

CD117-позитивный рак яичника: обзор литературы

Д.В. Буланов, А.М. Соловьева

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . Рак яичника – одна из самых агрессивных злокачественных опухолей женской репродуктивной системы, отличающаяся высокой смертностью и сложностью раннего выявления. На начальных стадиях рак яичника, как правило, протекает бессимптомно, что затрудняет его диагностику до момента, когда заболевание достигает продвинутых клинических стадий.

Ц е л ь . Продемонстрировать клинико-морфологические и прогностические особенности рака яичника с иммуногистохимической экспрессией CD117.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . Проведен анализ различных литературных источников, рассматривающих проблему рака яичника, ассоциированного с экспрессией CD117. Для поиска литературы использованы базы данных PubMed, Scopus, Research Square и Web of Science. В обзор включены статьи, опубликованные с 2021 по 2024 годы.

Р е з у л ь т а т ы . Анализ данных научной литературы подтвердил значимость высокого уровня экспрессии CD117 в опухолевых клетках в сочетании с другими иммуногистохимическими маркерами, характерными для серозного рака яичника высокой степени злокачественности (SOX2, COT4 и NANOG). Активация CD117 при раке яичников приводит к активации нисходящих сигнальных путей, с вовлечением генов: *RAS/ERK*, *PI3K*, *SRC*, *JAK/STAT*, *Wnt* и *Notch*, в результате которой формируются популяции раковых стволовых клеток, обуславливая высокий агрессивный биологический потенциал опухоли.

З а к л ю ч е н и е . Высокая экспрессия CD117 связана с неблагоприятным прогнозом, более агрессивным течением заболевания и склонностью к метастазированию.

Ключевые слова: рак яичника, CD117 (c-kit), раковые стволовые клетки (РСК), диагностика и прогноз, иммуногистохимическое исследование.

Образец цитирования: Буланов Д.В., Соловьева А.М. CD117-позитивный рак яичника: обзор литературы // Journal of Siberian Medical Sciences. 2025;9(2):83-96. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-2-83-96

CD117-positive ovarian cancer: a literature review

D.V. Bulanov, A.M. Soloveva

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

I n t r o d u c t i o n . Ovarian cancer is one of the most aggressive malignant tumors of the female reproductive system, characterized by high mortality and difficulty in early detection. At the early stages, ovarian cancer is usually asymptomatic, which complicates its diagnosis until the disease reaches advanced clinical stages.

A i m . To demonstrate the clinical, morphological and prognostic features of ovarian cancer with CD117 expression.

M a t e r i a l s a n d m e t h o d s . An analysis of various literature sources considering the problem of ovarian cancer associated with CD117 expression was performed. PubMed, Scopus, Research Square and Web of Science databases were used to search for literature. The review includes articles published from 2021 to 2024.

Поступила в редакцию 20.11.2024
Прошла рецензирование 28.02.2025
Принята к публикации 11.03.2025

Автор, ответственный за переписку
Соловьева Анна Михайловна: ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Минздрава России. 117513, г. Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 6.
E-mail: annasolo2@yandex.ru

Received 20.11.2024
Revised 28.02.2025
Accepted 11.03.2025

Corresponding author
Anna M. Soloveva: Pirogov Russian National Research Medical University,
bld. 6, 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117513, Russia.
E-mail: annasolo2@yandex.ru

Results. The analysis of the literature data confirmed the presence of high CD117 expression in tumor cells in combination with other immunohistochemical markers characteristic of high-grade serous ovarian cancer (SOX2, COT4, and NANOG). CD117 activation in ovarian cancer leads to activation of downstream signaling pathways involving the genes: *RAS/ERK*, *PI3K*, *SRC*, *JAK/STAT*, *Wnt*, and *Notch*, resulting in the formation of cancer stem cell populations, which determines high aggressiveness of the tumor.

Conclusion. High expression of CD117 is associated with poor prognosis, more aggressive disease progression and tendency to metastasizing.

Keywords: ovarian cancer, CD117 (c-kit), cancer stem cells (CSC), diagnosis and prognosis, immunohistochemical study.

Citation example: Bulanov D.V., Soloveva A.M. CD117-positive ovarian cancer: a literature review. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2025;9(2):83-96. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-2-83-96

ВВЕДЕНИЕ

Рак яичника представляет собой сложную и гетерогенную группу злокачественных новообразований, в основе которой лежит разнообразие гистогенеза опухолевых клеток. Это многообразие обуславливает особенности канцерогенеза, иммунофенотип опухоли, молекулярные подтипы, а также особенности прогрессирования и метастазирования, что определяет клинический прогноз пациентов с данным злокачественным новообразованием [1]. Свыше 90 % опухолей яичников формируются из эпителиальных клеток, около 5–6 % – из стромальных клеток полового тяжа и менее 3 % – из зародышевых клеток [2]. Эпителиальные (серозные) раки яичников классифицируются на две основные группы: серозные карциномы низкой степени злокачественности (Low-grade), отличающиеся генетической устойчивостью, и серозные карциномы высокой степени злокачественности (High-grade), которые характеризуются генетической нестабильностью [3].

Среди всех эпителиальных опухолей выделяют пять ключевых гистологических подтипов:

1. Серозная карцинома высокой степени злокачественности – самая распространенная форма, составляющая 70 % всех случаев.
2. Серозная карцинома низкой степени злокачественности – около 5 %.
3. Эндометриоидная карцинома – 10 %.
4. Светлоклеточная карцинома – 6–10 %.
5. Муцинозная карцинома – 3–4 %.

Международные исследования последних лет показывают, что серозная карцинома высокой степени злокачественности может происходить из фаллопиевых труб, а также из поверхностного эпителия яичников [4–6]. Эти опухоли склонны к агрессивному росту, быстрому распростране-

INTRODUCTION

Ovarian cancer is a complex and heterogeneous group of malignant neoplasms, which is based on the diversity of tumor cell histogenesis. This diversity underlies the features of carcinogenesis, tumor immunophenotype, molecular subtypes, as well as features of progression and metastasis, which determines clinical prognosis in patients with this malignant neoplasm [1]. Over 90% of ovarian tumors are formed from epithelial cells, about 5–6% – from sex cord stromal cells, and less than 3% – from germ cells [2]. Epithelial (serous) ovarian cancers are classified into two main groups: low-grade serous carcinomas, which are characterized by genetic stability, and high-grade serous carcinomas, which are characterized by genetic instability [3].

Among all epithelial tumors, there are the five key histological subtypes:

1. High-grade serous carcinoma is the most common form, accounting for 70% of all cases.
2. Low-grade serous carcinoma – about 5%.
3. Endometrioid carcinoma – 10%.
4. Clear cell carcinoma – 6–10%.
5. Mucinous carcinoma – 3–4%.

Recent international studies have shown that high-grade serous carcinoma can originate from the fallopian tubes, as well as from the ovarian surface epithelium [4–6]. These tumors are prone to aggressive growth, rapidly spread to the omentum and mesentery, and often cause ascites [2, 3]. Low-grade serous carcinomas predominantly originate from the fallopian tubes, while clear cell and endometrioid carcinomas – from endometrioid sites.

Epithelial ovarian tumors are divided into two types based on molecular characteristics:

- Type I cancer (endometrioid, clear cell, mucinous and low-grade serous cancer) – rarely associated with a *TP53* gene mutation. Such tumors are

нию на сальник и брыжейку и часто вызывают асцит [2, 3]. Низкодифференцированные серозные карциномы возникают преимущественно из фаллопиевых труб, а светлоклеточные и эндометриоидные карциномы – из эндометриоидных очагов.

Эпителиальные опухоли яичников по молекулярным характеристикам делятся на два типа:

- Рак I типа (эндометриоидный, светлоклеточный, муцинозный и серозный рак низкой степени злокачественности) – с редкой ассоциацией с мутацией гена *TP53*. Такие опухоли, как правило, генетически стабильны и развиваются медленно; они чаще обнаруживаются у молодых женщин [3].

- Рак II типа (серозная карцинома высокой степени злокачественности, недифференцированные карциномы и карциносаркомы) характеризуется частыми мутациями гена *TP53*, отсутствием предшествующих поражений и высокой агрессивностью [3].

