

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Северо-Западный государственный медицинский университет имени
И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Мелиева Зухра Юсуфджановна

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ
ДИАГНОСТИКИ НИЗКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ СЕРОЗНЫХ,
МУЦИНОЗНЫХ И ЭНДОМЕТРИОИДНЫХ
ЦИСТАДЕНОКАРЦИНОМ ЯИЧНИКОВ**

14.03.02 – патологическая анатомия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель
доктор медицинских наук,
профессор Н.М. Хмельницкая

Санкт-Петербург – 2019

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ ПО ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ КАРЦИНОМ ЯИЧНИКОВ	12
1.1. Современные представления о распространенности карцином яичников...	12
1.2. Карциномы яичников: эпидемиология, гистологические варианты, методы морфологической диагностики, возможности применения иммуногистохимических методов исследования в диагностике карцином яичников	17
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	31
2.1. Общая характеристика материала.....	31
2.2. Методы исследования	32
2.3. Статистические методы исследования	38
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ МАКРОСКОПИЧЕСКОГО И МИКРОСКОПИЧЕСКОГО АНАЛИЗА КАРЦИНОМ ЯИЧНИКОВ	40
3.1 Дифференциальная диагностика низкодифференцированных серозных, эндометриоидных и муцинозных карцином яичников.....	40
ГЛАВА 4. ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ НИЗКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ СЕРОЗНЫХ, ЭНДОМЕТРИОИДНЫХ И МУЦИНОЗНЫХ КАРЦИНОМ ЯИЧНИКОВ	76
4.1. Определение рецепторов в клетках опухоли к стероидным гормонам (эстрогенам и прогестерону)	76
4.2. Определение пролиферативной активности опухолей – Ki 67	82
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	92
ВЫВОДЫ	105
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	105
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	109
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	140
ПРИЛОЖЕНИЯ	141

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Проблема диагностики и лечения рака яичников остается одной из самых важных в области гинекологии и онкогинекологической патологии. Среди больных раком яичников смертность на протяжении последних десятилетий не имеет тенденции к снижению. Раком яичников (РЯ) в мире ежегодно заболевают 225 000 женщин, и 140 000 умирают [6, 45, 46]. В России заболеваемость данной патологией составила в 2010 13093, смертность – 7820 жизней, причем на первом году умирают около 25% больных [124]. Заболеваемость карцином яичников (2014) в России повысилась с 49,5 на 100 тыс. женщин в 2003 г. до 68,1 на 100 тыс. женщин в 2013 г. [К.Ю. Морхов, В.М. Нечушкина, В.В. Кузнецов, 2014].

Рак яичников – часто встречающаяся злокачественная опухоль у женщин и первая по показателю смертности онкогинекологическая патология. В ранние периоды развития опухолей яичников отсутствуют патогномоничные клинические проявления, поэтому в преобладающем числе наблюдений - 75% диагноз устанавливается в далеко зашедших (III-IV) стадиях опухолевого процесса [30].

Основными методами лечения являются хирургические вмешательства и химиотерапия. Во время лапаротомии у первичных больных РЯ чрезвычайное значение имеет оценка макроскопического вида опухоли (одно-двусторонняя, размеры, наличия разрастаний на поверхности кистозного образования и серозных оболочек, разрыв кисты, вовлечение в опухолевое поражение других органов и др.). Объективный визуальный осмотр брюшной полости играет важную роль в адекватном стадировании заболевания, особенно в установлении начальной клинической стадии развития опухоли.

Морфологическое исследование операционного и биопсионного материала позволяет установить гистогенез и гистотип новообразования, дифференцировку и степень злокачественности карцином яичников.

Для патологоанатома дифференциальная диагностика опухолей яичников различных гистологических типов при низкой степени дифференцировки очень

трудна, в тоже время она должна быть точной, поскольку она определяет дальнейшего план лечения. Все клинико-морфологические показатели являются прогностическими факторами и определяют выбор метода лечения при заболевании карцином яичников.

В значительной части эпителиально-стромальных карцином яичников из-за длительного периода роста и опухолевой прогрессии снижается архитектурная и клеточная дифференцировка, что значительно затрудняет их морфологическую диагностику. Так, остаются недостаточно изученными критерии дифференциальной диагностики низкодифференцированных субтипов опухолей - серозных, муцинозных и эндометриоидных карцином, прогностических и предиктивных критериев новообразований. А также весьма противоречивы сведения о результатах использования иммуногистохимических методов исследования низкодифференцированных серозных, муцинозных и эндометриоидных карциномах яичников. Оценка степени злокачественности карцином яичников недостаточно отражена в литературе.

Степень разработанности темы исследования

Существенный вклад внесли авторы (В.П. Карапетян, 2010; К.И. Жордания, 2014; А.В. Асатулова, 2015) в изучение проблемы низкодифференцированных злокачественных эпителиальных новообразований серозных, эндометриоидных, муцинозных карцином яичников, которые обладают отличиями морфологическими, молекулярными-биологическими, генетическими и имеют различную чувствительность к химиопрепаратам. Одной из характеристик опухоли, определяющей правильный подбор химиопрепаратов, является ее гистотип (Б.Э. Чебнэр, 2011; Е.М. Аксель, 2012; А.Ф. Урманчеева, 2012). В последние годы проблемы диагностики низкодифференцированных злокачественных опухолей связаны с тем, что значительная часть опухолевой ткани не имеет выраженной специализации, способствующей определению ее гистологической принадлежности, на что имеются ссылки в литературе [Н.М.

Хмельницкая, З.Ю. Мелиева, В.А. Липова, Ф., 2017]. При этом гистологическая картина становится резко полиморфной, опухоль является чрезвычайно злокачественной, с высокой степенью агрессии G3 High-grade (И.Н. Ожиганова, R.J. Kurman 2014).

В большинстве своем клеточные клоны специализируются разнонаправленно, часто с явлениями катаплазии, парадоксальным увеличением функциональных особенностей (резкая вакуолизация, ослизнение, отложение пигмента и др.) [З.Ю. Мелиева, Н.М. Хмельницкая, В.А. Липова, 2018]. Новообразования различных гистологического типа обладают неодинаковой чувствительностью к химиопрепаратам (А.М. Гранов, 2012).

В настоящее время необходим комплексный анализ морфологических и иммуногистохимических критериев, выполненный на статистически репрезентативном материале, для выделения признаков, определяющих гистотип и прогноз заболевания.

Цель исследования

Разработать морфологические критерии дифференциальной диагностики низкодифференцированных серозных, муцинозных и эндометриоидных карцином яичников и определить доминирующие признаки для каждого гистологического типа опухоли.

Задачи исследования

1. Изучить макроскопические особенности низкодифференцированных серозных, муцинозных и эндометриоидных карцином с учетом поражения одного или двух яичников, размера опухолевого узла, наличия прорастания опухоли в капсулу, наличия кист и солидных масс в их просвете, характеристики выстилки внутренней поверхности кист, наличие некрозов.

2. Изучить микроскопические особенности низкодифференцированных серозных, муцинозных и эндометриоидных карцином с наличием папиллярных структур, их протяженность, ответвления, состояние стромы соединительнотканного стержня, характеристика опухолевых клеток: форма и величина, степень полиморфизма клеток, наличие или отсутствие секреции, особенности ядер и ядрышек, характер и степень выраженности дистрофических изменений клеток опухоли и стромы.

3. Определить наличие и активность рецепторов эстрогена, прогестерона и пролиферативную активность Ki-67 в клетках опухолей в трех изучаемых группах новообразований.

4. С целью установления гистогенеза опухолей определить наиболее информативные дифференциальные макро и микроскопические признаки.

5. Разработать диагностический алгоритм (протокол) низкодифференцированных серозных, муцинозных и эндометриоидных карцином яичников.

Научная новизна

Проведена комплексная клинико-морфологическая оценка низкодифференцированных серозных, муцинозных и эндометриоидных карцином яичников. Макроскопические критерии не являются критериями для определения гистотипа опухоли.

Выполнен комплексный макроскопический анализ, что позволило уточнить стадию заболевания с учетом распространения опухоли по лимфатической системе и по протяженности.

Разработан диагностический алгоритм (протокол) исследования злокачественных опухолей яичников на основании комплексной макро- и микроскопической оценки низкодифференцированных серозных, муцинозных и эндометриоидных карцином яичников.

Доказано, что морфологическое исследование надо проводить с учетом алгоритма (протокола), учитывающего характерные признаки низкодифференцированных серозных, муцинозных и эндометриоидных карцином яичников.

Проведен сравнительный анализ, где показано, что размеры первичного опухолевого узла не определяют клиническую стадию распространения опухоли.

Выявлено, что минимальные размеры опухолевых узлов, отсутствие в них цистаденом и начальные клинические стадии распространения опухолевого процесса могут свидетельствовать о низкой степени дифференцировки карцином яичников с момента возникновения.

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведенный комплексный клинико-морфологический анализ низкодифференцированных серозных, муцинозных и эндометриоидных карцином яичников показал, что осмотр яичников и брюшной полости позволяет оценить степень распространения опухолевого процесса.

Исследование позволило установить, что морфологические критерии дифференциальной диагностики низкодифференцированных серозных, муцинозных и эндометриоидных карцином яичников с учетом микроскопического анализа изрезанного материала, исследованного в соответствии с разработанным алгоритмом (протоколом) дает возможность выделить наиболее информативные доминирующие морфологические признаки для определения гистотипа опухоли.

При иммуногистохимическом исследовании рецепторов стероидных гормонов были обнаружено преобладание рецепторов к прогестерону в эндометриоидных карциномах, что позволяет предположить целесообразность проведения гормонального лечения наравне с химиотерапией при опухолях этого гистотипа.

Исследование показало, что малые размеры опухоли могут сопровождаться обширным метастазированием и наоборот, при большой величине

новообразования установлены начальные стадии. Низкодифференцированные серозные карциномы небольших размеров без остатков предшествовавших цистаденом, без обширного метастазирования, позволяющее утверждать, что многие опухоли могли существовать с момента возникновения (*de novo*).

Методология и методы исследования

Проведено исследование со сравнительным ретроспективным анализом морфологических критериев дифференциальной диагностики низкодифференцированных серозных, муцинозных и эндометриоидных карцином яичников. Диссертационное исследование построено на научных и традиционных методах исследования. Отсутствие четких рекомендаций в отечественной и зарубежной литературе для составления плана лечения в зависимости от гистотипа опухоли яичника, послужило основанием для поиска доминирующих различий в указанных новообразованиях. С этой целью проведены макро- и микроскопические исследования с привлечением некоторых иммуногистохимических реакций (определение рецепторов к стероидным гормонам, скорость пролиферации). Диссертация построена на использовании спектра традиционных и современных патологоанатомических методов исследований (макроскопический, микроскопический, иммуногистохимический). Полученные данные обрабатывались с применением статистического анализа.

Исследование одобрено независимым этическим комитетом СЗГМУ им. И.И. Мечникова протокол № 9 от 02.10.2019 г.

Внедрение результатов исследования

Основные результаты исследования внедрены в практику Городского клинического онкологического диспансера Санкт-Петербурга, используются в учебном процессе кафедры патологической анатомии Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова.

На защиту выносятся следующие основные положения:

1. Важную роль в дифференциальной диагностике низкодифференцированных карцином яичников играет макроскопическая оценка с учетом поражения одного или двух яичников, размера опухолевого узла, наличия прорастания капсулы узла, наличия кист с разрастаниями папиллярных и солидных структур, их величина и количество на внутренней поверхности, характер и цвет жидкого содержимого кистозных полостей, наличие кровоизлияний и некрозов и уточнении клинических стадий распространения.

2. Микроскопический анализ включает: выявление папиллярных образований, особенностей их архитектоники, их протяженность, наличие ответвлений, состояние стромы стержня, стратификации (количество слоёв клеток) пластов опухолевых клеток: форма и величина клеток, степень их полиморфизма, наличие или отсутствие секреции, особенности ядер и ядрышек доказывают специфичность и возможность дифференциальной диагностики низкодифференцированных серозных, муцинозных и эндометриоидных карцином яичников.

3. Для выбора адекватного послеоперационного плана лечения необходимо определение пролиферативной активности опухоли с помощью иммуногистохимического исследования Ki-67, наличие и выраженность экспрессии RE, RP.

Степень достоверности

Степень достоверности полученных результатов научной работы подтверждены: адекватным набором методов исследования, достаточным количеством проведенных лабораторных исследований, обработкой полученных результатов с применением современных математико-статистических методов и средств 130 наблюдений низкодифференцированных серозных, муцинозных и эндометриоидных карцином яичников.

Апробация работы

Работа доложена и обсуждена на:

1. на научно-практической конференции «Основные проблемы в современной медицине» на тему: «Иммуногистохимическое исследование низкодифференцированных и муцинозных аденокарцином яичников» (Волгоград, 2014);
2. на заседании кафедры патологической анатомии СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, 2019);
3. на проблемной комиссии «Структурно-функциональная организация, патофизиология и патоморфология человека и животных» СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, 2019);
4. на заседании общества патологоанатомов (СПб 2019).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация Мелиевой Зухры Юсуфджановны на тему «Морфологические критерии дифференциальной диагностики низкодифференцированных серозных, муцинозных и эндометриоидных цистаденокарцином яичников» соответствует паспорту научной специальности 14.03.02 – патологическая анатомия, медицинские отрасли наук п. (2, 3, 4).

Личный вклад автора

Автор провела аналитический обзор зарубежной и современной отечественной литературы, разработан алгоритм микроскопического анализа с целью установления наиболее значимых морфологических признаков для изучаемых гистотипов опухолей. Выполнен ретроспективный анализ карцином яичников, проведен анализ с помощью метода иммуногистохимических реакций с целью определения рецепторов к стероидным гормонам, а также интенсивности

пролиферативной реакции опухолевых клеток. Автором выполнены статистическая обработка полученных данных и обобщение результатов диссертационного исследования.

Публикации

По теме диссертации издано 15 печатных работ, из них 3 в рецензируемых журналах ВАК.

Объем и структура диссертации

Диссертация выполнена на 145 страницах машинописного текста А4, состоит из введения, 5 глав, выводов, практических рекомендаций, указатель литературы, приложения. Диссертация иллюстрирована 17 таблицами и 44 рисунками, в том числе 32 микрофотографиями. Библиография содержит 300 литературных источников, 151 зарубежных и 149 отечественных авторов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ ПО ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ КАРЦИНОМ ЯИЧНИКОВ

1.1. Современные представления о распространенности карцином яичников

Новообразования яичников занимают одно из первых мест в структуре онкологических заболеваний репродуктивной сферы у женщин [А.Ф. Урманчеева, С.А. Тюлядин, В.М. Моисеенко, 2008]. Большая часть новообразований яичников представлена эпителиальными опухолями. Карцинома яичников составляет 4—6% от числа всех карцином и занимает по частоте 7 место среди злокачественных опухолей у женщин [13, 17, 23, 28, 31, 48, 52, 64-69, 81-83, 87, 88, 130, 134, 136, 137, 145-147, 199, 226-229, 287]. По данным Международного агентства по изучению карцином (IARC), каждый год в мире регистрируется более 225 тыс. новых больных с карциномой яичников. Количество больных карциномами яичников примерно одинаково во всех странах мира и стандартизованные показатели заболеваемости варьируют незначительно — от 7 на 100 тыс. в странах Центральной и Южной Америки, Африки и Азии до 10 на 100 тыс. в Европе и Северной Америке (В.М. Мерабишвили и др., 2010). За 2 десятилетия заболеваемости карциномами яичников в большинстве стран остаются на одном уровне и даже незначительно снижаются [134, 136, 137, 240, 264].

В Российской Федерации в 2008 году зафиксировано 12761 новых эпизодов заболевания злокачественными новообразованиями яичников [83]. Карциномы яичников стоят на 7 месте в структуре общей онкологической заболеваемости и 3 месте среди гинекологических опухолей, после карцином тела и шейки матки [13, 21, 23, 25, 34, 81-83, 130, 134-137, 147, 179]. Стандартизованный показатель заболеваемости карциномами яичников в Российской Федерации составил 10,83‰. Следует отметить, что в России за последние 10 лет (1998—2008 гг.) заболеваемость раком яичников проявляет тенденцию к повышению и возросла на 8,5% [13, 14, 17, 21, 25, 123, 134-137].

В структуре онкологической заболеваемости и смертности по Санкт-Петербургу малигнизированные овариальные опухоли занимают существенное место [23, 81, 83, 87, 88, 91-94, 134-137]. Каждый год в Санкт-Петербурге диагностируется 500 новых больных с данными опухолями. В 2008 году стандартизованный показатель заболеваемости составил 15,1‰, что в 1,5 раза выше аналогичного общероссийского показателя (10,83‰) [83].

Однако особую настороженность вызывают высокие показатели смертности от карцином яичников [23, 25, 82, 88, 134-137, 147, 226-229]. Установлено, что в Санкт-Петербурге причиной летальности 300 женщин ежегодно являются злокачественные новообразования яичников. В 2007 году стандартизованный показатель летальности от рака яичников по Санкт-Петербургу показал 7,9‰, что больше общероссийского [83]. Показатель высокий на протяжении многих лет и не имеет тенденции к снижению.

В Российской Федерации в 2008 году зафиксировано 7551 случай летальности от карцином яичников, а стандартизованный показатель - 5,7‰ [83]. Это обусловлено тем обстоятельством, что карциномы яичников не имеют на начальных этапах заболевания патогномичных симптомов и обычно диагностируются лишь на поздних стадиях заболевания. Почти у 70% больных с карциномой яичников к моменту установления диагноза выявляется уже III или IV стадии заболевания [25, 81-83, 87, 123, 125, 128, 134-137, 147, 164, 248, 254, 290, 291, 292]. Средний показатель смертности больных с карциномой яичников в течении года жизни после установления диагноза составляет не менее 35% [134].

По данным ряда исследователей [134], одной из причин недостаточной эффективности лечения больных злокачественными новообразованиями яичников является низкий уровень морфологических исследований без дополнительных окрасок и иммуногистохимических реакций. Только результаты микроскопического исследования определяют необходимость и выбор методов химио-и лучевого лечения таких больных [23, 26, 28, 49, 60, 61, 71, 87, 88, 91-94, 121, 123, 128, 134-137, 142, 145-147, 149, 232, 249, 250, 251, 252, 253]. Однако морфологическое исследование операционного материала до настоящего времени

в Санкт-Петербурге проводится далеко не всем больным. Из числа 2691 больных с малигнизированными опухолями яичников, зафиксированных в Популяционном раковом регистре города Санкт-Петербурга 2003-2007 гг., морфологическое подтверждение диагноза осуществили только у 74,6% пациентов. Проведенный авторами исследования [82] анализ данных историй болезни больных, проходивших лечение по поводу малигнизированных опухолей яичников, показал, что этот показатель в действительности, значительно выше. В 18,6% историй болезни гистологическое заключение было «рак яичников» без указания гистотипа и дифференцировки опухоли [82]. Таким образом, почти половина больных (25,4%, которым не произведено +18,6%, которым произведено формальное морфологическое исследование), практически, не имели морфологической верификации опухоли [87, 88, 134-137].

Результаты морфологических исследований рака яичников до настоящего времени недостаточно полно отражены в литературе. Со времени выхода в свет фундаментальной монографии [37] результаты исследования овариальной патологии были представлены лишь малочисленными журнальными публикациями [37, 55, 115]. В 1963 году решением Всемирной организации здравоохранения на базе научно-исследовательского института онкологии им. Н.Н. Петрова (Ленинград) было создано два международных центра по изучению опухолей яичников — клинический (руководитель проф. И.Д. Нечаева) и гистологический (руководитель проф. С.Ф. Серов). В результате 10-летней кропотливой работы этих центров были получены новые сведения, которые легли в основу первой международной клинико-морфологической классификации опухолей яичников. В 1977 году эта классификация была опубликована и рекомендована ВОЗ для повсеместного применения. В этой классификации были систематизированы и уточнены старые, а также впервые описаны новые нозологические единицы. В частности, были впервые описаны и предложены в качестве новых нозологических единиц эндометриоидные новообразования, а также такие клинико-морфологические формы опухолей яичников как

пограничные [8, 17, 21, 25, 29, 32, 36, 55, 61, 87, 91, 91-94, 100, 115, 132, 134-137, 143, 146, 147, 152, 218, 219, 223].

В 2013 году ВОЗ утвердила четвертое издание гистологической классификации опухолей яичников, которое было опубликовано в 2014 году [107, 296]. Поскольку настоящая диссертационная работа посвящена раковым опухолям яичников, мы представляем ту её часть, которая посвящена поверхностным эпителиальным опухолям яичников. Нередко в практической работе эту группу новообразований обозначают как эпителиальные опухоли яичников. Такое название с акцентированием эпителиального компонента широко используется потому, что эти новообразования представлены различными типами эпителиальных клеток, а строма является лишь их вторичным компонентом. Эпителиальные опухоли — наиболее распространенная группа новообразований яичников и составляет более 2/3 всех опухолей этого органа [31, 72, 87, 93, 95, 107, 110, 130, 134-137, 147, 172, 222, 226-229, 296].

Существенным достоинством гистологической классификации рака яичников 2013 года служит то обстоятельство, что в ней обсуждаются морфологические факторы прогноза [107, 246, 272, 288, 296]. К таким факторам относятся морфологические критерии, которые коррелируют с выживаемостью и используются для определения объема операции и формирования групп больных, нуждающихся в дополнительной химио- и/или лучевой терапии [133, 134, 140]. К числу наиболее важных прогностических признаков относится определение стадии опухолевого процесса [7, 23, 33, 43, 52, 57, 61, 65, 67, 72, 74, 75, 87, 110, 134-137, 140, 142, 145-147, 243, 255, 294]. Стадирование опухолевого процесса, то есть выяснение точного анатомического распространения новообразования, основывается на данных клинического осмотра (рентгенография, гинекологический осмотр, УЗИ органов малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства, осмотр во время хирургического вмешательства, определение опухоли ассоциированного антигена АС-125 и др.), [12, 22, 23, 28, 30, 41, 109, 110-112, 114, 117, 125, 126, 149, 155, 162, 169, 211, 256, 265, 278, 279, 280, 281] которые уточняются хирургическими находками при лапаротомии и ревизии

брюшной полости и дополняются результатами макро– и микроскопического исследования. При этом морфолог не только верифицирует диагноз, но и принимает активное участие в определении важнейшего прогностического фактора — стадии опухолевого процесса [12, 16, 29, 43, 57, 68, 87, 115, 127, 166, 167, 183, 184, 244]. В связи с этим, ряд исследователей (И.Н. Ожиганова, 2014) утверждают следующее принципиальное положение — необходимость обсуждения хирургом и патологоанатомом характера, особенностей роста и распространения удаленной опухоли и прогноза для больной [23, 45, 75, 87, 99, 107, 114, 145-147, 159, 212, 224].

