле:

$$HS = 1a + 2b + 3c,$$

где *a* – процент слабо окрашенных клеток, *b* – процент умеренно окрашенных клеток, *c* – процент сильно окрашенных клеток, 1, 2, 3 – интенсивность окрашивания в баллах.

Ki67-позитивную пролиферирующую фракцию клеток опухоли определяли усредненным методом.

Все микропрепараты, окрашенные гематоксилином и эозином, были проанализированы на предмет наличия ЭК. Для верификации истинных эозинофильных клеток использовали иммуногистохимический метод с маркером p16 (рис. 1).

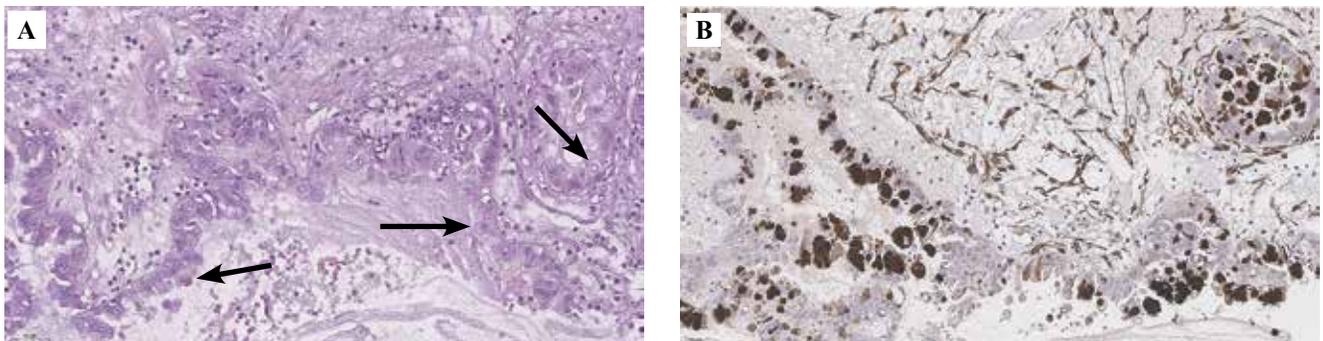


Рис. 1. Морфологические (А) и иммунофенотипические (В) характеристики эозинофильных клеток.

А – сенесцентные клетки округлой формы с обильной эозинофильной цитоплазмой (стрелки). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$. В – ядерно-цитоплазматическое окрашивание в сенесцентных клетках опухоли. ИГХ окрашивание с антителом к p16, докраскивание гематоксилином, $\times 200$

Fig. 1. Morphological (A) and immunohistochemical (B) characteristics of eosinophilic cells.

А – senescent round-shaped cells senescent with abundant eosinophilic cytoplasm (arrows). H&E stain, $\times 400$.

В – nuclear-cytoplasmic staining in senescent tumor cells. IHC study with antibody to p16, hematoxylin stain, $\times 200$

Анализ мутаций проводился методом таргетного высокопроизводительного секвенирования (NGS) ампликонов на секвенаторе FASTASeq 300 (GeneMind Bioscience, Китай). Для генетического анализа использовали специфичные праймеры для *KRAS* (экзоны 2, 3 и 4), *NRAS* (экзоны 2, 3 и 4) и *BRAF* (экзон 15), подобранные с помощью программ PrimerPlus и PrimerSelect (пакет программ DNASTAR).

Для статистической обработки данных использовали программы GraphPad Prism 9.3.1 (Dotmatics, США) и StatTech v3.0.6 («Статтех», Россия). Исследуемые количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий). Сравнение групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела–Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных и многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью F-критерия Фишера и χ^2 Пирсона, соответственно. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Оценку функции выживаемости пациенток проводили по методу Каплана–Мейера. С целью оценки внутренней согласованности результатов теста для выявления ЭК использовалась каппа Флейсса (κ).

Результаты

По результатам генетического тестирования выявлено, что более чем в половине пограничных серозных опухолей (63,5%) определялись мутации MAPK-сигнального пути (рис. 2).

В кодирующей ДНК (кДНК) чаще всего встречались мутации *BRAF*, состоящие из нуклеотидной замены с.1799Т>А (преимущественно) и нуклеотидной замены с.1781А>G (табл. 1). В девяти случаях обнаружены мутации *KRAS*, представленные нуклеотидными заменами с.35G>C, с.35G>T, с.35G>A, с.183А>С и с.34G>Т. В одной пограничной серозной опухоли яичника обнаружена *NRAS*-мутация, представленная нуклеотидной заменой с.182А>G.

