



Патогенез серомуцинозных пограничных опухолей ЯИЧНИКОВ

М.Р. Оразов^{✉1}, М.В. Киселева², В.М. Пернай¹

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия;

²Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия
[✉]omekan@mail.ru

Аннотация

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения 2014 г., серомуцинозные опухоли яичников относятся к одному из шести видов эпителиальных опухолей яичников. Эти опухоли подразделяются на аденомы, атипично пролиферирующие (пограничные) опухоли и инвазивные карциномы. Частота встречаемости серомуцинозных опухолей яичников очень низкая: всего 1% составляют доброкачественные образования, 25% от всех атипично пролиферирующих опухолей – пограничные формы, а распространенность серомуцинозного рака все еще не изучена из-за его редкости. Именно по этой причине данная группа опухолей до сих пор не полностью изучена.

Ключевые слова: серомуцинозная пограничная опухоль яичников, эндометриоз, лечение, гистогенез.

Для цитирования: Оразов М.Р., Киселева М.В., Пернай В.М. Патогенез серомуцинозных пограничных опухолей яичников. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (7): 74–82. DOI: 10.47407/kr2024.5.7.00p425

Pathogenesis of ovarian seromucinous borderline tumors

Mekan R. Orazov^{✉1}, Marina V. Kiseleva², Vladlena M. Pernay¹

¹Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

²Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Obninsk, Russia
[✉]omekan@mail.ru

Abstract

The 2014 World Health Organization classification identifies ovarian seromucinous tumors as one of the six categories of epithelial ovarian tumors. Ovarian seromucinous tumors encompass adenomas, atypical proliferating (borderline) tumors, and invasive carcinomas. These tumors are exceedingly rare, with benign instances accounting for a mere 1% and 25% of borderline cases among all atypical proliferating tumors. The rarity of seromucinous cancer means its prevalence has not been thoroughly investigated, which has resulted in this group of tumors remaining incompletely researched.

Keywords: ovarian seromucinous borderline tumors, endometriosis, treatment, histogenesis.

For citation: Orazov M.R., Kiseleva M.V., Pernay V.M. Pathogenesis of ovarian seromucinous borderline tumors. *Clinical analysis in general medicine*. 2024; 5 (7): 74–82. (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.7.00p425

Эпителиальные карциномы яичников (epithelial ovarian carcinomas – EOCs) в основном подразделяются на серозный, муцинозный, светлоклеточный, эндометриоидный, переходный и плоскоклеточный рак [1]. Серомуцинозные опухоли яичников (СМОЯ) – это редкие новообразования, ранее классифицируемые как муцинозные опухоли мюллера или эндоцервикального подтипа. В 2014 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) впервые представила классификацию СМОЯ как отдельного патологического типа эпителиальных опухолей яичников (ЭОЯ) [2]. Признание этой особой группы является важным дополнением к классификации ЭОЯ. Известно, что в 1976 г. Н. Fox и F. Langley ввели термин «серомуцинозная опухоль» для описания опухоли, состоящей из муцинозного эпителия эндоцервикального типа и клеток серозного типа [3]. Затем в 1988 г. J. Rutgers и R. Scully разделили похожие по внешнему виду пограничные опухоли на две категории: одна состояла из чистого эпителия эндоцервикального типа, а другая – из смеси муцинозных, серозных, эндометриоидных и индифферентных клеток эндоцервикального типа с обильной эозинофильной

цитоплазмой [4, 5]. В 1993 г., Хендриксон и Кемпсон вернули термин «серомуцинозная опухоль» [6]. Предыдущие исследования почти полностью описывали серомуцинозные карциномы яичников (ovarian seromucinous carcinomas – OSMCs) с точки зрения патологии, и наше исследование в первую очередь сравнивает OSMC с другими EOCs, чтобы доказать, что OSMC отличается от EOC с клинической точки зрения.

OSMC, как разновидность злокачественной СМОЯ, в последние годы вызвала широкую полемику в области патологии. Некоторые патологи не считали, что OSMC может быть четко определенным гистологическим образованием, потому что его морфологический и иммунный фенотип перекрывался с другими типами опухолей яичников, особенно с эндометриоидной карциномой яичников (ovarian endometrioid carcinoma – OEC) и серозной карциномой низкой степени злокачественности с муцинозной дифференцировкой [7]. Таким образом, в 5-м издании Классификации опухолей женских половых органов ВОЗ, опубликованном в 2020 г., OSMC исключен как отдельный объект и теперь рассматривается как подтип OEC [8]. Но из-за его редкости нет кли-

нической и патологической информации об OSMC, а также не сообщалось о клинических исследованиях для сравнения OSMC и других клинко-патологических особенностей, в основном EOCs.

Термин «серомуцинозный» широко используется среди патологоанатомов уже более 40 лет для описания данной подгруппы ЭОЯ. Серомуцинозные опухоли до сих пор являются объектом дискуссии среди онкогинекологов, так как очень часто трактуется, что СМОЯ является смесью серозной и муцинозной опухолей, что совершенно неверно [2].

Серомуцинозные опухоли чаще всего представлены в виде пограничных опухолей, но могут быть как доброкачественными, так и злокачественными. Средний возраст пациенток с серомуцинозными пограничными опухолями составляет 34–44 года. До 40% случаев характеризуются двусторонним поражением, и 30–50% связаны с эндометриозом. Эти опухоли представляют собой одно- или многокамерные кистозные образования среднего диаметра 8–10 см. Содержимое кист может быть геморрагическим, серозным, муцинозным или слизисто-гнойным из-за инфильтрации нейтрофилов. Микроскопически они напоминают серозные пограничные опухоли яичников, имеющие ветвистые сосочки. Эти сосочки выстланы столбчатыми муцинозными клетками с ядрами в основании и апикальным муцином [9–11].

