

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Обзорная статья

УДК 618.11-006:616-018:618.11-006.6

doi: 10.19163/1994-9480-2021-4(80)-24-29

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ТРАНСФОРМАЦИИ ПОГРАНИЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ В ВЫСОКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ РАК ЯИЧНИКОВ

Елена Сергеевна Гозман

Кировский государственный медицинский университет, Киров, Россия, alenablumari@yandex.ru

Аннотация. Новообразования яичников находятся на лидирующих позициях в структуре онкологических заболеваний репродуктивной системы женщин. Злокачественные опухоли яичников, как правило, обнаруживаются только на поздних стадиях заболевания, поэтому рак яичников является главной причиной неблагоприятных и смертельных исходов в онкологической гинекологии. Чтобы отличить формы опухолей друг от друга, оценить возможность трансформации пограничной опухоли в злокачественную, а также определить стадию развития опухолевого процесса, клинических критериев и инструментальных исследований бывает недостаточно, поэтому в диагностических целях используются и исследуются генетические маркеры трансформации пограничных опухолей яичников в высокодифференцированный рак яичников. В данной работе приводятся сведения по генетическим маркерам трансформации пограничных опухолей яичников в высокодифференцированный рак яичников. Исходя из анализа данных литературы, выявили, что мутационные изменения в таких генах, как BRAF, KRAS, PTEN, p53, влияют на уровень агрессивности клеток опухоли. Комплексное исследование генетических маркеров в клинической практике позволяет проводить раннюю диагностику новообразования, дифференциальную диагностику опухолей, а также повысить эффективность диагностики и лечения новообразований яичников.

Ключевые слова: генетика, гистология, опухоль яичника, пограничная опухоль яичника

REVIEW ARTICLES

Review article

GENETIC MARKERS OF TRANSFORMATION OF BORDERLINE OVARIAN TUMORS INTO HIGHLY DIFFERENTIATED OVARIAN CANCER

Elena S. Gozman

Kirov State Medical University, Kirov, Russia, alenablumari@yandex.ru

Abstract. Ovarian neoplasms are in the leading positions in the structure of oncological diseases of the reproductive system of women. Moreover, malignant ovarian tumors, as a rule, are detected only in the late stages of the disease, so ovarian cancer is the main cause of unfavorable and fatal outcomes in gynecological oncology. Accordingly, clinical criteria and instrumental studies are not enough to distinguish the forms of tumors from each other, to assess the possibility of transformation of a borderline tumor into a malignant one, as well as to determine the stage of development of the tumor process, therefore, genetic markers of transformation of borderline ovarian tumors into highly differentiated ovarian cancer are used and studied for diagnostic purposes. This paper provides information on genetic markers of the transformation of borderline ovarian tumors into highly differentiated ovarian cancer. Based on the analysis of literature data, it was analyzed that mutational changes in genes such as BRAF, KRAS, PTEN, p53 affect the level of aggressiveness of tumor cells. A comprehensive study of genetic markers in clinical practice allows for early diagnosis of neoplasms, differential diagnosis of tumors, as well as increasing the efficiency of diagnosis and treatment of ovarian neoplasms.

Keywords: genetics, histology, ovarian tumor, borderline ovarian tumor

Опухоли яичников – одни из самых частых заболеваний женской половой системы [1]. Обособленную группу новообразований яичников представляют пограничные опухоли яичников. На долю данных опухолей приходится 15 % среди всех новообразований яичников [2]. Среди характерных признаков

пограничных опухолей яичников выделяют неправильную форму клеток, атипичные ядра клеток. Также к гистологическим особенностям данных новообразований относятся папиллярные разрастания, в большом количестве определяются железистые структуры ветвящейся формы. Инвазии в строму органа при пограничных

© Гозман Е. С., 2021

опухолях яичника не наблюдается. В данном случае есть исключение – это участки микроинвазии, протяженность которых составляет не более 10 мм [3]. Основная клиническая особенность пограничных опухолей яичников – это благоприятное течение заболевания и хороший прогноз [4]. Однако, в некоторых случаях, данные опухоли яичников могут подвергаться трансформации в злокачественную опухоль, а именно в высококодифференцированный рак яичников. Для злокачественных опухолей яичников свойственно агрессивное течение заболевания, в большинстве случаев с развитием метастазирования [5].