Пациентки с мутациями *BRAF* на момент выполнения им операции были моложе, чем пациентки с опухолями дикого типа и опухолями, имеющими мутации *KRAS*, *NRAS*, однако эти различия не были статистически значимы ($p=0,16$).

Для восьми случаев информация о стадии FIGO была недоступна из-за неполного объема оперативного вмешательства в связи с отсутствием срочного гистологического исследования замороженных срезов опухоли. Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что из 55 пограничных серозных опухолей стадия по FIGO >I выявлялась в 11%

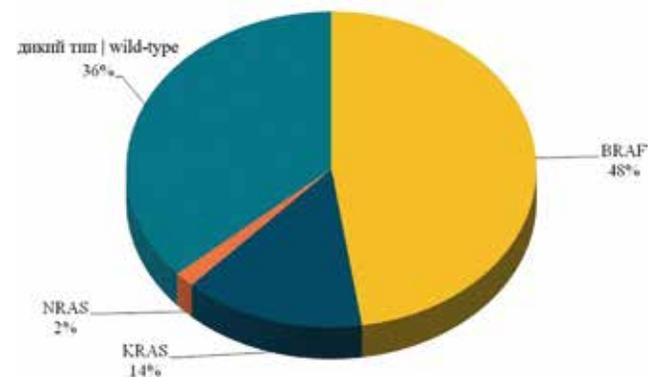


Рис. 2. Результаты молекулярно-генетического исследования пограничных серозных опухолей

Fig. 2. Results of a molecular-genetic study of serous borderline tumors

Таблица 1 | Table 1

Варианты мутаций, обнаруженные в пограничных серозных опухолях | Mutations found in serous borderline tumors

Мутации Mutations	Замена кДНК cDNA replacement	Замена аминокислоты Amino acid replacement	n (%)
<i>BRAF</i>	с.1799Т>А	p.V600E	27 (67,5)
	с.1781А>G	p.Asp594Gly	3 (7,5)
<i>KRAS</i>	с.35G>Т	p.Gly12Val	4 (10)
	с.35G>А	p.Gly12Asp	2 (5)
	с.183А>С	p.Gln61His	1 (2,5)
	с.34G>Т	p.Gly12Cys	1 (2,5)
	с.35G>С	p.Gly12Ala	1 (2,5)
<i>NRAS</i>	с.182А>G	p.Gln61Arg	1 (2,5)

BRAF-мутантных (две – V600E и одна – Asp594Gly), 66,7% *KRAS*-мутированных опухолей и 50,0% опухолей дикого типа. Следовательно, пограничные серозные опухоли с мутацией *BRAF* реже имели неинвазивные импланты в сальнике и брюшине по сравнению с другими опухолями ($p=0,04$).

При анализе экспрессии рецепторов эстрогена, прогестерона и Ki67 в зависимости от мутационного ста-

туса опухоли нам не удалось установить статистически значимые различия (табл. 2).

Для оценки значимости H-score для рецепторов эстрогена, прогестерона и Ki67 при прогнозировании рецидива заболевания применялся метод анализа ROC-кривых (табл. 3).

Так, для рецепторов эстрогена пороговое значение в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее

Таблица 2 | Table 2

Результаты иммуногистохимического исследования с антителами к эстрогену, прогестерону и Ki-67 в мутантных опухолях и опухолях дикого типа | Results of immunohistochemical staining with antibodies to estrogen, progesterone, and Ki-67 in mutant and wild-type tumors

Показатель Indicator	Группа Group	H-score		p
		Me	Q1–Q3	
Рецепторы эстрогена Estrogen receptors	<i>BRAF</i>	285	245–300	0,180
	<i>KRAS</i>	250	170–272	
	<i>NRAS</i>	240	240–240	
	Дикий тип Wild-type	275	200–290	
Рецепторы прогестерона Progesterone receptors	<i>BRAF</i>	245	172,5–297,5	0,852
	<i>KRAS</i>	240	240–290	
	<i>NRAS</i>	285	285–285	
	Дикий тип Wild-type	282,5	216,25–300	
Ki-67	<i>BRAF</i>	5	5–9,5	0,437
	<i>KRAS</i>	5	3–7	
	<i>NRAS</i>	5	5–5	
	Дикий тип Wild-type	5	3–6	

Использован критерий Краскела–Уоллиса с пост-хок тестом Данна | Kruskal–Wallis test with Dunn’s post-hoc test

Таблица 3 | Table 3

Результаты оценки диагностической значимости уровня экспрессии рецепторов эстрогена, прогестерона и Ki67 при прогнозировании безрецидивной выживаемости | Results of assessing the diagnostic significance of expression of estrogen and progesterone receptors and Ki-67 in predicting disease-free survival

