



*А.М. Бейшембаев¹, К.И. Жордания², Е.Д. Чой³, А.А. Туркменов⁴,
 К.Т. Жекшенбек⁵*

Принципы современной диагностики гранулезоклеточных опухолей яичников (обзор литературы)

¹Кыргызский государственный медицинский институт переподготовки и повышения квалификации имени С.Б. Даниярова Министерства здравоохранения Кыргызской Республики, г. Бишкек, Кыргызская Республика

²ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

³Розль Метрополитен Университет, Бишкек, Кыргызская Республика

⁴Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызская Республика,

⁵Азиатский медицинский институт имени С. Тентишева, г. Кант, Кыргызская Республика

Гранулезоклеточные опухоли яичников, несмотря на свою индолентную природу, обладают высокой рецидивностью и связанной с ней смертностью. Задача современной лабораторной диагностики по своевременному выявлению этой патологии до сих пор не решена, что негативно сказывается на дальнейшей тактике лечения и прогноза.

Цель. Обзор данных современной литературы диагностики гранулезоклеточных опухолей яичников.

Материал и методы. Статьи, взятые из Scopus, Web of Science, Pubmed. В обзор включены только статьи на английском языке за последние пять лет и только по гранулезоклеточным опухолям яичников.

Результаты. Золотой стандарт современной лабораторной диагностики гранулезоклеточных опухолей яичников — это иммуногистохимические исследования, а также жидкостная биопсия (определение циркулирующих опухолевых клеток и ДНК, в основном посредством полимеразной цепной реакции и секвенированием следующего поколения). Молекулярно-генетический анализ FOXL2 C.402>G (C134 W) выступают в роли необходимого дополнения. Все эти методы в основном нацелены на определения риска рецидивирования гранулезоклеточных опухолей яичников взрослого типа.

Выводы. В диагностике гранулезоклеточных опухолей яичников важнейшая задача, которая до сих пор не решена — это выявление пациентов с высоким риском рецидивирования. Золотой стандарт современной диагностики — иммуногистохимическое исследование. Такие методы как жидкостная биопсия (циркулирующие опухолевые клетки и циркулирующие ДНК), молекулярно-генетический анализ FOXL2 C.402>G (C134 W), выступают в роли необходимого дополнения.

Целесообразно продолжать новаторские исследования в вопросах улучшения качества диагностики данной патологии, что позволит оптимизировать дальнейшую тактику лечения и прогнозирования у пациентов с гранулезоклеточными опухолями яичников взрослого типа.

Ключевые слова: гранулезоклеточные опухоли; гранулезоклеточные опухоли взрослого типа; циркулирующие опухолевые клетки; циркулирующие ДНК; молекулярно-генетический анализ; FOXL2 C.402>G (C134 W)

Для цитирования: Бейшембаев А.М., Жордания К.И., Чой Е.Д., Туркменов А.А., Жекшенбек К.Т. Принципы современной диагностики гранулезоклеточных опухолей яичников (обзор литературы). Вопросы онкологии. 2023;69(2):203–209. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-203-209

Введение

Гранулезоклеточные опухоли (ГКО), впервые описанные А.И. Абрикосовым в 1926 г. [1], составляют самый распространенный подтип опухолей стромы полового тяжа яичников и выявляются в 2–5 % от общего количества опухолей яичников [2]. ГКО возникают из гранулезных клеток поздних преовуляционных фолликулов и имеют с ними общие биохимические, морфологические, гормональные характеристики. Они классифицируются на два типа: ГКО взрослого типа (ГКОВТ) и ГКО ювенильного типа (ГКО-ЮТ), которые друг от друга отличаются гистологическими, иммуногистохимическими и генетическими характеристиками.

ГКОВТ составляют до 95 % эпидемиологических случаев в период пременопаузы и постменопаузы среди женщин с пиковым возрастным значением 50–55 лет. ГКОЮТ встречаются в 5 % случаев среди женского пола до 30 лет со средним значением 13 лет.

ГКОВТ имеют индолентный характер, однако отличаются высокой рецидивностью (~50 %), которая ассоциирована с 50–80 % летальностью [3]. ГКО представляют огромные трудности в современной диагностике вследствие редкой распространенности и схожести с другими опухолями [4]. В современной диагностике опухолей яичников и ГКО нет методов диагностики с высокой чувствительностью [5]. Однако точный диагноз крайне важен, так как влияет на тактику лечения и прогноз [6]. На сегодня основная проблема — выявление пациентов ГКОВТ с высоким риском рецидивирования [7].

Цель — обзор данных современной литературы в отношении диагностики гранулезоклеточных опухолей яичников.