Опухоли I типа медленно растут и на момент диагностики часто ограничены яичниками, тогда как опухоли II типа характеризуются высокой пролиферативной активностью, генетической нестабильностью и распространением на брюшину или сальник [6]. У пациентов с опухолями II типа часто выявляют мутации в генах *Notch*, *RB1* и *FOXM1* [7]. Риск развития рака яичников также связан с семейной историей болезни, мутациями в генах *BRCA1/BRCA2*, ранним началом менструации, отсутствием родов, эндометриозом и личным анамнезом других видов рака, таких как рак молочной железы, матки или колоректальный рак. Также среди факторов риска – поздняя менопауза [8].

Мутации гена *BRCA1/2* ассоциируются с инвазивным серозным раком высокой степени злокачественности и более высокой выживаемостью, благодаря эффективному ответу на химиотерапию на основе платины [9]. Помимо *BRCA1/2*, в развитие рака яичников могут быть вовлечены мутации в генах *TP53*, *BARD1*, *C14EK2*, *PALB2*, *MRE11*, *KRAS*, *BRAF*, *PTEN*, *CTNNB1* (β-катенин), *BRIP1*, *NBN*, *MSH6*, *RAD50* и *RAD51C* [10]. Опухолевые клетки рака яичника характеризуются повышенным содержанием белков группы AT-hook (HMGA), которые играют критическую роль в регуляции роста, дифференцировки, неопластической трансформации и апоптоза клеток [6]. Кроме того, соматическая митохондриальная ДНК также может быть вовлечена в процесс развития и прогрессирования заболевания.

usually genetically stable and develop slowly; they are more often found in young women [3].

- Type II cancer (high-grade serous carcinoma, undifferentiated carcinomas and carcinosarcomas) is characterized by frequent mutations of the *TP53* gene, the absence of prior lesions and high aggressiveness [3].

Type I tumors are slow growing and located only in the ovaries at diagnosis, whereas type II tumors are characterized by high proliferative activity, genetic instability, and peritoneal or omental spreading [6]. Mutations in the *Notch*, *RB1*, and *FOXM1* genes are often detected in patients with type II tumors [7]. The risk of developing ovarian cancer is also associated with having the disease in the family history, mutations in the *BRCA1/BRCA2* genes, early onset of menstruation, nulliparity, endometriosis, and a personal history of other cancers such as breast, uterine, or colorectal cancer. Late menopause is also among the risk factors [8].

Mutations in the *BRCA1/2* gene are associated with invasive high-grade serous cancer and higher survival rate due to an effective response to platinum-based chemotherapy [9]. In addition to *BRCA1/2*, mutations in the *TP53*, *BARD1*, *C14EK2*, *PALB2*, *MRE11*, *KRAS*, *BRAF*, *PTEN*, *CTNNB1* (β-catenin), *BRIP1*, *NBN*, *MSH6*, *RAD50*, and *RAD51C* genes may be involved in the development of ovarian cancer [10]. Ovarian cancer tumor cells are characterized by an increased content of AT-hook family proteins (HMGA), which play a critical role in the regulation of cell growth, differentiation, neoplastic transformation, and apoptosis [6]. In addition, somatic mitochondrial DNA may also be involved in the development and progression of the disease.

AIM OF THE RESEARCH

To demonstrate the clinical and morphological features of ovarian cancer with CD117 expression and, accordingly, the importance of early and accurate diagnosis, as well as of a comprehensive approach to the treatment and monitoring of patients with this aggressive cancer type.

MATERIALS AND METHODS

An analysis of various literature sources considering the problem of ovarian cancer associated with positive CD117 expression was performed. PubMed, Scopus, Research Square and Web of Science databases were used to search for literature. The review includes articles published from 2021 to 2024. The data used were devoted to the study of CD117 expression in ovarian cancer, availability of data on immunohistochemical analysis of CD117 expression in

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Продemonстрировать клинико-морфологические особенности рака яичника с экспрессией CD117 и, соответственно, значимость ранней и точной диагностики, а также важность комплексного подхода к лечению и мониторингу пациентов с этим агрессивным подтипом онкологического заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ различных литературных источников, рассматривающих проблему распространения рака яичников, ассоциированного с позитивной иммуногистохимической экспрессией CD117. Для поиска литературы использованы базы данных PubMed, Scopus, Research Square и Web of Science. В обзор включены статьи, опубликованные с 2021 по 2024 годы. Использовались данные, посвященные изучению экспрессии CD117 при раке яичника, наличию данных об иммуногистохимической экспрессии CD117 в опухолевых клетках, оценке прогностической значимости CD117, описанию сигнальных путей, активируемых при экспрессии CD117, и роли CD117 в формировании популяции раковых стволовых клеток.

Данные анализировались с использованием методов качественного синтеза и были сгруппированы по тематическим разделам: общая характеристика экспрессии CD117 при раке яичника, связь экспрессии CD117 с маркерами серозного рака яичника, роль CD117 в активации сигнальных путей, влияние CD117 на формирование стволовых раковых клеток, прогностическое значение CD117 и обсуждение перспектив терапевтических стратегий, нацеленных на CD117.

Ограничения исследования: ограниченный набор баз данных, возможная субъективность при отборе, гетерогенность используемых методик.

CD117-ПОЗИТИВНЫЙ РАК ЯИЧНИКОВ

CD117-позитивный рак яичников представляет собой особый подтип данного типа злокачественной опухоли, характеризующийся экспрессией рецептора тирозинкиназы CD117 (c-kit) на поверхности опухолевых клеток [9]. CD117 является трансмембранным рецептором тирозинкиназы 3-го типа, расположенным на 4-й хромосоме (4q12) [3]. Он был идентифицирован как клеточный гомолог онкогена вируса кошачьей саркомы v-kit [1–3]. Активация рецептора CD117 фактором стволовых клеток запускает различные сигнальные пути [3]. CD117 участвует в регу-

ляции опухолевых клеток, оценке прогностической значимости, описании сигнальных путей, активируемых CD117, и роли CD117 в генерации субпопуляции раковых стволовых клеток.

Данные были проанализированы с использованием качественных методов и сгруппированы по тематическим разделам: общие характеристики экспрессии CD117 при раке яичника; связь экспрессии CD117 с маркерами серозного рака яичника; роль CD117 в активации сигнальных путей; влияние CD117 на генерацию раковых стволовых клеток; прогностическое значение CD117 и обсуждение перспектив терапевтических стратегий, нацеленных на CD117.

Ограничения исследования: ограниченный набор баз данных, возможная субъективность при отборе, гетерогенность используемых методик.

CD117 POSITIVE OVARIAN CANCER

CD117-positive ovarian cancer is a specific subtype of this malignancy characterized by the expression of the CD117 (c-kit), tyrosine kinase receptor on the surface of tumor cells [9]. CD117 is a transmembrane receptor of type 3 tyrosine kinase located on chromosome 4 (4q12) [3]. It has been identified as a cellular homolog of the oncogene v-kit of the feline sarcoma virus [1–3]. CD117 receptor activation by stem cell factor triggers various signaling pathways [3]. CD117 is involved in regulation of important cellular functions, including metabolism, growth, proliferation, survival, differentiation, apoptosis, and migration [1, 8]. The oncogenicity of CD117 is associated with its excessive activation, which leads to upregulation of the aforementioned pathways or constitutive gain-of-function mutations [10]. Such mutations have been found in many malignant tumors [1, 3, 8]. CD117-positive ovarian tumor cells have self-renewal and chemoresistance properties. CD117 activation in ovarian cancer leads to activation of downstream signaling pathways involving *RAS/ERK*, *PI3K*, *SRC*, *JAK/STAT*, *Wnt*, and *Notch* genes [11–13], resulting in the generation of cancer stem cell subpopulations.

Studies focused on investigating the biological characteristics of ovarian cancer cells have demonstrated that CD117-positive ovarian cancer cells, in addition to the ability to self-regenerate, have the unique plasticity and ability to generate different variants of metastatic spread [14–16]. This ability to metastasize is a key factor determining the unfavorable prognosis in ovarian cancer. Numerous studies, performed on various cell lines and *in vivo* models, have revealed a direct and statistically significant correlation between the level of CD117 expression and a number of clinicopathological factors, includ-

ляции важных клеточных функций, включая метаболизм, рост, пролиферацию, выживание, дифференцировку, апоптоз и миграцию [1, 8]. Онкогенный потенциал CD117 связан с его чрезмерной активацией, которая приводит к усилению регуляции вышеупомянутых путей или конститутивным мутациям усиления функции [10]. Такие мутации были обнаружены во многих злокачественных опухолях [1, 3, 8]. CD117-положительные клетки опухоли яичников обладают свойствами самообновления и химиорезистентности. Активация CD117 при раке яичников приводит к активации нисходящих сигнальных путей, с вовлечением генов *RAS/ERK*, *PI3K*, *SRC*, *JAK/STAT*, *Wnt* и *Notch* [11–13], в результате которой формируются популяции раковых стволовых клеток.