Злокачественные опухоли яичников имеют высокие показатели летальности. Они равняются примерно 35 % в течение первого года с момента установления диагноза [6]. Наоборот, у пограничных опухолей яичников отмечается высокий показатель выживаемости. Он составляет 90 % [7].

Пограничные опухоли яичников образуются из покровного эпителия яичников. Данные эпителиальные опухоли берут свое начало из кист. Кисты представляют собой включения, которые возникают вследствие инвагинации покровного мезотелия. Клетки в данных образованиях могут представлять собой элементы трубного эпителия, а могут дифференцироваться в эндоцервикальный эпителий. Основными причинами гиперплазий покровного эпителия яичников являются воспалительные процессы, аутоиммунные нарушения, а они, в свою очередь, возникают в результате овуляции [8].

По данным современных исследований пограничные опухоли яичников могут расцениваться как предшествующий этап развития некоторых злокачественных опухолей яичников – серозного или муцинозного высококодифференцированного рака яичников. На основании изучения мутационного процесса в генах p53, KRAS, BRAF в доброкачественных цистаденомах, пограничных опухолях и высококодифференцированных аденокарциномах была предложена теория канцерогенеза в яичниках. Согласно данной теории вышеперечисленные разновидности новообразований яичников являются последовательными этапами злокачественного перерождения клеток. Считается, что данная трансформация происходит по пути «высокой дифференцировки клеток» [9].

В настоящее время продолжается изучение имеющихся маркеров малигнизации доброкачественных и пограничных опухолей и поиск новых, которые помогают спрогнозировать течение и исход заболевания. Определение данных маркеров влияет на выбор методов лечения, например, для женщин, которые планируют реализовать свою репродуктивную функцию.

Среди клинических признаков озлокачествления опухолевого процесса выделяют появление имплантов опухоли в брюшине [10]. Перерождение пограничной опухоли в злокачественную опухоль яичника подразумевается, если данные импланты являются инвазивными. В соответствии с современными данными исследований, наличие инвазивных имплантов – это один из ведущих признаков малигнизации пограничной опухоли яичников [11].

Чтобы дифференцировать формы опухолей друг от друга, оценить возможность трансформации пограничной опухоли в злокачественную, а также определить стадию развития опухолевого процесса клинических критериев бывает недостаточно, поэтому в диагностических целях используются и исследуются генетические маркеры трансформации пограничных опухолей яичников в высококодифференцированный рак яичников.

Генетические маркеры имеют самое большое значение в определении прогноза и вероятности малигнизации пограничных опухолей яичников.

На современном этапе исследований наибольшую актуальность имеют мутационные изменения в генах. Данные изменения в таких генах, как BRAF, KRAS, PTEN, p53, влияют на уровень агрессивности клеток опухоли.

Основными факторами развития пограничной опухоли яичников являются мутации в генах BRAF и KRAS [12]. Например, серозные цистаденомы яичников переходят в пограничную опухоль яичников именно в случае возникновения мутационного процесса в данных генах. Мутации в данных генах установлены у $\frac{2}{3}$ больных серозной пограничной опухолью яичников. Если рассматривать ген p53, то в нем мутации часто наблюдаются при низкокодифференцированной аденокарциноме яичников (более чем у 50 % пациенток), а при пограничной опухоли яичников мутации в данном гене встречаются значительно реже [13].

Итак, по данным многих исследований, трансформация цистаденомы яичника в пограничную опухоль яичника, а затем и в злокачественное новообразование – высококодифференцированный рак яичников, происходит в результате мутационного процесса в генах KRAS и BRAF.