Показатель Indicator	Площадь под ROC-кривой Area under ROC curve		p
	M±SD	95% ДИ 95% CI	
Рецепторы эстрогена Estrogen receptors	0,562±0,145	0,278–0,847	0,679
Рецепторы прогестерона Progesterone receptors	0,696±0,119	0,463 – 0,929	0,188
Ki-67	0,661±0,154	0,360–0,962	0,269

Использован метод анализа ROC-кривых | ROC curve analysis

значение индекса Юдена, составило 290 (чувствительность 100% и специфичность 35,4%), для рецепторов прогестерона – 110 (чувствительность 50% и специфичность 87,9%), для маркера пролиферативной активности – 7 (чувствительность 75% и специфичность 71,2%).

Данные по безрецидивной выживаемости были получены для 25 пациенток (рис. 3). При анализе безрецидивной выживаемости с краткосрочным периодом наблюдения (до 30 месяцев) у трех пациенток в группе с мутацией *BRAF* был выявлен рецидив опухоли. При анализе безрецидивной 5-летней выживаемости из 10 случаев обнаружен один рецидив у пациентки с *KRAS*-мутированной опухолью. Статистически значимые различия при оценке вероятности возникновения рецидива в зависимости от мутационного статуса опухоли получены не были ($p=0,56$).

Вероятность возникновения рецидива при расчете с помощью метода Каплана–Мейера в зависимости от уровня экспрессии рецепторов половых стероидных гормонов была выше при значении H-score менее 110 для прогестерона и менее 290 для эстрогена

(рис. 3), однако эти результаты не были статистически значимы ($p=0,23$ и $p=0,21$, соответственно). При анализе вероятности возникновения рецидива в зависимости от Ki67 обнаружены статистически значимые различия ($p=0,04$). Так, вероятность возникновения рецидива в зависимости от индекса пролиферативной активности была выше при значении Ki-67 $\geq 7\%$ (рис. 3).

В микропрепаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, сенесцентные клетки идентифицированы всеми (3/3) или большинством патологоанатомов (2/3) в 74% *BRAF*^{V600E}-мутированных опухолях (рис. 4) и в 96% случаев при их верификации с помощью иммуногистохимического метода и антитела к p16. В одном случае опухоли с мутацией *BRAF*^{V600E} ЭК не были обнаружены. Таким образом, чувствительность и специфичность прогнозирования мутации *BRAF* для ЭК составила 96,3 и 88,9%, соответственно. Положительная прогностическая значимость ЭК составила 86,7%, отрицательная прогностическая значимость 97%. В трех образцах с мутацией *BRAF*^{Fp.Asp594Gly} истинные ЭК не обнаружены.