Исследования, направленные на изучение биологических характеристик клеток рака яичника, продемонстрировали, что CD117-положительные клетки рака яичника, помимо способности к саморегенерации, обладают уникальной пластичностью и способностью к генерации различных вариантов метастатического распространения [14–16]. Эта способность к метастазированию является ключевым фактором, определяющим неблагоприятный прогноз при раке яичника. Многочисленные исследования, проведенные на различных клеточных линиях и моделях *in vivo*, выявили прямую и статистически значимую корреляцию между уровнем экспрессии CD117 и рядом клинико-патологических факторов, включая, в частности, развитие химиорезистентности к стандартным режимам терапии, позднее выявление заболевания на клинически значимой стадии и более высокую степень злокачественности опухоли, что указывает на агрессивный фенотип [17–20].

В контексте изучения межклеточного взаимодействия и распространения опухоли было установлено, что более высокий уровень экспрессии CD117 во внеклеточных везикулах, продуцируемых клетками рака яичника, положительно коррелирует с более агрессивной опухолевой инвазией [21]. Внеклеточные везикулы играют важную роль в межклеточной коммуникации и распространении опухолевых клеток, и повышенный уровень CD117 в этих везикулах может способствовать инвазивному росту опухоли и ее метастатическому распространению.

Экспрессия CD117 является важным фактором, который необходимо учитывать при исследовании рака яичника. Как видно на рис. 1, иммуногистохимическое окрашивание антителом

ing, in particular, the development of chemoresistance to standard therapy regimens, late diagnosis of the disease at an advanced stage and a higher grade, which indicates aggressive phenotype [17–20].

In the context of studying cell-cell interaction and tumor spread, it was found that CD117 overexpression in extracellular vesicles produced by ovarian cancer cells positively correlates with more aggressive tumor invasion [21]. Extracellular vesicles play an important role in cell-cell interaction and tumor cell spread, and an increased level of CD117 in these vesicles may contribute to invasive tumor growth and its metastatic spread.

CD117 expression is a substantial factor to consider in ovarian cancer research. As shown in Fig. 1, immunohistochemical staining with CD117 antibody can demonstrate a diffuse membranous/cytoplasmic pattern of tumor cell staining. Given that CD44, along with CD117, is also a widely recognized factor associated with tumor initiation and maintenance of stemness properties, researchers have developed approaches involving a combination of CD117 and CD44 to more accurately identify subpopulations of cells with a relatively higher level of stemness [22–24]. These subpopulations of cells with pronounced stemness are critical in the process of tumor relapse and drug resistance development, making them an important target for future therapy discovery. Development of methods to identify and target these subpopulations is a promising direction in improving the effectiveness of ovarian cancer therapy.

THE ROLE OF CANCER STEM CELLS

Cancer stem cells (CSCs) are a unique subpopulation of tumor cells that exhibit pluripotency, self-renewal, and tumor-inducing properties. Although CSCs are present in small quantity in a variety of malignant tumors, they play a significant role in tumor progression, metastasis, and resistance to therapy [9]. CSCs were initially described in the context of hematological diseases, but were subsequently identified in solid tumors, including ovarian cancer [1, 10, 25]. Pioneering work by Hosseini et al. demonstrated that ovarian stem cells can initiate tumors in case of their transplantation into the peritoneal cavity of mice, suggesting their crucial role in the development of aggressive clinical and morphological subtypes of ovarian cancer [26]. Morphologically, verification of aggressive growth often includes the presence of solid/trabecular fields of atypical epithelial cells with necrosis (Fig. 2). CSCs expressing CD117 (c-kit) represent a distinct subpopulation associated with an aggressive course of the disease. CD117, being the tyrosine kinase receptor, regulates

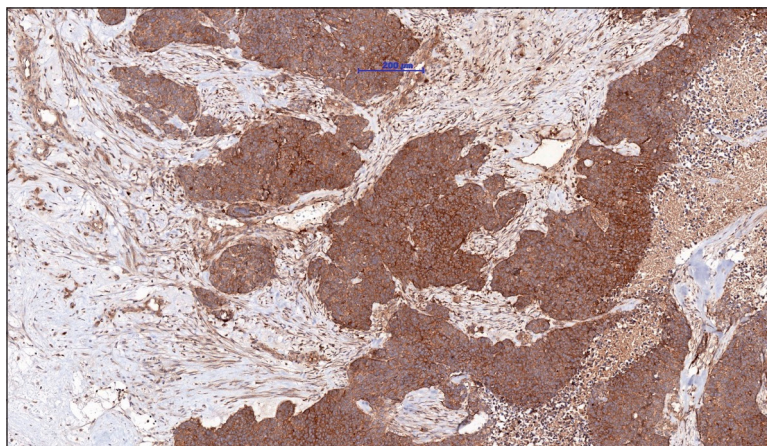


Рис 1. Диффузное окрашивание мембранно-цитоплазматического типа опухолевых клеток в реакции с антителом CD117 (иммуногистохимическая реакция, увеличение $\times 200$) (Буланов Д.В., личный архив)
Fig. 1. Diffuse membrane/cytoplasmic staining pattern of tumor cells in reaction with CD117 antibody (immunohistochemical reaction, magnification $\times 200$) (Bulanov D.V., personal archive)

CD117 может демонстрировать диффузный мембранно-цитоплазматический тип окрашивания опухолевых клеток. Принимая во внимание, что CD44, наряду с CD117, также является широко признанным фактором, ассоциированным с инициацией опухоли и поддержанием свойств стволовости, исследователи разработали подходы, включающие комбинацию CD117 и CD44 для более точной идентификации субпопуляций клеток с относительно более высоким потенциалом стволовости [22–24]. Эти субпопуляции клеток с выраженными свойствами стволовых клеток имеют решающее значение в процессе рецидива опухоли и развития лекарственной устойчивости, что делает их важной мишенью для будущих терапевтических разработок. Разработка методов для идентификации и воздействия на эти субпопуляции является перспективным направлением в повышении эффективности терапии рака яичника.

РОЛЬ РАКОВЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Раковые стволовые клетки (РСК) составляют уникальную субпопуляцию опухолевых клеток, обладающую свойствами плюрипотентности, самообновления и способности к индукции опухолевого роста. Хотя РСК присутствуют в незначительных количествах в структурах различных злокачественных опухолей, они играют значимую роль в прогрессировании опухоли, ее метастазировании и устойчивости к терапии [9]. Первоначально РСК были описаны в рамках гематологических заболеваний, однако в дальнейшем их выявили и в солидных опухолях, включая рак

cancer cell proliferation and survival, and supports CSCs self-renewal and differentiation, which contributes to tumor progression. The presence of these cells may explain heterogeneity of ovarian cancer and its therapy resistance.

There are several theories of the origin of CSCs, as their precursors have not yet been clearly identified. In particular, some models suggest that CSCs may be derived from normal stem cells, somatic progenitor cells, or differentiated cells that, because of mutations, acquire the ability to self-renewal, and become tumor cells [26–28]. Factors such as horizontal gene transfer, genomic instability, and microenvironmental changes (e.g., hypoxia, stress, and ionizing radiation exposure) may contribute to the transformation of these cells into CSCs [1]. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) mediated by TGF- β 1 also plays a key role in the formation of CSCs, promoting their transition to a phenotype that exhibits plasticity and migratory capacity. The theory associating CSCs with normal stem cells is based on their common properties, including self-renewal by asymmetric cell division, activation of *Wnt*, *Hedgehog*, *Notch* signaling pathways, and the ability to pluripotent differentiation [25, 27]. However, CSCs differ from normal stem cells due to genetic mutations and epigenetic changes, which provide them with higher plasticity and proliferative activity. A key element of CSCs viability is a high telomerase activity, which significantly increases their lifespan. CSCs also have specific metabolic features, including increased glycolytic activity and high levels of mitochondrial reactive oxygen species (ROS). Expression of markers such as CD44 and CD117 allows these cells to maintain their state even under nutrient deprivation and stress [3].