Ген KRAS является протоонкогеном. Он кодирует белок-трансдуктор гуанозинтрифосфатазу. Данный белок относится к представителям группы малых белков, которые связывают гуанозинтрифосфат. Также их называют семейством RAS или RAS-подобные гуанозинтрифосфатазы. KRAS – это один из компонентов сигнального пути митоген-активируемой протеинкиназы. Данный сигнальный путь запускает

свою активацию путем связывания лиганда с тирозинкиназным рецептором. К тирозинкиназному рецептору относится рецептор эпидермального фактора роста. У гена KRAS выделяют два состояния. Первое состояние – неактивное, где он кодирует гуанозиндифосфатазу, а второе состояние – активное, в данном случае он синтезирует гуанозинтрифосфатазу [14].

Переход от неактивного состояния к активному происходит посредством передачи сигнала, который передается от рецептора внутрь клетки. Это имеет основное значение для роста клеток и их дифференцировки. В нормальных условиях эта трансформация запускает путем катализования двумя факторами обмена гуаниновых нуклеотидов. К ним относятся такие факторы, как SOS1 и SOS2. Они помогают активации белков RAS, это, в свою очередь, происходит за счет стимуляции перехода гуанозиндифосфатазы в гуанозинтрифосфатазу. Неактивное состояние достигается в связи с гидролизом ГТФ-опосредованного RAS при участии белков GAP [15].

Одни из самых частых встречающихся мутаций в гене KRAS – это мутации в кодонах 12, 13 (экзон 2) или 61 (экзон 3). Отклонения в гене KRAS также встречаются в кодонах 59 (экзон 3), 117 и 146 (экзон 4), однако они встречаются реже. По данным некоторых исследований было обнаружено, что точечные мутации, в результате которых измененный кодон начинает кодировать другую аминокислоту, в данных экзонах ведут к нарушению внутренней гуанозинтрифосфатазной активности определенного белка, который как раз и кодирует ген KRAS [16]. Также может возникать снижение восприимчивости к цитозольным белкам GAP.

Ген KRAS отвечает за синтез белков из семейства Ras. Они активно принимают участие в регулятивных процессах, обеспечивающих рост клеток. Таким образом, если имеет место мутация данного гена, то это способствует размножению и росту клеток. Эти процессы, соответственно, ничем не контролируются, так как белок, подвергшийся мутации, пребывает в состоянии постоянной активности.

Ген BRAF – ген, который кодирует белок B-raf. Этот белок является одним из белков основного сигнального пути и отвечает за синтез цитозольной серин/треониновой протеинкиназы. Соответственно, он имеет киназную активность, которая участвует в формировании сигнального пути. Сигнальный путь ответственен за активацию роста и за сохранение элементов клеток [17].

Часто механизмом злокачественного перерождения клеток является нарушение в сигнальных путях. Сигнальный путь – это каскад цепных реакций, по которому активирующий сигнал от рецептора, который

располагается на поверхности клетки, попадает в ядро клетки. Это происходит за счет внутриклеточных белков. Особого внимания заслуживает один из таких сигнальных путей. Он называется MAPK (Mitogen-activated proteinkinase). Активация сигнального пути MAPK происходит, когда внеклеточные компоненты, такие как факторы роста или гормоны, связываются с рецепторами клетки. Этот процесс запускает активацию генов в ядре клетки, которые отвечают за пролиферативные процессы. Каскад сигнального пути MAPK содержит белки четырех групп [18]. К этим группам или семействам белков относится RAS, RAF, MEK и ERK. В семейство RAF входит три белка – A-raf, B-raf и C-raf. Самый активный белок среди них – это B-raf. В нормальных условиях сигнальный путь запускает свою активацию посредством связывания клеточного рецептора со специфической молекулой. Если возникает точечная мутация в гене, который кодирует сигнальный белок, то данный белок получает новые качества. Соответственно, при мутации гена BRAF кодируемый им белок приобретает способность инициировать состояние активности сигнального пути. Это происходит вне зависимости от взаимодействия клеточных рецепторов и специфических молекул. В результате процесс неконтролируемого клеточного деления приводится в действие.