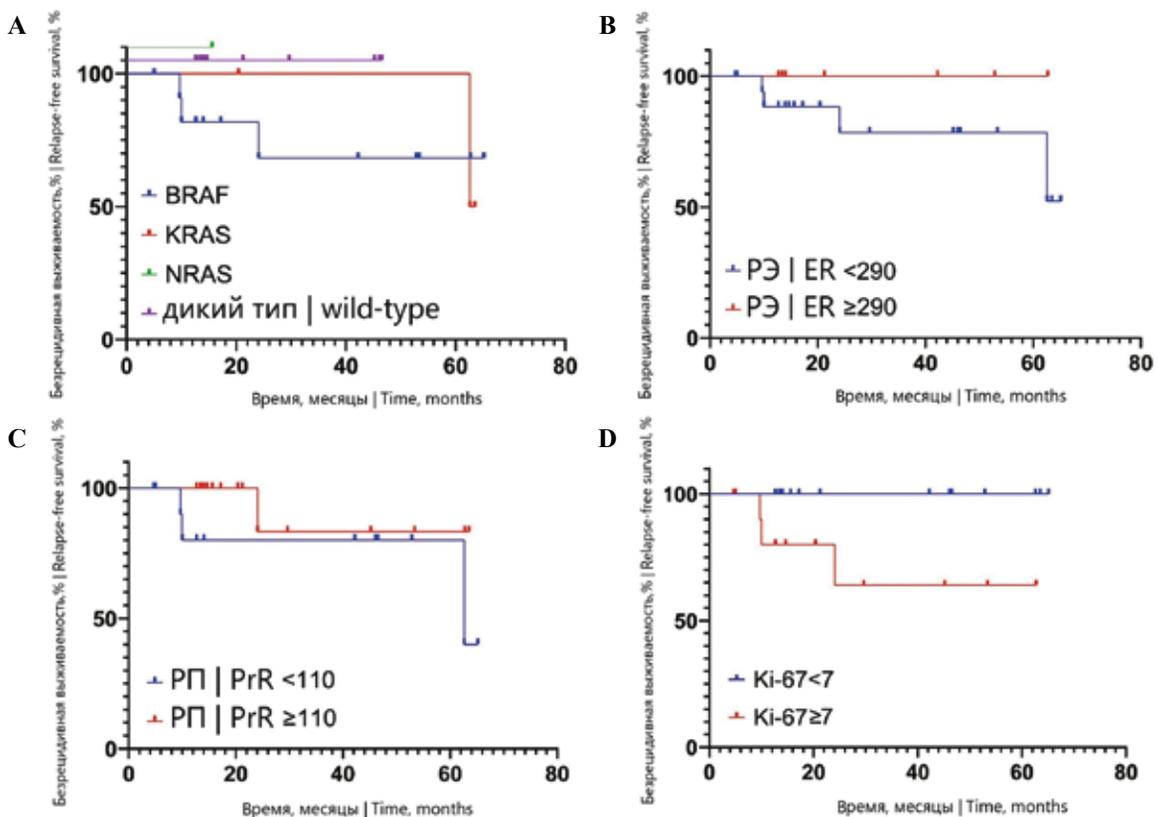


Рис. 3. Кривые Каплана–Мейера безрецидивной выживаемости пациенток с пограничными серозными опухолями яичников в зависимости от молекулярно-генетического статуса (А), а также с различной экспрессией рецепторов эстрогена (В), прогестерона (С) и Ki-67 (D)

РЭ – рецепторы эстрогена, РП – рецепторы прогестерона

Fig. 3. Kaplan–Meier relapse-free survival curves of patients with ovarian serous borderline tumors due to molecular-genetic characteristics (A) and different expression of estrogen receptor (B), progesterone receptor (C), and Ki-67 (D)