Определение стадии карцином яичников основывается на современных требованиях об особенностях роста и распространения этих новообразований. Злокачественные эпителиальные опухоли яичников метастазируют преимущественно имплантационным путем [24, 27, 29, 73, 80, 116, 130, 215]. На первый план в клинико–морфологической картине метастазирования рака яичников выступают поражения брюшины. Чаще всего метастазы (у 70% больных) локализуются на висцеральной и париетальной брюшине, в области дугласова и пузырно–маточного пространства, а также по серозному покрову матки, широким связкам и маточным трубам. В метастатический процесс вовлекается брюшина [89, 99] не только в зоне первичной опухоли, но и в верхних отделах брюшной полости, в частности, правая половина диафрагмы и капсулы печени (у 10–15% больных). Через физиологические отверстия диафрагмы диссеминация опухолевых клеток распространяется на плевральную полость, которая поражается у 10–15% больных раком яичников. Излюбленным место имплантационного метастазирования раковых опухолей яичников является большой сальник, вовлекаемый в процесс у 65% больных [89, 144, 45-475, 212].

Лимфогенное метастазирование менее свойственно раку яичников [39, 80, 84, 202, 213, 271]. Даже при распространенной карциноме метастазы в лимфатических узлах выявляются лишь у 10–15% больных. Наиболее часто поражаются парааортальные, тазовые мезентериальные и паховые лимфатические узлы [134]. Карциномы яичников — это заболевание, диагноз которого устанавливается на основании морфологических и хирургических находок [23, 57, 101, 115, 134, 145-

147, 194]. Крайне важно для морфолога и клинициста знание и умение пользоваться классификациями стадирования [134]. Из периодического издания в настоящее время онкогинекологи и клинические патологи используют в своей работе классификации FIGO и TNM [107].

Стадирование карцином яичников, основанное на понимании особенностей их распространения и выполненное при помощи морфологических методов, является необходимым этапом диагностики, так как определяет выбор адекватного метода лечения.

Неправильное определение стадии карцином яичников может стать причиной ошибки в лечении и привести к ухудшению прогноза. После неадекватных хирургических операций, часто выполняемых с помощью хирургического доступа, 30–40% больным показана повторная операция с помощью лапаротомического доступа [23, 26, 27, 101, 103, 108, 115, 134, 145-147, 283, 284].

1.2. Карциномы яичников: эпидемиология, гистологические варианты, методы морфологической диагностики, возможности применения иммуногистохимических методов исследования в диагностике карцином яичников

Важнейшим морфологическим критерием прогноза рака яичников служит установление правильного гистогенетического варианта новообразования — гистологического типа опухоли. Решение вопроса гистогенеза карцином яичников относится к одному из наиболее сложных разделов [И.Г. Шимоткина 2004; А.Ф. Урманчеева, 2008] онкоморфологии. Одной из причин этих затруднений является, прежде всего, многообразие клинико–морфологических вариантов опухолей яичников и сложность микроскопической структуры самого яичника. По сравнению с другими органами, где речь идет о двух основных компонентах опухолей — паренхиме и строме, в яичниках можно говорить о множестве

структур, каждая из которых может стать источником происхождения новообразований. М.Ф. Глазунов, 1961 приводит в своей монографии 17 вероятных источников генеза опухолей яичников [37]. Покровный эпителий, яйцеклетки на разных этапах созревания, гранулезные клетки, межуточная ткань коркового слоя (текаткань), рудиментарные структуры, оставшиеся со времени эмбриогенеза, неспецифическая соединительная ткань — все эти и некоторые другие компоненты яичников могут быть возможными гистогенетическими источниками опухолей [54, 55, 56, 57, 115, 131, 142, 160, 181, 182, 194]. В связи с этим вопросы, касающиеся гистогенеза опухолей яичников до настоящего времени, остаются дискуссионными. В полной мере это касается эпителиальных злокачественных новообразований, обсуждением группы которых мы ограничимся.

Наиболее частыми представителями группы карцином яичников являются серозные, муцинозные и эндометриоидные карциномы [15, 17, 21, 22, 23, 27, 54-56, 61-68, 84, 143, 276]. Большинство гипотез гистогенеза этих опухолей представляет лишь исторический интерес. Наиболее изученным представляется гистогенез серозных опухолей яичников. Распространено мнение о том, что серозные карциномы развиваются из эпителия, который покрывает поверхность яичников. Покровный (поверхностный) эпителий обладает полипотентными возможностями, в связи с чем его называют зачатковым, герминогенным, зародышевым, целомическим. Он обладает способностью подвергаться различным метапластическим изменениям и дифференцироваться в направлении эпителия мюллеровского происхождения, превращаясь в эпителий трубно-маточного типа.

Морфогенез серозных раковых опухолей, по данным большинства исследователей, представляется следующим образом [180, 207, 266, 273, 275]. Поверхностный эпителий яичников может погружаться в строму и формировать железистоподобные и кистозные структуры. Предполагается, что значительная часть эпителиальных опухолей возникает не из самого покровного эпителия, а из тех его участков, которые инвагинировали и выстилают эти инклюзионные железы и кисты. В качестве доказательства этого положения приводятся факты обнаружения в инклюзионных кистах очагов атипической пролиферации

(дисплазии) и карциномах *in situ*. Другим косвенным доказательством происхождения эпителиальных опухолей яичников из инклюзионных кист служит тот факт, что подавляющее большинство таких опухолей имеет кистозное строение.

Серозный рак (серозная карцинома), по данным разных авторов, наиболее частая гистологическая форма карцином яичников и составляет более половины всех злокачественных эпителиальных опухолей яичников [7, 22, 23, 27, 41, 54-56, 58, 98, 118, 201].

Современные представления о ранних этапах морфогенеза рака яичников подтверждают новые источники. В настоящее время основным источником развития низкодифференцированных серозных карцином яичников считается эпителий маточных труб [14, 45, 46].

Согласно определению международной гистологической классификации опухолей яичников ВОЗ, 2003, серозная аденокарцинома — это злокачественное новообразование, состоящее при высокодифференцированных вариантах, преимущественно, из клеток трубно-маточного типа, а при низкодифференцированных — из клеток с выраженным ядерным и клеточным полиморфизмом [89, 90, 254].

По данным разных авторов серозные карциномы выявляются в возрасте 40–70 лет.

В 30–50% наблюдений серозная карцинома поражает оба яичника. Идет ли речь в этих случаях о первичной двусторонности или последняя возникает в результате метастазирования или имплантирования во второй яичник определить очень трудно, а зачастую невозможно.

Величина опухоли может быть различной, но, как правило, колеблется в пределах 10–20 см в диаметре. Наружная поверхность опухолевого узла может быть гладкой или покрытой на ограниченных участках крошащимися папиллярными разрастаниями серо-белого цвета. Крупные опухолевые узлы нередко вызывают выпячивание стенки и делают поверхность опухоли крупнобугристой [41, 84, 118].

Подавляющее большинство серозных карцином яичников имеет кистозное строение. В стенке кисты обнаруживается один или несколько очагов утолщения рыхлой, а иногда плотной консистенции, выступающие в просвет. Кисты могут быть разной величины, чаще имеют многокамерное строение. Полости кист часто заполнены желтоватым или зеленоватым жидким содержимым. Нередко содержимое бывает окрашено в коричневато–красный цвет. На внутренней поверхности кистозных полостей видны одиночные или множественные бородавчатые выросты, иногда плотные, нередко рыхлые, легко крошащиеся при прикосновении. Такие разрастания могут быть малочисленные, иногда они заполняют просвет не только мелких, но и крупных кист. Часто в кистозных формациях определяются массивные (солидные) опухолевые узлы, которые частично, а иногда полностью замещают просвет камер. Поверхность разреза опухолевых узлов обычно серого цвета, нередко пестрая из-за очагов некроза и кровоизлияний.

Клиническая картина серозной карциномы неспецифична. На ранних этапах заболевания опухоль протекает бессимптомно. Боли возникают при значительных размерах новообразования и при присутствии имплантационных метастазов в брюшной полости. Клиника заболевания имеет «стертый» характер, выражающийся в дискомфорте со стороны ЖКТ, увеличении живота из-за асцита. Симптоматика ошибочна, связана с патологией ЖКТ, в связи с чем, у 70% больных к моменту постановки диагноза уже имеются обширные имплантационные метастазы в брюшной полости и малом тазу и устанавливается III или IV стадии заболевания [26, 27, 42, 80, 84, 96, 99, 118, 134, 145-147, 151, 187].

Макроскопическое строение двусторонних серозных карцином яичников может быть неодинаковым: с одной стороны, они могут быть кистозного строения, с другой — солидного или солидно–кистозного.

Метастазы в большом сальнике и по брюшине при макроскопическом исследовании представлены солидными узлами разной величины или имеют вид милиарного обсеменения [89, 190, 197, 247].

Микроскопическое строение серозного рака яичников, по определению ВОЗ, характеризуется дифференцировкой опухолевых клеток в направлении эпителиальной выстилки маточной трубы [14, 54]. Однако на самом деле, по мнению большинства авторов, участки трубной дифференцировки обнаруживаются при серозных карциномах, при высокодифференцированных опухолях, на ранних стадиях развития и только в ограниченных областях [41, 54, 67, 84, 98, 102, 103, 118, 139, 157, 199, 241]. В низкодифференцированных серозных карциномах спектр микроскопических структур чрезвычайно широк и разнообразен. В низкодифференцированных серозных карциномах содержится около 14 типов клеток, включая веретенчатые, базалоидные, цилиндрические и др. С другой стороны, по мнению автора [54] маточная труба имеет очень узкий диапазон клеточных изменений при всех патологических состояниях, возникающие в ней, довольно монотонно и редко можно увидеть такой широкий разброс клеточной метаплазии.

В последнее 10 лет были собраны результаты ИГХ исследований [54, 153, 156, 158, 173, 177, 184, 194, 219, 224, 226, 227, 248, 265, 277] свидетельствующие, что клетки серозных карцином дают положительную реакцию на ряд антигенов, которые не связаны с эпителием маточных труб [54]. К числу таких антигенов относятся соматостатин и хорионический гонадотропин [41, 42, 69, 104, 109, 110, 117, 122, 125, 126, 129, 148, 150, 154-156, 163, 295]. По мнению А.И. Карселадзе, 2005 богатый морфогенетический потенциал мезотелия может объяснить появление такого разнообразия структур в серозной карциноме яичников [54, 55].

Считается доказанным, что серозные карциномы яичников возникают de novo из поверхностного эпителия или эпителиальных кист включения. [54, 243].

Другое свидетельство гистогенетической связи серозных карцином яичников с мезотелием серозной карциномой брюшины. Описаны наблюдения, где у пациентов наблюдается асцит и распространение метастазов по брюшине [54]. В материале биопсии определяется картина серозной карциномы, но признаки опухолевого роста не обнаружены в удаленных яичниках. Результаты лечения и клиническое течение опухолей полностью совпадают с характеристиками

серозных карцином яичников. По мнению ряда авторов, [54, 264], такие опухоли гистогенетически связаны с выстилкой брюшной полости, то есть с мезотелием. Авторы утверждают, что полученные данные представляют не только практический, но и теоретический интерес, поскольку они обеспечивают направление для поиска параметров, необходимых для диагностики и лечения серозных карцином яичников (маркеров, к химио – и гормонотерапии и др.) [12, 22, 28, 41, 49, 54, 69, 77, 78, 79, 84, 118, 119-122, 268].

Муцинозная карцинома, согласно определению международной гистологической классификации опухолей яичников, (ВОЗ, 2003) —является злокачественной эпителиальной опухолью [54], клетки которой подобны слизепродецирующему кишечному эпителию или клеткам цервикального канала. Другим характерным морфологическим проявлением муцинозного рака является внутриклеточное слизиобразование. Оба эти признака имеют вполне стабильный характер в высокодифференцированных муцинозных карциномах. Однако в низкодифференцированных муцинозных раках клеточные элементы опухоли в значительной степени теряют внешнее сходство с клетками цервикального канала или энтероцитами. Одновременно в низкодифференцированных муцинозных раках в значительной степени теряется способность к внутриклеточному образованию слизи, а нередко она полностью утрачивается. Это нередко вызывает трудности при микроскопической дифференциальной диагностике муцинозных карцином и других раковых опухолей яичников. В то же время определение гистологического типа опухоли имеет практическое значение, так как нередко определяет выбор дополнительного к хирургической операции метода лечения [158, 176, 221, 230, 245, 262, 263].

Ряд авторов предлагает при дифференциальной диагностике муцинозной карциномы и низкодифференцированных серозных и эндометриоидных карцином использовать комплекс дополнительных клиничко–морфологических показателей. В частности, имеются сведения, что муцинозные карциномы яичников реже, чем серозные, сопровождаются диссеминированным метастазированием по брюшине. Есть указание на то, что муцинозные раки чаще бывают односторонними и имеют

значительно больший диаметр, чем серозные карциномы. Многие авторы утверждают, что содержимое кистозных полостей муцинозных злокачественных опухолей отличается от содержимого серозных и эндометриоидных раковых опухолей и, как правило, более густое, тягучее, т.е. имеет характер слизистой жидкости [142, 177, 178, 259].

По данным ряда исследователей, в муцинозных карциномах в отличие от серозных раков часто обнаруживаются области с доброкачественным строением. По мнению данных авторов, это отражает наличие предшественников муцинозных карцином. Такое мнение основывается на частом выявлении очагов муцинозной цистаденомы, пограничной муцинозной опухоли и интраэпителиальной карциномы в муцинозных раках даже при их низкой дифференцировке.

Другим фактором, свидетельствующим о том, что муцинозные карциномы, в отличие от серозных раков яичников, происходят из доброкачественных предшественников, являются особенности их роста, развития и метастазирования. Муцинозные карциномы медленно растут из доброкачественных цистаденом, превращаясь сначала в пограничные опухоли и затем в карциномы. Поэтому муцинозный рак яичников достигает значительной величины прежде, чем стать злокачественной опухолью. В результате у больных муцинозной карциномой в тазу, как правило, определяется крупная опухоль, которая по своим размерам превышает серозный рак. В результате медленного роста и длительной последовательности превращений муцинозной цистаденомы в карциному имплантационное метастазирование наступает значительно позднее чем при серозных карциномах, которые метастазируют рано, при малых размерах первичного узла.

О последовательности развития муцинозных карцином свидетельствуют результаты молекулярно-биологических исследований, которые показали, что одни и те же мутации протоонкогена KRAS выявляются в муцинозных цистаденомах, муцинозных пограничных опухолях и муцинозных карциномах [5, 69, 116, 174, 175, 186, 191, 192, 208-210, 225, 235, 261, 282, 293]. Сведения об эндометриоидной карциноме яичников в литературе отражены недостаточно полно

[24, 62, 106]. Это понятие начало существовать лишь после создания Международного центра (ВОЗ, 1963) по гистопатологии в Ленинградском НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова (руководитель проф. С.Ф. Серов, 1964) и клиническому изучению опухолей яичников (руководитель проф. И.Д. Нечаева). Только в 1973 году эндометриоидная карцинома яичников была включена в Международную гистологическую классификацию опухолей яичников как самостоятельная нозологическая единица.

Согласно классификации (ВОЗ, 2003), эндометриоидный рак яичников представляет собой новообразования с микроскопическими признаками одной и нескольких типичных форм эндометриоидных опухолей [54].

Вопросы гисто– и морфогенеза эндометриоидных новообразований до настоящего времени не получили положительного разрешения [54, 62, 50-69, 76, 105]. Существует гипотеза, согласно которой эндометриоидные новообразования образуются из очагов овариального эндометриоза, которые являются следствием имплантации клеток эндометрия в яичник во время месячных или в момент производства аборта [40, 50, 85, 106]. Эктопированный эндометрий вначале образует небольшие узелки, которые затем превращаются в кистозные полости. По другой гипотезе, эндометриоидные новообразования развиваются не из имплантатов, а из участков полипотентного зародышевого (герминогенного) эпителия, обладающего способностью к формированию трубного, эндоцервикального и эндометриального эпителиев.

Имеются некоторые отличия в клинической картине эндометриоидных карцином яичников от серозных и муцинозных раков [26, 35, 63]. Так, у женщин с эндометриоидной карциномой кроме болей внизу живота и пояснице, обычно отмечаются жалобы на маточные кровотечения и расстройства менструального цикла [5, 26, 35, 64, 76]. Наряду с этим, для таких женщин свойственно позднее начало менструаций (с 15 лет и старше) и позднее начало половой жизни. Среди больных много незамужних и нерожавших женщин. В анамнезе характерны гинекологические заболевания, а также дисгормональные пролифераты в матке и молочных железах.

Эндометриоидные раки яичников реже метастазируют в большой сальник, чем серозные карциномы (40% против 60%, 80%). При эндометриоидных карциномах метастазы в большой сальник выявляются у пациентов старше 40 лет, а для серозных карцином влияние возраста на метастазирование не выявлено.

Имеются макроскопические черты характерные для эндометриоидных карцином [7, 105]. В пользу эндометриоидной природы новообразования говорит кровянистое содержимое кист. Если опухоль преимущественно солидная с мелкими кистами, заполненными прозрачной жидкостью, то при вскрытии таких кист обнаруживаются участки коричневатого, «ржавого» вида, в которых при микроскопическом исследовании определяются очаги эндометриоидного строения [66, 105, 173, 188, 242].

Микроскопическая особенность эндометриоидных карцином яичников заключается в том, что их эпителий похож на эпителий эндометриоидных карцином эндометрия. Такой эпителий имеет цилиндрическую или высокую кубическую форму и овальные ядра, длинник которых расположен перпендикулярно базальной мембране. По своей гистоархитектонике эндометриоидные карциномы могут иметь папиллярное, папиллярно–тубулярное, железисто–солидное и смешанное строение. В отличие от серозных карцином, клетки эндометриоидных раков не обладают выраженным полиморфизмом и не имеют ресничек. Дополнительными морфологическими критериями, свидетельствующими об эндометриоидной дифференцировке опухоли яичника, служат очаги плоскоклеточной метаплазии и остатки очагов эндометриоза или «шоколадных» кист как в пораженном опухолью, так и в интактном яичнике.

Содержимое железистых полостей и кистозных формаций эндометриоидных раков содержит скудное количество жидкости. На апикальной поверхности эпителиальных клеток обычно содержится ШИК–позитивная и гликогенсодержащая пленка. В просветах желез, как правило, содержатся свежие эритроциты, гемолизированная кровь и (или) зерна гемосидерина. Элементы крови в эндометриоидных карциномах большинством авторов рассматриваются, как способность реагировать кровоизлиянием в периоды менструальных циклов. Хотя

эта способность извращена, неполноценна и нередко асинхронна, склонность этих опухолей к кровоизлияниям постоянно отмечается большинством исследователей.

На основе гормоночувствительности эндометриоидных карцином объективно установлен диагностический тест [54], который строится на отношении опухолевых клеток к прогестинам. По мнению автора, эндометриоидным раком должна считаться та опухоль, клетки которой обладают рецепторами к стероидным гормонам как при карциномах эндометрия. Это обнаруживается накоплением внутриклеточной слизи, усилением процесса ороговеания в очагах плоскоклеточной метаплазии и др. [54]. Реализация такого диагностического алгоритма требует своего рода функциональной пробы. После изучения биопсии, выполненной при лапароскопии, у патологоанатома возникает гипотеза об эндометриоидном раке, пациенту следует дать прогестины в тестовой дозе и в материале, удаленном во время последующей операции, поискать признаки чувствительности к этим гормонам [54, 257, 290].

Строма эндометриоидных карцином может быть богата мелкими веретенообразными клетками, цитогенная или, чаще, грубая фиброзная гиалинизированная. Элементы крови и зерна гемосидерина относятся к постоянным инградиентам стромы эндометриоидного рака яичников.

Исследователи знают, что из всей группы карцином яичников меньше изучены эндометриоидные раки. Они представляют научно–практическую проблему не только для патологоанатомов, но и для клиницистов. Дальнейшее накопление фактического материала будет способствовать расширению диагностических возможностей распознавания этих опухолей и их адекватному лечению.

К числу клинико–морфологических показателей, влияющих на прогноз раковых опухолей и, в частности, рака яичников относится микроскопическая степень злокачественности опухоли, которая, по мнению большинства исследователей, коррелирует с показателями выживаемости больных [8, 13, 50, 70, 73, 84, 96, 97, 166, 238]. В связи с этим, распознавание только гистологической формы опухоли яичников в настоящее время недопустимо и по протоколам

лечения следует определять морфологическую степень злокачественности рака яичников.

Впервые изучение степени гистологической злокачественности было предпринято в 1925 году R. Greenough в США. На основании оценки ряда морфологических критериев (формирование железистых структур, секреторная активность опухолевых клеток, увеличение размеров клеточных ядер и ядрышек, гиперхромия ядер, количество фигур митозов) автор выделил три степени микроскопической злокачественности опухоли и показал её корреляцию с прогнозом. Однако предлагаемая R. Greenough методика оценки морфологических изменений была в значительной степени субъективна, сложна и не получила широкого распространения [161, 198, 216].

Дальнейшая разработка метода принадлежит английским патологам E. Patey и R. Scarff, которые вновь изучали метод R. Greenough и сделали вывод, что для практического применения достаточно оценки лишь трех микроскопических признаков строения опухоли — формирование железистых трубочек, клеточный полиморфизм и гиперхромия ядер. Было предложено три степени злокачественности и показано, что они коррелируют с показателями выживаемости.