В изучении серомуцинозных пограничных опухолей яичников (СМПОЯ) была замечена их ассоциация с эндометриозом, в исследованиях была обнаружена связь между СМПОЯ и эндометриозом в 45–71% случаев. J. Rutgers и R. Scully в своем исследовании выявили, что эндометриоз в 30% случаев является сопутствующим заболеванием при мюллеровской муцинозной папиллярной пограничной опухоли и в 53% – смешанно-эпителиальной папиллярной пограничной опухоли мюллеровского типа [12, 13]. В 2010 г. две группы исследователей практически одновременно сообщили о мутации гена ARID1A у 57% испытуемых [7, 14]. ARID1A – это ген-супрессор, расположенный на хромосоме 1p36.11 и кодирующий белок BAF250a [3]. BAF250a является членом семейства SWI/SNF, которое играет важную роль в ремоделировании хроматина. Эндометриоз-ассоциированная опухоль связана с изменениями в инактивирующих мутациях ARID1A [15]. Известно, что ARID1A кодирует белок BAF250A и участвует в ремоделировании хроматина. Исследования показали, что в 33% случаев происходит потеря экспрессии гена ARID1A при СМПОЯ [16]. Это соответствует частоте выявленных мутаций данного гена в опухолях, ассоциированных с эндометриозом, включая эндометриоидные и светлоклеточные опухоли. Эти данные подтверждают включение серозной пограничной опухоли яичников в категорию эндометриозассоциированных опухолей. В 2020 г. R. Wu и соавт. провели исследование на 33 образцах СМПОЯ и выявили мутации в KRAS в 100%, PIK3CA – 60,7% и ARID1A в 14,3%. Активация онкогена PIK3CA характерна для эндометриозассоциированной

опухоли, что еще раз показывает связь между СМПОЯ и эндометриозом [17].

Существует несколько теорий относительно гистогенеза ЭОЯ, и происхождение СМОЯ исследуется в этом контексте. Исторически первой теорией происхождения опухолей из покровного эпителия яичника была теория о происхождении опухолей из самого эпителия. Однако в последнее время большинство ученых отвергли данную теорию. Исследования раковых стволовых клеток, происходящих из покровного эпителия яичника, позволяют предположить, что эти клетки могут быть клетками-предшественниками опухоли. При канцерогенезе благодаря своим плюрипотентным свойствам эти клетки могут образовывать пеструю смесь различных клеток, что характерно для опухолей. Вероятно, раковые стволовые клетки, находящиеся в инклюзионных кистах, проникают глубоко в строму яичника, способствуя формированию толстой оболочки, что типично для СМОЯ. Это укрепляет предположение о возможном происхождении данного типа опухолей из раковых стволовых клеток [7, 18].

Теория возникновения ЭОЯ из вторичной мюллеровой системы действительно представляет собой важную веху в исследовании гистогенеза ЭОЯ, включая СМОЯ. Согласно этой теории, гетеротопии являются источником происхождения большинства опухолей яичников 1-го типа, включая СМОЯ. Генетические изменения в клетках вторичной мюллеровой системы в постнатальном онтогенезе приводят к появлению опухолевых клонов. Предполагается, что гетеротопии могут дифференцироваться в различные типы клеток мюллеровой системы, а их плюрипотентность определяет морфологию двух типов СМОЯ: мюллеровской муцинозной папиллярной пограничной опухоли или смешанно-эпителиальной папиллярной пограничной опухоли мюллеровского типа. Также эта теория подчеркивает этапность процесса канцерогенеза ЭОЯ, объясняющего совместное поражение яичника пограничными и инвазивными вариантами СМОЯ [5].

Третья теория гистогенеза низкодифференцированных серозных карцином основана на вторичном поражении яичников опухолевыми клетками, происходящими из эпителия фаллопиевых труб. Исследование, проведенное в 2019 г. G. Karpathiou и соавт., обнаружило, что патология маточных труб наблюдалась в 83,3% случаев серомуцинозных карцином, что подтверждает возможное участие эпителия фаллопиевых труб в процессе канцерогенеза СМОЯ [4]. Теория происхождения серомуцинозных карцином из атипичного эндометриоза представляет собой важную перспективу в изучении гистогенеза данного типа опухолей яичников. Клинические и морфологические данные говорят о прямой связи СМПОЯ с эндометриозом, что подчеркивает интерес к этой теории. Однако молекулярно-генетический анализ серомуцинозных карцином ставит под сомнение их существование как отдельного вида опухолей яичников и отрицает этапность канцерогенеза этого типа опухолей. Вместе с тем ученые приходят к

Таблица 1. Клинико-патологические особенности женщин с диагнозом OSMC с 2010 по 2019 г. [23]
Table 1. Clinical and pathological features of women diagnosed with OSMC in 2010–2019

№	Возраст, лет	Признаки	Расположение	Асцит	Стадия FIGO	Оценка
1	47	Опухоль в области малого таза	Слева	N	IA	Нет
2	53	Опухоль в области малого таза	Двусторонний	N	IB	2
3	60	Вздутие живота	Правильно	Y	IC	2
4	66	Аномальные маточные кровотечения	Слева	Y	IA	N
5	49	Опухоль в области малого таза	Правильно	Y	IA	1
6	32	Опухоль в области малого таза	Слева	Y	IIA	N
7	45	Опухоль в области малого таза	Слева	Y	IC	3
8	26	Опухоль в области малого таза	Правильно	Y	IIIA	2
9	46	Опухоль в области малого таза	Двусторонний	Y	IIIC	2
10	68	Вздутие живота	Правильно	Y	IIB	3
11	48	Вздутие живота	Правильно	Y	IA	N
12	23	Опухоль в области малого таза	Слева	Y	IIB	1

Y – есть образцы асцита, N – нет образцов асцита.