ER – estrogen receptor, PrR – progesterone receptor

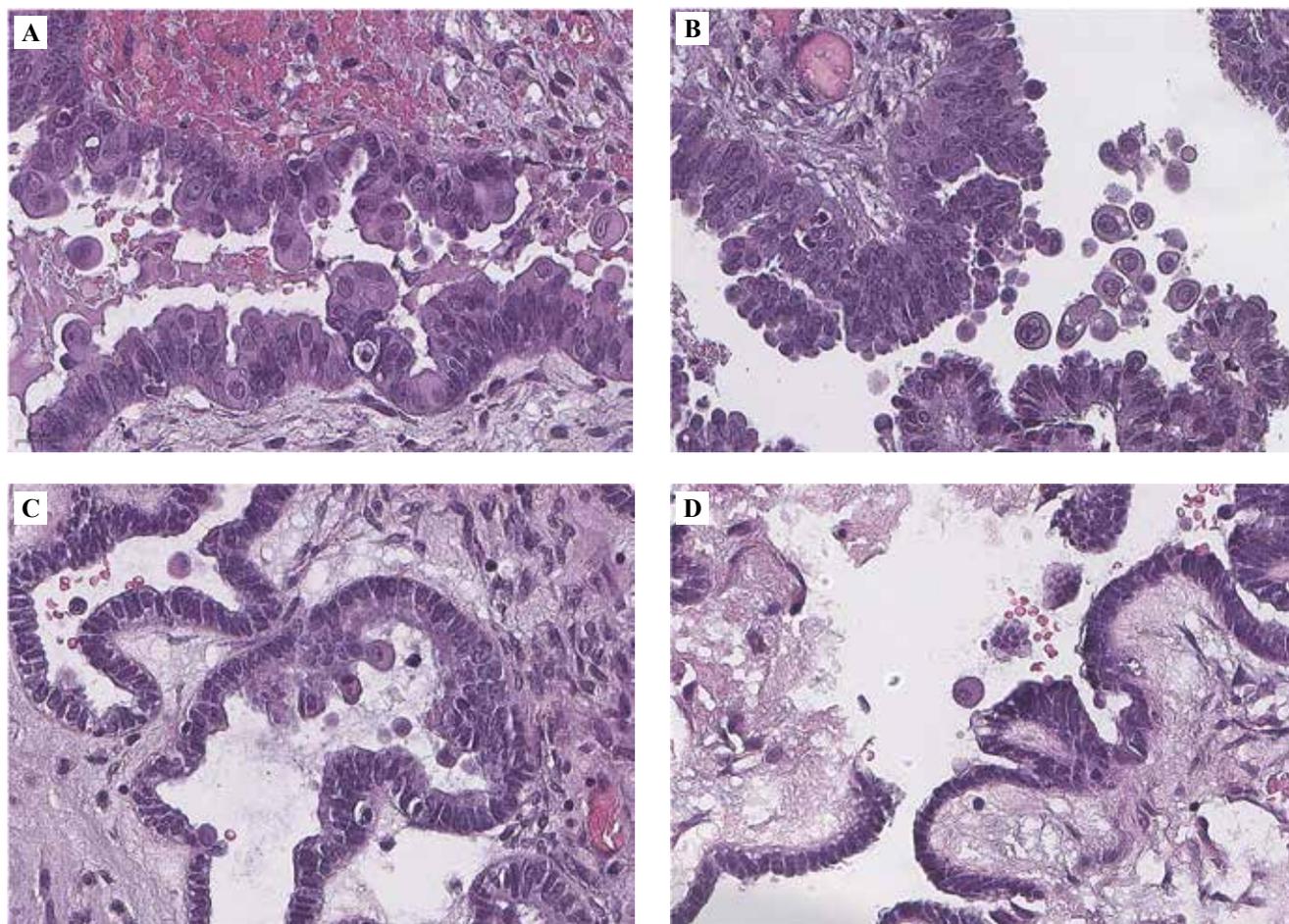


Рис. 4. Эозинофильные клетки в пограничных серозных опухолях с мутацией $BRAF^{V600E}$ (A–D), расположенные интраэпителиально и десквамированные с поверхности эпителия. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

Fig. 4. Eosinophilic cells in serous borderline tumors with the $BRAF^{V600E}$ mutation (A–D), located within the epithelium and desquamated from the epithelial surface. H&E stain, $\times 400$

Обсуждение

В настоящее время известно, что мутации $BRAF$ и $KRAS$ являются важными драйверами онкогенеза пограничных серозных опухолей и связаны с сигнальным путем митогенактивируемой протеинкиназы и неконтролируемой пролиферацией [1, 8, 9]. Так, например, пограничные серозные опухоли с мутацией $KRAS$ чаще прогрессируют в серозную карциному яичника низкой степени злокачественности [9]. С другой стороны, было показано, что наличие в пограничных серозных опухолях мутации $BRAF$ ассоциировано с благоприятным прогнозом и невысоким риском прогрессии в серозную карциному низкой степени злокачественности посредством активации генов-супрессоров опухоли и формирования онкогениндуцированной сенесценции [8, 11]. Следствием последнего является появление ЭК с сенесцентным фенотипом [12].

ЭК были впервые описаны при серозных пограничных опухолях в качестве одного из паттернов стромальной микроинвазии, а также в лимфатических узлах, пораженных клетками серозной пограничной

опухоли [13, 14]. Поскольку микроинвазия и поражение лимфатических узлов не были связаны с неблагоприятными клиническими исходами, К. Maniar et al. предположили, что эти ЭК являются стареющими, окончательно дифференцированными клетками [15]. Впоследствии F. Zerrenick et al. пришли к выводу, что эти специфические по своим морфологическим свойствам клетки преимущественно обнаруживаются в серозных пограничных опухолях с мутацией $BRAF$, хотя в редких случаях могут встречаться и в серозных пограничных опухолях дикого типа [10].

Остается не до конца изученным, как именно ЭК приобретают свой форм-фактор. Увеличение размеров клеток и обильная эозинофильная цитоплазма, связанные со старением, вероятно, вызваны несколькими механизмами. Во-первых, это может быть ассоциировано со снижением активности протеасомальных пептидаз и нарушением работы убиквитин-протеасомной системы деградации белков [16, 17]. В результате происходит избыточное накопление окисленных и убиквитинированных дисфункциональных белков

в цитоплазме клетки. Во-вторых, нарастание биоэнергетического дефицита может привести к сдвигу динамики митохондрий в сторону слияния и образования мегамитохондрий [18].

Кроме того, неизвестно, как пограничные серозные опухоли с мутацией *BRAF* и онкогениндуцированной сенесценцией преодолевают старение, остановку клеточного цикла и продолжают прогрессировать до серозной карциномы. Высказано предположение, что наличие дополнительных мутаций-«модификаторов» может способствовать прогрессированию новообразования. В 2014 году F. Zerrnick et al. провели углубленный анализ этого парадокса и показали потенциальную роль делеций *ch1p36* и *ch9p21* в морфогенезе от пограничной серозной опухоли к серозной карциноме низкой степени злокачественности, так как эти участки кодируют белки-супрессоры опухолей [10].