Позднее эти утверждения были пересмотрены и модифицированы ранее предложенные критерии (H. Bloom и W. Richardson, 1957). Дополнительно было предложено оценивать количество фигур митозов и число патологических, суммировать баллы по наличию ранее упомянутых признаков. Авторы проанализировали течение злокачественных опухолей у 1409 больных за период с 1935 по 1949 г. и выявили корреляцию между степенью морфологической злокачественности опухолей и выживаемостью. В 50-е годы прошлого века была разработана балльная система оценки степени злокачественности раковой опухоли (схема Scarf–Bloom–Richardson — SBR), которая стала использоваться патологами во всех странах, а затем она была адаптирована и рекомендована ВОЗ. Критерии, предлагаемые этими авторами, достаточно детализированы, объективны и используются большинством патологоанатомов. Эта система классификации по

степени злокачественности основана на соотношении тубулярных и солидных структур, степени структурной и клеточной атипии, выраженности пролиферативных процессов, которые определяются числом фигур митоза в 10 полях зрения с увеличением $\times 40$. Выделено три степени злокачественности раковой опухоли:

1 степень злокачественности - высокодифференцированный рак, от 5 до 10-летняя выживаемость составляет (75% и 45% соответственно):

2 степень злокачественности - умеренно дифференцированный рак. Для неё характерны 53% и 27% 5 и 10-летней выживаемости:

3 степень злокачественности - низкодифференцированный рак с выживаемостью в 31% и 18% соответственно.

Таким образом, по мнению большинства исследователей, степень микроскопической злокачественности раковых опухолей более четко связана с прогнозом, чем гистологическая форма новообразования. Степень микроскопической злокачественности по сути дела адекватно понятию степень дифференцировки, но базируется на более объективных (количественных и пропорциональных клеточных и структурных) морфологических критериях.

Описанные методики оценки степени злокачественности опухоли широко использовались для прогноза рака молочной железы. Однако использование тех же критериев в овариальной онкоморфологии связано с большими трудностями и не всегда эффективно. Для установления степени дифференцировки опухолевых клеток нужна контрольная точка. Установить такую точку для клеток рака яичника невозможно, поскольку они не имеют хорошего аналога. В связи с этим обстоятельством, все признаки, используемые для установления степени дифференцировки серозных или муцинозных карцином, на самом деле являются формальными и не соответствуют функциональной зрелости их клеток [54, 153, 233, 234].

FIGO была предложена система определения степени злокачественности (система градации — Grade), основанная на соотношении железистых и солидных участков раковой опухоли:

Grade (G) 1 — $< 5\%$ площади опухоли приходится на солидные участки;

Grade II — на солидные участки приходится 5–50% площади опухоли;

Grade III — $> 50\%$ площади опухоли представлена солидными структурами.

В этой системе не получили отражение такие морфологические критерии степени злокачественности как папиллярные структуры, характерные для карцином яичников и показатели митотического режима.

Группой японских исследователей была предложена система градации опухолей яичников, в которой использовались следующие микроскопические критерии: гистологическая структура, ядерный полиморфизм и митотический режим.

1. Гистологическая структура определялась по соотношению участков железистого, папиллярного и солидного строения. Преобладающей структуре присваивался соответствующий балл — 1, 2 или 3 соответственно.

2. Ядерный полиморфизм оценивался по изменениям размеров и формы ядер, структуры хроматина, ядерно-цитоплазматическому отношению и наличию ядрышек. 1 балл присваивался если клеточные ядра опухолевых клеток были относительно одинаковых размеров (вариации диаметров не превышали 2 : 1), ядерно-цитоплазматическое отношение было низким, конденсация хроматина и ядрышки, практически, не определялись; 2 балла присваивалось в случаях, когда ядра опухолевых клеток имели промежуточные размеры (колебания диаметров от 2 : 1 до 4 : 1), определялась умеренная конденсация хроматина и немногочисленные умеренно выраженные ядрышки; 3 балла присваивалось опухолям с выраженным ядерным полиморфизмом (параметры диаметров $> 4 : 1$), высоким ядерно-цитоплазматическим отношением, выраженной конденсацией хроматина, многочисленными крупными эозинофильными ядрышками.

3. Митотический режим оценивался в 10 полях зрения при «большом увеличении» (объектив x40, окуляр x10). 1 балл — до 9 митозов; 2 балла — 10–24 митозов; 3 балла — 25 и более фигур митозов.

Для определения степени злокачественности (Grade, G) производился суммарный подсчет баллов по всем микроскопическим показателям:

G1 – 3—5 баллов (высокодифференцированная карцинома);

G2 – 6—7 баллов (умеренно дифференцированная карцинома);

G3 – 8—9 баллов (низкодифференцированная карцинома).

По данным авторов этой системы градации опухолей яичников, она достаточно проста для использования в практической работе и достоверно коррелирует с показателями выживаемости больных серозным, муцинозным и эндометриодным раком [10, 11, 205, 285].

Однако, по мнению ряда авторов, эта система определения степени злокачественности опухолей яичников, несмотря на её достоинства, нуждается в совершенствовании [1, 2, 3, 4, 84, 204, 269, 286].

За последние годы работа онкоморфолога стала традиционным методом иммуногистохимического (ИГХ) исследования. Разработанные в последние 15 лет ИГХ методы для определения рецепторов эстрогена и прогестерона стали обязательными в практике онкоморфолога [79]. Определение данных рецепторов является полуколичественным, тем не менее, прогностическая ценность ИГХ очень высока. Определение маркеров пролиферации, отражающих пролиферативную активность, как фактора злокачественной трансформации клетки, так и в последующем проведении уже развившейся опухоли имеет большое значение для онкоморфологической диагностики. На первое место ставится антиген Ki-67, который выявляет митотическую активность и определяет количество митозов на всех фазах митотического цикла [79].

Использование ИГХ метода обязательно для более объективной оценки материала в практике онкоморфологов, так как на качество морфологической диагностики влияет множество параметров, в том числе уровень профессиональной подготовки специалистов [49, 79].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика материала

Для данного исследования материалом послужили опухоли яичников с гистотипом, установленным при морфологическом исследовании операционного материала в патологоанатомическом отделении Городского клинического онкологического диспансера за период 2000-2011 год. Из 130 наблюдений карцином яичника 118 являлись архивным материалом и были исследованы ретроспективно, 12 были текущим материалом за период 2009 по 2011 год включительно. Морфологические типы рака яичника устанавливались согласно гистологической классификации опухолей яичника и брюшины Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) 2013 года (Lyon, 2014).

Клинико-морфологический анализ, включающий характеристику возрастного состава пациенток и распределение их по стадиям заболевания на время первичного хирургического лечения, был выполнен у 130 пациенток с карциномами яичника. Стадия заболевания была установлена в соответствии классификации карцином, принятой Гинекологическим онкологическим комитетом Международной Федерации гинекологов и акушеров (FIGO и TNM). Эта классификация предусматривает проведение патоморфологического стадирования, т.е. определения стадии заболевания только после визуальной оценки распространения опухоли и проведения морфологического исследования операционного материала.

Всем 130 пациенткам были произведены радикальные хирургические операции – экстирпация или надвлагалищная ампутация матки с придатками и оментэктомия. Подавляющему большинству из изученной группы больных была выполнена подвздошная лимфаденэктомия. Предоперационная химиотерапия исследованным нами больным не проводилась.

Согласно классификации ВОЗ (2013) [107, 296], в нашем материале 130 первичных карцином яичников были подразделены три группы – серозные (50 наблюдений), эндометриоидные (50 наблюдений) и муцинозные (30 наблюдений) карциномы.

2.2. Методы исследования

Для изучения дифференциально-диагностических морфологических различий между низкодифференцированными серозными, эндометриоидными и муцинозными карциномами яичников было проведено комплексное сравнительное морфологическое исследование.

Макроскопическое исследование. Морфологический анализ, включающий макро- и микроскопическую характеристику, был проведен в 130 наблюдений карцином яичников. Для выявления дифференциально-диагностических признаков был разработан алгоритм исследования макро- и микроскопических признаков (Приложение А, Б).

При макроскопическом изучении оценивался наиболее достоверный прогностический признак, лежащий в основе определения стадии карциномы по системам TNM и FIGO - величина опухолевого узла. Опухоли округлой формы оценивались по величине диаметра в сантиметрах. Опухолевые узлы неправильной формы измерялись в сантиметрах по трем направлениям – длина, ширина, высота. В этих случаях наибольший показатель измерения оценивался как величина опухолевого узла. Отдельно отмечалась двусторонность поражения. Для анализа макроскопических показателей учитывался вид наружной поверхности карциномы (ровная, бугристая, гладкая, с плотными или крошащимися кровоточащими папиллярными разрастаниями). Оценивалось состояние капсулы новообразования (гладкая блестящая, тусклая с фибринозными или другими наложениями, целостность сохранена или пророщена опухолью). Определялась консистенция

опухолевого узла (равномерной умеренной плотности, деревянистая, мягкая, флуктуирующая).

При сравнительном анализе макроскопической структуры поверхностных эпителиально-стромальных серозных, эндометриоидных и муцинозных карцином яичников был изучен их вид и строение на разрезе. Округлый опухолевый узел разрезался по центральной части. Карциномы неправильной формы рассекались вдоль наибольшей величины. Разрез производился не до конца, оставляя узкую полоску ткани. Затем делали серию аналогичных разрезов параллельных по отношению к центральному разрезу (в виде книжки). Отмечались такие особенности как цвет, общий вид (равномерное солидное строение, преимущественно кистозное или кистозно-солидное). При наличии кист учитывалось их количество (опухоль однокамерная или многокамерная) и величина. Отмечались особенности содержимого кист (серозная, геморрагическая, муцинозная или прозрачная бесцветная жидкость). Описывались особенности внутренней поверхности кистозных формаций (гладкая, частично или полностью с папиллярными или узловыми солидными разрастаниями). Отмечалось наличие или отсутствие очагов некроза и кровоизлияний, а также их величина и распространенность. Все обнаруженные макроскопические характеристики вносились в разработанную нами карту «Алгоритм исследования макроскопических признаков карцином яичников» (Приложение А).

Подробно описаны матка с шейкой и фаллопиевы трубы, подвздошная клетчатка с лимфатическими узлами и большой сальник, с целью выявления наличие или отсутствие макроскопических признаков метастатического опухолевого поражения в изучаемых органах.

Микроскопическое исследование. Материал фиксировался в 10% растворе нейтрального формалина. Толщина гистологических срезов 5-7 мкм, окрашенных гематоксилином и эозином и для выявления внутриклеточного и внеклеточного муцина – муцикармином и/или альциановым синим.

Распределение карцином яичников по гистологической структуре производилось на основании цитологических и архитектурных особенностей опухолей.

Согласно классификации опухолей яичников ВОЗ (2013) к группе карцином серозного типа были отнесены новообразования яичников, состоящие преимущественно из железистых, железисто-папиллярных и солидных структур, сформированных из эпителиальных опухолевых клеток трубно-маточного типа. Из этой группы опухолей в нашей работе изучены низкодифференцированные варианты, состоящие преимущественно из солидных полей опухолевых клеток с выраженным клеточным и ядерным полиморфизмом и атипизмом.

Группу муцинозных карцином яичников составили раковые опухоли, в которых в том или ином количестве были обнаружены клеточные элементы цервикального или кишечного типа, а также муцин, содержащийся внутриклеточно или внеклеточно. Опухоли яичников квалифицировались как муцинозные карциномы только в тех случаях, если они обладали деструктивным инвазивным ростом и состояли из железистых и железисто-папиллярных структур, образованных преимущественно атипическим многорядным (> 3 рядов) эпителием эндоцервикального и/или кишечного типов. Муцинозная карцинома расценивалась как низкодифференцированная, в тех случаях, когда её железистые и железисто-папиллярные структуры были сформированы преимущественно полиморфным эпителием с выраженным клеточным и ядерным атипизмом.

К группе карцином яичников эндометриоидного типа были отнесены опухоли, в которых были выявлены морфологические клеточные и структуральные признаки, подобные вариантам эндометриоидной карциномы эндометрия. Такие карциномы состояли из железистых, железисто-папиллярных и солидных структур, образованных преимущественно опухолевыми клетками с овальными удлинёнными ядрами, длинный размер которых был ориентирован перпендикулярно базальной мембране. К числу эндометриоидных карцином отнесены опухоли преимущественно солидного строения с выраженным клеточным и ядерным полиморфизмом и атипизмом.

Степень дифференцировки (градация, grade) поверхностных эпителиально-стромальных опухолей яичников определялась при помощи универсальной классификационной системы, созданной на базе Ноттингемской классификации, впервые использованной при раке молочной железы. Эта система основывается на количественном учете трех независимых прогностических показателей – архитектонике опухоли, степени атипизма клеток и клеточных ядер, и митотической активности. Оценка производится в баллах от 1 до 3 баллов таблица 1.

Таблица 1 - Универсальная система градации для опухолей яичников

Grade в баллах	Преимущественное гистологическое строение опухоли	Клеточная и ядерная атипия	Митотическая активность
G1	Железистое	Легкая	0-9
G2	Железисто-папиллярное	Умеренная	10-24
G3	Солидное	Выраженная	>25

Согласно рекомендациям ВОЗ, для анализа клеточной и ядерной атипии выбирались участки опухоли с наиболее выраженным полиморфизмом. Такие поля зрения определялись под малым увеличением микроскопа (объектив x4, окуляр x10). Оценка степени атипии производилась в баллах.

1 балл – ядра эпителиальных опухолевых клеток со слабо выраженным полиморфизмом, их минимальный и максимальный диаметр отличались не более, чем в два раза. Распределение хроматина в ядрах опухолевых клеток равномерное, ядрышки не определяются или они единичные слабо очерченные.

2 балла – вариация величины клеток и клеточных ядер более выражена. Минимальный и максимальный диаметр отличаются в 2-4 раза. Распределение хроматина неравномерное, глыбчатое. Определяются четко очерченные мелкие ядрышки.

3 балла – резко выраженный клеточный и ядерный полиморфизм. Опухолевые клетки имеют разнообразную форму – округлую, неправильную,

полигональную, веретенообразную. Ядра клеток также часто имеют неправильную конфигурацию. Минимальный и максимальный размер клеточных ядер отличается более, чем в четыре раза. Неравномерное глыбчатое распределение хроматина. Ядрышки крупные, четко очерченные, некоторые ядра содержат несколько ядрышек.

Митотический режим в эпителиальных клетках 130 низкодифференцированных серозных, эндометриоидных и муцинозных карцином яичников изучался в гистологических парафиновых срезах толщиной 5-7 мкм, окрашенных гематоксилином и эозином. Фигуры митозов подсчитывались в наиболее активно делящихся зонах. Анализировалось не менее 30 полей зрения (объектив x4, окуляр x10). В сомнительных случаях структура митоза уточнялась при помощи иммерсионного объектива x60,0.

Общая оценка дифференцировки (grade) карциномы осуществлялась следующим методом: 3-5 баллов = grade 1, 6-7 баллов = grade 2 и 8-9 баллов = grade 3.

При микроскопическом исследовании опухоли определялись: эпителиальная выстилка, наличие островков из плоскоклеточного эпителия, пролиферация эпителия сосочковых структур и в стенке кисты, форма и величина клеток, степень полиморфизма, наличие или отсутствие секреции, опухолевые структуры, дистрофические признаки в строме, характер и степень выраженности дистрофических изменений и другие. Все обнаруженные микроскопические характеристики вносились в разработанную нами карту «Алгоритм исследования микроскопических признаков карцином яичников» (Приложение Б).

Иммуногистохимическое определение рецепторов эстрогенов, прогестерона и антигена Ki-67. Для проведения ИГХ реакции необходимо приготовить тонкие срезы из парафиновых блоков. Для лучшей адгезии готовые срезы помещали на тонкое стекло, покрытое полилизинном (Histo-BOND, фирмы «Германия») [Н.В. Аникеева, 2006]. Иммуногистохимическое исследование содержания рецепторов эстрогенов, прогестеронов и антигена Ki-67 в 30 наблюдениях рака яичника было выполнено в лаборатории морфологических исследований отделения клеточной

патологии ФГУЗ ВЦЭ и РМ МЧС России, где ставились реакции с моноклональными антителами для фенотипирования серозной, муцинозной и эндометриоидных карцином яичников с целью оценки пролиферативной активности, апоптоза и рецепторов половых гормонов (С.В. Петров, Н.Т. Райхлин, 2004).

Для выявления рецепторов и оценки пролиферативной активности Ki-67 были отобраны 30 парафиновых блоков (серозных карцином яичников -10, муцинозных карцином яичников -10 и эндометриоидных карцином яичников -10).

В нашем исследовании использовался EnVision полимерный метод, в котором полимер конъюгирован с вторичными антителами и ферментом.

При подготовке срезов для иммуногистохимических исследований был выполнен ряд требований, которые были необходимы для успешной реакции. [Н.В. Аникеева, 2006]: толщина не превышала 5 мкм, срезы были ровные, тонкие, расправлялись в теплой дистиллированной воде (+25°C) или над спиртовкой, но не подвергались воздействию температуры выше +56°C, высокая температура может разрушить антиген и привести к ложному результату реакции. Изготовленные парафиновые срезы сушили в термостате при $t + 37^{\circ}\text{C}$ в течение от 8 часов до суток.

Методика ИГХ окрашивания проводилась согласно практическим рекомендациям «Практическая иммуногистоцитохимия» [В.Н. Эллиниди, Н.В. Аникеева, Н.А., Максимова, 2002].

Оценка экспрессии рецепторов прогестерона, эстрогенов проводилась по системе Histochemical score. Иммуногистохимическое окрашивания оценивалось по способу HScore [McClelland R.A. et al., 1991] путем подсчета число ядер с разной интенсивностью окраски на 100 опухолевых клеток в 3-х полях зрения и окончательные результаты рассчитывали по формуле:

$$\text{Hscore} = \% \text{ неокрашенных клеток} + \text{один балл} \times \% \text{ слабо окрашенных клеток} + \text{два балла} \times \% \text{ умеренно окрашенных клеток} + \text{три балла} \times \% \text{ сильно окрашенных клеток}$$
 [А.Х. Сабиров, 2010].

Результат гистологического счета (максимальный) (Hscore) = 300 (100% клеток x 3 балла). Оценку степени экспрессии рецепторов (ER, PR) проводят по

сумме набранных иммуногистохимических баллов (0-50) отрицательная, (51-100) низкая, (101-200) умеренная, (201-300) высокая экспрессия.

Сравнительная характеристика пролиферативной активности у 10 низкодифференцированных серозных карцином яичников, 10 эндометриоидных и 10 муцинозных карцином яичников была проведена с оценкой иммуногистохимического исследования экспрессия антигена Ki-67. Оценка подсчета величины экспрессии Ki-67 производилась в процентах (%) положительно окрашенных ядер опухолевых клеток, несмотря на интенсивность их окрашивания [Н.В. Аникеева, 2006].

2.3. Статистические методы исследования

Полученные в процессе исследования клинико-морфологические данные обрабатывались с использованием системы STATISTICA for Windows [Н.М. Хмельницкая, З.Ю. Мелиева, В.А. Липова, Ф.Ю. Мелиева, 2017] (версия 5.5 Лиц. №AXXR402C29502 3FA).

Массив сравнивали, по имеющимся сведениям, в анализируемых подгруппах и группах разного уровня и сопряжения.

Сравнение количественных параметров (данные ИГХ), в исследуемых группах осуществлялось с использованием критериев Краскеля-Уоллиса, Манна-Уитни.

Для сравнения частотных характеристик качественных показателей проводился корреляционный анализ по Спирмену.

Критерий статистической достоверности полученных результатов оценивался общепринятым в медицине значением величины $p < 0,05$. В то же время, вывод о наличии или отсутствии значительных изменений делается тогда, когда у нас были практически одинаковые результаты по всему набору применяемых критериев [М.Н. Простомолотов, 2017].

Проведенные методы исследования перечислены в таблице 2.

Таблица 2 – Количественная характеристика исследуемого материала

Методы исследования	Количество исследований
Макроскопическое и микроскопическое исследование	130
- серозные низкодифференцированные карциномы	50
- муцинозные карциномы	30
- эндометриоидные карциномы	50
Стадирование заболевания карцином яичников (FIGO и TNM)	130
Иммуногистохимическое исследование	30
Статистическое исследование	130
Оценивали края резекции и определяли полную или неполную циторедукцию опухоли	130

Таким образом, в таблице 2 количественный анализ показал достаточность объёма представленного материала репрезентативности и адекватности использование методов исследования.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ МАКРОСКОПИЧЕСКОГО И МИКРОСКОПИЧЕСКОГО АНАЛИЗА КАРЦИНОМ ЯИЧНИКОВ

3.1 Дифференциальная диагностика низкодифференцированных серозных, эндометриоидных и муцинозных карцином яичников

Нами были изучены материалы историй болезни, а также макро- и микроскопические особенности строения 130 низкодифференцированных серозных, эндометриоидных и муцинозных карцином яичников.

Значения этих показателей представляются актуальными, поскольку возраст онкологических больных, по мнению всех исследователей, является независимым прогностическим фактором. Распределение больных по возрасту представлено в таблице 3.

Таблица 3 - Возраст больных низкодифференцированными серозными, эндометриоидными и муцинозными карциномами яичников

Возрастная структура	Карциномы						Итого:	
	Серозные (I гр.)		Эндометриоидные (II гр.)		Муцинозные (III гр.)			
	Абс .	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс .	%
15-24	-	-	-	-	-	-	-	-
25-34	1	2%	-	-	-	-	1	0,77%
35-44	3	6%	5	10%	4	13,33%	12	9,2%
45-54	16	32%	9	18%	9	30%	34	26,1%
55-64	15	30%	24	48%	8	26,67%	47	36,1%

Продолжение таблицы 3								
65-74	13	26%	9	18%	8	26,67%	30	23,0%
75 и стар.	2	4%	3	6%	1	3,33%	6	4,6%
Всего:	50	100%	50	100%	30	100%	130	100%

Сравнительный анализ возрастного состава пациенток с этими заболеваниями во время первичной диагностики представлен на рисунке 1.