выводу о том, что генотип не окончательно определяет сущность и гистогенез новообразований, и поэтому морфологические и терминологические аспекты обязательно должны учитываться при типировании опухоли. В связи с этим предлагается считать истинными серокарциномами только те, которые возникли на фоне варианта СМПОЯ [6, 19]. Гипотеза о происхождении низкодифференцированных серомуцинозных карцином из резервных клеток эндоцервикса открывает новые возможности для понимания гистогенеза этого типа опухолей яичников. Ранее резервные клетки эндоцервикса ассоциировались с раком шейки матки. Однако обнаружение кубических эпителиоцитов, похожих по иммуногистохимическому профилю на резервные клетки при раке шейки матки, в СМПОЯ представляет убедительные аргументы в пользу этой гипотезы. Важно отметить, что эти же клетки были найдены в очагах эндометриоза, сосуществующих с СМПОЯ [20].

СМПОЯ, так же как и другие пограничные опухоли яичников, имеет благоприятный исход, высокие показатели выживаемости. Это заболевание чаще всего встречается у молодых женщин и часто диагностируется на ранней стадии, что позволяет провести органосохраняющую операцию для сохранения репродуктивной функции. На момент установления диагноза у 35% пациенток отмечается бесплодие. Для сохранения возможности забеременеть проводится односторонняя сальпингоовариоэктомия, резекция пораженного опухоли яичника или удаление кисты [9].

В исследование Yi Hu и соавт. были включены 12 пациенток с диагнозом OSMC, которым была сделана операция в больнице Сянъя с января 2010 по декабрь 2019 г. Были собраны клинико-патологические характеристики, такие как клинические симптомы, серологические показатели, хирургическая информация, послеоперационные данные, чувствительность к химиотерапии, информация о последующем наблюдении, изображения окрашивания HE и ИНС и другие клинико-патологические характеристики. Патологический обзор проводился с использованием критериев ВОЗ 2014 г.

Все патологические диагнозы проверялись двумя опытными патологоанатомами [23].

Средний возраст варьировал от 23 до 68 лет, средний возраст составил 46,8 года. Уровень СА125 в сыворотке крови был повышен у 10 пациенток, а соотношение СА125/СЕА было менее 25 у 6 пациенток. Одиннадцати пациенткам была проведена радикальная операция по удалению рака яичников, и одной пациентке была проведена операция по сохранению фертильности. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общая выживаемость (ОВ) при OSMC составляет 46,8 и 50,2 мес соответственно. Кривая выживаемости Каплана–Мейера показала, что прогноз OSMC и ОЕС достоверно различался ($p=0,03$). Прогноз OSMC и муцинозной карциномы яичников был схожим [23].

В итоге проведенного исследования авторы сделали вывод, что хотя OSMC и ОЕС схожи по патологической морфологии, их клинические особенности и прогноз существенно различаются. Признаки, сывороточный биомаркер и прогноз OSMC схожи с муцинозной карциномой яичников. Следовательно, OSMC не подходит для прямой классификации как ОЕС [23].

Представляет интерес, пожалуй, пока единственное исследование китайских коллег Yi Hu и соавт., результаты которого были опубликованы в «Journal of Ovarian Research» в 2023 г. (№18). Авторы проанализировали клиническую ситуацию у 106 пациенток с патологическим диагнозом различных EOCs, которые были прооперированы в больнице Сянъя с января 2010 по декабрь 2019 г. Среди этой когорты 12 случаев OSMC были диагностированы двумя опытными патологами на основе классификации ВОЗ 2014 г. Двадцать четыре случая ОЕС, серозной карциномы яичников (OSC) и муцинозной карциномы яичников (OMC) и 22 случая светлоклеточной карциномы (OCCC), диагностированных с 2010 по 2019 г. в больнице Сянъя, были включены в это исследование в виде парной когорты. Клинико-патологические особенности, такие как клинические симптомы, серологические показатели, чувствительность к химиотерапии, микроскопические проявления

Таблица 2. Ведение и прогноз пациенток с OSMC с 2010 по 2019 г.

Table 2. Management and outcomes of patients in 2010–2019

№	Хирургия	Химиотерапия	ВБП, мес	ОВ, мес
1	ТАН+BSO+OM	Нет	NA	NA
2	ТАН+BSO+OM	DP	96	96
3	ТАН+BSO+OM	ТО	91	91
4	ТАН+BSO+OM	ТО	88,5	88,5
5	ТАН+BSO+OM	ТС	78	78
6	ТАН+BSO+OM+PEN	ТС	10	11
7	ТАН+BSO+OM	DP + IC + доксорубин	2,5	36
8	ТАН+BSO+OM+PEN+PAN	TP	16	18
9	ТАН+BSO+OM+ PEN+PAN	ТС	22	28
10	ТАН+BSO+OM	Нет	NA	NA
11	ТАН+BSO+OM+ PEN+PAN	DP	38	38
12	LSO+OM+PANa	DP	17,5	17,5

ТАН – тотальная абдоминальная гистерэктомия, BSO – двусторонняя сальпингофорэктомия, OM – оментэктомия, PEN – тазовая лимфодиссекция, PAN – парааортальная лимфодиссекция, LSO – левосторонняя сальпингофорэктомия, ТС – паклитаксел и карбоплатин, DP – доцетаксел и карбоплатин/цисплатин, ТО – паклитакселу и оксалиплатину, IC – иринотекан и карбоплатин, NA – потеря для последующего наблюдения; а – операция по сохранению фертильности.