Прогрессирование опухоли может быть также связано с изменением в метаболизме глюкозы. Опираясь на эту концепцию, K. Aird et al. смогли показать, что добавления избыточного количества экзогенных нуклеозидов достаточно, чтобы преодолеть остановку роста клеток, связанную с онкогениндуцированной сенесценцией [19]. Также известно, что мутация *BRAF* вызывает активацию транспортера глюкозы-1 (*GLUT1*), которая приводит к увеличению метаболизма глюкозы, необходимого для преодоления клеточного старения и, следовательно, прогрессирования опухоли [16].

В нашей работе показано, что сенесцентные клетки с обильной эозинофильной цитоплазмой и выраженной ядерно-цитоплазматической экспрессией *p16* были ассоциированы с пограничными серозными опухолями с мутацией *BRAF* и их определение в ткани пограничных опухолей продемонстрировало значительную чувствительность и специфичность (96,3 и 88,9%, соответственно) для прогнозирования указанной мутации. Полученные нами данные согласуются с исследованием M.H. Chui et al., в котором чувствительность и специфичность данного метода оценки эозинофильных клеток составили 67 и 95%, соответственно [20].

Основное клиническое значение мутационного статуса *BRAF* и, следовательно, эозинофильных клеток заключается в прогностической ценности для наблюдения за пациентами с пограничными серозными опухолями. В проведенных ранее исследованиях статус мутации *BRAF* был успешно протестирован в качестве прогностического фактора [21, 22]. Кроме того, определение мутации *KRAS* также продемонстрировало прогностическую ценность, поскольку ее наличие в опухолях тесно связано с развитием рецидивов и повышенным риском трансформации в серозную карциному низкой степени злокачественности [9].

Для прогнозирования течения заболевания помимо анализа компонентов сигнального пути MAPK в настоящее время ведется поиск иммуногистохимических ан-

тител, которые можно было бы использовать в повседневной патологоанатомической практике. Обнаружено увеличение пролиферативной активности от доброкачественных серозных цистаденом до пограничных серозных опухолей и серозных карцином низкой степени злокачественности [23]. Однако окончательно установить пороговое значение для Ki67, которое обладало бы высокой чувствительностью и специфичностью для прогнозирования течения заболевания, не удалось [24, 25]. Несмотря на возможность иммуногистохимического анализа уровней экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона, современные данные об их использовании для определения прогноза и течения заболевания также остаются неполными и противоречивыми. В то время как некоторые исследователи утверждают, что статус рецепторов стероидных половых гормонов может служить прогностическим фактором, другие не смогли подтвердить их прогностическую ценность, или же только один из маркеров продемонстрировал положительный прогностический потенциал [25–28]. Таким образом, пороговые значения для рецепторов эстрогена и прогестерона на данный момент окончательно не установлены.

Заключение

Показано, что эозинофильные клетки в серозных пограничных опухолях яичников могут в достаточной мере отражать мутацию *BRAF*, что позволяет выделить группы пациенток для проведения генетического тестирования. Наличие взаимосвязи между гистологическими особенностями и определенными мутациями может лечь в основу будущей терапевтической стратификации, не требующей молекулярного профилирования опухоли. Прогностическая ценность рецепторов эстрогена и прогестерона при анализе безрецидивной выживаемости не обнаружена, однако индекс Ki67 более 7% был ассоциирован с повышенной вероятностью рецидива, что подчеркивает важность оценки пролиферативной активности для прогнозирования исходов заболевания.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – А.С. Бадлаева,

А.В. Асатурова.

Сбор и обработка материала – А.С. Бадлаева.

Анализ данных – А.С. Бадлаева, А.В. Трегубова, А.В. Асатурова.

Написание текста – А.С. Бадлаева.

Редактирование – А.В. Трегубова, А.В. Асатурова.

Author contribution

Conceptualisation – A.S. Badlaeva, A.V. Asaturova.

Data collection – A.S. Badlaeva.

Data analysis – A.S. Badlaeva, A.V. Tregubova, A.V. Asaturova.

Wrote the paper – A.S. Badlaeva.