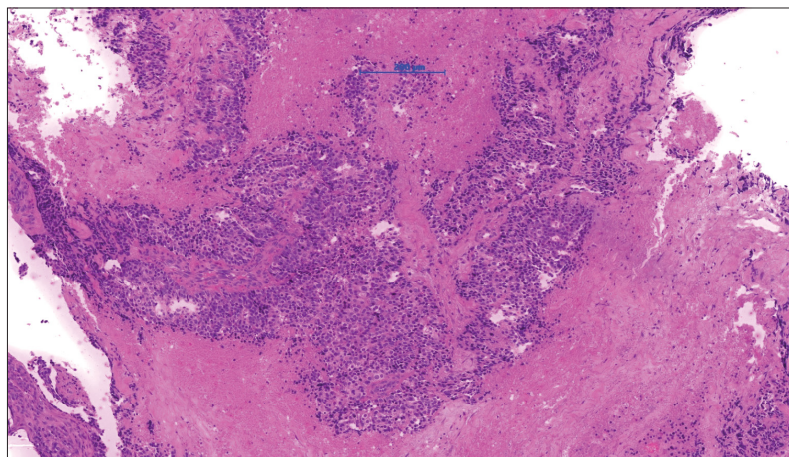


Рис. 2. Опухоль яичника сформирована солидно-трабекулярными полями из атипичных эпителиальных мелких клеток с наличием зон некроза (увеличение $\times 200$, окрашивание гематоксилином и эозином) (Буланов Д.В., личный архив)

Fig. 2. The ovarian tumor is formed by solid/trabecular fields of atypical epithelial small cells with necrotic zones (magnification $\times 200$, hematoxylin and eosin staining) (Bulanov D.V., personal archive)

яичников [1, 10, 25]. Новаторская работа Н. Hosseini et al. показала, что стволовые клетки яичников могут инициировать опухоли при трансплантации в брюшную полость мышей, что предполагает их критическую роль в развитии биологически агрессивных клинично-морфологических форм рака яичника [26]. Морфологическое подтверждение агрессивного роста часто включает в себя солидно-трабекулярные поля атипичных эпителиальных клеток с некрозом (рис. 2). РСК, экспрессирующие CD117 (c-kit), представляют особую подгруппу, связанную с агрессивным течением болезни. CD117, являясь рецептором тирозинкиназы, регулирует пролиферацию и выживание раковых клеток, а также поддерживает самообновление и дифференциацию РСК, что способствует развитию опухоли. Присутствие этих клеток может объяснять гетерогенность рака яичников и его устойчивость к лечению.

Существует несколько теорий происхождения РСК, поскольку их предшественники до сих пор однозначно не идентифицированы. В частности, некоторые модели показывают, что РСК могут образовываться из нормальных стволовых клеток, соматических клеток-предшественников или дифференцированных клеток, которые под воздействием мутаций обретают способность к самообновлению и становятся опухолевыми [26–28]. Факторы, такие как горизонтальный перенос генов, геномная нестабильность и изменения микросреды (например, гипоксия, стресс и воздействие ионизирующего излучения), могут способствовать трансформации этих клеток в РСК [1].

Acquisition of oncogenic mutations and epigenetic changes makes CSCs resistant to treatment, which is confirmed by the ability of some tumor cells to acquire stemness under the influence of the tumor microenvironment or due to their own mutations. This state allows them to maintain tumor growth and survival [29]. Some studies show that CSCs can divide in an asymmetric manner, forming one stem and one differentiated cell, which contributes to the onset of the neoplastic process [6, 9–11]. CSCs also contribute to cancer progression, metastasis, relapse, and therapy resistance. These cells can be in a dormant state, which can be temporary or long-term and is associated with their chemotherapy resistance. Dormancy can cause local relapses or distant metastases even after long-term remission. In solid tumors, a distinction is made between resident CSCs responsible for disease initiation, and migratory CSCs that promote metastasis [30]. According to recent studies, different CSCs clones have unique metabolic profiles and the ability to metastasize to specific organs. These properties explain the role of CSCs in tumor progression and its heterogeneity, which poses new challenges for modern science in the development of targeted therapy to combat ovarian cancer [25–29].

CD117 AS A MARKER AND PROGNOSTIC FACTOR FOR OVARIAN CANCER

CD117 is a promising marker for the identification of tumor CSCs in ovarian cancer [4–6]. High expression of CD117 is associated with an unfavorable prognosis of the disease [3]. Yang et al. have performed a meta-analysis of seven studies involving 1247

Эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП), опосредованный TGF- β 1, также играет ключевую роль в формировании РСК, способствуя их переходу в фенотип, обладающий пластичностью и способностью к миграции. Теория, связывающая РСК с нормальными стволовыми клетками, основана на их общих свойствах, включая самообновление с помощью асимметричного деления, активацию сигнальных путей Wnt, Hedgehog, Notch и способность к многоклеточной дифференцировке [25, 27]. Однако РСК отличаются от нормальных стволовых клеток в силу генетических мутаций и эпигенетических изменений, что обеспечивает им более высокую пластичность и пролиферативную активность. Ключевым элементом жизнеспособности РСК является высокая активность теломеразы, что значительно увеличивает их продолжительность жизни. Также у РСК отмечены специфические метаболические особенности, в том числе повышенная гликолитическая активность и высокие уровни митохондриальных активных форм кислорода (АФК). Экспрессия таких маркеров, как CD44 и CD117, позволяет этим клеткам поддерживать свое состояние даже при недостатке питательных веществ и стрессе [3]. Приобретение онкогенных мутаций и эпигенетических изменений делает РСК устойчивыми к лечению, что подтверждается способностью некоторых опухолевых клеток переходить в стволовые состояния под воздействием микросреды опухоли или вследствие собственных мутаций. Это состояние позволяет им поддерживать опухолевый рост и выживание [29]. Некоторые исследования показывают, что РСК могут делиться в асимметричном режиме, образуя одну стволовую и одну дифференцированную клетку, что способствует началу неопластического процесса [6, 9–11]. РСК также способствуют прогрессированию рака, метастазированию, рецидивам и резистентности к терапии. Эти клетки могут находиться в состоянии покоя, которое может быть временным или длительным и связано с их устойчивостью к химиотерапии. Состояние покоя может вызывать локальные рецидивы или отдаленные метастазы даже после длительной ремиссии. В солидных опухолях различают резидентные РСК, ответственные за инициацию заболевания, и мигрирующие РСК, способствующие метастазированию [30]. Согласно последним исследованиям, различные клоны РСК обладают уникальными метаболическими профилями и способностью метастазировать в определенные органы. Эти свойства объясняют роль РСК в прогрессировании опухоли и ее гетерогенности, что ставит перед

patients with epithelial ovarian cancer, and showed that CD117 expression significantly correlates with age, FIGO stage, histological type, and tumor differentiation grade. Moreover, patients with a high CD117 expression demonstrated statistically significantly lower overall survival compared to patients with low CD117 expression. However, no correlation was found between CD117 expression and disease-free survival. Subgroup analysis showed that CD117 may serve as a prognostic factor in young patients (under 60 years) [25].

CD117 AND TREATMENT RESISTANCE

CD117 is also associated with chemotherapy resistance [10]. CD117 overexpression causes cisplatin/paclitaxel chemoresistance via activation of the Wnt/ β -catenin-ABCG2 signaling pathway [30]. In a study in which cells from human ovarian serous adenocarcinoma tissue samples or ascites fluid were implanted in mice, CD117-positive cells were found to have a 100-fold higher tumorigenic potential than CD117-negative cells [31]. Furthermore, CD117 expression has been associated with resistance to conventional chemotherapy in patients [26].

Direct impact on CSCs, which significantly contribute to relapsing drug-resistant tumor, with a CD117-targeted toxin shows potential as a promising approach for the treatment of ovarian cancer [25–27].

Both *in vitro* and *in vivo* studies demonstrate that metformin has a selective inhibitory effect on CD44- and CD117-positive cell subpopulations, as well as on CSCs glycoproteins that are involved in tumor progression. In particular, metformin inhibits cell adhesion, proliferation, migration, and contributes to the reduction of chemotherapy resistance [9].

Salinomycin, an ionophore antibiotic isolated from *Streptomyces albus*, exhibits selective cytotoxicity against CSCs [32–34]. Previous ovarian cancer cell lines (OVCAR3) studies revealed an inhibitory effect of paclitaxel combined with salinomycin on the expression of CD44 and CD117 [32]. Similar results were obtained in Lee et al. study of CD44- and CD117-positive cells from the ascitic fluid of patients with ovarian cancer, showing that salinomycin combined with paclitaxel reduces their viability and induces apoptosis.