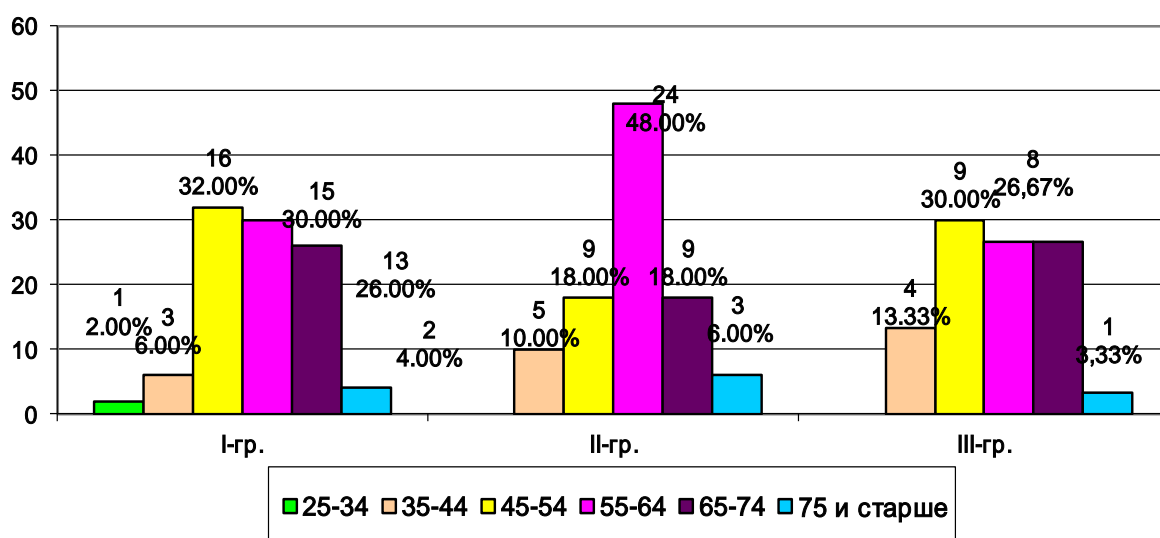


Рисунок 1 - Распределение карцином по возрасту разного гистотипа
I гр. – НСКЯ II гр. - ЭКЯ III гр. – МКЯ

Как следует из представленного рисунка 1, не определяется существенных различий в возрастных показателях при первичном выявлении карцином яичников различных гистологических подтипов. Серозные карциномы обнаружены в 2%, в возрасте от 25 до 34 лет, эндометриоидных и муцинозных не выявлено вовсе. В самой старшей возрастной группе (от 70 и более лет) серозные, эндометриоидные и муцинозные карциномы определялись одинаково редко – в 4% и 6%, 1% соответственно.

Наиболее часто низкодифференцированная серозная, эндометриоидная и муцинозная карциномы в нашем материале были выявлены в возрастном интервале

от 45-54 лет, от 55-64 лет и от 65-74 лет. Однако были выявлены некоторые различия. Так, серозные карциномы с одинаковой максимальной частотой (32%, 30%) обнаруживались у женщин в возрасте 45-54 и 55-64 лет. Максимальная частота эндометриоидных крацином (48%) была выявлена в возрастном интервале 55-64 лет, а муцинозных карцином с одинаковой частотой (30%, 26,67%, 6,27% соответственно). Средний возраст женщин больных низкодифференцированными гистологическими вариантами карцином яичников составлял при серозном, эндометриоидном и муцинозном новообразованиях ($57,94 \pm 1,36$; $58,72 \pm 1,37$; $57,33 \pm 1,96$ лет соответственно).

Стадия карцином яичников по системам TNM/FIGO является важнейшим предиктивным и прогностическим фактором, так как позволяет определить выбор оптимального метода лечения и прогноз. В связи с этим нами было изучено распределение стадий карцином в зависимости от гистологического типа опухоли. Результаты исследования представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Гистологический тип карцином яичников и стадии опухоли

Гистологический тип опухоли	Стадия I	Стадия II	Стадия III	Стадия IV	Всего
Серозная карцинома (I гр.)	21 (42%)	1 (2%)	23 (46%)	5 (10%)	50 (100%)
Эндометриоидная карцинома (II гр.)	20 (40%)	2 (4%)	25 (50%)	3 (6%)	50 (100%)
Муцинозная карцинома (III гр.)	22 (73,3%)	1 (3,33%)	6 (20%)	1 (3,33%)	30 (100%)

Анализ таблицы 4 показывает, что у больных карциномами яичников разного гистологического типа выявляются разные стадии патологического процесса. У больных низкодифференцированной серозной и эндометриоидной карциномой наблюдалась I и II стадии опухолевого роста в 44% случаев (по 22 из 50 наблюдений). В 56% случаев (28 женщин) выявлена III-IV стадия с

распространением опухоли за пределы малого таза, поражением регионарных лимфатических узлов, а иногда внутренних органов.

При муцинозной карциноме наблюдалась обратная картина. Больше исследованные нами пациентки находились в I и II стадиях патологического процесса - 23 наблюдения (76,66%), а больных III-IV стадией выявлено 7 наблюдений (23,33%). При этом у подавляющего большинства женщин (у 22 из 30) карцинома была локализована в яичнике и (I стадия) лишь у 1 из 30 прорастала за его пределы (II стадия) ($p < 0,05$).

К числу общепризнанных факторов, влияющих на выбор метода лечения и прогноз больных раком яичников, относится величина опухолевого узла. В нашем материале сравнительные данные о величине первичного узла опухоли при серозной, эндометриоидной и муцинозной карциномах представлены в таблице 5.

Таблица 5 - Величина опухоли при разных гистологических типах

Величина опухоли (см)	Серозная карцинома (I гр.)	Эндометриоидная карцинома (II гр.)	Муцинозная карцинома (III гр.)
2-5	10 (20%)	8 (16%)	3 (10%)
6-10	23 (46%)	24 (48%)	6 (20%)
11-20	14 (28%)	16 (32%)	9 (30%)
21-30	3 (6%)	1 (2%)	8 (26,7%)
31-40	-	1 (2%)	1 (3,3%)
41-50	-	-	1 (3,3%)
51-60	-	-	2 (6,7%)
Всего	50 (100%)	50 (100%)	30 (100%)

Величина раковых опухолей яичников при всех исследованных гистологических типах колеблется в очень широких пределах – от 2 см до 60 см в диаметре. Однако при анализе данных таблицы 5 определяется корреляция между этим показателем и гистологическим типом карциномы. Так, при серозной карциноме наибольшее количество раковых опухолей (74% от числа всех новообразований этого гистологического типа) характеризовалось величиной от 6

до 20 см в диаметре. Опухолевые узлы меньшей величины (2-5 см) выявлялись значительно реже, и их количество составляло 20%, т.е. было в 2 раза меньше. Более крупные опухолевые узлы (21-30 см) в нашем материале были обнаружены еще реже, и их количество не превышало 6%. Крупных опухолевых узлов величиной свыше 30 см в группе низкодифференцированных серозных карцином яичников не было выявлено. Средняя величина опухолевых узлов низкодифференцированных серозных карцином яичников составляла 13 см.

В группе муцинозных карцином яичников выявлены другие показатели величины опухолевых узлов. В этой группе количественно преобладали крупные опухолевые узлы. Количество опухолей диаметром 2-5 см и 6-10 см было в два раза меньше, чем среди серозных карцином и составляло всего 10% и 20% соответственно. 70% раковых опухолей яичников характеризовались крупной величиной и достигали 60 см в диаметре или наибольшем измерении. Средняя величина муцинозных карцином яичников в нашем материале составляла 20 см в диаметре, т. е. почти в два раза выше, чем аналогичный показатель при серозном раке яичников ($p < 0,01$).

Как следует из данных таблицы 5, показатели, характеризующие величину опухолевых узлов у больных с эндометриоидной карциномой яичников, существенно не отличались от аналогичных показателей при серозном раке этого органа. Средняя величина опухолевых узлов эндометриоидного рака яичников составляла 13 см в диаметре.

Важное прогностическое и предиктивное значение при карциномах яичников имеет степень распространения опухоли за пределы органа. Одним из морфологических факторов, свидетельствующих о высоком риске распространения опухолевого процесса, является наличие прорастания карциномой капсулы опухоли. Прорастание капсулы проявлялось наличием на поверхности опухолевого узла мелких папиллярных или бляшковидных разрастаний мягкой консистенции, нередко крошащихся при прикосновении. Всего в исследованном нами материале у больных с разными гистологическими типами низкодифференцированного рака яичников прорастание капсулы было

обнаружено у 28 из 130 (21,5%) больных. Частота прорастания капсулы у пациенток с карциномами разного гистологического типа было неодинаковым. При низкодифференцированной серозной и эндометриоидных карциномах прорастание капсулы было выявлено в 13 из 50 (22,3%) и 13 из 50 (22,3%) наблюдений, в то время как при муцинозной карциноме – у 2 из 30 (6,6%) больных, т.е. в два раза реже.

Поскольку яичник является парным органом, односторонность или двусторонность поражения опухолью служит важным критерием прогноза и выбора адекватного метода лечения. В нашем материале при низкодифференцированных серозных и эндометриоидных карциномах двустороннее поражение было выявлено чаще, чем одностороннее. Эти показатели при серозном и при эндометриоидном раке составили 66% и 60% соответственно ($p < 0,01$).

При муцинозных карциномах выявлено другое соотношение двустороннего и одностороннего поражения яичников. При этом гистологическом типе рака яичников одностороннее поражение яичника было обнаружено значительно чаще, чем двустороннее. Одностороннее поражение было выявлено у 22 из 30 больных (73,33%), в то время как двустороннее наблюдалось только у 8 пациенток (26,67%).

Макроскопическая картина поверхности разреза карцином яичников представлена на таблице 6.

Таблица 6 - Макроскопические особенности поверхности разреза низкодифференцированных серозных, эндометриоидных и муцинозных карцином яичников

Макроскопическое строение на разрезе	Серозная карцинома (I гр.)	Эндометриоидная карцинома (II гр.)	Муцинозная карцинома (III гр.)
Однокамерная киста	2 (4%)	1 (2%)	-
Многокамерная киста	8 (16%)	9 (18%)	14 (46,6%)

Продолжение таблицы 6			
Солидно-кистозная опухоль	25 (50%)	24 (48%)	16 (53,4%)
Солидная опухоль	15 (30%)	16 (32%)	-
Всего	50 (100%)	50 (100%)	30 (100%)

Из данных таблицы 6 следует, что макроскопические характеристики низкодифференцированных карцином яичников разных гистологических типов имеют особенности ($p < 0,01$). Так, однокамерные кистозные карциномы среди низкодифференцированных карцином выявлены редко. В группе серозных и эндометриоидных карцином они обнаружены в 4% и 2% наблюдений соответственно, а среди исследованных нами муцинозных раков однокамерные кистозные опухоли не выявлены вовсе. Аналогичное соотношение было обнаружено среди низкодифференцированных карцином яичников солидного строения на разрезе. В группах серозных и эндометриоидных раков опухоли солидного строения на разрезе были выявлены с одинаковой частотой – в 30% и 32% соответственно, а среди муцинозных карцином подобные по строению опухоли не были обнаружены. Среди карцином яичников муцинозного гистологического типа наиболее часто (в 46,6% наблюдений) была выявлена раковая опухоль на разрезе, имеющая вид многокамерной кисты на разрезе. Опухоли подобного макроскопического строения на разрезе в группах серозных и эндометриоидных карцином обнаружены в 16% и 18% соответственно, т. е. в 2,5 раза реже. Наиболее часто среди низкодифференцированных карцином яичников определялись солидно-кистозные макроскопические варианты опухолей. Солидно-кистозные варианты строения в низкодифференцированных серозных, эндометриоидных и муцинозных раковых опухолях были обнаружены с одинаковой частотой - в 50%, 48% и 53,4% наблюдений соответственно. Содержимое кистозных формаций в серозных низкодифференцированных карциномах яичников было преимущественно жидким прозрачным желтоватого или желтовато-зеленоватого цвета. В отдельных кистах жидкое содержимое было окрашено кровью.

Содержимое подавляющего большинства кист эндометриоидных карцином практически не отличалось, и также было жидким прозрачным желтоватым, иногда с зеленоватым оттенком. Лишь в четырех наблюдениях эндометриоидной однокамерной карциномы было обнаружено геморрагическое содержимое. Существует мнение, что такие однокамерные эндометриоидные карциномы с кровянистым содержимым происходят в результате опухолевой трансформации эндометриоидных кист яичников.

В кистах муцинозных раковых опухолей яичников содержимое отличалось и имело другой характер. Большинство кист было заполнено густой тягучей бесцветной слизеподобной жидкостью. Такая слизеподобная жидкость содержалась преимущественно в кистах небольшой величины. В крупных кистах обычно выявлялась прозрачная бесцветная желтоватая или окрашенная кровью жидкость.

На внутренней поверхности кистозных формаций серозных низкодифференцированных карцином яичников во всех 50 исследованных нами наблюдениях были обнаружены множественные опухолевые разрастания преимущественно папиллярного, реже бородавчатого вида и, как правило, сочетались друг с другом. Внутрикистозные разрастания были распределены диффузно. Некоторые внутрикистозные разрастания занимали значительную часть её полости (84,38%), другие выполняли весь просвет не только мелких, но крупных кистозных формаций. Консистенция папиллярных и бородавчатых внутрикистозных разрастаний была разная – некоторые были плотные, другие мягкие, легко крошащиеся при прикосновении.

Внутренняя поверхность кистозных полостей 50 исследованных эндометриоидных раковых опухолей яичников отличалась от таковой при серозных карциномах. Она была преимущественно ровная, бархатистая, серого цвета. В некоторых кистах определялись небольшие полиповидные выросты с такой же ровной, бархатистого вида серой поверхностью. В 27 из 50 (73%) исследованных эндометриоидных карцином были выявлены папиллярные разрастания, частично заполняющие полость кист, часть которых

характеризовалась плотной консистенцией. Папиллярные разрастания в эндометриоидных карциномах имели очаговый характер.

Поверхность слизистой оболочки муцинозных карцином была гладкой во всех 30 исследованных нами наблюдениях. После удаления жидкого содержимого во всех опухлях в части кист определялись выступающие из стенки или межкистозной перегородки опухолевые узлы, покрытые гладкой слизистой оболочкой. На внутренней поверхности обнаруживались разрастания опухолевого эпителия бородавчатого типа, частично заполняющие просвет кист, 92% наблюдений ($p < 0,05$).

Как следует из изложенного выше, макроскопическое исследование может способствовать диагностике низкодифференцированных раковых опухолей яичников, но оно имеет дополнительное, вспомогательное значение. Наиболее важное диагностическое значение имеют результаты микроскопического исследования, к числу которых, прежде всего, относится определение гистологического типа опухоли. Именно с обозначения гистологического типа всегда начинается формулировка окончательного диагноза карциномы яичников. Гистологический тип карциномы яичников определяется преобладающим в ней типом опухолевых клеток.

По данным ряда исследователей, гистологический тип раковых опухолей яичников является независимым прогностическим и предиктивным фактором. Однако если в высоко- и умеренно дифференцированных карциномах яичников определить принадлежность опухолевых клеток к тому или иному гистологическому типу обычно не представляет трудностей, при низкодифференцированных опухлях патолог нередко испытывает затруднения. Эти затруднения обусловлены тем, что в низкодифференцированных карциномах подавляющее большинство опухолевых клеток не только утрачивает присущие им специфические признаки, но и значительно теряют способность формировать собственные им структуры.

Нами были изучены микроскопические препараты 130 раковых опухолей яичников, из которых 50 карцином были серозного, 50 эндометриоидного и 30 муцинозного клеточного типа.

Низкодифференцированные серозные карциномы яичников состояли из разнообразных опухолевых клеток, которые располагались обширными полями или разной величины солидными очагами, разделенными прослойками волокнистой соединительной ткани - рисунок 2.

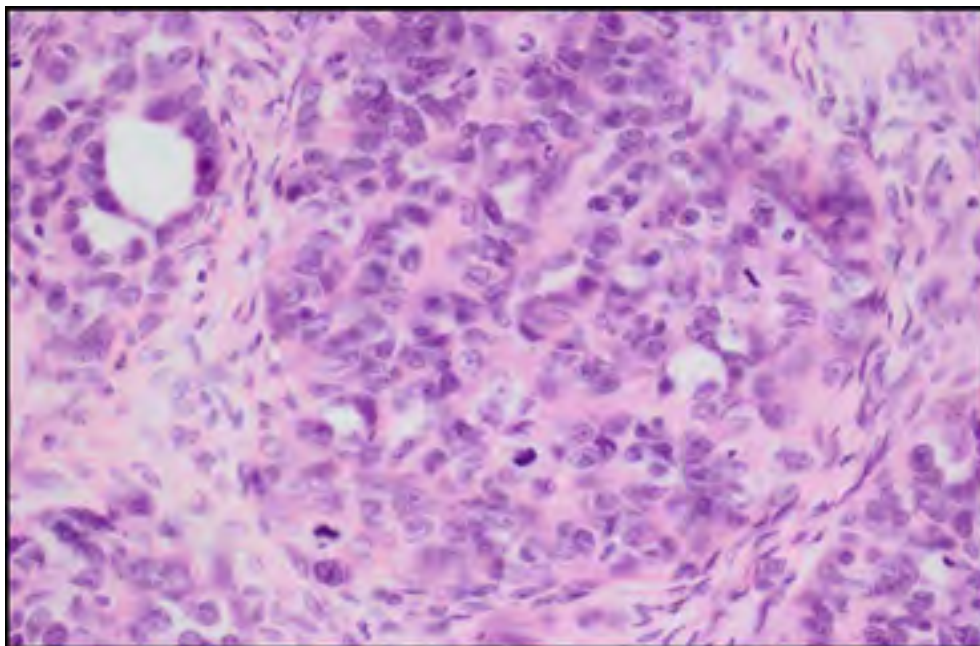


Рисунок 2 - Кистозно-многокамерная опухоль. Сольный участок с кривозными структурами, клеточным и ядерным полиморфизмом клеток. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х 400. Больная М., 70 лет, односторонняя серозная карцинома яичника

Железистые, кривозные и папиллярные структуры, характерные для высоко- и умеренно дифференцированных серозных раковых опухолей, выявлялись в минимальных количествах. В 35 из 50 исследованных нами наблюдениях (70%) карциномы при первичном просмотре микроскопических препаратов были представлены исключительно обширными полями, солидными структурами или тяжами опухолевых клеток среди фиброзной ткани. Однако при исследовании дополнительных микроскопических срезов у них были обнаружены дифференцированные структуры – железистые, кривозные, как показано на рисунке 3.

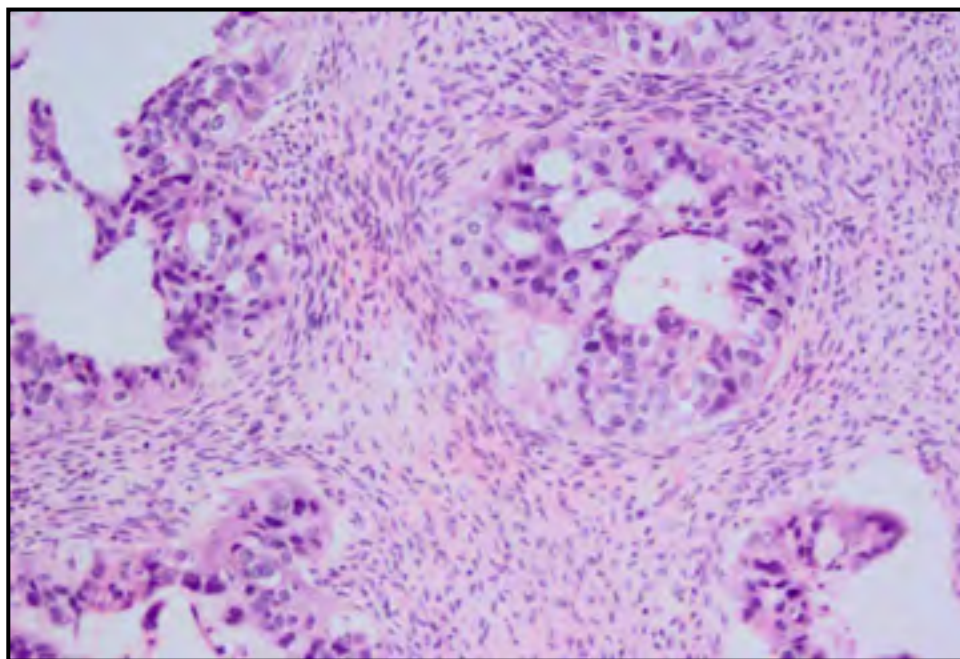


Рисунок 3 - Многокамерная опухоль. Железистые, криброзные структуры. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х 400. Больная М., 70 лет, односторонняя серозная карцинома яичника

Папиллярные структуры 30%, что подтверждает их серозное происхождение и отличает от недифференцированных карцином - рисунок 4.