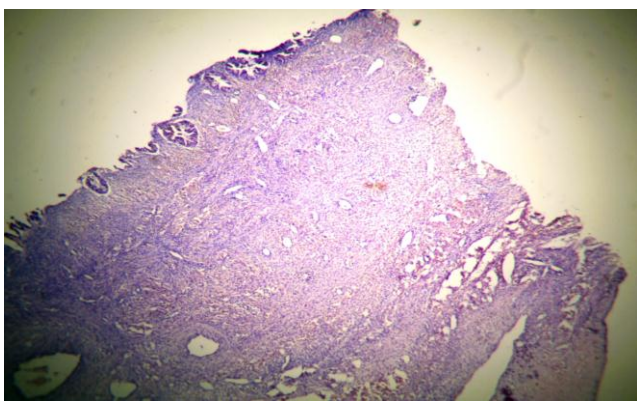
Также, если возникает мутация гена BRAF, то ген начинает инициировать продукцию активированного белка. В свою очередь, этот белок приводит в действие механизм избыточного переноса сигнала к факторам роста. Данный белок отвечает за деление клеток и образование атипичных клеток. Скорость размножения клеток увеличивается во много раз, что и является результатом мутации гена BRAF [19]. Это обеспечивает ускоренный рост клеток и самого новообразования.

Ген PTEN представляет собой супрессорный ген. В норме его функция – это подавление роста опухоли. Ген PTEN расположен на длинном плече хромосомы 10. Данный ген кодирует один из ферментов. Этим ферментом является липидная фосфатаза. Липидная фосфатаза отвечает за угнетение синтеза серин/треонинкиназы. Таким образом, возникает подавление активации фосфоинозитид-3-киназного пути. В физиологических условиях ген PTEN принимает участие в процессах пролиферации клеток, а также в регуляции клеточного деления. Данный ген обеспечивает контроль этих процессов. Ген PTEN участвует в катализовании апоптоза клеток, которые имеют поврежденную структуру ДНК [20]. Это достигается за счет блокирования неконтролируемого деления клеток.

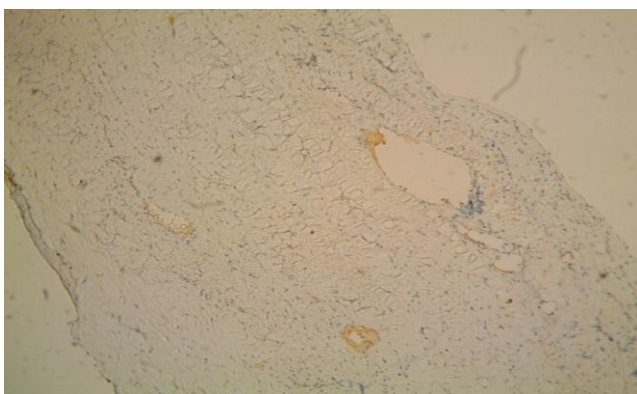
Инактивация данного гена характерна при переходе пограничной опухоли яичников в рак яичников,

поскольку возникает активация определенного сигнального пути, который обеспечивает бесконтрольное клеточное деление и рост клеток опухоли.

Ген, обладающий супрессорной функцией образования злокачественных клеток и занимающий существенное место в трансформации пограничной опухоли яичника в злокачественное новообразование, – это ген p53 (рис.). Ген p53 имеет локализацию в геноме на коротком плече хромосомы 17, локус 17p13.1. Данный ген отвечает за синтез белка, который принимает участие в регулятивном процессе клеточного цикла [21]. Ген p53 кодирует ядерный фосфопротеид. Данный белок состоит из 393 аминокислот.