Материал и методы

Статьи, взятые из Scopus, Web of Science, Pubmed. В обзор включены только статьи на английском языке за последние пять лет и только по гранулезоклеточным опухолям яичников. Выборка статей в обзор основана на применении следующих ключевых слов: обзор, лабораторная диагностика, рецидивность, гранулезоклеточные опухоли, гранулезоклеточные опухоли взрослого типа, гистопатология, жидкостная биопсия, ЦОК, цДНК, молекулярно-генетический анализ, FOXL2 C.402>G (C134 W).

Результаты

Лабораторная диагностика ГКО комплексная и охватывает гистологические и иммуногистохимические исследования, геномный анализ [6].

Расширенное гистологическое и иммуногистохимическое исследования — золотой стандарт лабораторной диагностики ГКО [8]. В гистопатологии важное значение имеют микроскопические характеристики и дифференциальный диагноз.

Микроскопические характеристики ГКОВТ, как правило, обладают следующими паттернами: смешанным, диффузным, островным, трабекулярным, узловым, фолликулярным, саркоматоидным.

В ГКОВТ цитоплазма ограниченная. Ядра бледные (ненасыщенные), однородные, от угловатой до овальной формы, обычно с бороздками. Они расположены друг к другу случайным образом.

ГКОВТ. Дифференциальный диагноз. Дифференцировать ГКОВТ от стромальных опухолей, текомы, клеточной фибромы трудно. К примеру, клетки ГКОВТ с бледной цитоплазмой могут быть похожи на клетки текомы. Дифференциальный диагноз ГКОВТ и опухолями Сертоли-Лейдига не представляет трудностей. Эндометриодные карциномы (ЭМК) могут обладать клетками с бледными ядрами и даже ядерными бороздками, которые изолированно могут быть

неотличимы от ГКОВТ. ЭМК могут также иметь диффузный, островной, трабекулярный паттерн, что также затрудняет дифференциальную диагностику.

Монодермальные тератомы, струма яичников, карциноид, могут также представлять трудности при дифференциальной диагностике из-за округлых структур, которые трудно отличить от телец Колл-Экснера, входящих в структуру ГКОВТ [9].

ГКО ювенильного типа (ГКОЮТ). Микроскопические характеристики. Микроскопически ГКОЮТ выглядят как пласты клеток, прерываемых фолликулами. Фолликулы ГКОЮТ разных размеров и содержат люминальную эозинофильную, либо базофильную жидкости. Может встречаться однородно солидный (афолликулярный) паттерн. Тельца Колл-Экснера практически отсутствуют. Клетки ГКОЮТ обладают богатой эозинофильной цитоплазмой и эвхроматическими либо гиперхроматическими ядрами, которые имеют округлую форму, без характерных включений [9].

ГКОЮТ. Дифференциальная диагностика. При гистологическом исследовании ГКОЮТ, в отличие от ГКОВТ, имеют гораздо меньшее количество телец Колл-Экснера, множество лютеинизированных клеток, гиперхроматические ядра округлой формы без включений, обладают высокой митотической активностью, а фолликулы нерегулярны по размерам и форме [9]. Светлоклеточный недифференцированный и переходно-клеточный раки могут обладать некоторыми характеристиками, схожими с ГКОЮТ, например, псевдопапиллярные разрастания. Однако, эти опухоли лишены истинных фолликулов и позитивности на ингибин и кальретинин.

Существенное значение в современной иммуногистохимии играют гормональные факторы, нарушение которых в период перименопаузы — отличительный признак ГКОВТ [10].

Эстроген альфа, бета, GPER1. В публикации U.M. Haltia и соавт. (2020 г.) по результатам исследования гормональных биомаркеров в 175 опухолевых и 51 сывороточных образцах рецептора фолликулостимулирующих гормонов (рФСГ) при ГКОВТ рецептор эстрогена бета (рЭБ) был гораздо более распространен в сравнении с рецептором эстрогена альфа (рЭА) и рецептором 1 эстрогена, связанного с G-протеином (GPER1). Так, иммунореактивность рЭА обнаружена в 33 % случаев, а иммунореактивность рЭБ — в 94 %. Окрашивающий паттерн при положительном рЭА был ядерным в 59 %, цитоплазмическим — в 48 %. Паттерн рЭБ был полностью ядерным. Матричная рибонуклеиновая кислота (мРНК) GPER1 была обнаружена

в 14 %. Иммунореактивность рЭБ, GPER1 была гораздо выше при рецидивных опухолях, чем первичных. Иммунореактивность рЭА не проявила значимых различий [10].