Таблица 3. Сравнение OSMC с другими EOC, диагностированными с 2010 по 2019 г. [23]

Table 3. Comparison of OSMC with other EOC diagnosed in 2010–2019

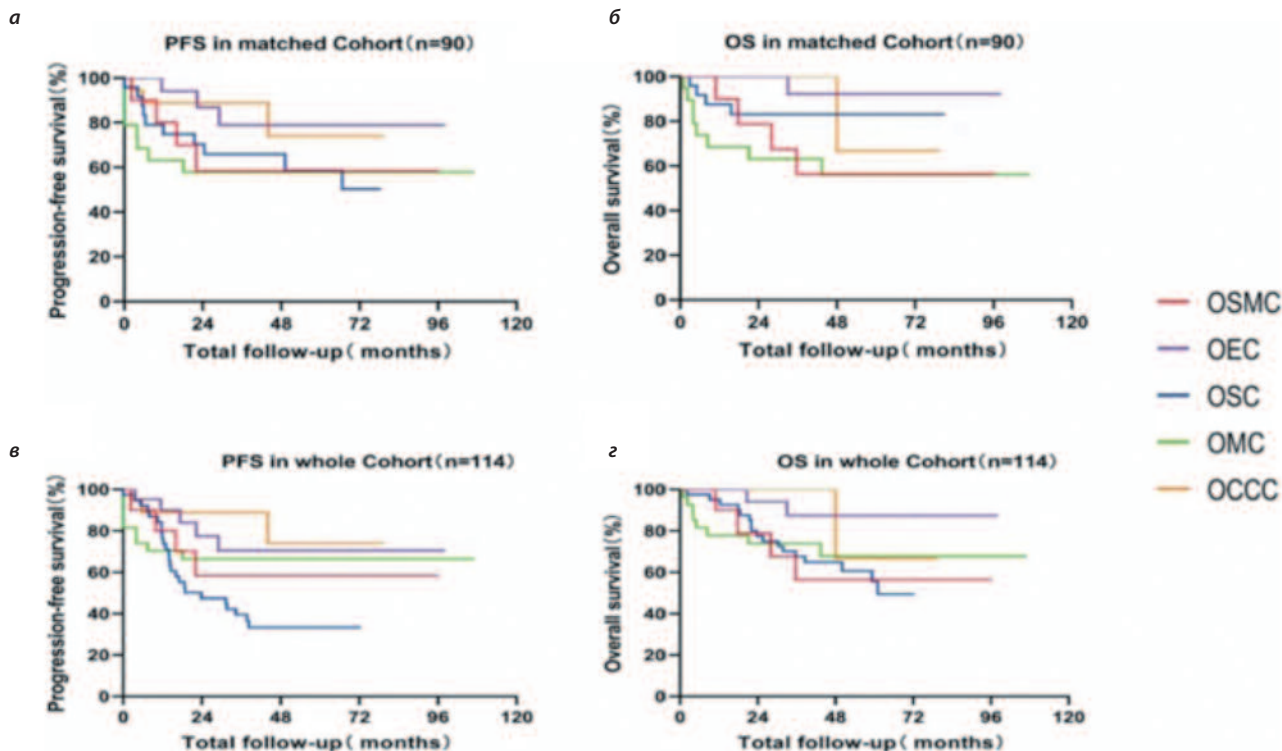
Показатель	OSMC (n=12)	EOC (n=24)	OSC (n=24)	OMC (n=24)	Светлоклеточный рак яичников (n=22)**
Возраст, лет	46,83±11,04 (23–68)	46,83±8,93 (24–63)	47,33±13,15 (21–69)	46,88±12,97 (24–70)	51,5±6,39 (39–67)
Биомаркер					
CA125, Ед/мл					
<35	2	2	6	9	7
>35	10	22	18	15	15
СЕА, нг/мл					
<5	9	23	20	18	17***
>5	3	1	4	6	1
CA125/СЕА					
>25	6	22*	16*	10	10
≤25	6	2	8	14	8
Асцит					
Да	10	19	15	14	15
Нет	2	5	9	10	7
Стадия FIGO					
I–II	10	19	20	18	15
III–IV	2	5	4	6	7
Эндометриоз					
Да	0	3	0	2	4
Нет	12	21	24	22	18
Остаточные поражения					
<R1	11	23	22	20	20
>R1	0	1	2	4	2
Нет	1	0	0	0	0
Реакция на химиотерапию					
Чувствительность	10	19	17	15	15
Резистентность	1	0	4	4	3
Нет	1	5	3	5	4
ВБП, мес	46,8	42,8	40	40	29,8
ОВ, мес	50,2	46	46,4	42	31,4

*Результаты значительно отличались от результатов при OSMC ($p<0,05$); **22 случая диагностированы в больнице Сянья с 2010 по 2019 г.;

***результаты СЕА у 4 пациентов отсутствовали.

Рис. 1. Выживаемость в период с 2010 по 2019 г.: а – ВБП при OSMC по сравнению с другими EOC (подобранной группой); б – ОВ при OSMC по сравнению с другими EOC (подобранной группой), $p=0,03$ относится к OSMC по сравнению с OEC; в – ВБП при OSMC по сравнению с другими EOC (все случаи OSC были диагностированы в 2015 г.); г – ОВ при OSMC в сравнении с другими EOC [23].

Fig. 1. Fig. 1. Survival rate in 2010–2019: a – PFS in OSMC compared to other EOC (matched group); b – OS in OSMC compared to other EOC (matched group), $p=0.03$ is related to the differences between OSMC and EOC; c – PFS in OSMC compared to other EOC (all OSC cases were diagnosed in 2015); d – OS in OSMC compared to other EOC [23].



и прогноз, были собраны с помощью электронных медицинских записей. Последующее наблюдение закончилось в декабре 2020 г. [23].

Гистопатологическая оценка и иммуногистохимический анализ были проведены во всех случаях двумя наблюдателями в соответствии с критериями ВОЗ 2014 г. [2]. При окрашивании ИНС они наблюдали рецептор прогестерона (PR), рецептор эстрогена (ER), углеводный антиген 125 (CA125), цитокератиновый Pan (СК-Pan) и PAX-8 [23].