а



б

Рис. Пограничная опухоль яичника:

- а – муцинозная пограничная опухоль яичника;
- б – определение p53

На иллюстрациях представлены гистологические препараты среза муцинозной пограничной опухоли яичника, а также среза данной опухоли в процессе определения p53. Окраска гематоксилин и эозин. Увеличение $\times 40$ (а), $\times 40$ (б)

Продукты данного гена также отвечают за апоптоз клеток, в которых имеются значимые повреждения ДНК. Инактивация гена p53 отмечается при раке яичников примерно в 50 % случаев [22]. Мутационные изменения в гене p53 крайне редко наблюдаются

при пограничных опухолях яичников. При пограничных опухолях яичников данные мутации могут встречаться, если у клеток этих опухолей наблюдается выраженная атипия клеток, повышенная активность митозов клеток и, в особенности, участки микроинвазии. Соответственно, при пограничной опухоли яичников мутации гена p53 обнаруживаются именно в атипичных клетках данной опухоли [23]. Итак, основная функция гена p53 – это подавление образования атипичных клеток. Таким образом, при мутации данного гена имеет место тенденция к повышению количества атипичных клеток и возникают предпосылки перерождения пограничной опухоли в злокачественную.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современной научной литературе представлены различные генетические маркеры пограничных опухолей яичников, а также злокачественных опухолей яичников. Перечисленные в данной статье генетические маркеры трансформации пограничных опухолей яичников в злокачественную опухоль, а именно в высокодифференцированный рак яичников, такие как KRAS, BRAF, PTEN, p53, представляют собой отличительные маркеры для проведения ранней диагностики новообразования, также дифференциальной диагностики опухолей. Ранняя диагностика опухоли позволяет обнаружить клетки, подвергшиеся трансформации, задолго до манифеста клинической симптоматики.

Дифференциальная диагностика опухолей обеспечивает четкое сопоставление гистологического типа опухоли с характерными генетическими изменениями. Изучение только гистологической картины опухоли часто бывает не информативным для установления окончательного диагноза пограничной опухоли яичников, а постановка верного диагноза ведет к выбору оптимальной и правильной тактики лечения.

Определение генетических маркеров также играет важную роль в прогнозе пограничных опухолей яичников. В частности, определение мутаций в генах KRAS, BRAF, PTEN, p53 может спрогнозировать возникновение рецидивов пограничной опухоли яичников, а также ее трансформацию в высокодифференцированный рак яичников.

Комплексное определение данных молекулярных факторов при соотношении с клинической симптоматикой заболевания позволяет выработать определенную схему для установления риска трансформации пограничных опухолей яичников в высокодифференцированный рак яичников. Комплексное исследование гистологической картины опухоли, определение генетических маркеров пограничных опухолей яичников

позволит повысить эффективность диагностики и лечения новообразований яичников.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Новикова Е.Г., Баталова Г.Ю. Пограничные опухоли яичников. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. 151 с.
2. Новикова Е.Г., Шевчук А.С. Современные подходы к лечению больных с пограничными опухолями яичников // Онкогинекология. 2014. № 4. С. 45–58.
3. Molecular Characterization of Epithelial Ovarian Cancer: Implications for Diagnosis and Treatment / V. Rojas [et al.] // *Int J Mol Sci*. 2016. Vol. 17 (12). P.E2113.
4. Value of pathology review in a population-based series of ovarian tumors / C. J. Stewart [et al.] // *Int J Gynecol Pathol*. 2016. Epub ahead of print.
5. Kroeger P.T., Drapkin R.J. Pathogenesis and heterogeneity of ovarian cancer // *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2017. Vol. 29 (1). P. 26–34.
6. Ожиганова И.Н. Морфология рака яичников в классификации ВОЗ 2013 года. 2014. Т. 15, № 4. С. 143–152.
7. Новикова Е.Г., Андреева Ю.Ю., Шевчук А.С. Пограничные опухоли яичников // *Онкология. Журнал им. П. А. Герцена*. 2013. № 1. С. 84–91.
8. Shih I.M., Kurman R.J. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis // *Am J Pathol*. 2004. Vol. 164(5). P. 1511–1518.
9. Shih I.M., Kurman R.J. Molecular pathogenesis of ovarian borderline tumors: new insights and old challenges // *Clin Cancer Res*. 2005. Vol. 11 (20) P. 7273–7239.
10. Kempson R.L., Hendrickson M.R. Ovarian serous borderline tumors: the citadel defended // *Hum Pathol*. 2000. Vol. 31 (5). P. 525–526.
11. Newly Diagnosed and Relapsed Epithelial Ovarian Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines / J. A. Ledermann, F. A. Raja, C. Fotopoulou [et al.] // *Ann Oncol*. 2013. Vol. 24 (Suppl 6). P. vi24–vi32.
12. BRAF mutation is associated with a specific cell type with features suggestive of senescence in ovarian serous borderline (Atypical Proliferative) tumors / F. Zeppernick [et al.] // *Am. J. Surg. Pathol*. 2014. Vol. 38 (12). P. 1603–1611.
13. The Factors Predicting Recurrence in Patients With Serous Borderline Ovarian Tumor / I. Ureyen [et al.] // *Int J Gynecol Cancer*. – 2016. – Vol. 26 (1). – P. 66–72.
14. FOXL2 mutation is absent in uterine tumors resembling ovarian sex cord tumors / S. Chiang, P.N. Staats, J. Senz [et al.] // *Am J Surg Pathol*. 2015. Vol. 39 (5). P. 618–623.
15. Ebell M.H., Culp M.B., Radke T.J. A systematic review of symptoms for the diagnosis of ovarian cancer // *Am J Prev Med*. 2016. Vol. 50 (3). P. 384–394.
16. Клинико-молекулярные аспекты муцинозных опухолей яичников: этиопатогенез, индивидуализация лечения / А. Г. Кедрова [и др.] // *Клиническая практика*. 2010. № 3. С. 20–31.
17. Kurman R.J., Shih I. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer – shifting the paradigm // *Hum Pathol*. 2011. Vol. 42. P. 918–931. doi: 10.1016/j.humpath.2011.03.003.