The use of a carrier mimicking high-density lipoprotein to synthesize salinomycin-loaded high-density lipoprotein (S-HDL) demonstrated significant antitumor activity in ovarian cancer by inhibiting the translation of CSCs proteins including c-Myc, NANOG, OCT4, and SOX2, which are associated with chemoresistance and cancer recurrence [35]. Based on these data, the authors suggest that metfor-

современной наукой новые задачи в разработке таргетной терапии для борьбы с раком яичников [25–29].

CD117 КАК МАРКЕР И ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ФАКТОР РАКА ЯИЧНИКА

CD117 является перспективным маркером для идентификации опухолевых РСК при раке яичников [4–6]. Высокая экспрессия CD117 связана с неблагоприятным прогнозом заболевания [3]. Метаанализ, проведенный L. Yang et al. и включающий семь исследований с участием 1247 пациентов с эпителиальным раком яичников, показал, что экспрессия CD117 значительно коррелирует с возрастом, стадией по классификации FIGO, гистологическим типом и степенью дифференцировки опухоли. Более того, пациентки с высокой экспрессией CD117 демонстрировали статистически значимо более низкую общую выживаемость по сравнению с пациентками с низкой экспрессией CD117. Однако корреляции между экспрессией CD117 и выживаемостью без признаков заболевания обнаружено не было. Анализ подгруппы показал, что CD117 может играть роль прогностического фактора у молодых пациентов (до 60 лет) [25].

CD117 И УСТОЙЧИВОСТЬ К ЛЕЧЕНИЮ

CD117 также связан с устойчивостью к химиотерапии [10]. Повышенная экспрессия CD117 вызывает химиорезистентность к цисплатину/паклитакселу через активацию сигнального пути Wnt/ β -катенин-ABCG2 [30]. В исследовании, в котором клетки из образцов ткани серозной аденокарциномы яичников человека или асцитной жидкости были введены мышам, было обнаружено, что CD117-положительные клетки имели в 100 раз более высокий опухолевый потенциал, чем CD117-негативные клетки [31]. Кроме того, экспрессия CD117 была связана с устойчивостью к традиционной химиотерапии у пациентов [26].

Прямое воздействие на РСК, которые вносят значительный вклад в рецидив лекарственно-устойчивой опухоли, с помощью токсина, нацеленного на CD117, демонстрирует потенциал в качестве многообещающего подхода к лечению рака яичников [25–27].

Исследования, проведенные как *in vitro*, так и *in vivo*, демонстрируют, что метформин оказывает селективное ингибирующее воздействие на популяции CD44- и CD117-положительных клеток, а также на гликопротеины РСК, которые участвуют в прогрессировании опухоли. В частно-

min and salinomycin may represent a promising strategy to improve patient survival and prevent cancer recurrence, including ovarian cancer.

CORRELATION WITH OTHER MARKERS AND FEATURES OF METASTASIS IN OVARIAN CANCER

Many studies have established a direct correlation between CD117 expression and various factors such as chemoresistance, advanced clinical stage, high grade, as well as SOX2, COT4, and NANOG markers [1, 3, 8, 36]. CD117 overexpression in extracellular vesicles of ovarian cancer cells positively correlate with more aggressive tumor invasion [3]. CD117 is an important marker and potential therapeutic target in ovarian cancer, especially in the CD117+ subtype. Understanding the role of CD117 in the development and progression of the disease may contribute to the development of new diagnostic and therapeutic strategies [1, 3, 8–11].

Unlike many other cancers that spread primarily through hematogenous routes, ovarian cancer tends to transcoelomic metastasis, through the peritoneal cavity [10, 12]. Metastasizing to the greater omentum is very common, requiring precise coordination between tumor cells and metastatic microenvironment [28]. The processes of metastasis in ovarian cancer are a multi-step and complex sequence of events. First, cancer cells detach from the primary tumor and become capable of survival outside the tumor mass, which indicates their resistance to apoptosis [8]. Then, they attach to the omentum and penetrate its structure, changing their metabolism and switching to the use of lipids that are abundant in this structure [3]. Ovarian cancer cells undergo significant molecular changes, including increased CPT1A expression, activation of ERK signaling pathways, increased Bcl-X levels, loss of intercellular junctions, and a shift to a more mesenchymal phenotype due to EMT [16]. Ascitic fluid accumulates in the peritoneal cavity, which facilitates the mobility of detached cancer cells and provides them with metastatic signals [10]. In the ascitic environment, cancer cells aggregate into multicellular spheroids which allows them to evade immune surveillance and chemotherapeutic effects [24]. These spheroids have a higher potential for colonizing the greater omentum due to the anatomical features of the abdominal cavity and the tropism of cancer cells for adipose tissue [4]. Ovarian cancer cells attach to the omental mesothelial layer through interaction of integrins (cell surface proteins) with mesothelin [23, 24]. Cancer cells enhance the secretion of matrix metalloproteinases (MMP-2),

сти, метформин ингибирует клеточную адгезию, пролиферацию, миграцию и способствует снижению устойчивости к химиотерапии [9].

Салиномицин, ионофорный антибиотик, выделенный из *Streptomyces albus*, проявляет селективную цитотоксичность в отношении РСК [32–34]. Предыдущие исследования, проведенные на клеточных линиях рака яичника (OVCAR3), выявили ингибирующее действие комбинации салиномицина с паклитакселом на экспрессию CD44 и CD117 [32]. Аналогичные результаты были получены в исследовании H.G. Lee et al. [33, 34], где на изолированных CD44- и CD117-положительных клетках, выделенных из асцитической жидкости пациенток с раком яичников, было показано, что салиномицин в комбинации с паклитакселом снижает их жизнеспособность и индуцирует апоптоз.

Применение носителя, имитирующего липопротеины высокой плотности в комбинации с салиномицином (S-HDL), продемонстрировало выраженную противоопухолевую активность при раке яичников за счет ингибирования трансляции белков CSC, включая с-Мус, NANOG, OCT4 и SOX2, которые связаны с химиорезистентностью и рецидивом рака [35]. На основании этих данных авторы исследований о влиянии метформина и салиномицина предполагают, что эти два препарата могут представлять собой перспективную стратегию для улучшения выживаемости пациенток и предотвращения рецидивов рака, в том числе рака яичника.

КОРРЕЛЯЦИЯ С ДРУГИМИ МАРКЕРАМИ И ОСОБЕННОСТИ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКА

Во многих исследованиях была установлена прямая корреляция между экспрессией CD117 и различными факторами, такими как химиорезистентность, поздняя клиническая стадия, злокачественность, а также маркерами SOX2, OCT4 и NANOG [1, 3, 8, 36]. Более высокий уровень экспрессии CD117 во внеклеточных везикулах клеток рака яичников положительно коррелирует с более агрессивной инвазией опухоли [3]. CD117 является важным маркером и потенциальной терапевтической мишенью при раке яичников, особенно при подтипе рака CD117+. Понимание роли CD117 в развитии и прогрессировании этого заболевания может способствовать разработке новых стратегий диагностики и лечения [1, 3, 8–11].

В отличие от множества других типов рака, которые распространяются преимущественно

which promotes the degradation of vitronectin and fibronectin. The developing fragments of these proteins enhance the binding of $\alpha 5 \beta 1$ and $\alpha V \beta 3$ integrins to cell membranes, which increases the migratory and invasive capabilities of tumor cells [10]. Down-regulation of E-cadherin in metastatic ovarian cancer cells leads to the induction of $\alpha 5$ -integrin, which enhances the binding of $\alpha 5 \beta 1$ -integrin to cleaved fibronectins in the metastatic site. Activated $\alpha 5 \beta 1$ -integrin induces the phosphorylation of Src and FAK, which promotes invasion through the mesothelium and the omental basement membrane [14, 15]. After penetrating into the mesothelium, ovarian cancer cells begin to generate metastases by interacting with the extracellular matrix, immune and stromal cells [18]. Importantly, only a small percentage of detached ovarian cancer cells are able to metastasize [1, 3, 6]. These cells are called metastasis-initiating cells (MICs). The study of MICs is an important field of ovarian cancer research, as it may lead to the development of new therapies [9, 10]. The origin of MICs in ovarian cancer is controversial [1, 3, 8–11]. Some researchers believe that they originate from the fallopian tube epithelium, while others suggest that they derive from the ovarian surface epithelium [1, 8, 9]. Studies show that cells originating from the fallopian tube epithelium may be more aggressive and resistant to chemotherapy, as well as prone to invasion [3, 8]. Given the importance of metastasis for the ovarian cancer progression, current research is aimed at identifying new therapeutic targets to suppress metastasis. Promising directions include MMP inhibitors, integrin antibodies, and drugs that block metastasis-associated signaling pathways