Антимюллерово вещество (АМВ). АМВ — гликопротеин семейства трансформирующих факторов роста бета (СТФРБ), является онкомаркером ГКОВТ, так как активирует SMAD 1/5-сигнал и вызывает апоптоз клеток.

Отклонения фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) — распространенное явление при ГКОВТ. мРНК рецептора ФСГ (рФСГ) достигает до 90 %, а степень сигнала от умеренного до сильного достигает 60 %. рФСГ слабее при опухолях с высокой митотической активностью ($p = 0.01$).

Минимально инвазивными методами диагностики являются тонкоигольное аспирационное цитологическое исследование (ТИАЦ) и тонкоигольная аспирационная биопсия (ТИАБ) под контролем ультразвуковой навигации [11].

ТИАЦ не часто применяется в диагностике ГКО. Тем не менее, по данным A.G. Zhou и соавт. (2018 г.), ТИАЦ у 300 пациентов с опухолями яичников продемонстрировала 100 % специфичность, 0 % ложноположительных результатов, 54,6 % чувствительность. Однако лишь 5 % всех опухолей оказались злокачественными [12].

В исследовании Aswathi K.M. (2021 г.) у 45 пациенток с опухолями яичников чувствительность ТИАЦ составила 66,7 %, специфичность — 100 %, положительная прогностическая ценность (ППЦ) — 100 %, отрицательная прогностическая ценность — 57,1 %, а диагностическая точность — 76,9 % [13].

ТИАЦ и ТИАБ обладают невысокой чувствительностью, при этом статистические показатели демонстрируют широкий разброс от 25 % до 100 %. В исследовании Y. Lu и L. Li (2021 г.) чувствительность составила 75 %. Ложноотрицательные результаты (ЛОТ) ТИАЦ и ТИАБ в диапазоне 17–43 %. В данном исследовании специфичность ТИАЦ и ТИАБ колебались в диапазоне от 84,0 % до 100 %. При этом специфичность составила 100 %. При анализе результатов оказалось, что у 87 % пациентов были доброкачественные опухоли яичников и у 13 % был диагностирован рак яичников, только в одном случае наблюдения был выставлен диагноз ГКО [14].

Гистологические и иммуногистохимические исследования — золотой стандарт лабораторной диагностики ГКО, однако они выполняются только после операции и не могут служить инструментом ранней диагностики ГКО, также есть некоторые другие ограничения [15]. В связи с этим, альтернативным методом раннего

обнаружения является неинвазивная жидкостная биопсия, куда входят ЦОК и цДНК [16, 17].

Е. Lou в своем исследовании оценил результаты 48 пациентов раком яичников. Был использован метод CellSearch. Циркулирующие опухолевые клетки (ЦОК) выявлены у 9/48 (18,4 %). Чувствительность ЦОК составила 25,7 % (95 % ДИ: 12,5 %, 43,3 %), специфичность — 100,0 % (95 % ДИ: 76,8 %, 100,0 %), ППЦ — 100,0 %, отрицательная прогностическая ценность — 35,0 % [5]. ЦОК высвобождаются из первичных опухолей в жидкость (в кровь) и используются в качестве диагностики ГКО, однако соотношение ЦОК и других клеток (в т. ч. неопухолевых этиологий) в крови крайне маленькое, в результате чего дифференциальная диагностика ГКО с применением ЦОК представляет очевидные затруднения. Методы изоляции ЦОК основаны на физических и биологических свойствах опухолевых клеток, к ним относятся Parsortix [18], Biotin/Ppy [19], MetaCell, TSF [20]. Самым известным методом считается CellSearch. ЦОК секвенируются посредством иммуноцитохимии [21] или анализом экспрессии генов преимущественно через полимеразную цепную реакцию (ПЦР) с обратной транскрипцией (от ПЦР) [22].

В метаанализе 24 исследований посредством иммуноцитохимии (14/24) порог детекции ЦОК составил 7,7–98 %, от ПЦР (7/24) 14–91 %, а посредством иммуноцитохимии и от ПЦР (3/24) 65–100 %. Уровень ЦОК был гораздо меньше при ГКО при ранних стадиях, чем при поздних ($p < 0.05$) [23]. В другом исследовании уровень ЦОК был в 8,4 и 16,9 раз выше в зависимости от стадии ГКО ($p < 0.0001$). Чувствительность иммуноцитохимии ЦОК составила 76–83 %, специфичность — 55–95 % [19]. Чувствительность от ПЦР ЦОК составила 22 %, специфичность — 85 %, а чувствительность от ПЦР + иммуноцитохимии — 83 %, специфичность — 97 % [23].