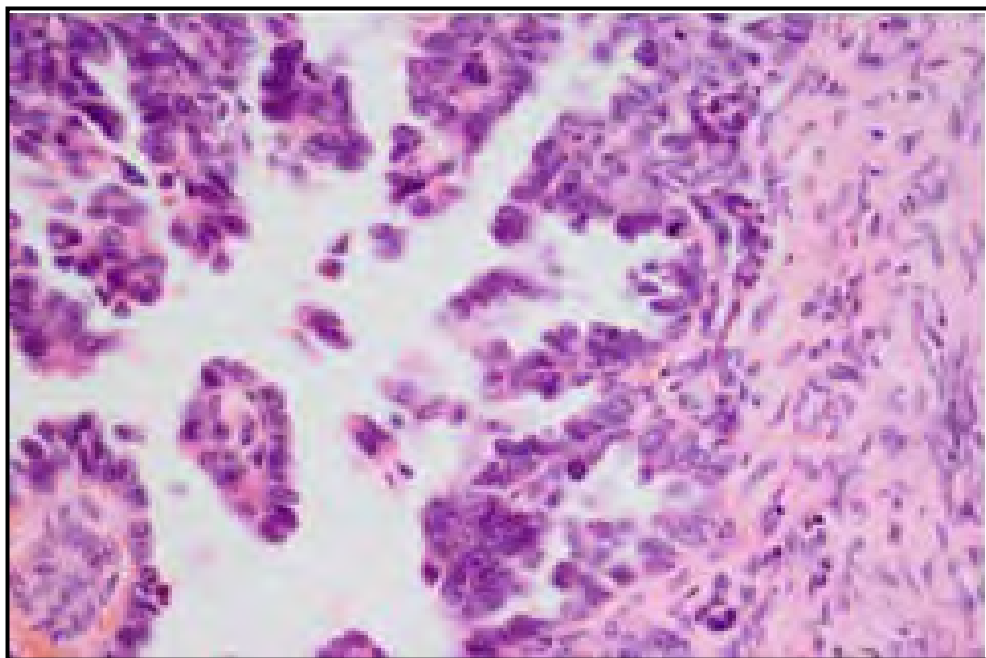


Рисунок 4 - Кистозно-многокамерная опухоль. Выраженная пролиферация с образованием папиллярных структур. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х 200. Больная Х., 66 лет, односторонняя серозная карцинома яичника

Клеточный состав низкодифференцированных серозных карцином яичников характеризовался выраженным клеточным плеоморфизмом и полиморфизмом. Под термином плеоморфизм М.Ф. Глазунов понимал разнообразие типов опухолевых клеток, формирующих новообразование. В нашем материале в низкодифференцированных серозных карциномах яичников в разных участках одной и той же опухоли обнаруживались разные клеточные элементы, относящиеся к неодинаковым типам клеток. Находятся кубические клетки с гиперхромными или светлыми ядрами, цилиндрические и круглые с овальными или округлыми ядрами и клетки с ярко выраженной эозинофильной, базофильной или оптически пустой цитоплазмой. Выявляются так называемые выскальзывающие клетки. Это колбовидные клетки, узкая часть которых расположена в толще эпителиального слоя, а широкая выступает в просвет кисты. Эти клетки имеют цитоплазматические выросты на апикальной поверхности, обозначаемые как реснички. Встречаются вытянутые палочковидные клетки с гиперхромными ядрами и слабовыраженной цитоплазмой (палочковидные клетки) - рисунок 5.

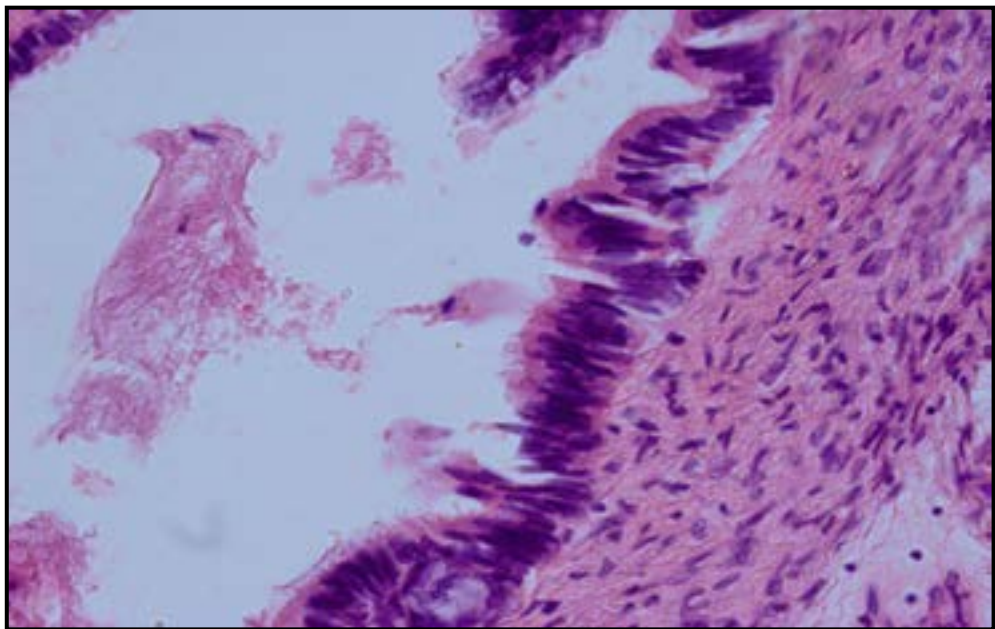


Рисунок 5 - Многокамерная опухоль. Выскальзывающие колбовидные клетки среди опухолевых выстилки, выстилающего внутреннюю поверхность полости. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х 200 Больная Ф., 63 лет, односторонняя серозная карцинома яичника

Во всех низкодифференцированных серозных карциномах определялись малочисленные или единичные гигантские многоядерные клетки синтициального типа строения, представленные на рисунке 6. Часто наблюдались клетки необычной формы (неклассифицированные, «причудливые клетки»). Клеточный плеоморфизм является одним из специфических морфологических признаков, который должен использоваться при дифференциальной диагностике низкодифференцированных серозных карцином яичников.

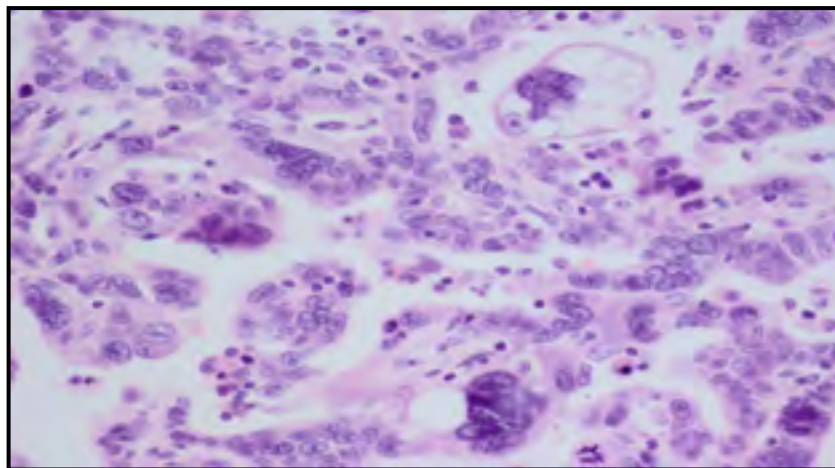


Рисунок 6 – Солидная опухоль. Многоядерные клетки «монстры». Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х 400. Больная И., 55 лет, двусторонняя серозная карцинома яичников

Клеточный и ядерный полиморфизм во всех 50 исследованных нами низкодифференцированных серозных карцином выражен в значительной степени - рисунок 7.

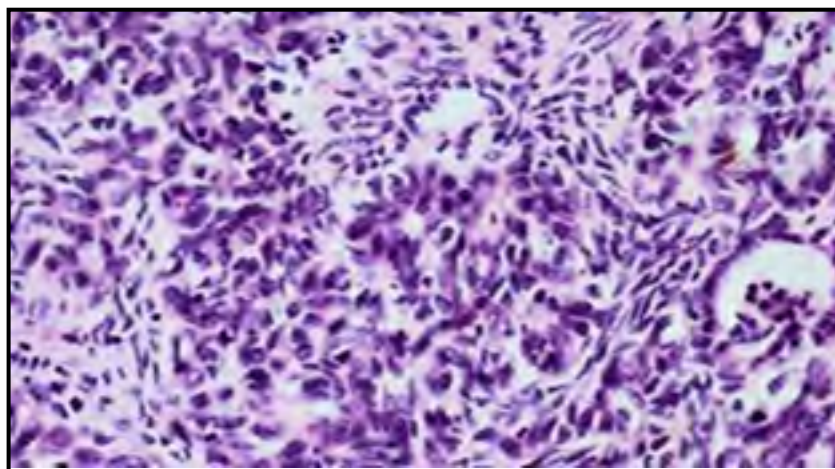


Рисунок 7 - Кистозно-многокамерная опухоль. Выраженный клеточный и ядерный полиморфизм, солидный участок. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х 400. Больная Т., 62 лет, двусторонняя серозная карцинома яичников

Клеточные элементы независимо от типа опухолевых клеток характеризовались разной величиной. Ядра опухолевых клеток отличались разной величиной и неравномерным распределением хроматина. Ядрышки в большинстве опухолевых клеток отчетливо выражены, крупные, в значительной части опухолевых клеток опухоли обнаруживалось несколько ядрышек. Подавляющее большинство опухолевых клеток характеризовались высоким ядерно-цитоплазматическим отношением. Фигуры митозов, среди которых количественно преобладают патологические митозы, во всех низкодифференцированных серозных карциномах яичников многочисленны. В отдельных наблюдениях число фигур митозов достигало 30-50 в 10 полях зрения при увеличении $\times 40$. При этом следует отметить, что клеточный и ядерный полиморфизм, также, как и митотическая активность обычно имеют очаговый характер.

В 30% низкодифференцированных серозных карцином яичников при окраске муцикармином и альциановым синим в цитоплазме единичных, неравномерно разбросанных опухолевых клеток определялась слизь.

В 50% низкодифференцированных серозных карцином в солидных структурах наблюдались очаги кровоизлияний и некрозов, как показано на рисунке 8 и 9.

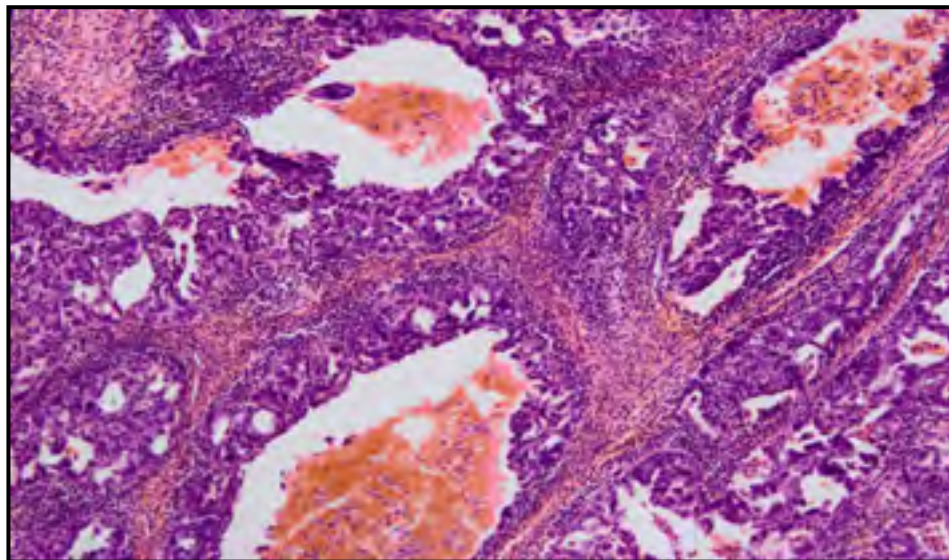


Рисунок 8 - Кистозно-многокамерная опухоль. Обширное кровоизлияние. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$. Больная С., 60 лет, односторонняя серозная карцинома яичника

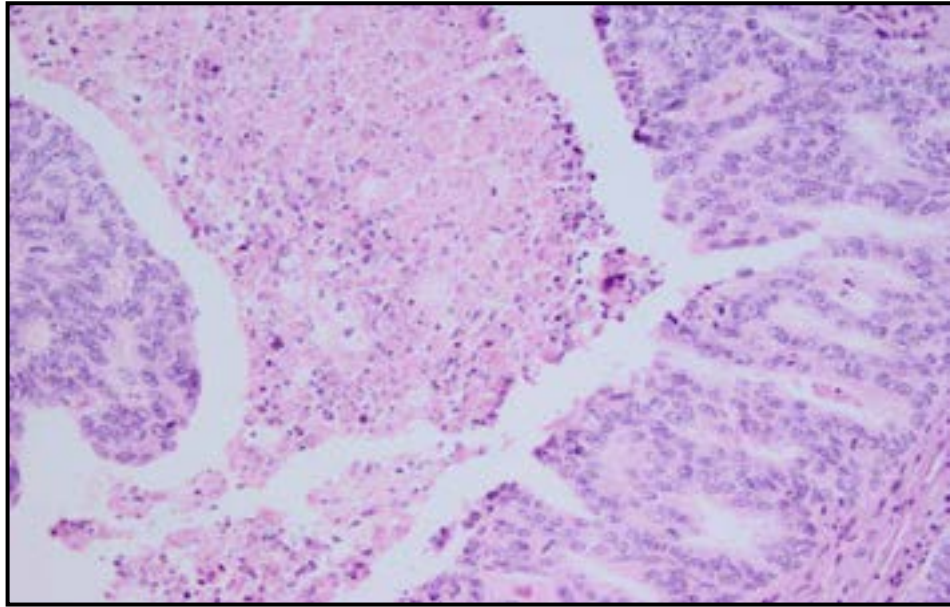


Рисунок 9 - Солидно-кистозная опухоль. Крупные очаги некроза. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х 400. Больная Р., 40 лет, двусторонняя серозная карцинома яичников

В 28% наблюдений в нашем материале преимущественно в строме определялись небольшой величины известковые конгломераты округлой формы. Часто такие конгломераты имеют характерное циркулярное слоистое строение - представлены на рисунке 10.

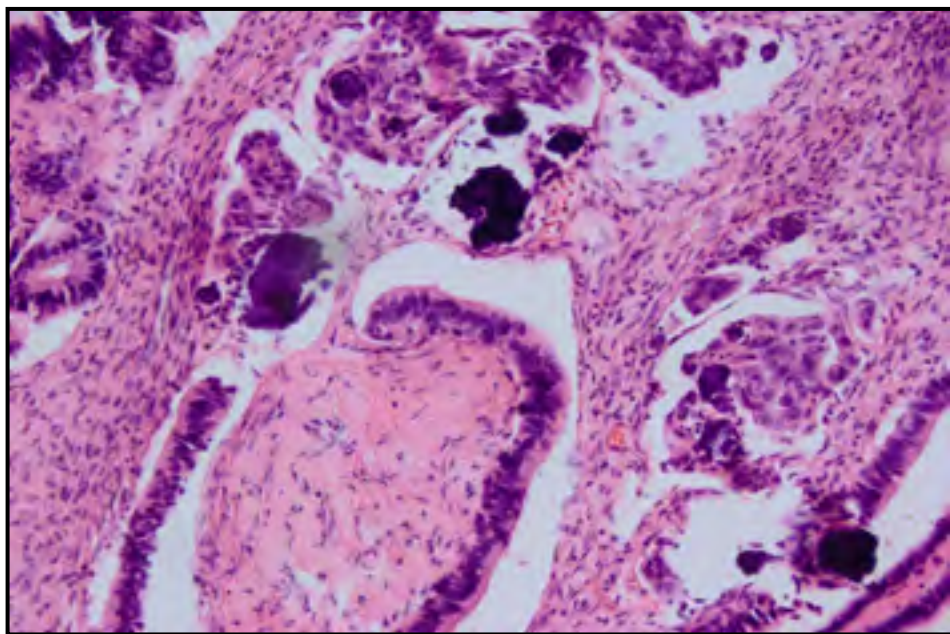


Рисунок 10 - Кистозно-многокамерная опухоль. Псаммомные тельца. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х 200. Больная Ф., 63 лет, односторонняя серозная карцинома яичника

Во всех 50 исследованных нами серозных карциномах яичников были выявлены папиллярные, железисто-папиллярные и железистые структуры. Все эти структуры принято считать одним из признаков серозной карциномы. Однако железисто-папиллярные структуры низкодифференцированных карцином яичников имеют особенности, отличающие их от других карцином этого органа, в частности от эндометриоидных. Железистые формации серозных раковых опухолей яичников часто характеризуются узкой удлиненной щелевидной формой. Папиллярные структуры этих карцином в подавляющем большинстве являются истинными сосочками и состоят из широкого прямого фиброзно-сосудистого стержня, на поверхности которого располагаются мелкие ветвящиеся папиллярные структуры, покрытые опухолевыми клетками - рисунок 11.

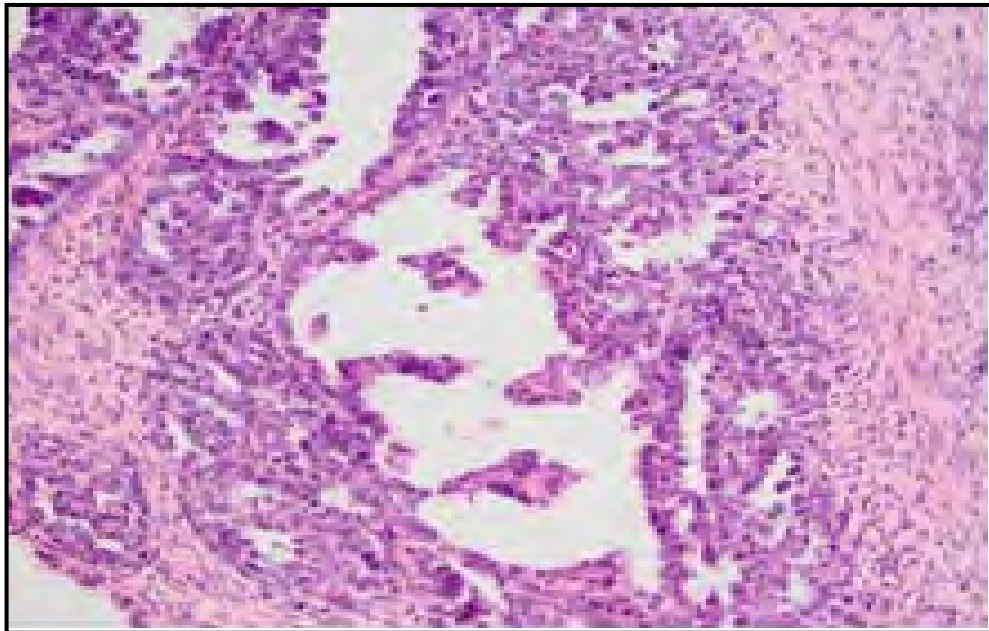


Рисунок 11 – Многокамерная опухоль. Истинные сосочки с тонкой соединительнотканной стромой. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х 200.
Больная М., 70 лет, односторонняя серозная карцинома яичника.

Опухолевые клетки, выстилающие фиброзные стержни характеризуются теми же признаками, что и клетки солидных очагов и обширных полей, преобладающих в низкодифференцированных карциномах. Другой особенностью папиллярных структур серозных карцином служит их сложное многократно ветвящееся строение. В низкодифференцированных серозных раковых опухолях сосочковые структуры часто разрастаются с такой интенсивностью, что

сближаются друг с другом, в результате чего формируются узкие, неправильной формы извитые щели - рисунок 12.

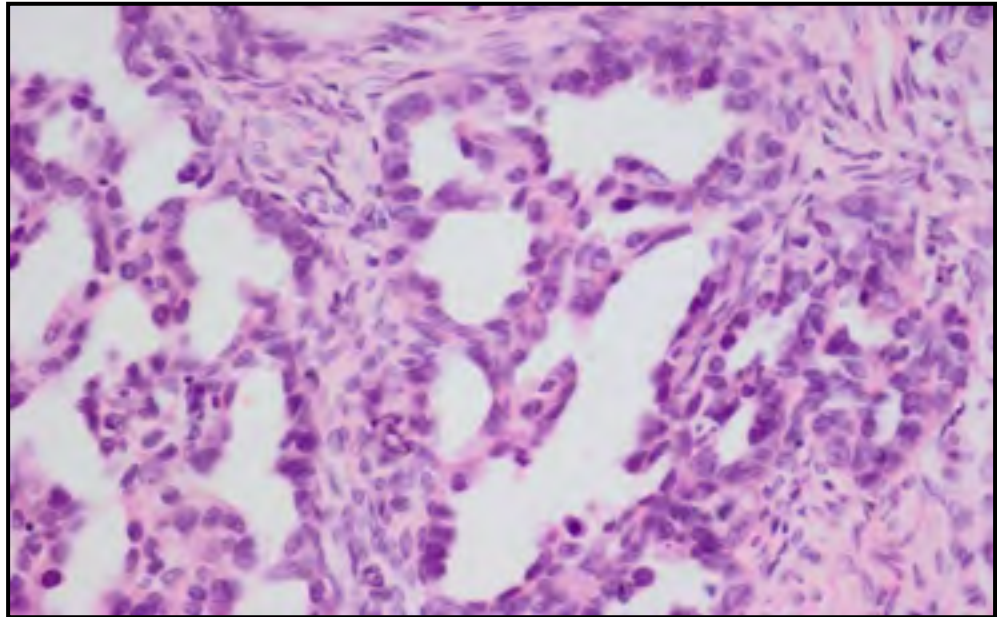


Рисунок 12 – Многокамерная опухоль. Сосочковые структуры сближаются друг с другом, образуя узкие, неправильной формы извитые щели. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х 400. Больная М., 70 лет, односторонняя серозная карцинома яичника

Строма низкодифференцированных серозных карцином яичников выражена слабо и представлена грубоволокнистой, местами гиалинизированной бедной клеточными элементами фиброзной тканью - рисунок 13

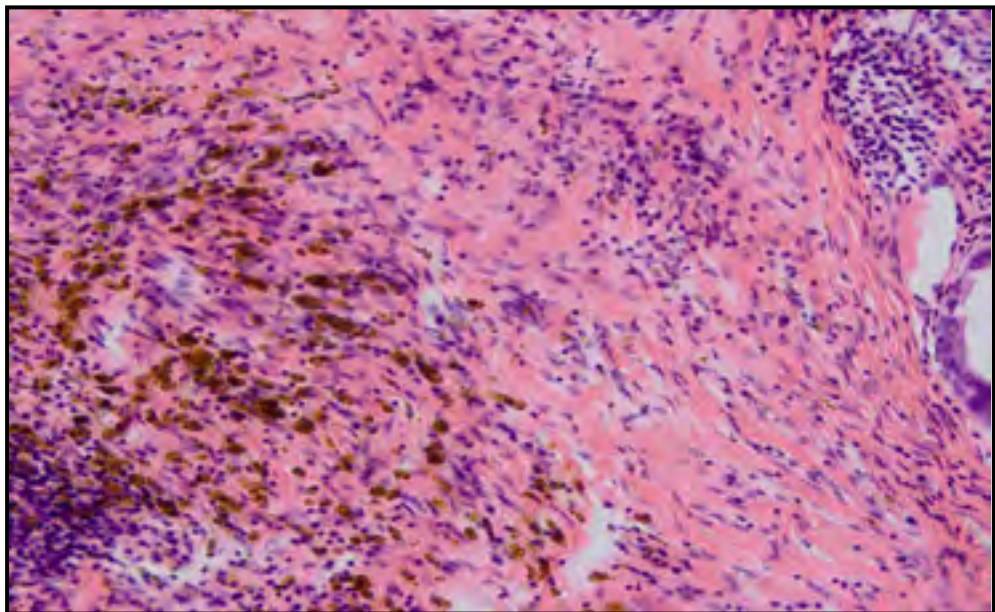


Рисунок 13 - Кистозно-многокамерная опухоль. Строма грубоволокнистая местами гиалинизированная. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х 400. Больная С., 60 лет, односторонняя серозная карцинома яичника

50 изученных нами эндометриоидных карцином яичников, также, как и серозные карциномы аналогичной дифференцировки, имеют преимущественно солидное строение 65% - рисунок 14.