Возраст пациенток с OSMCs варьировал от 23 до 68 лет со средним возрастом 46,8. У двух (16,7%) пациенток были двусторонние образования в области таза и у пяти (41,7%) – односторонние образования в области таза. Асцит был обнаружен в 10 случаях, а раковые клетки были обнаружены при асците в 3 случаях. Восемь (66,7%) пациенток с OSMC обратились к врачам из-за новообразований в малом тазу. Десять случаев находятся на стадии I–II и 2 случая – на стадии III в соответствии с классификацией Международной федерации акушеров и гинекологов (FIGO) 2018 г. У одной пациентки сохранилась репродуктивная функция, другим была проведена радикальная операция. Одиннадцать пациенток получили химиотерапию на основе платины [23].

Клинико-патологические особенности всех случаев EOCs приведены в табл. 3. OEC, OSC, OMC были сопоставлены в двукратном соотношении с OSMC в зависи-

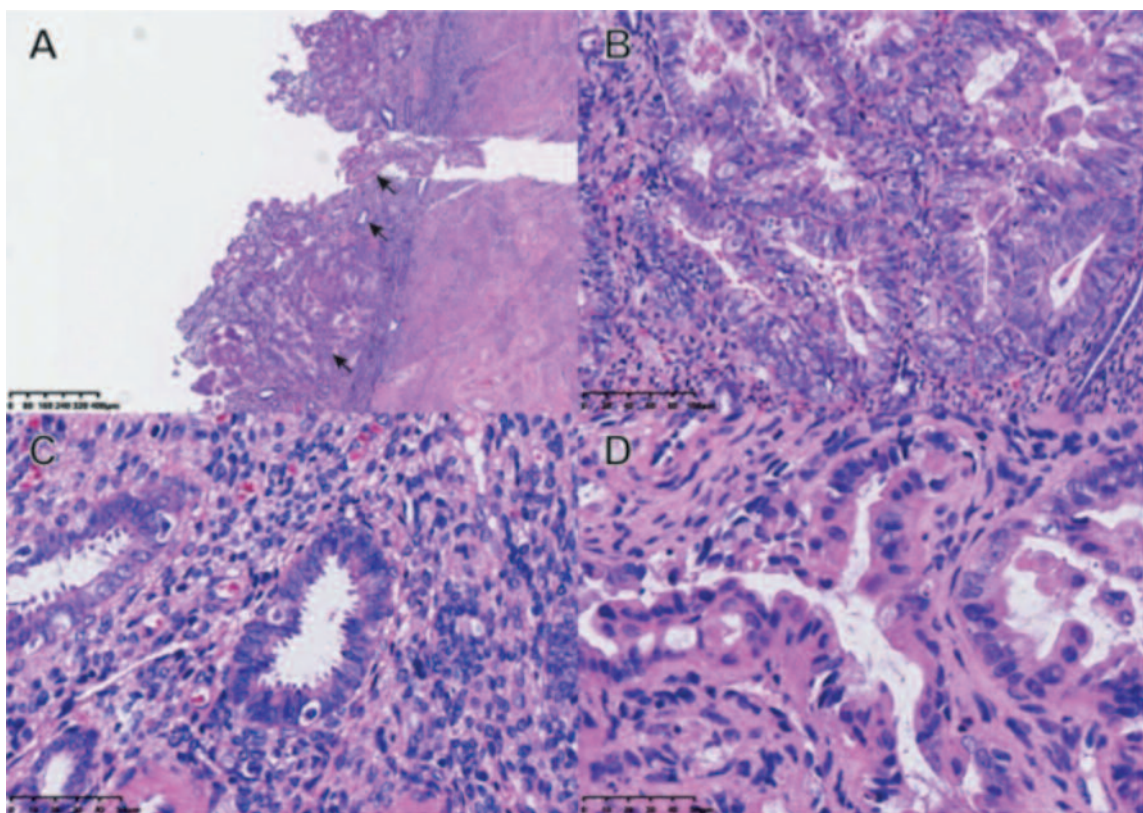
мости от возраста и стадии. С 2010 по 2019 г. в больнице Сянья было диагностировано только 22 случая OSC, поэтому были включены все OSC. Не было выявлено существенной разницы в частоте эндометриоза, остаточных поражений и химиотерапии среди всех типов EOC. Есть существенная разница в соотношении CA125/CEA. При OSMC соотношение CA125/CEA составляет менее 25 в 6 случаях (50%), в то время как OEC составляет 9% ($p<0,05$) и OSC составляет 33,3%, но OMC составляет 58% [23].

Был проведен прогностический анализ: к декабрю 2020 г. в парной когорте были доступны данные о выживаемости в 90 случаях, поскольку 16 пациенток были потеряны для последующего наблюдения. У пациенток, оставшихся без наблюдения, в 2 случаях был OSMC, в 5 случаях были как OEC, так и OMC, в 4 случаях был OCCC. ВБП и ОВ для различных видов карциномы яичников приведены в табл. 3 [23].

ОВ зависела от стадии заболевания (рис. 1, а, б). К концу 2020 г. выживаемость пациенток с диагнозом I стадии составила почти 85%, II стадии – 60%, III стадии – 55%. Аналогичные результаты были получены и для ВБП. Что касается гистологического подтипа, у пациенток с OSMC и OMC 5-летняя выживаемость составила менее 60%, у OEC 5-летняя выживаемость составила почти 90%, а у OSC 5-летняя выживаемость составила почти 80%. Разница в выживаемости была стати-

Рис. 2. Характерные патологические изображения OSMC: а – патологические изображения OSMC (окрашивание HES, $\times 40$); б – OSMC содержит эпителий слизистой оболочки канальцев шейки матки (окрашивание HE, $\times 400$); в – маленькие соски (окрашивание HES, $\times 400$); г – плоскоклеточная метаплазия (окрашивание HES, $\times 400$) [23].

Fig. 2. Typical pathology images of OSMC, H&E stain. A. Pathology images of OSMC (H&E, $\times 40$). B. OSMC contains epithelium of the cervical tubules' mucous membrane (H&E, $\times 400$). C. Small papillae (H&E, $\times 400$). D. Squamous metaplasia (H&E, $\times 400$).