Анализ цДНК применяется в основном при диагностике серозной карциномы яичников высокой степени злокачественности (СКЯВСЗ) с чувствительностью > 75 % и специфичностью > 80 % [24]. Мета-анализ показал взаимосвязи между цДНК и общей выживаемостью (ОВ) при злокачественных опухолях при мультивариантном анализе: отношение рисков (ОР)=2.70; 95 % доверительный интервал (ДИ) [2.02–3.61], $p < 0.001$, а при моновариантном анализе: ОР=1.91; 95 % ДИ [1.59–2.29], $p < 0.001$; отношение шансов (ОШ) = 2.82; 95 % ДИ [1.93–4.13], $p < 0.001$. Однако данная статистика касается опухолей, не имеющих отношения к яичникам [25].

Впервые в метаанализе Y. Lu и L. Li (2021 г.) была сделана попытка исследования взаимосвязей между ОВ при раке яичников и получена

следующая статистика: для ОВ ОР=2.36, 95 % ДИ [1.76,3.17], $p < 0.001$; для выживаемости без прогрессирования (ВБП) — ОР=2.51, 95 % ДИ [1.83,3.45] [26]. Технологическими методами экстракции и секвенирования цДНК являются капельная цифровая полимеразная цепная реакция (кцПЦР), ВЕАМ, глубокое секвенирование меченого ампликона TAm-Seq, онкопрофилирование с помощью глубокого секвенирования CAPP-Seq, секвенирование полного экзома (СПЭ), полногеномное секвенирование (ПГС) [27]. Классическая ПЦР — золотой стандарт цДНК. Разновидностью является цифровая ПЦР (с лимитом чувствительности, равным 0,1–0,01 %), которая в свою очередь может быть в трех вариантах: цифровая капельная ПЦР (цкПЦР), солидная цифровая ПЦР (сцПЦР) и ВЕАМ [28, 29].

Секвенирование следующего поколения (ССП) второй метод цДНК. ССП позволяет секвенировать множественные гены и множественные геномные альтерации с чувствительностью <1 % (0,1–0,01 %) [30]. Вариантами ССП являются TAm-seq, Safe-SeqS; CAPP-seq, AmpliSeq. К методам ССП относятся глубокое секвенирование меченого ампликона TAm-Seq, онкопрофилирование с помощью глубокого секвенирования CAPP-Seq, секвенирование полного экзома (СПЭ), полногеномное секвенирование (ПГС). Предел детекции цДНК (~1–0,03 %) посредством ССП зависит от варианта. Самым чувствительным является TAm-Seq с детекцией аллельных частот на уровне 0,03 % [31]. Чувствительность TEC-Seq составляет ~97 %, а специфичность > 99 % [32]. В рамках исследования CancerSEEK [4] для диагностики 8 типов рака посредством цДНК был применен машинный алгоритм с чувствительностью 98 % и специфичностью > 99%.

Несмотря на ряд достоинств, в современной лабораторной диагностике ГКО ЦОК и цДНК могут рассматриваться исключительно как дополнение к тканевой биопсии [12].

В современной лабораторной диагностике ГКО важная роль отводится молекулярно-генетическому анализу посредством ПЦР, ССП, полногеномному секвенированию (ПГС).

FOXL2 C.402>G (C134 W) нонсенс-мутация в гене FOXL2 является важным элементом в дифференциальной диагностике, так как она в 70–97 % приводит к ГКОВТ, характерна в основном для этого типа опухолей, и не свойственна другим новообразованиям яичников, включая ГКОЮТ [6]. В самом первом и крупном полногеномном секвенировании (ПГС) 46 опухолевых образцов FOXL2 C.402>G (C134 W) нонсенс-мутация обнаружена у 29/33 пациентов (88 %) [3]. По результатам исследования 39 различных онкогенов 83 ГКОВТ на сегодня доминантной мутацией является именно на FOXL2 C.402>G (C134 W), и на неё должен делаться основной упор [7].

ГКО имеют индолентный характер, однако отличаются высокой рецидивностью (~50%), которая ассоциирована с 50–80 % летальностью [3], что свидетельствует о важности своевременного выявления таких [7]. В геномном исследовании 46 опухолевых образцов обнаружено 239 геномных вариантов из COSMIC в отношении рецидивных опухолей [33].

По данным F. Kraus и соавт. (2020 г.) геномное исследование 40 опухолевых образцов (из которых 23 — первичные, 17 — рецидивные) показало, что дисбаланс (геномные мутации), способствуют рецидивности ГКОВТ. Так, геномные мутации произошли в 52 % случаев первичных ГКОВТ и в 82 % — в рецидивных.