CONCLUSION

CD117 is a key marker of tumor stem cells, the expression of which is associated with an unfavorable prognosis of the disease. CD117 overexpression is associated with chemoresistance, advanced clinical stage, high grade, and more aggressive tumor growth. Importantly, CD117-positive ovarian cancer can be combined with other oncological diseases, which complicates diagnosis and treatment. It is necessary to continue research into the characteristics of CD117-positive ovarian cancer in order to develop more effective strategies for diagnosis, treatment, and prognosis of this aggressive subtype of cancer. Particular attention should be paid to the search for new therapeutic targets the CD117 signaling pathway and reduce treatment resistance.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

через гематогенный путь, рак яичников имеет тенденцию к трансцеломическому метастазированию – через брюшную полость [10, 12]. Часто наблюдается метастазирование в большой сальник, что требует сложной координации между опухолевыми клетками и метастатической микросредой [28]. Процессы метастазирования при раке яичников представляют собой многоступенчатую и сложную последовательность событий. В первую очередь, раковые клетки отделяются от первичной опухоли и становятся способными к выживанию вне опухолевой массы, что свидетельствует об их устойчивости к апоптозу [8]. Затем они прикрепляются к сальнику и проникают в его структуру, изменяя свой метаболизм и переходя на использование липидов, обильно присутствующих в этом месте [3]. В клетках рака яичников происходят значительные молекулярные изменения: наблюдается увеличение экспрессии CPT1A, активация сигнальных путей ERK, повышение уровня Bcl-X, потеря межклеточных соединений и переход к более мезенхимальному фенотипу в результате ЭМП [16]. В брюшной полости накапливается асцитическая жидкость, которая способствует перемещению отслоившихся раковых клеток и предоставляет им метастатические сигналы [10]. В асцитической среде раковые клетки объединяются в многоклеточные сфероиды, что позволяет им избегать иммунного надзора и химиотерапевтических воздействий [24]. Эти сфероиды имеют более высокий потенциал колонизации большого сальника благодаря анатомическим особенностям брюшной полости и тропизму раковых клеток к жировой ткани [4]. Клетки рака яичников прикрепляются к мезотелиальному слою сальника через взаимодействие интегринов (клеточных поверхностных белков) с мезотелином [23, 24]. Раковые клетки усиливают секрецию матриксных металлопротеиназ (ММР-2), что способствует расщеплению витронектина и фибронектина. Образовавшиеся фрагменты этих белков усиливают связывание интегринов $\alpha 5 \beta 1$ и $\alpha V \beta 3$ с клеточными мембранами, что повышает миграционные и инвазивные способности опухолевых клеток [10]. Подавление экспрессии Е-кадгерина в метастатических клетках рака яичников приводит к индукции $\alpha 5$ -интегрина, что усиливает связывание $\alpha 5 \beta 1$ -интегрина с расщепленными фибронектинами в метастатической зоне. Активированный $\alpha 5 \beta 1$ -интегрин инициирует фосфорилирование Src и FAK, что способствует инвазии через мезотелий и базальную мембрану сальника [14, 15]. После проникнове-

ния в мезотелий клетки рака яичников начинают формировать метастазы, взаимодействуя с внеклеточным матриксом, иммунными и стромальными клетками [18]. Важно отметить, что лишь небольшой процент отделившихся клеток рака яичников обладает способностью к метастазированию [1, 3, 6]. Эти клетки называют метастатически иницирующими клетками (МИС). Изучение МИС является важной областью исследований рака яичников, так как это может привести к разработке новых методов лечения [9, 10]. Происхождение метастазирующих клеток при раке яичников является дискуссионным вопросом [1, 3, 8–11]. Некоторые исследователи полагают, что они происходят из эпителия фаллопиевой трубы, тогда как другие считают, что они формируются из поверхностного эпителия яичника [1, 8, 9]. Исследования показывают, что клетки, происходящие из эпителия фаллопиевой трубы, могут быть более агрессивными и устойчивыми к химиотерапии, а также склонными к инвазии [3, 8]. Учитывая важность метастазирования для прогрессирования рака яичников, современные исследования направлены на выявление новых терапевтических мишеней для подавления метастазирования. Среди перспективных направлений выделяются ингибиторы ММР, антитела к интегрину и препараты, блокирующие сигнальные пути, связанные с метастазированием.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

CD117 является ключевым маркером опухолевых стволовых клеток, экспрессия которого связана с неблагоприятным прогнозом заболевания. Высокий уровень экспрессии CD117 коррелирует с химиорезистентностью, поздней клинической стадией, злокачественностью и более агрессивным ростом опухоли. Важно отметить, что CD117-положительный рак яичника может сочетаться с другими онкологическими заболеваниями, что усложняет диагностику и лечение. Необходимо продолжать исследования особенностей CD117-положительного рака яичника, чтобы разработать более эффективные стратегии диагностики, лечения и прогнозирования этого агрессивного подтипа онкологического заболевания. Особое внимание следует уделить поиску новых терапевтических мишеней, воздействие на которые позволит подавлять сигнальный путь CD117 и снижать устойчивость к лечению.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Frąszczak K., Barczyński B. The role of cancer stem cell markers in ovarian cancer// *Cancers*. 2023;16(1):40. DOI: 10.3390/cancers16010040.
2. Sheleby M.H., Sanoh N.E., Gad M.S. et al. Circulating tumor cells in ovarian cancer patients as a cellular marker for early detection of ovarian cancer in asymptomatic patients// *Research Square*. 2023. DOI: 10.21203/rs.3.rs-2348042/v1.
3. Shnaider P.V., Petrushanko I.Yu., Aleshikova O.I. et al. Expression level of CD117 (KIT) on ovarian cancer extracellular vesicles correlates with tumor aggressiveness// *Front. Cell Dev. Biol.* 2023;11:1057484. DOI: 10.3389/fcell.2023.1057484.
4. Al-Shami S.A., Al-Kaabi M.M., Mahdi A.K., Al-Attar Z. Immunohistochemical expression of CD117 in borderline, low- and high-grade ovarian surface epithelial tumours: A clinicopathological study// *Malays. J. Pathol.* 2023;45(2):229-236.
5. Mallon H.E., Ramírez G.A., Dolenšek T. et al. CD117 expression in canine ovarian tumours// *J. Comp. Pathol.* 2024;212:1-5. DOI: 10.1016/j.jcpa.2024.05.001.
6. Li Z., Li Y., Bai J. et al. Integrated analysis of ovarian cancer stem cells-associated lncRNA-miRNA-mRNA network via microarray and Gene Expression Omnibus database// *Research Square*. 2022. DOI: 10.21203/rs.3.rs-2221089/v1.
7. Bååth M., Jönsson J.M., Westbom Fremer S. et al. MET expression and cancer stem cell networks impact outcome in high-grade serous ovarian cancer// *Genes(Basel)*. 2021;12(5):742. DOI: 10.3390/genes12050742.
8. Berek J.S., Renz M., Kehoe S. et al. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update// *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2021;155 Suppl 1(Suppl 1):61-85. DOI: 10.1002/ijgo.13878.
9. Fan Y., Cheng H., Liu Y. et al. Metformin anticancer: Reverses tumor hypoxia induced by bevacizumab and reduces the expression of cancer stem cell markers CD44/CD117 in human ovarian cancer SKOV3 cells// *Front. Pharmacol.* 2022;13:955984. DOI: 10.3389/fphar.2022.955984.
10. Wang J., Ford J.C., Mitra A.K. Defining the role of metastasis-initiating cells in promoting carcinogenesis in ovarian cancer// *Biology (Basel)*. 2023;12(12):1492. DOI: 10.3390/biology12121492.
11. Xu H., Zhao F., Wu D. et al. Eliciting effective tumor immunity against ovarian cancer by cancer stem cell vaccination// *Biomed. Pharmacother.* 2023;161:114547. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.114547.
12. Wang K., Liu S., Dou Z. et al. Loss of Krüppel-like factor 9 facilitates stemness in ovarian cancer ascites-derived multicellular spheroids via Notch1/slug signaling// *Cancer Sci.* 2021;112(10):4220-4233. DOI: 10.1111/cas.15100.
13. Yan B., Mu Y., Cui M., Liu L. Clinicopathological significance and prognostic implication of CD44 and its splice variants (v3 and v6) in colorectal cancer// *Transl. Cancer Res.* 2020;9(2):1215-1224. DOI: 10.21037/tcr.2020.02.12.
14. Ho C.M., Lee F.K., Yen T.L. et al. Everolimus combined with 5-aza-2-deoxycytidine generated potent anti-tumor effects on ovarian clear cell cancer stem-like/