18. Differential gene expression in ovarian tumors reveals Dusp 4 and Serpina 5 as key regulators for benign behavior of serous borderline tumors / N.L. Sieben, J. Oosting, A.M. Flanagan [et al.] // *J. Clin. Oncol*. 2005. No. 23. P. 7257–7264.
19. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer / S. Kopetz, A. Grothey, R. Yaeger [et al.] // *N Engl J Med*. 2019. Vol. 381(17). P. 1632–1643. doi: 10.1056/NEJMoa1908075.
20. PTEN loss in the fallopian tube induces hyperplasia and ovarian tumor formation / A. Russo, A.A. Czarnecki, M. Dean [et al.] // *Oncogene*. 2018. No. 37. P. 1976–1990. doi: 10.1038/s41388-017-0097-8.
21. A candidate precursor to pelvic serous cancer (p53 signature) and its prevalence in ovaries and fallopian tubes from women with BRCA mutations / A.K. Folkins, E.A. Jarboe, A. Saleemuddin [et al.] // *Gynecol Oncol*. 2008. Vol. 109 (2). P. 168–173. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.01.012.
22. TP53 mutations in serous tubal intraepithelial carcinoma and concurrent pelvic high-grade serous carcinoma – evidence supporting the clonal relationship of the two lesions / E. Kuhn, R.J. Kurman, R. Vang [et al.] // *J Pathol*. 2012. No. 226. P. 421–426. doi: 10.1002/path.3023.
23. Kurman R., Shih I. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: A proposed unifying theory // *Am J Surg Pathol*. 2010. Vol. 34, no. 3. P. 433–443. doi: 10.1097/pas.0b013e3181cf3d79.