Таблица. Разница между жидкостной биопсией (ЖБ) и тканевой биопсией (ТБ) [4]

Разница между жидкостной биопсией (ЖБ) и тканевой биопсией (ТБ)	
ЖБ (+)	ТБ (-)
Неинвазивная (жидкость)	Инвазивная (ткань)
Минимальный риск и боль	Вариабельный риск и боль
Повторяемость	Трудно-повторяемый
	Не всегда ткань может быть или доступна, или доступна в плане безопасности для тканевой биопсии
	Тканевая биопсия — дорогостоящая процедура
	Взятая ткань со временем может перестать быть репрезентативной ГКО, в связи с возникающими геномными мутациями
	Тканевая биопсия характеризует геномные мутации исключительно в рамках взятого тканевого образца
ЖБ (-)	ТБ (+)
Высокий процент ложноотрицательных результатов вследствие низкого объема цДНК на ранних стадиях ГКО	
Невысокая чувствительность	
Клональный гемопоэз	

Именно степень геномных мутаций является главным отличием первичных опухолей ГКОВТ от рецидивных [34].

Обсуждение

Лабораторная диагностика ГКО должна быть комплексной и охватывать гистологический, иммуногистохимический и геномный анализ [6]. Гистологическое и иммуногистохимические исследования — стандарт лабораторной диагностики ГКО, однако существенную роль играют и альтернативные методы ранней диагностики — неинвазивная жидкостная биопсия с определением ЦОК и цДНК. При использовании метода CellSearch чувствительность метода составляет 25,7 % (95 % ДИ: 12,5 %, 43,3 %), при специфичности 100,0 % (95 % ДИ: 76,8 %, 100,0 %). В ряде исследований чувствительность метода ПЦР ЦОК достигает 22 %, при специфичности — 85 % [5, 23].

Метод определения цДНК используется в основном при диагностике серозной карциномы яичников высокой степени злокачественности с чувствительностью > 75 % и специфичностью > 80 %, однако не исключен вариант применения данного метода при ГКО [24].

ЦОК и цДНК-технологии в лабораторной диагностике ГКО могут выступать только как дополнение к стандартному гистологическому и иммуногистохимическому исследованию ввиду недостаточной чувствительности и малой концентрации ЦОК и цДНК, в крови у пациенток ГКО на ранних стадиях заболевания, определяющих высокий уровень ложноотрицательных результатов.

В современной лабораторной диагностике ГКО важная роль отводится молекулярно-генетическому анализу посредством ПЦР, ССП, полногеномному секвенированию. В настоящее время секвенируются новые виды геномных мутаций, которые могут потенциально приводить к рецидивам ГКО. Таргетированное секвенирование 400 онкогенов у 38 ГКОВТ пациентов показало, что мутации TERT C228T и C250T, MED12, TP53, CDKN2A/B встречались гораздо чаще в рецидивных, чем первичных опухолях [35]. В исследовании 10 образцов пациентов ГКО с применением ПГС мутация TP53 встретила в 3 первичных опухолях и 1 рецидивной, мутация CDKN2D в 1 первичной и 1 рецидивной. Авторы данного исследования не смогли сделать вывод о связи между данными геномными вариантами мутациями и рецидивностью ГКОВТ. Этими же авторами была впервые выявлена мутация TERT C228T в первичных и рецидивных опухолях (22 % и 41 % соответственно) [7].

Подводя итог, можно заключить, что в молекулярно-генетическом анализе лабораторной

диагностики ГКО приоритет должен отдаваться именно FOXL2 C.402>G (C134 W), однако его диагностическое таргетирование идет медленно [3]. Это определяет тот факт, что важная задача современной лабораторной диагностики ГКО — выявление пациентов ГКОВТ с высоким риском рецидивности [7], остается не решенной, негативно отражаясь в алгоритмах определения дальнейшей тактики лечения и прогноза [6].

Выводы

Основная задача оптимизация современной лабораторной диагностики ГКО заключается в снижении высокой рецидивности ГКОВТ. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование — золотой стандарт диагностики ГКО, а жидкостная биопсия (ЦОК и цДНК-технологии) может выступать только как дополнение. Важная роль отводится молекулярно-генетическому анализу FOXL2 C.402>G (C134 W) нонсенс-мутации (посредством ПЦР, ССП, ПГС), диагностическое таргетирование которой недостаточными темпами [3]. Следует признать, что в молекулярной лабораторной диагностике ГКО задача своевременного выявления пациентов с высоким риском рецидивности [7] не решена. Необходимо продолжать проводить новаторские исследования по гистологии и гистопатологии, жидкостной биопсии, молекулярно-генетическому анализу, поскольку точный диагноз ГКО определяет дальнейшую тактику лечения и прогноз [6].