REFERENCES

1. Frąszczak K., Barczyński B. The role of cancer stem cell markers in ovarian cancer. *Cancers*. 2023;16(1):40. DOI: 10.3390/cancers16010040.
2. Sheleby M.H., Sanoh N.E., Gad M.S. et al. Circulating tumor cells in ovarian cancer patients as a cellular marker for early detection of ovarian cancer in asymptomatic patients. *Research Square*. 2023. DOI: 10.21203/rs.3.rs-2348042/v1.
3. Shnaider P.V., Petrushanko I.Yu., Aleshikova O.I. et al. Expression level of CD117 (KIT) on ovarian cancer extracellular vesicles correlates with tumor aggressiveness. *Front. Cell Dev. Biol.* 2023;11:1057484. DOI: 10.3389/fcell.2023.1057484.
4. Al-Shami S.A., Al-Kaabi M.M., Mahdi A.K., Al-Attar Z. Immunohistochemical expression of CD117 in borderline, low- and high-grade ovarian surface epithelial tumours: A clinicopathological study. *Malays. J. Pathol.* 2023;45(2):229-236.
5. Mallon H.E., Ramírez G.A., Dolenšek T. et al. CD117 expression in canine ovarian tumours. *J. Comp. Pathol.* 2024;212:1-5. DOI: 10.1016/j.jcpa.2024.05.001.
6. Li Z., Li Y., Bai J. et al. Integrated analysis of ovarian cancer stem cells-associated lncRNA-miRNA-mRNA network via microarray and Gene Expression Omnibus database. *Research Square*. 2022. DOI: 10.21203/rs.3.rs-2221089/v1.
7. Bååth M., Jönsson J.M., Westbom Fremer S. et al. MET expression and cancer stem cell networks impact outcome in high-grade serous ovarian cancer. *Genes(Basel)*. 2021;12(5):742. DOI: 10.3390/genes12050742.
8. Berek J.S., Renz M., Kehoe S. et al. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2021;155 Suppl 1(Suppl 1):61-85. DOI: 10.1002/ijgo.13878.
9. Fan Y., Cheng H., Liu Y. et al. Metformin anticancer: Reverses tumor hypoxia induced by bevacizumab and reduces the expression of cancer stem cell markers CD44/CD117 in human ovarian cancer SKOV3 cells. *Front. Pharmacol.* 2022;13:955984. DOI: 10.3389/fphar.2022.955984.
10. Wang J., Ford J.C., Mitra A.K. Defining the role of metastasis-initiating cells in promoting carcinogenesis in ovarian cancer. *Biology (Basel)*. 2023;12(12):1492. DOI: 10.3390/biology12121492.
11. Xu H., Zhao F., Wu D. et al. Eliciting effective tumor immunity against ovarian cancer by cancer stem cell vaccination. *Biomed. Pharmacother.* 2023;161:114547. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.114547.
12. Wang K., Liu S., Dou Z. et al. Loss of Krüppel-like factor 9 facilitates stemness in ovarian cancer ascites-derived multicellular spheroids via Notch1/slug signaling. *Cancer Sci.* 2021;112(10):4220-4233. DOI: 10.1111/cas.15100.
13. Yan B., Mu Y., Cui M., Liu L. Clinicopathological significance and prognostic implication of CD44 and its splice variants (v3 and v6) in colorectal cancer. *Transl. Cancer Res.* 2020;9(2):1215-1224. DOI: 10.21037/tcr.2020.02.12.
14. Ho C.M., Lee F.K., Yen T.L. et al. Everolimus combined with 5-aza-2-deoxycytidine generated potent anti-tumor effects on ovarian clear cell cancer stem-like/

- spheroid cells by inhibiting the COL6A3-AKT-mTOR pathway// *Am. J. Cancer Res.* 2022;12(4):1686-1706.
15. Li J., Hou Y., Ding H. et al. 1 α ,25-hydroxyvitamin D/VDR suppresses stem-like properties of ovarian cancer cells by restraining nuclear translocation of β -catenin// *Steroids.* 2024;211:109488. DOI: 10.1016/j.steroids.2024.109488.
16. Vitale D.L., Parnigoni A., Viola M. et al. Deciphering drug resistance: Investigating the emerging role of hyaluronan metabolism and signaling and tumor extracellular matrix in cancer chemotherapy// *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25(14):7607. DOI: 10.3390/ijms25147607.
17. Yu H., Wang J., Wu B. et al. Prognostic significance and risk factors for pelvic and para-aortic lymph node metastasis in type I and type II ovarian cancer: a large population-based database analysis// *J. Ovarian Res.* 2023;16(1):28. DOI: 10.1186/s13048-023-01102-8.
18. Izycka N., Zaborowski M.P., Ciecierski Ł. et al. Cancer stem cell markers—Clinical relevance and prognostic value in high-grade serous ovarian cancer (HGSOC) based on The Cancer Genome Atlas analysis// *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(16):12746. DOI: 10.3390/ijms241612746.
19. Izycka N., Rucinski M., Andrzejewska M. et al. The prognostic value of cancer stem cell markers (CSCs) expression—ALDH1A1, CD133, CD44—for survival and long-term follow-up of ovarian cancer patients// *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(3):2400. DOI: 10.3390/ijms24032400.
20. Cruz L.S., Robinson M., Stevenson D. et al. Chemotherapy enriches for proinflammatory macrophage phenotypes that support cancer stem-like cells and disease progression in ovarian cancer// *Cancer Res. Commun.* 2024;4(10):2638-2652. DOI: 10.1158/2767-9764.CRC-24-0311.
21. Gao Z., Ye X., Bordeaux A. et al. miR-26b regulates cell proliferation and apoptosis of CD117+CD44+ ovarian cancer stem cells by targeting PTEN// *Eur. J. Histochem.* 2021;65(1):3186. DOI: 10.4081/ejh.2021.3186.
22. Chen M., Su J., Feng C. et al. Chemokine CCL20 promotes the paclitaxel resistance of CD44+CD117+ cells via the Notch1 signaling pathway in ovarian cancer// *Mol. Med. Rep.* 2021;24(3):635. DOI: 10.3892/mmr.2021.12274.
23. Harris K.S., Shi L., Foster B.M. et al. CD117/c-kit defines a prostate CSC-like subpopulation driving progression and TKI resistance// *Sci. Rep.* 2021;11(1):1465. DOI: 10.1038/s41598-021-81126-6.
24. Saha S., Parte S., Roy P., Kakar S.S. Ovarian cancer stem cells: characterization and role in tumorigenesis// *Adv. Exp. Med. Biol.* 2021;1330:151-169. DOI: 10.1007/978-3-030-73359-9_10.
25. Yang L., Yang M., Cui C. et al. The myo-inositol biosynthesis rate-limiting enzyme ISYNA1 suppresses the stemness of ovarian cancer via Notch1 pathway// *Cell Signal.* 2023;107:110688. DOI: 10.1016/j.cell-sig.2023.110688.
26. Hosseini H., Obradović M.M.S., Hoffmann M. et al. Early dissemination seeds metastasis in breast cancer// *Nature.* 2016;540(7634):552-558. DOI: 10.1038/nature20785.
27. Luo M., Zeng H., Ma X.Y., Ma X.L. Identification of Hub genes for ovarian cancer stem cell properties with weighted gene co-expression network analysis// *Sich-*
- spheroid cells by inhibiting the COL6A3-AKT-mTOR pathway. *Am. J. Cancer Res.* 2022;12(4):1686-1706.
15. Li J., Hou Y., Ding H. et al. 1 α ,25-hydroxyvitamin D/VDR suppresses stem-like properties of ovarian cancer cells by restraining nuclear translocation of β -catenin. *Steroids.* 2024;211:109488. DOI: 10.1016/j.steroids.2024.109488.
16. Vitale D.L., Parnigoni A., Viola M. et al. Deciphering drug resistance: Investigating the emerging role of hyaluronan metabolism and signaling and tumor extracellular matrix in cancer chemotherapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25(14):7607. DOI: 10.3390/ijms25147607.
17. Yu H., Wang J., Wu B. et al. Prognostic significance and risk factors for pelvic and para-aortic lymph node metastasis in type I and type II ovarian cancer: a large population-based database analysis. *J. Ovarian Res.* 2023;16(1):28. DOI: 10.1186/s13048-023-01102-8.
18. Izycka N., Zaborowski M.P., Ciecierski Ł. et al. Cancer stem cell markers—Clinical relevance and prognostic value in high-grade serous ovarian cancer (HGSOC) based on The Cancer Genome Atlas analysis. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(16):12746. DOI: 10.3390/ijms241612746.
19. Izycka N., Rucinski M., Andrzejewska M. et al. The prognostic value of cancer stem cell markers (CSCs) expression—ALDH1A1, CD133, CD44—for survival and long-term follow-up of ovarian cancer patients. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(3):2400. DOI: 10.3390/ijms24032400.
20. Cruz L.S., Robinson M., Stevenson D. et al. Chemotherapy enriches for proinflammatory macrophage phenotypes that support cancer stem-like cells and disease progression in ovarian cancer. *Cancer Res. Commun.* 2024;4(10):2638-2652. DOI: 10.1158/2767-9764.CRC-24-0311.
21. Gao Z., Ye X., Bordeaux A. et al. miR-26b regulates cell proliferation and apoptosis of CD117+CD44+ ovarian cancer stem cells by targeting PTEN. *Eur. J. Histochem.* 2021;65(1):3186. DOI: 10.4081/ejh.2021.3186.
22. Chen M., Su J., Feng C. et al. Chemokine CCL20 promotes the paclitaxel resistance of CD44+CD117+ cells via the Notch1 signaling pathway in ovarian cancer. *Mol. Med. Rep.* 2021;24(3):635. DOI: 10.3892/mmr.2021.12274.
23. Harris K.S., Shi L., Foster B.M. et al. CD117/c-kit defines a prostate CSC-like subpopulation driving progression and TKI resistance. *Sci. Rep.* 2021;11(1):1465. DOI: 10.1038/s41598-021-81126-6.
24. Saha S., Parte S., Roy P., Kakar S.S. Ovarian cancer stem cells: characterization and role in tumorigenesis. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2021;1330:151-169. DOI: 10.1007/978-3-030-73359-9_10.
25. Yang L., Yang M., Cui C. et al. The myo-inositol biosynthesis rate-limiting enzyme ISYNA1 suppresses the stemness of ovarian cancer via Notch1 pathway. *Cell Signal.* 2023;107:110688. DOI: 10.1016/j.cell-sig.2023.110688.
26. Hosseini H., Obradović M.M.S., Hoffmann M. et al. Early dissemination seeds metastasis in breast cancer. *Nature.* 2016;540(7634):552-558. DOI: 10.1038/nature20785.
27. Luo M., Zeng H., Ma X.Y., Ma X.L. Identification of Hub genes for ovarian cancer stem cell properties with weighted gene co-expression network analysis.