REFERENCES

1. Novikova E.G., Batalova G.Yu. Borderline ovarian tumors. Moscow: LLC «Medical Information Agency», 2007. 151 p. (In Russ.)
2. Novikova E.G., Shevchuk A.S. Modern approaches to the treatment of patients with borderline ovarian tumors. *Onkoginekologiya = Oncogynecology*. 2014;4:45–58. (In Russ.)
3. Rojas V. et al. Molecular Characterization of Epithelial Ovarian Cancer: Implications for Diagnosis and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2016;17(12);E2113.
4. Stewart C.J. et al. Value of pathology review in a population-based series of ovarian tumors. *Int J Gynecol Pathol*. 2016; Epub ahead of print.
5. Kroeger P.T., Drapkin R. Jr Pathogenesis and heterogeneity of ovarian cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2017; 29(1):26–34.
6. Ozhiganova I.N. Ovarian cancer morphology in the 2013 WHO classification. 2014;15(4):143–152. (In Russ.)
7. Novikova E.G., Andreeva Yu.Yu., Shevchuk A.S. Borderline ovarian tumors. *Onkologiya. Zhurnalim. P. A. Gercena = Oncology. Oncology. Journal named after P. A. Herzen*. 2013;1:84–91. (In Russ.)
8. Shih I.M., Kurman R.J. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol*. 2004;164(5):1511–1518.
9. Shih I.M., Kurman R.J. Molecular pathogenesis of ovarian borderline tumors: new insights and old challenges. *Clin Cancer Res*. 2005;11(20):7273–7279.
10. Kempson R.L., Hendrickson M.R. Ovarian serous borderline tumors: the citadel defended. *Hum Pathol*. 2000; 31(5):525–526.

11. Ledermann J.A., Raja F.A., Fotopoulou C. et al. Newly Diagnosed and Relapsed Epithelial Ovarian Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2013;24(6):vi24–vi32.
12. Zeppernick F. 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):1603–1611.
13. Ureyen I. et al. The Factors Predicting Recurrence in Patients With Serous Borderline Ovarian Tumor. *Int J Gynecol Cancer.* 2016;26(1):66–72.
14. Chiang S., Staats P.N., Senz J. et al. FOXL2 mutation is absent in uterine tumors resembling ovarian sex cord tumors. *Am J Surg Pathol.* 2015;39(5):618–623.
15. Ebell M.H., Culp M.B., Radke T.J. A systematic review of symptoms for the diagnosis of ovarian cancer. *Am J Prev Med.* 2016;50(3):384–394.
16. Kedrova A.G. et al. Clinical and molecular aspects of mucinous ovarian tumors: etiopathogenesis, individualization of treatment. *Klinicheskaya praktika = Clinical practice.* 2010;3:20–31. (In Russ.)
17. Kurman R.J., Shih I. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer – shifting the paradigm. *Hum Pathol.* 2011;42:918–931. doi: 10.1016/j.humpath.2011.03.003.
18. Sieben N.L., Oosting J., Flanagan A.M. et al. Differential gene expression in ovarian tumors reveals Dusp 4 and Serpina 5 as key regulators for benign behavior of serous borderline tumors. *J. Clin. Oncol.* 2005;23:7257–7264.
19. Kopetz S., Grothey A., Yaeger R. et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(17):1632–1643. doi: 10.1056/NEJMoa1908075.
20. Russo A., Czarnecki A.A., Dean M. et al. PTEN loss in the fallopian tube induces hyperplasia and ovarian tumor formation. *Oncogene.* 2018;37:1976–1990. doi: 10.1038/s41388-017-0097-8.
21. Folkins A.K., Jarboe E.A., Saleemuddin A. et al. A candidate precursor to pelvic serous cancer (p53 signature) and its prevalence in ovaries and fallopian tubes from women with BRCA mutations. *Gynecol Oncol.* 2008;109(2):168–173. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.01.012.
22. Kuhn E., Kurman R.J., Vang R. et al. TP53 mutations in serous tubal intraepithelial carcinoma and concurrent pelvic high-grade serous carcinoma – evidence supporting the clonal relationship of the two lesions. *J Pathol.* 2012; 226:421–426. doi: 10.1002/path.3023.
23. Kurman R., Shih I. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: A proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol.* 2010;34:3:433–443. doi: 10.1097/pas.0b013e3181cf3d79.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Информация об авторе

Е.С. Гозман – аспирант кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии, Кировский государственный медицинский университет, Киров, Россия.

Статья поступила в редакцию 27.08.2021; одобрена после рецензирования 02.10.2021; принята к публикации 18.10.2021.

The author declare no conflicts of interests.

Information about the author

E.S. Gozman – Postgraduate student of the Department of Histology, Kirov State Medical University, Kirov, Russia.

The article was submitted 27.08.2021; approved after reviewing 02.10.2021; accepted for publication 18.10.2021.