ЛИТЕРАТУРА

1. Jobrack AD, Goel S, Cotlar AM. Granular cell tumor: report of 13 cases in a veterans administration hospital. *Mil Med.* 2018;183(9–10):e589–93. doi:10.1093/milmed/usx237.
2. Al Harbi R, McNeish IA, El-Bahrawy M. Ovarian sex cord-stromal tumors: an update on clinical features, molecular changes, and management. *Int J Gynecol Cancer.* 2021;31(2):161–8. doi:10.1136/ijgc-2020-002018.
3. Roze J, Monroe G, Kutzera J, et al. Whole genome analysis of ovarian granulosa cell tumors reveals tumor heterogeneity and a high-grade TP53-specific subgroup. *Cancers (Basel).* 2020;12(5):1308. doi:10.3390/cancers12051308.
4. Cohen JD, Li L, Wang Y, et al. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. *Science* 2018;359(6378):926–30. doi:10.1126/science.aar3247.
5. Lou E, Vogel RI, Teoh D, et al. Assessment of circulating tumor cells as a predictive biomarker of histology in women with suspected ovarian cancer. *Laboratory Medicine.* 2018;49(2):134–9. doi:10.1093/labmed/lmx084.
6. Färkkilä A, Haltia U-M, Tapper J, et al. Pathogenesis and treatment of adult-type granulosa cell tumor of the ovary. *Ann Med.* 2017;49(5):435–47. doi:10.1080/07853890.2017.1294760.