- uan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2021;52(2):248-258. DOI: 10.12182/20210360205. (In Chinese)
28. Wang C., Zhang C., Yang S. et al. Identification and validation of m5c-related lncRNA risk model for ovarian cancer// J. Ovarian Res. 2023;16(1):96. DOI: 10.1186/s13048-023-01182-6.
 29. Uno K., Iyoshi S., Yoshihara M. et al. Metastatic voyage of ovarian cancer cells in ascites with the assistance of various cellular components// Int. J. Mol. Sci. 2022;23(8):4383. DOI: 10.3390/ijms23084383.
 30. Markowska A., Kojas Z., Twardawa D. et al. Selected markers of ovarian cancer and their relation to targeted therapy (Review)// Exp. Ther. Med. 2024;27(5):236. DOI: 10.3892/etm.2024.12523.
 31. Luo L., Zeng J., Liang B. et al. Ovarian cancer cells with the CD117 phenotype are highly tumorigenic and are related to chemotherapy outcome// Exp. Mol. Pathol. 2011;91(2):596-602. DOI: 10.1016/j.yexmp.2011.06.005.
 32. Chung H., Kim Y.H., Kwon M. et al. The effect of salinomycin on ovarian cancer stem-like cells// Obstet. Gynecol. Sci. 2016;59(4):261-268. DOI: 10.5468/ogs.2016.59.4.261.
 33. Lee H.G., Shin S.J., Chung H.W. et al. Salinomycin reduces stemness and induces apoptosis on human ovarian cancer stem cell// J. Gynecol. Oncol. 2017;28(2):e14. DOI: 10.3802/jgo.2017.28.e14.
 34. Wilczyński J.R., Wilczyński M., Paradowska E. Cancer stem cells in ovarian cancer—a source of tumor success and a challenging target for novel therapies// Int. J. Mol. Sci. 2022;23(5):2496. DOI: 10.3390/ijms23052496.
 35. Zou M., Yin X., Zhou X. et al. Salinomycin-loaded high-density lipoprotein exerts promising anti-ovarian cancer effects by inhibiting epithelial-mesenchymal transition// Int. J. Nanomedicine. 2022;17:4059-4071. DOI: 10.2147/IJN.S380598.
 36. Robinson M., Gilbert S.F., Waters J.A. et al. Characterization of SOX2, OCT4 and NANOG in ovarian cancer tumor-initiating cells// Cancers (Basel). 2021;13(2):262. DOI: 10.3390/cancers13020262.
- Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2021;52(2):248-258. DOI: 10.12182/20210360205. (In Chinese)
28. Wang C., Zhang C., Yang S. et al. Identification and validation of m5c-related lncRNA risk model for ovarian cancer. J. Ovarian Res. 2023;16(1):96. DOI: 10.1186/s13048-023-01182-6.
 29. Uno K., Iyoshi S., Yoshihara M. et al. Metastatic voyage of ovarian cancer cells in ascites with the assistance of various cellular components. Int. J. Mol. Sci. 2022;23(8):4383. DOI: 10.3390/ijms23084383.
 30. Markowska A., Kojas Z., Twardawa D. et al. Selected markers of ovarian cancer and their relation to targeted therapy (Review). Exp. Ther. Med. 2024;27(5):236. DOI: 10.3892/etm.2024.12523.
 31. Luo L., Zeng J., Liang B. et al. Ovarian cancer cells with the CD117 phenotype are highly tumorigenic and are related to chemotherapy outcome. Exp. Mol. Pathol. 2011;91(2):596-602. DOI: 10.1016/j.yexmp.2011.06.005.
 32. Chung H., Kim Y.H., Kwon M. et al. The effect of salinomycin on ovarian cancer stem-like cells// Obstet. Gynecol. Sci. 2016;59(4):261-268. DOI: 10.5468/ogs.2016.59.4.261.
 33. Lee H.G., Shin S.J., Chung H.W. et al. Salinomycin reduces stemness and induces apoptosis on human ovarian cancer stem cell. J. Gynecol. Oncol. 2017;28(2):e14. DOI: 10.3802/jgo.2017.28.e14.
 34. Wilczyński J.R., Wilczyński M., Paradowska E. Cancer stem cells in ovarian cancer—a source of tumor success and a challenging target for novel therapies. Int. J. Mol. Sci. 2022;23(5):2496. DOI: 10.3390/ijms23052496.
 35. Zou M., Yin X., Zhou X. et al. Salinomycin-loaded high-density lipoprotein exerts promising anti-ovarian cancer effects by inhibiting epithelial-mesenchymal transition. Int. J. Nanomedicine. 2022;17:4059-4071. DOI: 10.2147/IJN.S380598.
 36. Robinson M., Gilbert S.F., Waters J.A. et al. Characterization of SOX2, OCT4 and NANOG in ovarian cancer tumor-initiating cells. Cancers (Basel). 2021;13(2):262. DOI: 10.3390/cancers13020262.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Буланов Дмитрий Владимирович – канд. мед. наук, врач-патологоанатом, доцент кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии Института биологии и патологии человека ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия. ORCID: 0009-0005-3772-6643, SPIN: 2641-6658, Author ID: 1102049, Scopus Author ID: 57189492346, Web of Science Researcher ID: KVV-3412-2024.

Соловьева Анна Михайловна – студент лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия. ORCID: 0009-0006-9569-5045.

ABOUT THE AUTHORS

Dmitriy V. Bulanov – Cand. Sci. (Med.), Pathologist, Associate Professor, Department of Pathological Anatomy and Clinical Pathological Anatomy, Institute of Human Biology and Pathology, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. ORCID: 0009-0005-3772-6643, SPIN: 2641-6658, Author ID: 1102049, Scopus Author ID: 57189492346, Web of Science Researcher ID: KVV-3412-2024.

Anna M. Soloveva – Student, Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. ORCID: 0009-0006-9569-5045.