стически значимой при OSMC и ОЕС ($p=0,03$). Результаты были аналогичными для ВБП [23].

Поскольку количество случаев OSMC относительно невелико, чтобы исключить ошибку, в этом исследовании сравнивали OSMC со всеми ОЕС, ОМС и ОССС в период с января 2010 по декабрь 2019 г. и со всеми OSC в 2015 г., были доступны данные о выживаемости в 114 случаях (рис. 1, в, г). У пациенток с OSMC, OSC, ОМС и ОССС 5-летняя выживаемость составила менее 70%, в то время как у ОЕС 5-летняя выживаемость составила почти 90% [23].

Хотя нет существенной разницы в выживаемости между различными типами ЕОС, также можно видеть, что прогноз ОЕС лучше, чем у других ЕОС [23].

Кроме того, OSMC имеет свои уникальные патологические характеристики (рис. 2, а). Архитектура в большинстве случаев была папиллярной, характеризующейся крупными твердоотечными сосочками. В то же время на этой модели канала шейки матки при OSMC имеет слизистый эпителий (рис. 2, б) и показывает маленький сосок (рис. 2, в), в то время как в некоторых случаях может наблюдаться плоскоклеточная метаплазия (рис. 2, г) [23].

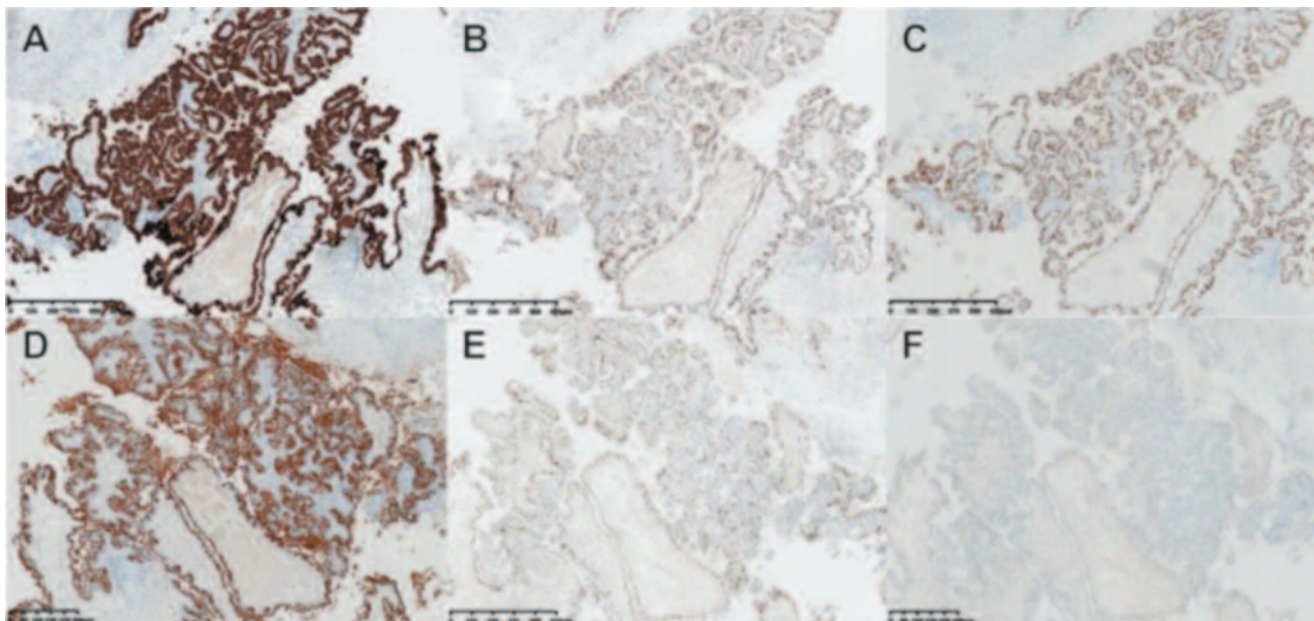
Иммуногистохимический анализ представлен на рис. 3. OSMC в основном экспрессировал маркеры мюллера типа, такие как цитокератиновый Pan (СК-Pan), рецептор эстрогена (ER), рецептор прогестерона (PR) и анти-

ген Pairing box gene 8 (PAX-8). ER и PR часто экспрессируются при раке яичников. СК-Pan используется для идентификации эпителиальных и неэпителиальных компонентов. PAX-8 – специфическая экспрессия при раке яичников. OSMC экспрессировал ИHC-окрашивания для СК-Pan (рис. 3, а), ER (рис. 3, б), PAX8 (рис. 3, в), углеводный антиген 12 – CA125 (рис. 3, г), PR (рис. 3, д) и был отрицательным по опухолевому белку Вильмса – WT1 (рис. 3, е). WT1 обычно экспрессируется при раке яичников, особенно при серозной карциноме высокой степени злокачественности. При ОССС и ОЕС WT1, как правило, отрицательный [23].

OSMC имеет сходные клинические характеристики с ОМС. Большинство OSMC, как и ОМС, выглядят как большие образования, поэтому большинство OSMC находятся на стадии I или II. В нашей серии прогноз OSMC коррелирует со стадиями. В целом у пациенток на более ранней стадии прогноз лучше, за исключением случая 7. ВБП этого случая в OSMC составляет 2,5 мес. Одной из возможных причин является то, что степень поражения равна трем. Это может быть причиной резистентности к химиотерапии. Пациентка прошла несколько курсов химиотерапии, но все равно умерла 26 декабря 2017 г. Что касается биомаркера, то в 50% случаев соотношение CA125 к СЕА составляет менее 25, в то время как ОЕС составляет 9%, а OSC – 33,3%, но ОМС составляет 58%. При раке яичников

Рис. 3. Характерные патологические изображения OSMC с окрашиванием ИHC*: а – CK-Pan (+); б – ER (+); в – PAX-8 (+); г – CA125 (+); д – PR (+); е – WT1 (-) [23].