7. Pilsworth JA, Cochrane DR, Neilson SJ, et al. Adult-type granulosa cell tumor of the ovary: a FOXL2-centric disease. *J Pathol Clin Res.* 2021;7(3):243–52. doi:10.1002/cjp2.198.
8. Mathieson W, Thomas GA. Why formalin-fixed, paraffin-embedded biospecimens must be used in genomic medicine: an evidence-based review and conclusion. *J Histochem Cytochem.* 2020;68(8):543–52. doi:10.1369/0022155420945050.
9. Bardelli A, Pantel K. liquid biopsies, what we do not know (yet). *Cancer Cell.* 2017;31(2):172–9. doi: 10.1016/j.ccell.2017.01.002.
10. Haltia U-M, Pihlajoki M, Andersson N, et al. Functional profiling of FSH and estradiol in ovarian granulosa cell tumors. *Journal of the Endocrine Society.* 2020;4(4). doi: 10.1210/jendso/bvaa034.
11. Arezzo F, Loizzi V, La Forgia D, et al. The role of ultrasound guided sampling procedures in the diagnosis of pelvic masses: a narrative review of the literature. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(12):2204. doi:10.3390/diagnostics11122204.
12. Zhou AG, Levinson KL, Rosenthal DL, et al. Performance of ovarian cyst fluid fine-needle aspiration cytology. *Cancer Cytopathol.* 2018;126(2):112–21. doi:10.1002/cncy.21911.
13. Aswathi Krishnan M., Sheeja S., Lillykutty Pothan. Role of FNAC in the diagnosis of ovarian tumours. *Oncology and Radiotherapy.* 2021;15(5): 29–33.
14. Nagamine K, Kondo J, Kaneshiro R, et al. Ovarian needle aspiration in the diagnosis and management of ovarian masses. *Journal of Gynecol Oncol.* 2017;28(4). doi:10.3802/jgo.2017.28.e40.
15. Mondelo-Macia P, Garcia-Gonzalez J, León-Mateos L, et al. Current status and future perspectives of liquid biopsy in small cell lung cancer. *Biomedicines.* 2021;9(1):48. doi:10.3390/biomedicines9010048.
16. Rakhit CP, Trigg RM, Le Quesne J, et al. Early detection of pre-malignant lesions in a KRASG12D-driven mouse lung cancer model by monitoring circulating free DNA. *Dis Model Mech.* 2019;12(2). doi:10.1242/dmm.036863.
17. Asante D-B, Calapre L, Ziman M, et al. Liquid biopsy in ovarian cancer using circulating tumor DNA and cells: Ready for prime time? *Cancer Lett.* 2020;468:59–71. doi:10.1016/j.canlet.2019.10.014.
18. Obermayr E, Maritschnegg E, Agreiter C, et al. Efficient leukocyte depletion by a novel microfluidic platform enables the molecular detection and characterization of circulating tumor cells. *Oncotarget.* 2017;9(1):812–23. doi:10.18632/oncotarget.22549.
19. Guo Y-X, Neoh KH, Chang X-H, et al. Diagnostic value of HE4+ circulating tumor cells in patients with suspicious ovarian cancer. *Oncotarget.* 2018;9(7):7522–33. doi:10.18632/oncotarget.23943.
20. Kim M, Suh DH, Choi JY, et al. Post-debulking circulating tumor cell as a poor prognostic marker in advanced stage ovarian cancer: A prospective observational study. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(20):e15354. doi:10.1097/MD.00000000000015354.
21. Po JW, Roohullah A, Lynch D, et al. Improved ovarian cancer EMT-CTC isolation by immunomagnetic targeting of epithelial EpCAM and mesenchymal N-cadherin. *J. Circ. Biomarkers.* 2018;7:184945441878261. doi:10.1177/1849454418782617.
22. Chebouti I, Kasimir-Bauer S, Buderath P, et al. EMT-like circulating tumor cells in ovarian cancer patients are enriched by platinum-based chemotherapy. *Oncotarget.* 2017;8(30):48820–31. doi:10.18632/oncotarget.16179.
23. Zhang X, Li H, Yu X, et al. Analysis of circulating tumor cells in ovarian cancer and their clinical value as a biomarker. *Cell Physiol Biochem.* 2018;48(5):1983–1994. doi:10.1159/000492521.
24. Park YR, Kim YM, Lee SW, et al. Optimization to detect TP53 mutations in circulating cell-free tumor DNA from patients with serous epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol Sci.* 2018;61(3):328–336. doi:10.5468/ogs.2018.61.3.328.
25. Cargnin S, Canonico PL, Genazzani AA, et al. Quantitative analysis of circulating cell-free DNA for correlation with lung cancer survival: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Oncol.* 2017;12(1):43–53. doi:10.1016/j.jtho.2016.08.002.
26. Lu Y, Li L. the prognostic value of circulating tumor DNA in ovarian cancer: a meta-analysis. *Technology. Cancer Res Treat.* 2021;20:15330338211043784. doi:10.1177/15330338211043784.
27. Li H, Jing C, Wu J, et al. Circulating tumor DNA detection: A potential tool for colorectal cancer management (Review). *Oncol. Lett.* 2019. doi:10.3892/ol.2018.9794.
28. Elazezy M, Joosse SA. Techniques of using circulating tumor DNA as a liquid biopsy component in cancer management. *Comput Struct Biotechnol J.* 2018;16:370–378. doi:10.1016/j.csbj.2018.10.002.
29. O'Leary B, Hrebien S, Beaney M, et al. Comparison of BEAMing and droplet digital PCR for circulating tumor DNA analysis. *Clin Chem.* 2019;65(11):1405–13. doi:10.1373/clinchem.2019.305805.
30. Esposito Abate R, Pasquale R, Fenizia F, et al. The role of circulating free DNA in the management of NSCLC. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2019;19(1):19–28. doi:10.1080/14737140.2019.1548938.
31. Lin KK, Harrell MI, Oza AM, et al. BRCA reversion mutations in circulating tumor DNA predict primary and acquired resistance to the parp inhibitor rucaparib in high-grade ovarian carcinoma. *Cancer Discov.* 2019;9(2):210–9. doi:10.1158/2159-8290.cd-18-0715.
32. Phallen J, Sausen M, Adleff V, et al. Direct detection of early-stage cancers using circulating tumor DNA. *Sci. Transl. Med.* 2017;9(403). doi:10.1126/scitranslmed.aan2415.
33. Sondka Z, Bamford S, Cole CG, et al. The COSMIC cancer gene census: describing genetic dysfunction across all human cancers. *Nat Rev Cancer.* 2018;18(11):696–705. doi:10.1038/s41568-018-0060-1.
34. Kraus F, Dremaux J, Altakfi W, et al. FOXL2 homozygous genotype and chromosome instability are associated with recurrence in adult granulosa cell tumors of the ovary. *Oncotarget.* 2020;11(4):419–28. doi:10.18632/oncotarget.27447.
35. Da Cruz Paula A, da Silva EM, Segura SE, et al. Genomic profiling of primary and recurrent adult granulosa cell tumors of the ovary. *Mod Pathol.* 2020;33(8):1606–1617. doi:10.1038/s41379-020-0514-3.