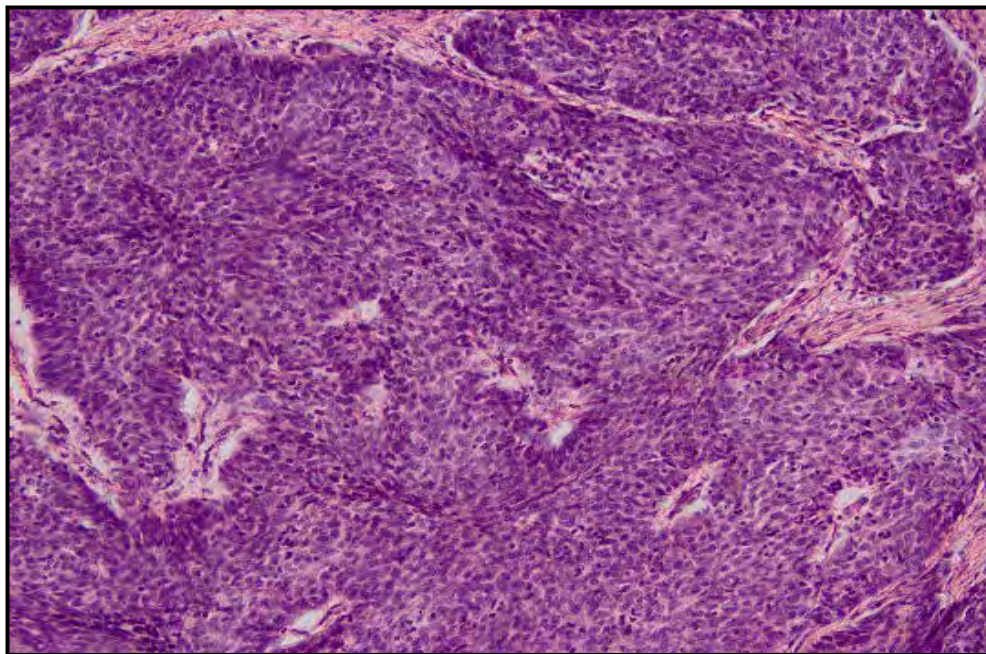


Рисунок 14 – Силидно-кисрозная опухолъ. Учаски силидного роса. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. X 200. Болъная Б., 56 лет, односторонняя эндометриоидная карцинома яичника

Одновременно в этих новообразованиях в небольшом количестве обнаруживаются железистые (25%), железисто-салидные - рисунок 15, папиллярные (10%) и железисто-папиллярные структуры. Однако, несмотря на некоторое сходство структур этих опухолей, нами выявлены различия их строения.

Обширные поля и салидные скопления опухолевых клеток эндометриоидных карцином яичников состоят из полиморфных клеточных элементов. Однако клеточный и ядерный полиморфизм в эндометриоидных раках выражен значительно меньше, чем в серозных карциномах – рисунок 16.

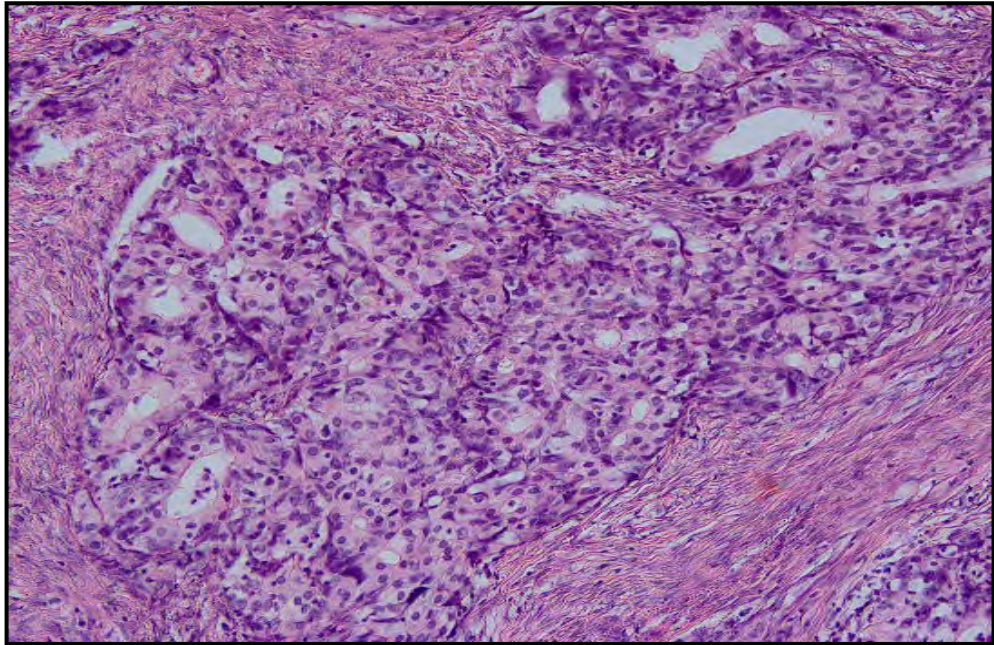


Рисунок 15 – Солидно-кистозная опухоль. Криброзные структуры и солидный рост. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. X 200 Больная Б., 56 лет, односторонняя эндометриоидная карцинома яичника

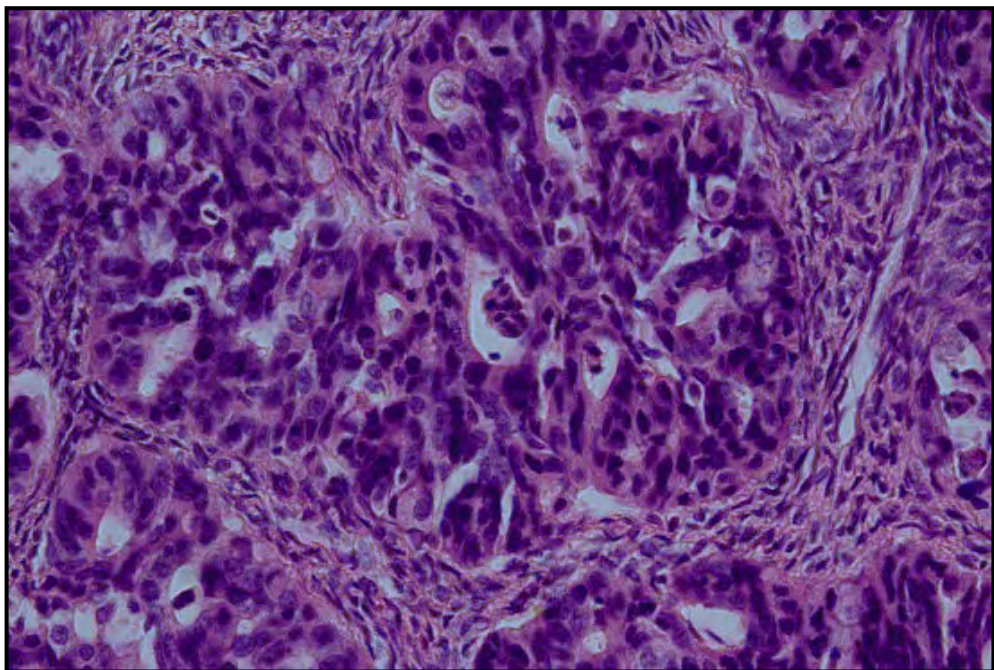


Рисунок 16 - Солидно-кистозная опухоль. Обширные поля и солидное скопление опухолевых клеток. Выраженный ядерный и клеточный полиморфизм. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x 400. Больная Б., 56 лет, односторонняя эндометриоидная карцинома яичника

В эндометриоидных карциномах в отличие от серозных карцином не определяется клеточный плеоморфизм, т. е. все клеточные элементы опухоли относятся к одному гистологическому типу. Подавляющее большинство клеток,

несмотря на разную величину, имеет преимущественно овальную форму, умеренно выраженную светлую или эозинофильную цитоплазму и овальное, слегка вытянутое гиперхромное ядро. Значительная часть опухолевых клеток и клеточных ядер может иметь удлиненную веретенообразную форму. В цитоплазме многих опухолевых клеток нередко определяются мелкие вакуоли, что возможно является проявлением тенденции к секреции.

Железистые структуры эндометриоидных карцином имеют отдаленное сходство с эндометриальными железами. Они характеризуются овальной или удлиненной формой, часто имеют зубчатые неровные края и заостренные в виде углов концы, как показано на рисунке 17.

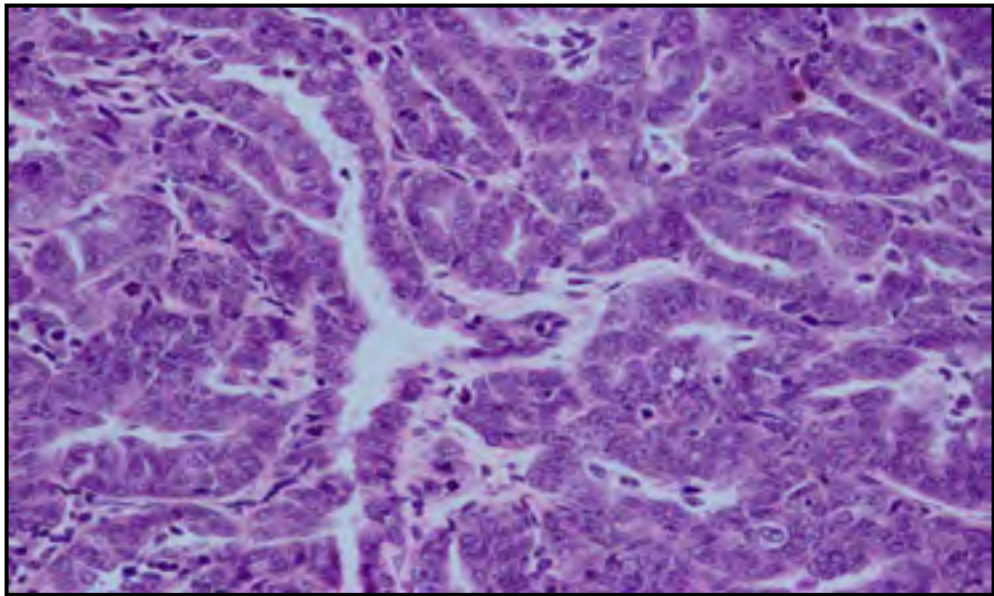


Рисунок 17 - Солидно-кистозная опухоль. Узкая щелевидная железа (трабекула) с угловатым краем. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х 400. Больная В., 58 лет, двусторонняя эндометриоидная карцинома яичников

В просветах железистых структур нередко определяется эозинофильное содержимое, окрашивающееся муцикарцином. Клетки, выстилающие внутреннюю поверхность опухолевых железистых структур, нередко располагаются в несколько рядов (3 и более), в них часто определяются псевдососочки - рисунок 18.

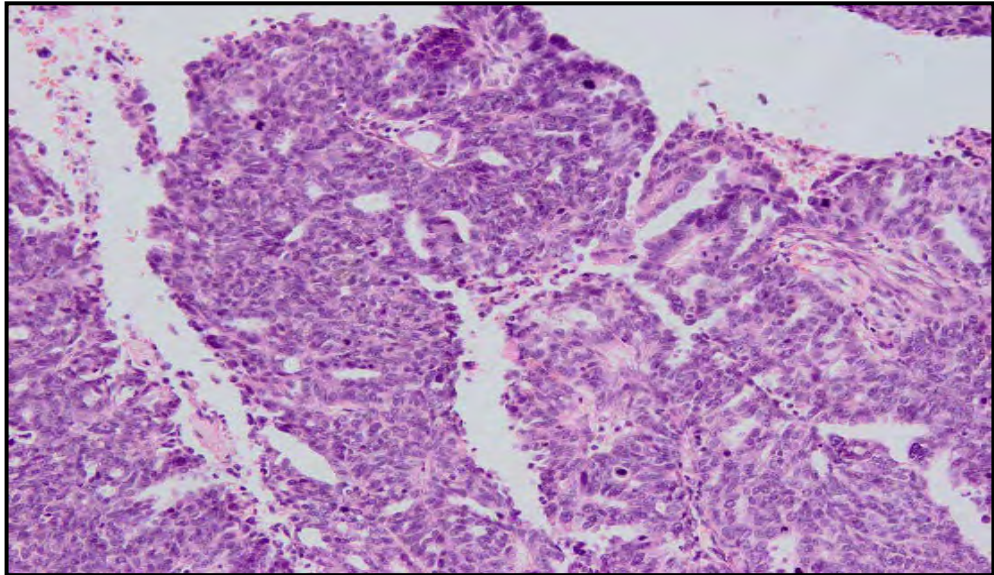


Рисунок 18 - Солидная опухоль. Псевдососочки, выстланные многорядным эпителием. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х 200. Больная X, 52 лет, двусторонняя эндометриоидная карцинома яичников.

В расширенных железах и кистозных структурах нередко формируются истинные папиллярные структуры. Сосочки в эндометриоидных карциномах характеризуются широкими фиброзно-сосудистыми стержнями и относительно прямыми и слабо ветвящимися структурами - рисунок 19. В отдельных полях зрения в эндометриоидных карциномах обнаруживаются железистые структуры без просвета.

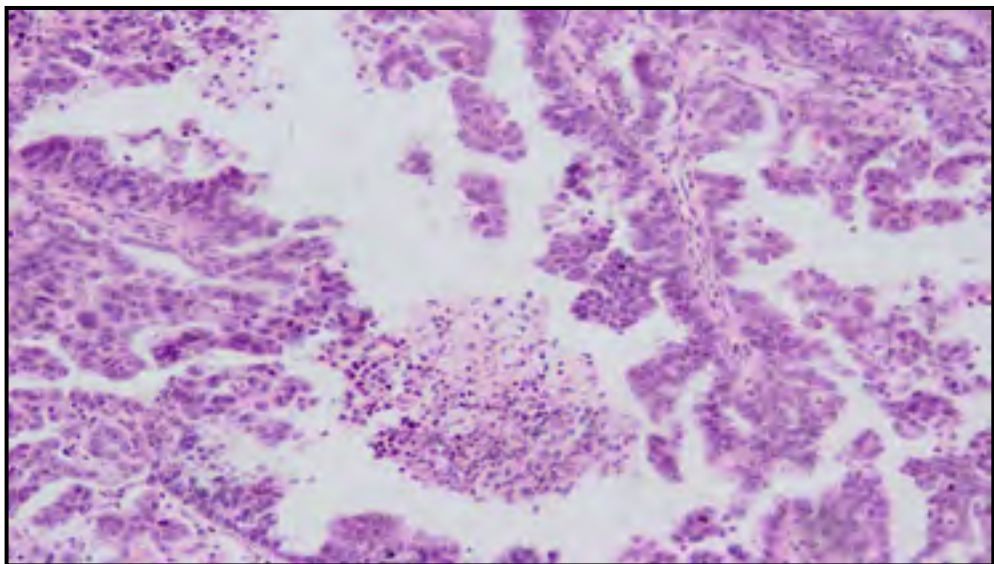


Рисунок 19 - Кистозно-многокамерная опухоль. Истинные папиллярные структуры. Сосочки в эндометриоидных карциномах характеризуются широкими фиброзно-сосудистыми стержнями и относительно прямыми и слабо ветвящимися. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х 200. Больная И., 49 лет, двусторонняя эндометриоидная карцинома яичников

В эндометриоидных карциномах яичников часто выявляются очаги внутрижелезистого расположения опухолевых клеток, что является характерным для эндометриоидных карцином эндометрия. Опухолевые клетки, обладающие удлиненной овальной или вытянутой веретенообразной формой, располагаются длинным размером перпендикулярно базальной мембране. Подобное расположение опухолевых клеток сохраняется в эндометриоидных опухолях как при однорядном, так и при многорядном расположении опухолевых клеток, (рисунок 20).

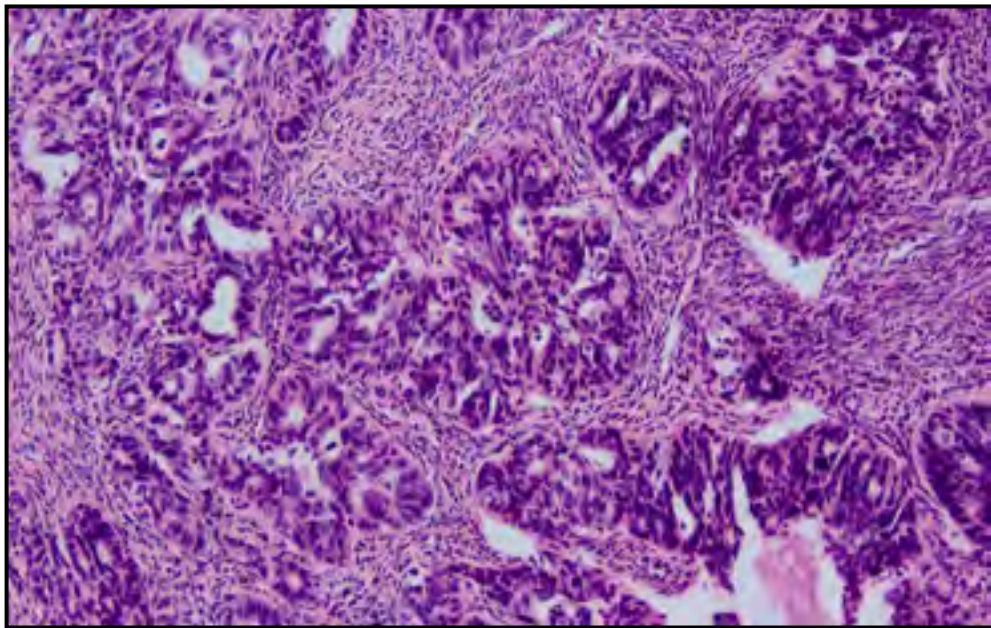


Рисунок 20 - Солидно-кистозная опухоль. Эпителиальная выстилка образована полиморфным атипичным эпителием трубноматочного типа, железистые структуры неправильных очертаний, короткий вырост с широкой стромой, опухолевые клетки, имеющие удлиненную овальную или вытянутую веретенообразную форму, располагаются длинным размером перпендикулярно базальной мембране. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х 100. Больная Б., 56 лет, односторонняя эндометриоидная карцинома яичника

В 42 из 50 (84%) эндометриоидных карцином яичников были выявлены мелкие очаги плоскоклеточной дифференцировки. Такие очаги общепризнаны патогномоничными для эндометриоидных карцином и считаются одним из важнейших дифференциально-диагностических критериев для этих опухолей. Международная классификация опухолей яичников (ВОЗ, 2013) рекомендует пользоваться для таких опухолей термином «эндометриоидная карцинома с очагами плоскоклеточной дифференцировки». Очаги плоскоклеточной

дифференцировки в эндометриоидных карциномах всегда характеризуются определенными особенностями: 1. Очаги плоскоклеточной дифференцировки всегда малочисленные и мелкие, их величина всегда меньше поля зрения микроскопа при увеличении $\times 40$; 2. Очаги плоскоклеточной дифференцировки в этих опухолях не бывают изолированными, а всегда являются частью солидной или железистой опухолевой структуры и непосредственно переходят друг в друга; 3. Клетки очагов плоскоклеточной дифференцировки всегда высокодифференцированные. В них не определяется клеточный полиморфизм и атипизм, клеточные ядра мономорфны, распределение хроматина равномерное, фигуры митозов не определяются. Местами клетки очагов плоскоклеточной метаплазии имеют удлинённую веретенообразную форму - рисунок 21.

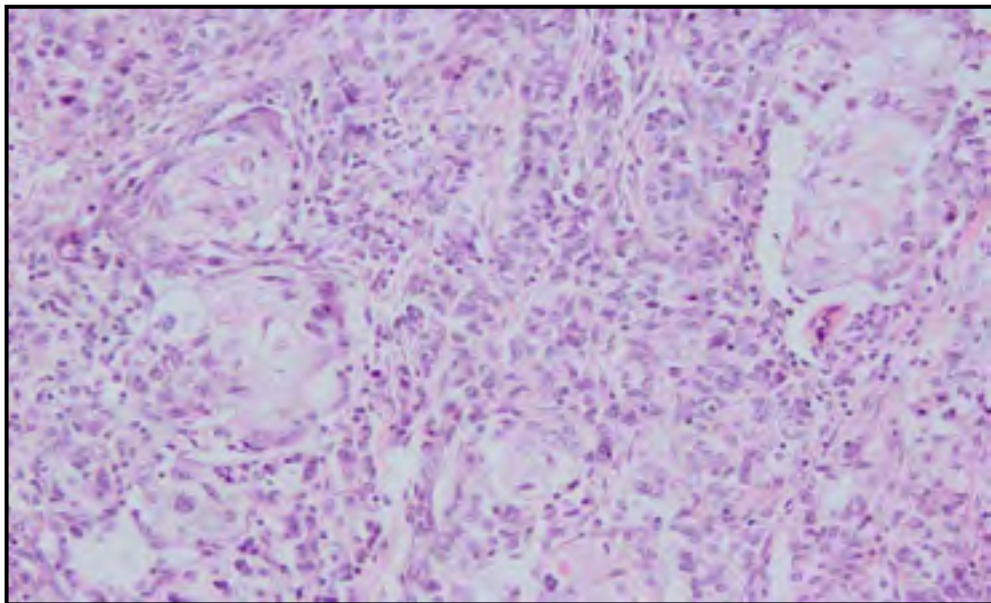


Рисунок 21 - Солидно-кистозная опухоль. Плоскоклеточная метаплазия с образованием плоскоклеточных морул. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$. Больная К., 75 лет, односторонняя эндометриоидная карцинома яичника

Очаги кальцификации и псаммомные тельца, свойственные серозным карциномам, в эндометриоидных раках яичников обнаружены не были.