Fig. 3. Typical pathology images of OSMC, IHC stain. When stained by IHC method, OSMC expresses mainly Müllerian markers, while WT1 is often not expressed. A. CK-Pan (+). B. ER (+). C. PAX8 (+). D. CA125 (+). E. PR (+). F. WT1 (-).



*При окрашивании методом ИHC OSMC в основном экспрессирует маркеры мюллерова типа, а WT1 часто не экспрессируется.

около 5–15% всех злокачественных новообразований яичников являются метастазами другого злокачественного образования. Большинство этих метастазов имеют желудочно-кишечное происхождение, но встречаются также метастазы из груди, кожи или другого гинекологического происхождения [21]. Соотношение CA125 и СЕА лучше дифференцирует ЕОС и метастазы в яичники от новообразований желудочно-кишечного тракта, чем один из этих маркеров в отдельности [9]. Предыдущее исследование также показало чувствительность 73% и специфичность 63% при использовании порогового значения для отношения CA125/СЕА 25 по сравнению с чувствительностью 78% и специфичностью 50% только для CA125 для различения ЕОС и новообразований желудочно-кишечного тракта, а пороговое значение 25 продемонстрировало высокую точность, и, таким образом, оно было использовано в клинической практике [18, 19]. ОМС обычно отражает биологические характеристики новообразований желудочно-кишечного тракта, поэтому мы часто используем соотношение CA125 и СЕА, чтобы отличить ОМС от других ЕОС. В нашем исследовании более чем в 50% случаев соотношение CA125 к СЕА составляет менее 25 как при ОSMC, так и при ОМС. Другой момент заключается в том, что ОМС обычно представляют собой очень большие первичные опухоли, которые вызывают симптомы, пока заболевание все еще локализуется в яичнике [12]. И в 12 случаях OSMC около 66,7% случаев вызваны новообразованиями в области таза. Все это может свидетельствовать о том, что OSMC обладает некоторыми биологическими характеристиками ОМС [23].

В сопоставимой когорте прогноз OSMC, вероятно, ближе к таковому при ОМС и отличается при ОЕС ($p=0,03$). Прогноз при ОЕС лучше, чем при других ЕОСs. Потенциальным объяснением является то, что большинство ОЕС диагностируется на ранней стадии. В сопоставимой когорте прогноз для OSC лучше, чем для OSMC, но при смене пациенток с OSC в 2015 г. прогноз для OSC ухудшается. Одна из возможных причин заключается в том, что большинство случаев OSC в сопоставимой когорте имеют раннюю стадию и более низкую степень злокачественности, но серьезная карцинома высокой степени тяжести чаще диагностировалась на более высокой стадии в течение естественного года, и это действительно влияло на прогноз. Во всей когорте прогноз не был существенно связан с типом ЕОС [23].

Гистологически результаты показывают, что отечные фиброзные сосочковые выросты, плоскоклеточная метаплазия, слизистый эпителий в этой модели цервикального канала и маленькие соски являются уникальными патологическими характеристиками OSMC. Согласно предыдущим исследованиям, эндометриоз был обнаружен в 36% случаев, при этом в некоторых опухолях были видны эктопический эндометрий и переход в серьезную карциному. Но в нашем исследовании эндометриоз не был обнаружен ни в одном из случаев, даже если мы сосредоточимся на прошлом анамнезе пациенток, мы не сможем обнаружить эндометриоз ни в одном случае.

Что касается иммунофенотипа OSMC, фенотип желудочно-кишечных и муцинозных опухолей сильно отличается от фенотипа OSMC [13]. Желудочно-кишечные и муцинозные опухоли часто экспрессируют маркеры же-

лудочно-кишечной дифференцировки: CK20 и CDX2, в то время как OSMC экспрессирует маркеры мюллера эпителия: ER, PR, CA125, мезотелин. Более того, PAX-8 был сильно экспрессирован в OSMC, который отличался от муцинозных опухолей, но был похож на серозные опухоли. В нашем исследовании OSMC также экспрессировал маркеры мюллера эпителия, и PAX-8 был сильно экспрессирован.

В настоящее время существует мало исследований молекулярных характеристик OSMC. Сообщается, что ген ARID1A мутирует в половине случаев светлоклеточного рака яичников и в 30% случаев эндометриоидного рака [10, 22]. В исследовании 32 пациенток с OSC мутации включали KRAS, PIK3CA, PTEN и ARID1A [14]. И исследование, проведенное в 2020 г., продемонстрировало отчетливый мутационный ландшафт OSMC, в котором 1) неизменно мутирует KRAS; 2) часто мутирует PIK3CA; 3) отсутствуют мутации промотора TERT и дефекты репарации несоответствия ДНК [7].

Итак, с молекулярной точки зрения OSMC, вероятно, не относится к ОЕС, и его молекулярная сигнатура больше похожа на OSC. Из-за длительности наших случаев молекулярное тестирование не проводилось.

В итоге авторы пришли к пониманию, что хотя OSMC и ОЕС схожи по патологической морфологии, их кли-

нические особенности и прогноз существенно различаются, а некоторые клинические особенности и прогноз у OSMC и ОМС схожи. Необходимы дальнейшие крупномасштабные исследования, изучающие это в деталях.