Поступила в редакцию 28.11.2022
 Прошла рецензирование 13.02.2023
 Принята в печать 16.02.2023

*A.M. Beishembaev¹, K.I. Zhordania², E.D. Choi³,
A.A. Turkmenov⁴, K.T. Zhekshenbek⁵*

Principles of modern diagnosis of granulosa cell tumors of the ovaries (literature review)

¹Kyrgyz State Medical Institute for Retraining and Advanced Training named after S.B. Daniyarov, Bishkek, Kyrgyz Republic

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

³Roel Metropolitan University, Bishkek, Kyrgyz Republic

⁴I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyz Republic

⁵Tentishev Asian Medical Institute, Kant, Kyrgyz Republic

Introduction. Ovarian granulosa cell tumors (GCTs), despite their indolent nature, have a high relapse rate and associated mortality. Thus, the task of modern laboratory diagnostics to timely detect GCT is still unresolved, which negatively affects subsequent treatment options and prognosis.

Aim. To review the data of modern literature on the diagnosis of ovarian granulosa cell tumors.

Material and Methods. Articles were selected from Scopus, Web of Science, and PubMed. The review included only articles in English from the last five years and only on ovarian granulosa cell tumors.

Results. The gold standard for modern laboratory diagnosis of GCTs of the ovaries is immunohistochemical studies, as well as liquid biopsy (primarily using polymerase chain reaction and next-generation sequencing to detect circulating tumor cells (CTCs) and DNA). Molecular genetic analysis of FOXL2 C.402>G (C134 W) serves as a necessary supplement to these methods. All of these methods are mainly aimed at determining the risk of recurrence of adult-type GCTs of the ovaries.

Conclusion. The most important task in the diagnosis of GCTs of the ovaries, which is still unresolved, is the identification of patients at high risk of recurrence. The gold standard for modern diagnosis is immunohistochemical examination. Methods such as liquid biopsy (CTCs and DNA) and molecular genetic analysis of FOXL2 C.402>G (C134 W) serve as necessary supplements. It is expedient to continue innovative research to improve the quality of diagnosis of this pathology, which will allow for optimizing further treatment tactics and prognosis for patients with adult-type granulosa cell tumor of the ovary (AGCT).

Keywords: granulosa cell tumors (GCTs); adult-type granulosa cell tumor (AGCT); circulating tumor cells (CTCs); circulating DNA (cDNA); molecular genetic analysis; FOXL2 C.402>G (C134 W)

For citation: Beishembaev AM, Zhordania KI, Choi ED, Turkmenov AA, Zhekshenbek KT. Principles of modern diagnosis of granulosa cell tumors of the ovaries (literature review). *Voprosy Onkologii*. 2023;69(2):203–209. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-203-209

Сведения об авторах

**Бейшембаев Алмаз Мукашевич*, канд. мед. наук, зав. кафедрой онкологии, гематологии, лучевой диагностики и терапии факультета усовершенствования врачей, Кыргызский государственный медицинский институт переподготовки и повышения квалификации имени С.Б. Даниярова Министерства здравоохранения Кыргызской Республики, Бишкек, Кыргызская Республика. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4915-2219>, almazyaka@yandex.com.

Жордания Кирилл Иосифович, д-р. мед. наук, проф., онкогинеколог, вед. науч. сотр. отделения гинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7931-2338>.

Туркменов Алыбек Альбертович, канд. мед. наук, доц. кафедры пропедевтической хирургии, Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызская Республика. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6440-5395>.

Чой Эн Джун, д-р. мед. наук, и.о. профессора кафедры морфологических и фундаментальных дисциплин Роэль Метрополитен Университета, Бишкек, Кыргызская Республика. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0404-7749>.

Жекшенбек кызы Тамара, ассистент кафедры хирургических дисциплин Азиатского медицинского института имени С. Тентишева, Бишкек, Кыргызская Республика. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1694-3850>.

**Beishembayev Almaz Mukashevich*, MD, PhD (Med), Head of the Department of Oncology, Hematology, Radiological Diagnosis and Therapy at the Faculty of Advanced Medical Education of the Kyrgyz State Medical Institute for Retraining and Advanced Training named after S.B. Daniyarov, Bishkek, Kyrgyz Republic. almazyaka@yandex.com. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4915-2219>.

Zhordania Kirill Iosifovich, MD, DSc (Med.), Prof., Gynecologist-Oncologist, Leading Researcher, Department of Gynecology N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7931-2338>.

Turkmenov Alybek Albertovich, PhD, Associate Professor, Department of Propaedeutic Surgery, I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyz Republic. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6440-5395>.

Choi En Jun, MD, DSc (Med.), Acting Professor, Department of Morphological and Fundamental Disciplines, Roel Metropolitan University, Bishkek, Kyrgyz Republic. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0404-7749>.

Zhekshenbek kzy Tamara, MD, Assistant, Department of Surgical Disciplines, Tentishev Asian Medical Institute, Bishkek, Kyrgyz Republic. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1694-3850>.