Edited the manuscript – A.V. Tregubova, A.V. Asaturova.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

- Kelliher L, Yoeli-Bik R, Schweizer L, Lengyel E. Molecular changes driving low-grade serous ovarian cancer and implications for treatment. *Int J Gynecol Cancer*. 2024;34(10):1630–8. DOI: 10.1136/ijgc-2024-005305.
- The WHO Classification of Tumours Editorial Board (eds.). WHO classification of Female Genital Tumors. V. 4. 5th ed. Lyon: IARC, 2021. 632 p.
- Sun Y, Xu J, Jia X. The diagnosis, treatment, prognosis and molecular pathology of borderline ovarian tumors: current status and perspectives. *Cancer Manag Res*. 2020;12:3651–9. DOI: 10.2147/CMAR.S250394.
- Longacre TA, McKenney JK, Tazelaar HD, Kempson RL, Hendrickson MR. Ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors): outcome-based study of 276 patients with long-term (≥ 5 -year) follow-up. *Am J Surg Pathol*. 2005;29(6):707–23. DOI: 10.1097/01.pas.0000164030.82810.db.
- Chui MH, Xing D, Zeppernick F, Wang ZQ, Hannibal CG, Frederiksen K et al. Clinicopathologic and molecular features of paired cases of metachronous ovarian serous borderline tumor and subsequent serous carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2019;43(11):1462–72. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001325.
- Hannibal CG, Vang R, Junge J, Frederiksen K, Kurman RJ, Kjaer SK. A nationwide study of ovarian serous borderline tumors in Denmark 1978–2002. Risk of recurrence, and development of ovarian serous carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2017;144(1):174–80. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.11.007.
- Vang R, Hannibal CG, Junge J, Frederiksen K, Kjaer SK, Kurman RJ. Long-term behavior of serous borderline tumors subdivided into atypical proliferative tumors and noninvasive low-grade carcinomas: a population-based clinicopathologic study of 942 cases. *Am J Surg Pathol*. 2017;41(6):725–37. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000824.
- Chui MH, Kjaer SK, Frederiksen K, Hannibal CG, Wang TL, Vang R et al. *BRAF*^{V600E}-mutated ovarian serous borderline tumors are at relatively low risk for progression to serous carcinoma. *Oncotarget*. 2019;10(64):6870–8. DOI: 10.18632/oncotarget.27326.
- McHenry A, Rottmann DA, Buza N, Hui P. *KRAS* mutation in primary ovarian serous borderline tumors correlates with tumor recurrence. *Virchows Arch*. 2023;483(1):71–9. DOI: 10.1007/s00428-023-03564-z.
- Zeppernick F, Ardighieri L, Hannibal CG, Vang R, Junge J, Kjaer SK et al. *BRAF* mutation is associated with a specific cell type with features suggestive of senescence in ovarian serous borderline (atypical proliferative) tumors. *Am J Surg Pathol*. 2014;38(12):1603–11. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000313.
- Turashvili G, Grisham RN, Chiang S, DeLair DF, Park KJ, Soslowsky RA et al. *BRAF*^{V600E} mutations and immunohistochemical expression of VE1 protein in low-grade serous neoplasms of the ovary. *Histopathology*. 2018;73(3):438–43. DOI: 10.1111/his.13651.
- Malpica A, Wong KK. The molecular pathology of ovarian serous borderline tumors. *Ann Oncol*. 2016;Suppl 1(Suppl 1):i16–9. DOI: 10.1093/annonc/mdw089.
- Bell DA, Scully RE. Ovarian serous borderline tumors with stromal microinvasion: a report of 21 cases. *Hum Pathol*. 1990;21(4):397–403. DOI: 10.1016/0046-8177(90)90201-f.
- McKenney JK, Balzer BL, Longacre TA. Lymph node involvement in ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors): pathology, prognosis, and proposed classification. *Am J Surg Pathol* 2006;30(5):614–24. DOI: 10.1097/01.pas.0000194743.33540.e6.
- Maniar KP, Wang Y, Visvanathan K, Shih IeM, Kurman RJ. Evaluation of microinvasion and lymph node involvement in ovarian serous borderline/atypical proliferative serous tumors: a morphologic and immunohistochemical analysis of 37 cases. *Am J Surg Pathol* 2014;38(6):743–55. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000155.
- Li Y, Li S, Wu H. Ubiquitination-proteasome system (UPS) and autophagy two main protein degradation machineries in response to cell stress. *Cells*. 2022;11(5):851. DOI: 10.3390/cells11050851.
- Mikula-Pietrasik J, Niklas A, Uruski P, Tykarski A, Księżek K. Mechanisms and significance of therapy-induced and spontaneous senescence of cancer cells. *Cell Mol Life Sci*. 2020;77(2):213–29. DOI: 10.1007/s00018-019-03261-8.
- Wiley CD, Velarde MC, Lecot P, Liu S, Sarnoski EA, Freund A et al. Mitochondrial dysfunction induces senescence with a distinct secretory phenotype. *Cell Metab*. 2016;23(2):303–14. DOI: 10.1016/j.cmet.2015.11.011.
- Aird KM, Zhang R. Nucleotide metabolism, oncogene-induced senescence and cancer. *Cancer Lett*. 2015;356(2 Pt A):204–10. DOI: 10.1016/j.canlet.2014.01.017.
- Chui MH, Murali R, Soslow RA, Matrai C, Xing D, Vang R. Interobserver reproducibility in assessing eosinophilic cells in ovarian serous borderline tumors to predict *BRAF* mutational status. *Int J Gynecol Pathol*. 2023;42(5):472–81. DOI:10.1097/PGP.0000000000000933.
- Grisham RN, Iyer G, Garg K, Delair D, Hyman DM, Zhou Q et al. *BRAF* mutation is associated with early stage disease and improved outcome in patients with low-grade serous ovarian cancer. *Cancer*. 2013;119(3):548–54. DOI: 10.1002/ncr.27782.
- Moujaber T, Etemadmoghadam D, Kennedy CJ, Chiew YE, Balleine RL, Saunders C et al. *BRAF* mutations in low-grade serous ovarian cancer and response to *BRAF* inhibition. *JCO Precis Oncol*. 2018;2:1–14. DOI: 10.1200/PO.17.00221.
- Naik PS, Deshmukh S, Khandeparkar SG, Joshi A, Babanagare S, Potdar J et al. Epithelial ovarian tumors: clinicopathological correlation and immunohistochemical study. *J Midlife Health*. 2015;6(4):178–83. DOI: 10.4103/0976-7800.172349.
- Виноградов И.И., Завалишина Л.Э., Андреева Ю.Ю., Ахидова Е.В., Вольпина О.М., Волкова Т.Д. и др. Значение маркеров пролиферации и апоптоза для пограничных опухолей яичника. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова*. 2013;21(3):130–136. DOI: 10.17816/PAVLOVJ20133130-136.
- Vinogradov II, Zavalishina LE, Andreeva YY, Akhidova EV, Volpina OM, Volkova TD et al. Importance of markers of the proliferation and apoptosis for ovarian borderline tumors. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2013;21(3):130–136 (In Russ.). DOI: 10.17816/PAVLOVJ20133130-136.
- Priyadarshini P, Patro MK, Dash A, Pradhan SP, Senapati SR, Mohanty SR. Evaluation of estrogen receptor, progesterone