В практической работе патологоанатома нередко возникают дифференциально-диагностические трудности при микроскопическом различии низкодифференцированных серозных и эндометриоидных карцином яичников. Эти трудности обусловлены тем, что наибольший объем опухоли в этих карциномах представлен солидными недифференцированными

микроскопическими структурами. В то же время специфические высокодифференцированные структуры малочисленны, небольшие по величине, и нередко выявляются не в каждом микропрепарате. В ряде случаев для выявления специфических дифференцированных структур приходится прибегать к изготовлению дополнительных серийных или ступенчатых срезов. Только обнаружение этих специфических дифференцированных микроскопических структур позволяет определить гистологический тип карциномы. Определение гистологического типа опухоли имеет существенное клиническое значение, так как при отсутствии специфических дифференцированных структур карцинома классифицируется как недифференцированная, и такие пациентки не подлежат лечению химиопрепаратами.

Суммарные сведения о различиях микроскопического строения низкодифференцированных серозных и эндометриоидных карцином объединены в таблице 7.

Таблица 7 - Дифференциально-диагностические микроскопические критерии низкодифференцированных серозных и эндометриоидных карцином яичников

Микроскопические структуры	Серозная карцинома	Эндометриоидная карцинома
Клеточный плеоморфизм	Да	-
Клеточный полиморфизм	Да	Да, преимущественно удлиненные овальные
Железистые структуры	Часто щелевидной формы	Овальной формы, клетки эпителиальной выстилки длинным размером перпендикулярно базальной мембране, Узкая щелевидная железа (трабекула) с угловатым краем.

Продолжение таблицы 7		
Папиллярные структуры	Длинные сильно ветвящиеся сосочки с узким фиброзным стержнем	Короткие слабо ветвящиеся сосочки с широким фиброзным стержнем
Псаммозные тельца	Часто	-
Многоядерные гигантские клетки	Часто	Редко
Очаги плоскоклеточной дифференцировки	-	Часто

Как следует из данных таблицы 7, в нашем материале выявлен ряд дифференциально-диагностических признаков, позволяющих, несмотря на низкую дифференцировку отличить эндометриоидную и серозную карциномы яичников. К числу таких микроскопических признаков относятся наличие или отсутствие очагов плоскоклеточной дифференцировки, псаммозных телец, а также особенности строения железистых и папиллярных структур.

Строма эндометриоидных карцином представлена волокнистой соединительной тканью, содержащей повышенное количество веретенообразных клеток типа фибробластов. В части эндометриоидных карцином в строме были выявлены одиночные клетки с обильной светлой или эозинофильной цитоплазмой и мелким округлым гиперхромным ядром, напоминающие лютеинизированные клетки – рисунок 22.

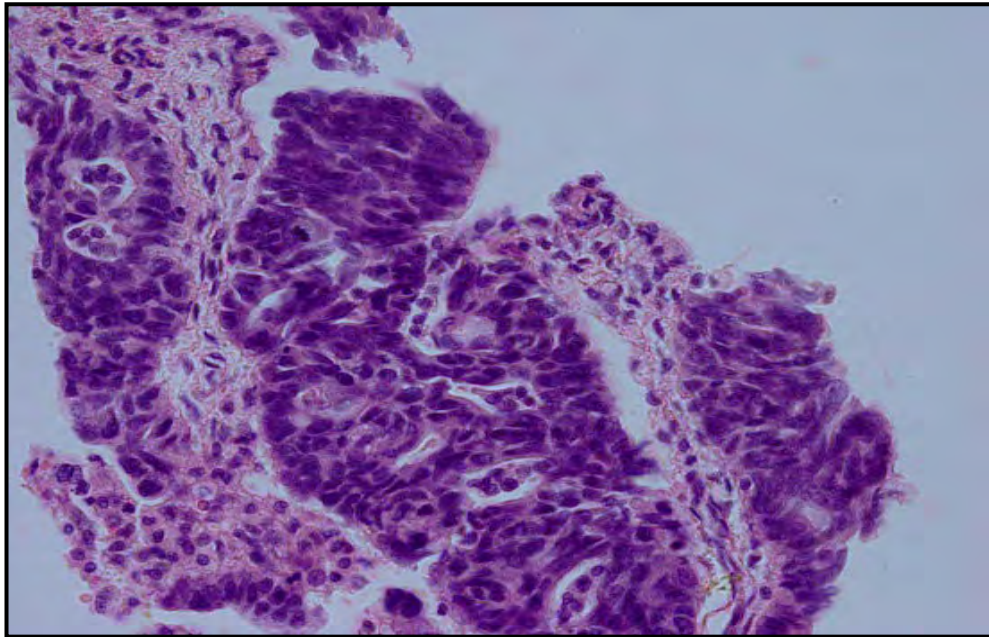


Рисунок 22 - Солидно-кистозная опухоль. Строма представлена волокнистой соединительной тканью, содержащая значительное количество фибробластов. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х 400. Больная Б., 56 лет, односторонняя эндометриоидная карцинома яичника

Эндометриоидная карцинома яичников нередко сочетается с эндометриоидной карциномой эндометрия. В нашем исследовании опухоли яичников эндометриоидного типа не имели вовлечения в полость матки, что позволило считать, что данные опухоли возникли из ткани яичников. Они имели генетическую предрасположенность. [Марсела Браунштейн, 2019].

По определению международной классификации опухолей яичников (ВОЗ, 2013), муцинозная карцинома яичников определяется инфильтрирующим ростом опухолевых клеток, похожих преимущественно на эпителий кишечного, реже – эндоцервикального типа. Для анализа особенностей микроскопического строения муцинозных карцином нами было изучено 30 раковых опухолей этого типа. Все муцинозные раки яичников имели строение карцином, внутренний эпителиальный покров камер которых и выстилка папиллярных структур характеризуются разнообразием форм клеток. В этих карциномах лишь местами, далеко не в каждом поле зрения, определялись опухолевые клетки, сохраняющие сходство с кишечным эпителием - рисунок 23 или цервикального типа - рисунок 24.

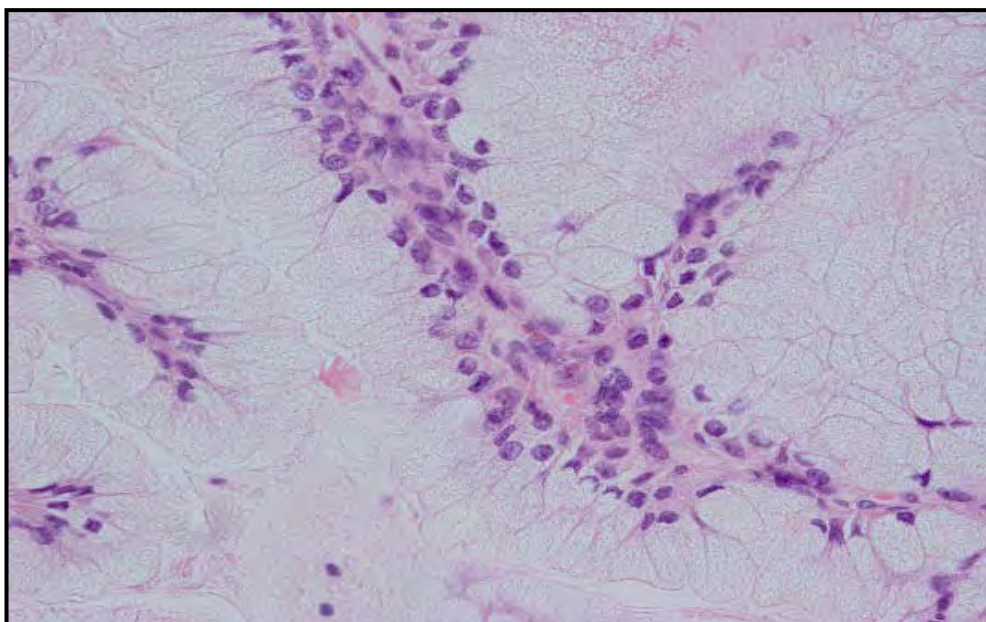


Рисунок 23 - Кистозно-многокамерная опухоль. Эпителиальная выстилка выстлана полиморфным атипичным эпителием кишечного типа, бокаловидные клетки. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х 200. Больная С., 74 лет, односторонняя муцинозная карцинома яичника

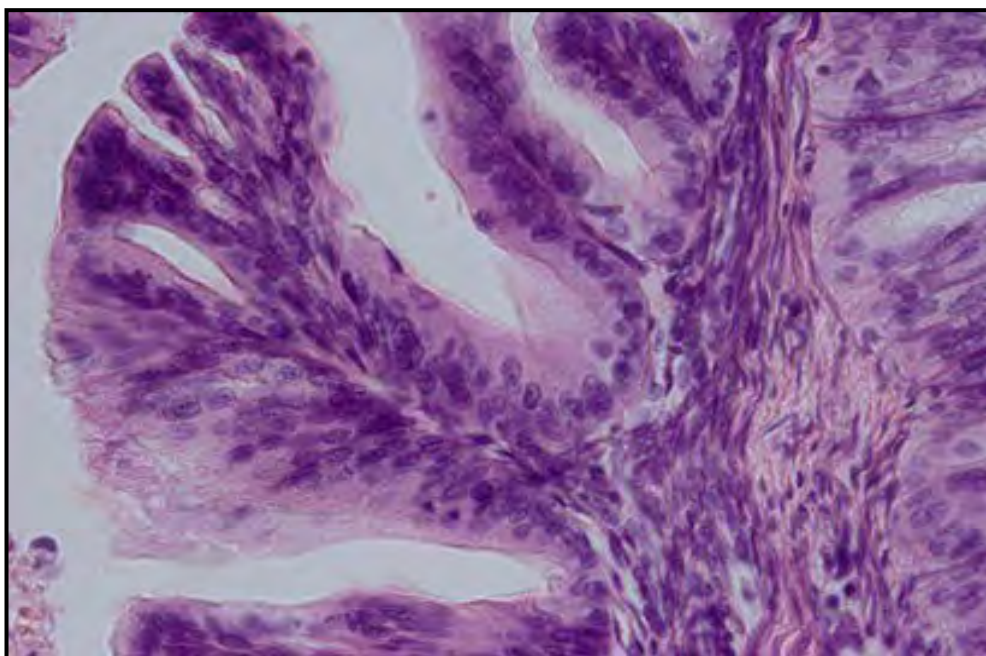
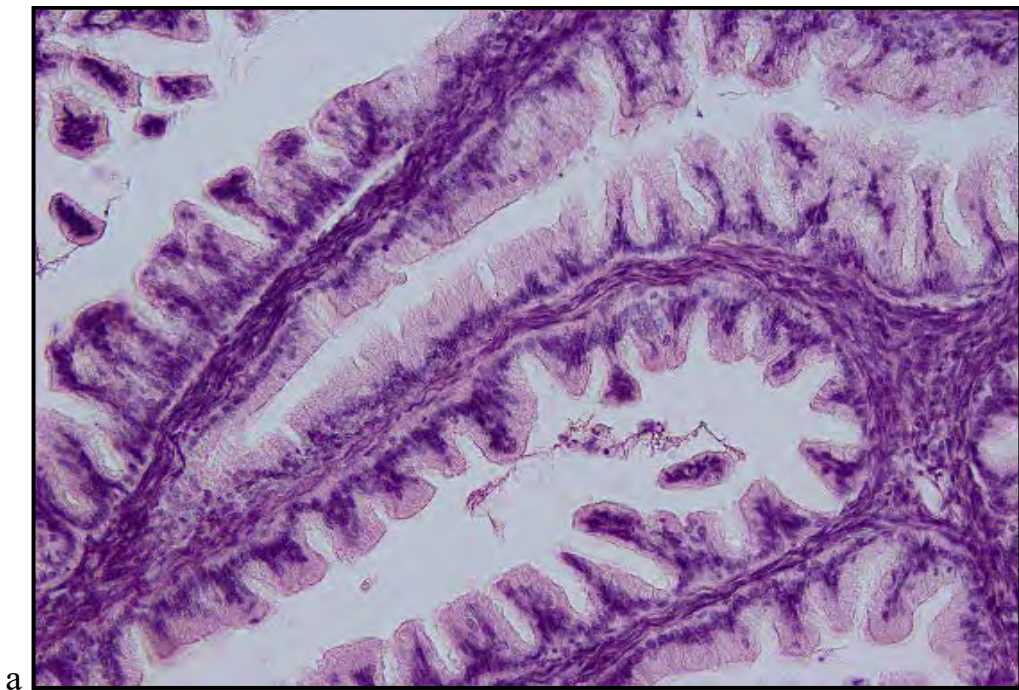
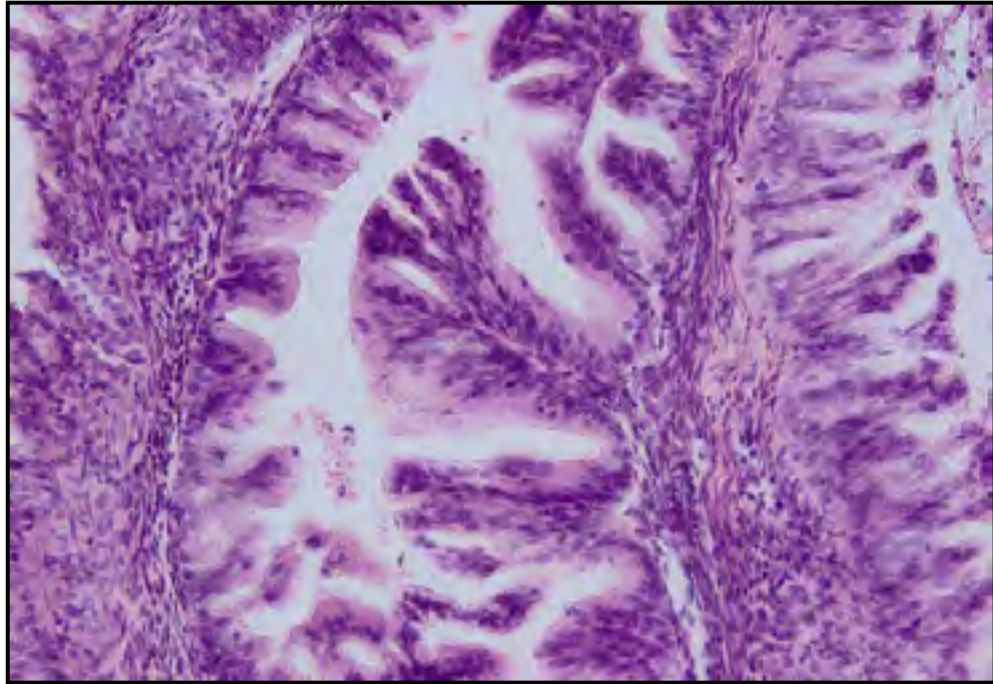


Рисунок 24 - Солидно-кистозная опухоль. Эпителиальная выстилка с полиморфным атипичным эпителием эндоцервикального типа. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х 400. Больная Т., 58 лет, двусторонняя муцинозная карцинома яичников

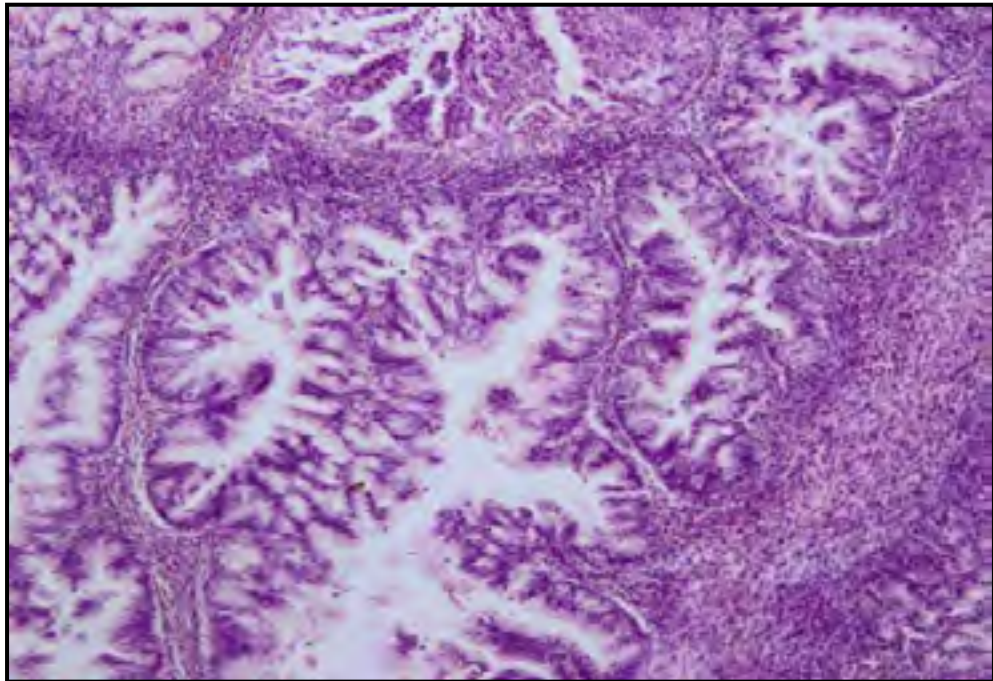
Такие опухолевые клетки имеют цилиндрическую форму и округлое ядро, расположенное у основания клетки. Однако даже эти относительно дифференцированные опухолевые клетки характеризуются разной величиной и высотой клеток цилиндрического типа, а также формой и величиной клеточных ядер, и неравномерным распределением хроматина. Остальные опухолевые клетки имеют разную форму – округлую, овальную, кубическую, полигональную. Их ядра характеризуются полиморфизмом и неравномерным глыбчатым распределением хроматина. Такие опухолевые клетки формируют неправильной формы железисто-папиллярные структуры с многорядной выстилкой (до 5 и более рядов) 96,67% - рисунок 25а, псевдососочки - рисунок 25б, истинные ветвящиеся папиллы с тонкой фиброзно-сосудистой ножкой - рисунок 25в, аркады - рисунок 25г и крибровые формации - рисунок 25д.

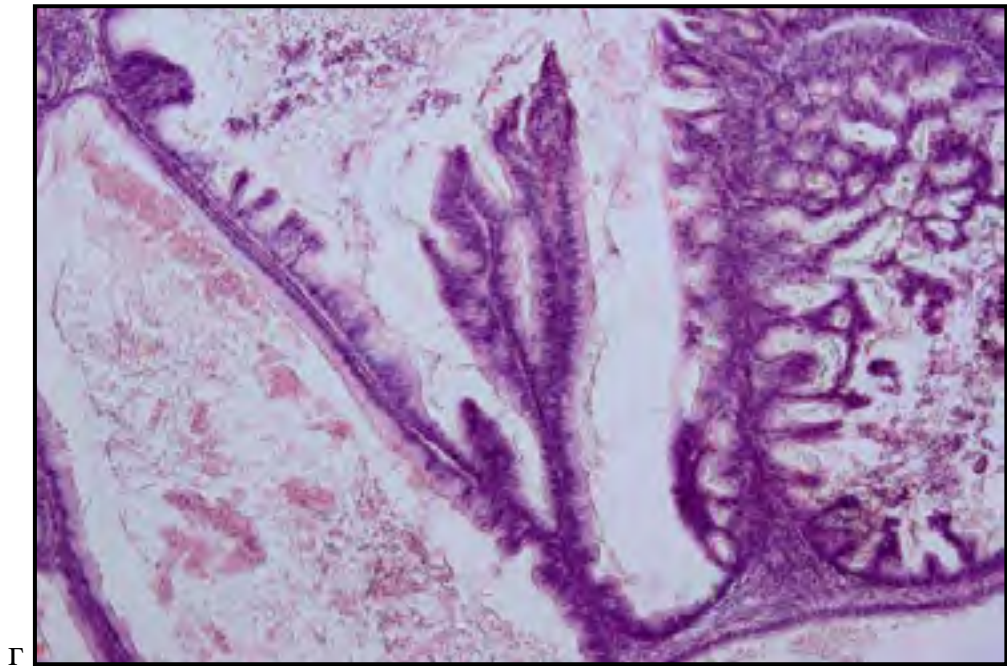


6

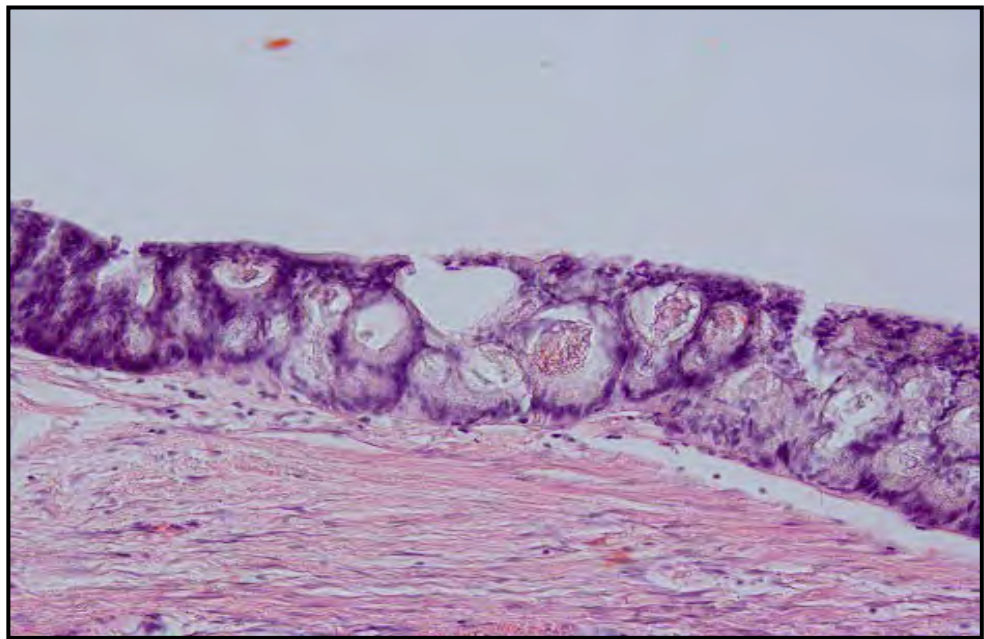


B





Г



Д

Рисунок 25 - Солидно-кистозная опухоль. Окраска гематоксилином и эозином. а) Ув. х 200; б) Ув. х 200; в) Ув. х 100; г) Ув. х 100; д) Ув. х 100. Больная Т., 58 лет, двусторонняя муцинозная карцинома яичников

- а) железистые структуры неправильной формы с многорядным эпителием (до 5 и более рядов), десквамация эпителия
- б) ложный сосочек, папиллярные структуры покрыты слизеобразующим эпителием
- в) истинные ветвящиеся папиллы с тонкой фиброзно-сосудистой ножкой
- г) железисто-кистозные структуры, кистозные структуры, аркады
- д) кистозные структуры, многорядный эпителий

Нередко определяются разной величины солидные структуры - рисунок 26, в которых встречаются фигуры митозов. В солидных скоплениях опухолевых клеток изредка определяются очаги некрозов - рисунок 27.