Заключение

Серомуцинозные пограничные опухоли вызывают интерес у всего медицинского сообщества из-за их редкости и молекулярно-генетических особенностей. Несмотря на то, что уже более 50 лет назад введен термин «серомуцинозная пограничная опухоль», они до сих пор до конца не изучены. Связь между серомуцинозной пограничной опухолью и эндометриозом действительно вызывает интерес, и некоторые исследования указывают на возможную схожесть между этими заболеваниями. Однако необходимо продолжить дальнейшее исследование, чтобы лучше понять природу этой связи. Понимание молекулярных и генетических характеристик этих опухолей может способствовать разработке более эффективных методов диагностики, прогнозирования и лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Ершов В.А., Михайлов В.М., Чирский В.С. Резервные и базальные клетки эпителия шейки матки как источник цервикальных неоплазий, ассоциированных с вирусами папилломы человека. *Гены и клетки*. 2019;14(1):80-4.
Ershov V.A., Mikhailov V.M., Chirsky V.S. Reserve and basal cells of the cervical epithelium as a source of cervical neoplasia associated with human papillomaviruses. *Genes and cells*. 2019;14(1):80-4. (in Russian).
2. Guan B, Wang TL, Shih IeM. ARID1A, a factor that promotes formation of SWI/SNF-mediated chromatin remodeling, is a tumor suppressor in gynecologic cancers. *Cancer Res* 2012;72(12):3116
3. Fox H, Langley FA. Tumors of the ovary. William Heinemann/Year Book, 1976.
4. Karpathiou G, Chauleur C, Corsini T et al. Seromucinous ovarian tumor A comparison with the rest of ovarian epithelial tumors. *Ann Diagn Pathol* 2017;27:28-33.
5. Karpathiou G, Chauleur C, Venet M et al. Pathology of the fallopian tube: tubal involvement by ovarian tumors and incidental findings in the nontumoral setting. *Pathobiology* 2020;87(1):37-44.
6. Kurman RJ, Shih IeM. The dualistic model of ovarian carcinogenesis: revisited, revised, and expanded. *Am J Pathol* 2016.
7. Hada T, Miyamoto M, Ishibashi H et al. Ovarian Seromucinous Borderline Tumors Are Histologically Different from Mucinous Borderline. *Tumors In Vivo* 2020.
8. Jones S, Wang TL, Shih IeM et al. Frequent mutations of chromatin remodeling gene ARID1A in ovarian clear cell carcinoma. *Science* 2010.
9. Nagayoshi Y, Yamada K, Kiyokawa T et al. Clinical Features of Borderline Ovarian Seromucinous Tumor. *Cancer Diagn Progn* 2023.
10. Vroobel K, McCluggage M, Glenn W. Ovarian Clear Cell Tumors Associated With Seromucinous Borderline Tumor: A Case Series. *Int J Gynecol Pathol* 2022.
11. Wu B, Li J, Tao X et al. Clinicopathological Characteristics and Prognosis of 91 Patients with Seromucinous and Mucinous Borderline Ovarian Tumors: a Comparative Study. *Reprod Sci* 2023.
12. Rutgers JL, Scully RE. Ovarian mixed-epithelial papillary cystadenomas of borderline malignancy of mullerian type. A clinicopathologic analysis. *Cancer* 1988.
13. Rutgers JL, Scully RE. Ovarian mullerian mucinous papillary cystadenomas of borderline malignancy. A clinicopathologic analysis. *Cancer* 1988.
14. Wiegand KC, Shah SP, Al-Agha OM et al. ARID1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas. *N Engl J Med* 2010.
15. Wilsker D, Probst L, Wain HM et al. Nomenclature of the ARID family of DNA-binding proteins. *Genomics* 2005.
16. Wu CH, Mao TL, Vang R et al. Endocervical-type mucinous borderline tumors are related to endometrioid tumors based on mutation and loss of expression of ARID1A. *Int J Gynecol Pathol* 2012.
17. Wu RC, Chen SJ, Chen HC et al. Comprehensive genomic profiling reveals ubiquitous KRAS mutations and frequent PIK3CA mutations in ovarian seromucinous borderline tumor. *Mod Pathol* 2020.
18. Ng A, Barker N. Ovary and fimbrial stem cells: biology, niche and cancer origins. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2015.
19. Rambau PF, McIntyre JB, Taylor J et al. Morphologic reproducibility, genotyping, and immunohistochemical profiling do not support a category of seromucinous carcinoma of the ovary. *Am J Surg Pathol* 2017.
20. Новиков Ф.В., Лунева И.С., Мишина Е.С., Мнихович М.В. Морфологические основы гистогенеза опухолей яичника. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2020.
Novikov F.V., Luneva I.S., Mishina E.S., Mnikhovich M.V. Morphological basis of the histogenesis of ovarian tumors. *Tumors of the female reproductive system*. 2020 (in Russian).
21. Nagamine M, Mikami Y. Ovarian seromucinous tumors: pathogenesis, morphologic spectrum, and clinical issues. *Diagnostics* (Basel) 2020; 10.
22. Tavassoli F, Devilee P. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. IARC Press, Lyon, 2003.
23. Hu, Y, Fu K, Liu H et al. Ovarian seromucinous carcinoma: an independent epithelial ovarian cancer? *J Ovarian Res* 2023;16(1). DOI: 10.1186/s13048-023-01100-w

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Оразов Мекан Рахимбердыевич – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Киселева Марина Викторовна – д-р мед. наук, зав. отд-нием новых медицинских технологий с группой лечения заболеваний молочной железы, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии», проф. каф. акушерства и гинекологии ИПК ФМБА Минздрава России. E-mail: kismarvic@mail.ru

Пернай Владлена Мариановна – ординатор каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: vladlenapernai@inbox.ru

Поступила в редакцию: 17.04.2024

Поступила после рецензирования: 23.04.2024

Принята к публикации: 25.04.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Mekan R. Orazov – D. Sci. (Med.), Professor, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Marina V. Kiseleva – D. Sci. (Med.), Prof., Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Center of Radiology. E-mail: kismarvic@mail.ru

Vladlena M. Pernay – Medical Resident, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: vladlenapernai@inbox.ru

Received: 17.04.2024

Revised: 23.04.2024

Accepted: 25.04.2024