- receptor, and Ki 67 immunoeexpression in epithelial ovarian tumors with histopathological correlation. *MGM Journal of Medical Sciences*. 2023;10(4):602–9. DOI: 10.4103/mgmj.mgmj_99_23.
26. *Arias-Pulido H, Smith HO, Joste NE, Bocklage T, Qualls CR, Chavez A et al.* Estrogen and progesterone receptor status and outcome in epithelial ovarian cancers and low malignant potential tumors. *Gynecol Oncol*. 2009;114(3):480–5. DOI: 10.1016/j.ygyno.2009.05.045.
27. *Sallum LF, Sarian LO, Lucci De Angelo Andrade L, Vassallo J, Soares FA, Pinto GA et al.* Survival of women with ovarian carcinomas and borderline tumors is not affected by estrogen and progesterone receptor status. *J Gynecol Oncol*. 2013;24(2):167–76. DOI: 10.3802/jgo.2013.24.2.167.
28. *Němejcová K, Šafanda A, Bártů MK, Michálková R, Droženová J, Fabian P et al.* A comprehensive immunohistochemical analysis of 26 markers in 250 cases of serous ovarian tumors. *Diagn Pathol*. 2023;18(1):32. DOI: 10.1186/s13000-023-01317-9.

Информация об авторах

Алина Станиславовна Бадлаева – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, врач-патологоанатом 1-го патологоанатомического отделения НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова, доцент кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Анна Васильевна Трегубова – научный сотрудник, врач-патологоанатом 1-го патологоанатомического отделения НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова.

Александра Вячеславовна Асатурова – доктор медицинских наук, заведующая 1-м патологоанатомическим отделением НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова, доцент кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Author information

Alina S. Badlaeva – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Pathologist, Pathology Department No. 1, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology; Associate Professor, Department of Anatomic Pathology and Clinical Anatomic Pathology, Pirogov Russian National Research Medical University
<https://orcid.org/0000-0001-5223-9767>

Anna V. Tregubova – Researcher, Pathologist, Pathology Department No. 1, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology.
<https://orcid.org/0000-0003-4601-1330>

Aleksandra V. Asaturova – Dr. Sci. (Med.), Head of Pathology Department No. 1, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology; Associate Professor, Department of Anatomic Pathology and Clinical Anatomic Pathology, Pirogov Russian National Research Medical University.
<https://orcid.org/0000-0001-8739-5209>