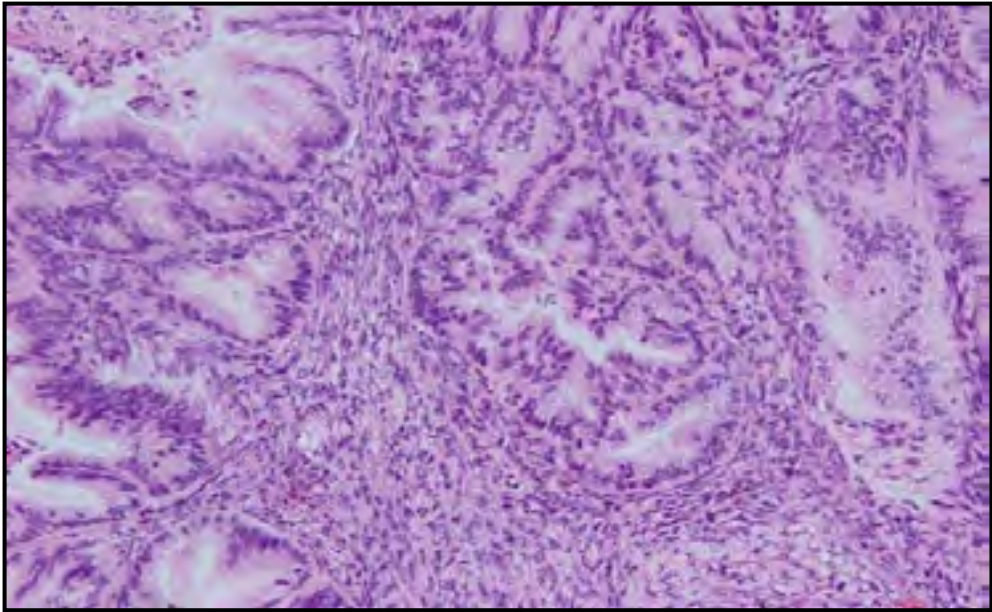


Рисунок 26 - Кистозно-однокамерная опухоль. Солидные структуры. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х 200. Больная А., 58 лет, односторонняя муцинозная карцинома яичника

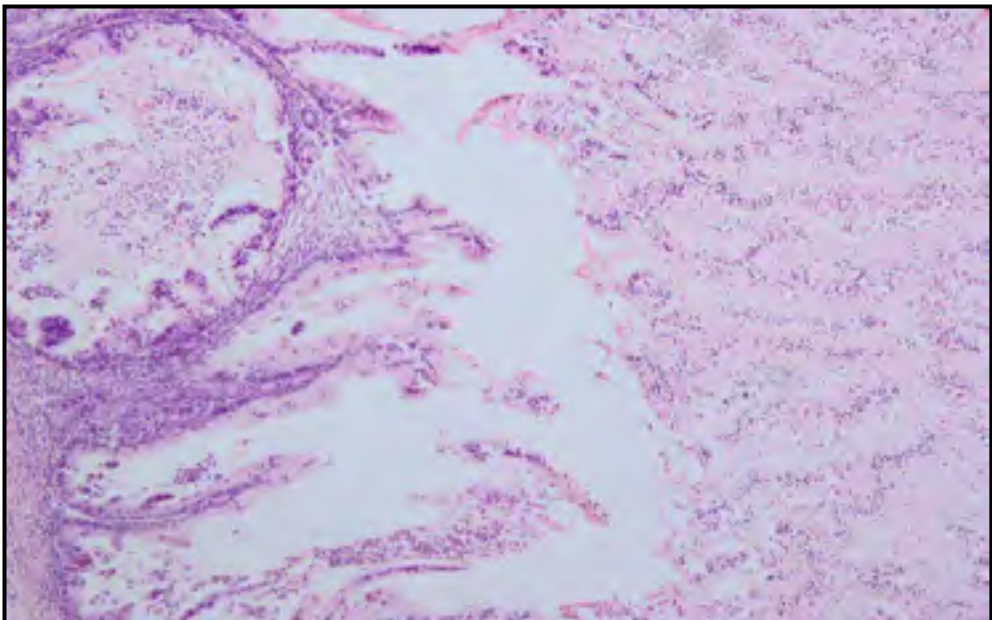


Рисунок 27 - Кистозно-однокамерная опухоль. Обширный «грязный некроз». Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х 100. Больная Б., 63 лет, односторонняя муцинозная карцинома яичника

Часто в полостях камер видны свободно лежащие диссоциированные мелкие скопления опухолевых клеток, как показано на рисунке 25а.

В муцинозных карциномах в цитоплазме значительной части опухолевых клеток выявляется муцин. Внутриклеточный муцин в большинстве опухолевых клеток в виде капель распределялся равномерно в цитоплазме. Во всех случаях в большем или меньшем количестве слизи определяется внеклеточная - рисунок 28а, рисунок 28б.

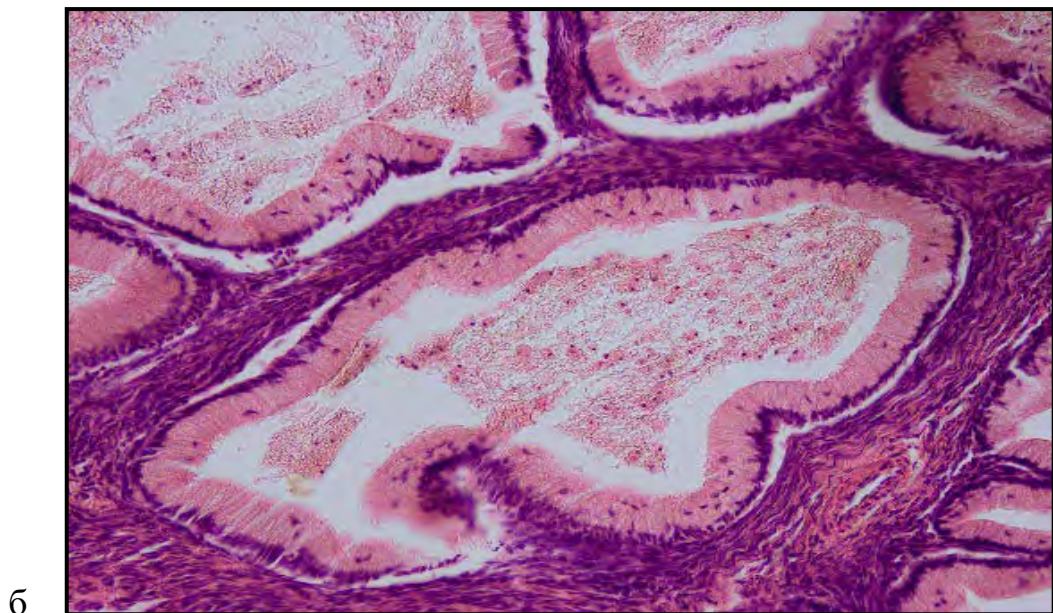
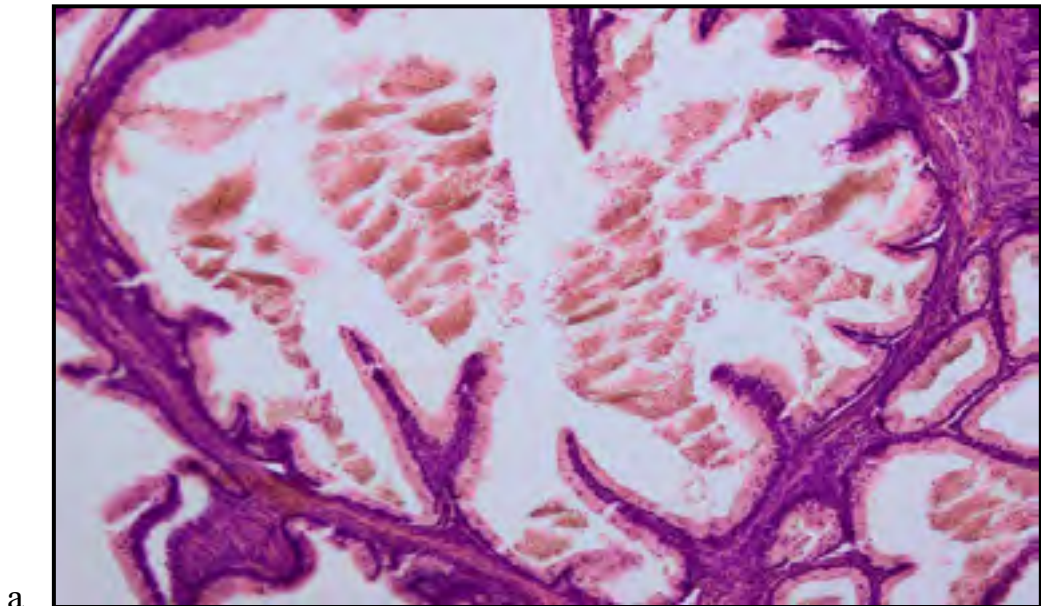


Рисунок 28 - Больная П., 61 лет, односторонняя муцинозная карцинома яичника, солидно-кистозная опухоль. Окраска гематоксилином и эозином.

а) истинные сосочки. Железисто-кистозные структуры. Кистозная полость, муцин и слущенные клетки. Ув. х 100

б) железа выстлана многорядным эпителием (>3 рядов), слабо выраженная пролиферация эпителия, видны бокаловидные и перстневидные клетки. В просвете желез содержится муцин и слущенные клетки. Ув. х 200

Во всех 30 исследованных нами муцинозных карциномах яичников с выраженным клеточным полиморфизмом были выявлены очаги с хорошо выраженной кишечной или цервикальной дифференцировкой, характерной для доброкачественных или пограничных муцинозных опухолей. В подавляющем большинстве муцинозных карцином такие дифференцированные структуры обнаруживаются не во всех гистологических срезах, а в ряде случаев приходится вырезать дополнительные блоки и изготавливать дополнительные ступенчатые срезы.

Из литературы известно, что в кистозных и кистозно-солидных муцинозных карциномах иногда обнаруживаются солидные внутривенные узлы, которые по своему макроскопическому и микроскопическому строению значительно отличаются от основной части опухоли (гетерогенные опухолевые узлы). Известно, что такие узлы чаще одиночные и могут быть трех вариантов – доброкачественные, злокачественные и опухолеподобные. В нашем материале при исследовании 30 макро- и микроскопических препаратов муцинозных карцином гетерогенных узлов выявлено не было.

Строма муцинозных карцином состоит из грубоволокнистой, местами рыхлой тонковолокнистой соединительной ткани. Стромы, как правило, определяется мало, иногда она представлена узкими тонкими прослойками, содержащими кровеносные сосуды капиллярного типа - рисунок 29.

В нашем материале во всех 30 исследованных карциномах яичников были обнаружены очаги инвазии опухолевых клеток в строму опухоли. Очаги инвазии проявлялись мелкими скоплениями полиморфных опухолевых клеток в фиброзной капсуле, в фиброзных перегородках между камерами и в соединительнотканной ножке папиллярных структур - рисунок 30.

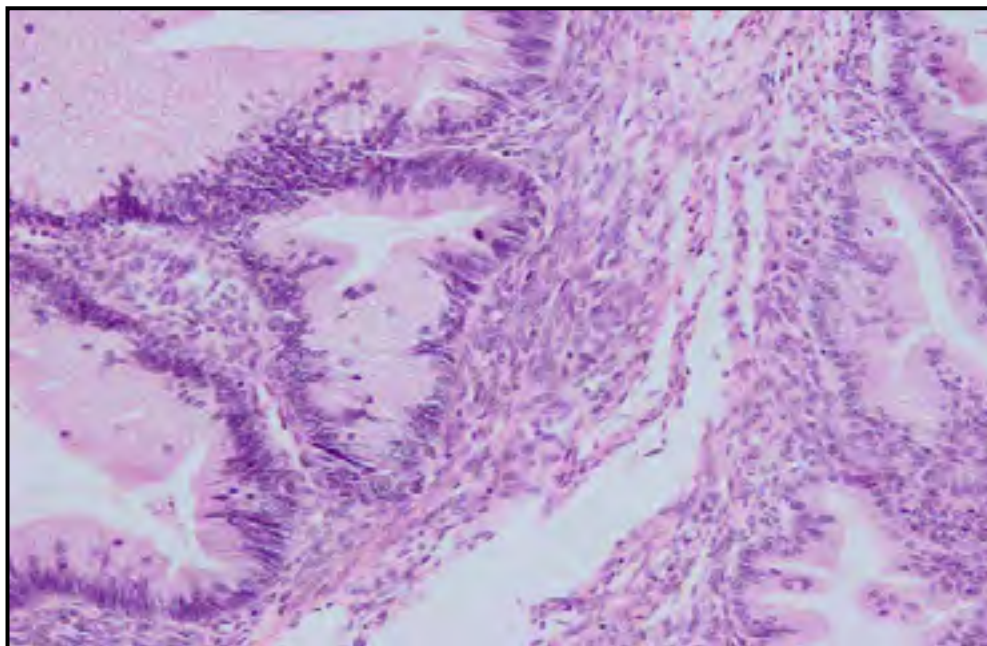


Рисунок 29 - Кистозно-однокамерная опухоль. Соединительнотканная строма. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х 200 Больная Б., 63 лет, односторонняя муцинозная карцинома яичника

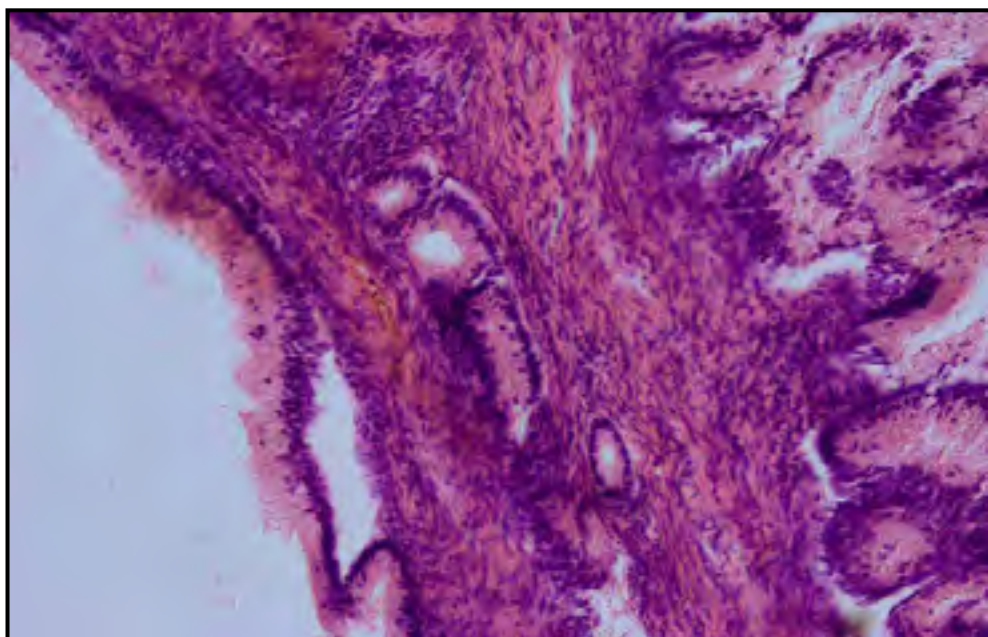


Рисунок 30 - Солидно-кистозная опухоль. Инвазия опухолевых железистых структур в строму. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х 200 Больная П., 61 лет, односторонняя муцинозная карцинома яичника

При диагностике муцинозных карцином мы учитывали, что сам факт выявления муцина не может служить абсолютным доказательством этого

гистологического типа, так как слизь может выявляться в других гистологических вариантах новообразований яичников – серозных и эндометриоидных карциномах.

При высоко- и умеренно дифференцированных карциномах муцинозного типа, как правило, не возникает диагностических трудностей, так как такие опухоли состоят, преимущественно, из характерных для них клеток и структурных формирований. В то же время, диагностика низкодифференцированных новообразований может сопровождаться диагностическими затруднениями, так как они представлены преимущественно неспецифическими атипическими клетками, а характерные для этого гистологического типа клетки и структуры минимальны. Поэтому при дифференциальной диагностике мы учитывали комплекс разных клинико-морфологических критериев, которые необходимы для отличия от других низкодифференцированных гистологических типов эпителиальных опухолей яичников – серозных и эндометриоидных карцином

таблица 8.

Таблица 8 - Комплекс критериев дифференциальной диагностики низкодифференцированных серозных, эндометриоидных и муцинозных карцином яичников

Клинико-морфологические критерии	Серозные карциномы (I гр.) n = 50	Эндометриоидные карциномы (II гр.) n = 50	Муцинозные карциномы (III гр.) n = 30
Средний возраст больных (годы)	57	58	57
Двусторонность поражения	66,0%	60,0%	26,67%
Величина опухоли	13,0 см	13,0 см	20,0 см
Содержимое кист	Жидкое прозрачное	Жидкое прозрачное, иногда геморрагическое	Слизистое, густое

Продолжение таблицы 8			
Сочетание с гиперплазией или карциномой эндометрия	Отсутствует	Часто	Отсутствует
Специфический тип эпителиальных опухолевых клеток	Низкий цилиндрический	Цилиндрический с овальными ядрами, ориентированными перпендикулярно базальной мембране	Высокий цилиндрический с круглыми, базально расположенными ядрами
Псаммомные тельца	Часто	Отсутствуют	Отсутствуют
Муцин	Только на апикальной части цитоплазмы	Только на апикальной части цитоплазмы	Обильно в цитоплазме
Реснички	Часто	Редко	Отсутствует
Плоскоклеточная дифференцировка	Отсутствует	Часто	Отсутствуют

Определены возрастные диапазоны больных с максимальным риском возникновения изучаемых карцином.

Диагностический макроскопический анализ позволил определить минимальные диаметры новообразований и клинические стадии опухоли с низкой степенью дифференцировки, что косвенно указывает на возможность появления карцином с утратой морфологических черт дифференцировки *de novo*.

Установлены микроскопические структуры и клеточные признаки участков опухоли среди солидных индифферентных масс, характерные для серозных, эндомиоидных и муцинозных карцином.

ГЛАВА 4. ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ НИЗКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ СЕРОЗНЫХ, ЭНДОМЕТРИОИДНЫХ И МУЦИНОЗНЫХ КАРЦИНОМ ЯИЧНИКОВ

4.1. Определение рецепторов в клетках опухоли к стероидным гормонам (эстрогенам и прогестерону)

Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование рецепторов эстрогенов и прогестерона в клетках опухоли выполнено на операционном материале от 30 больных с различными гистологическими типами карцином яичников: 1 группа - 10 наблюдений серозной карциномы, 2 группа - 10 случаев эндометриоидной карциномы и 3 группа - 10 наблюдений муцинозной. В 8 и 7 из 10 случаев рецепторы эстрогенов (ER) были обнаружены у пациентов с серозной карциномой - рисунок 31 и эндометриоидными карциномами яичников – рисунок 32, эти рецепторы отсутствовали, соответственно, в 2 наблюдениях в 1 группе и 3 наблюдениях во 2 группе.

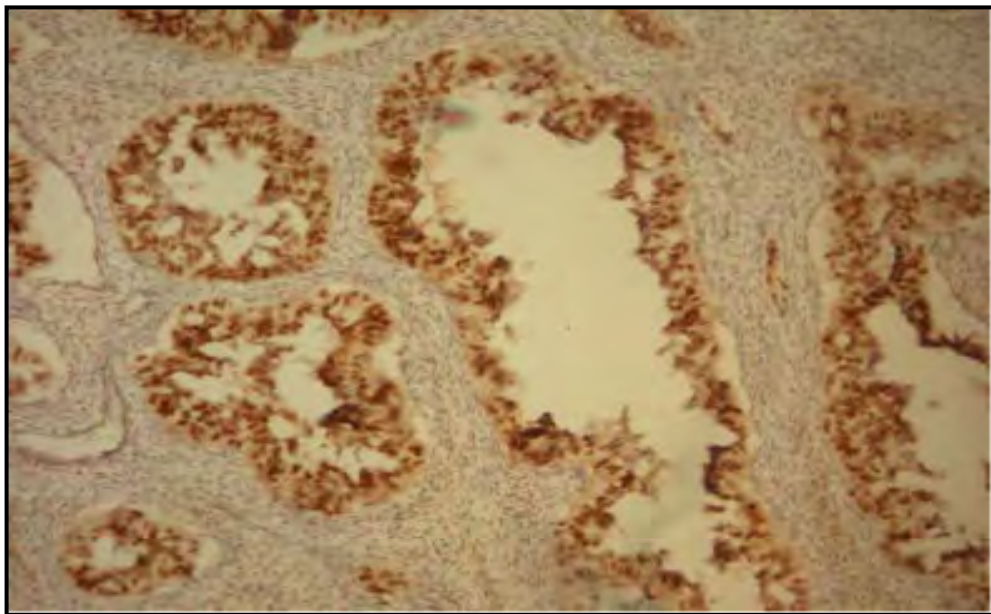


Рисунок 31 - Низкодифференцированная серозная карцинома яичников.
Экспрессия рецепторов эстрогенов (ER) в опухолевых клетках. Ув. x100

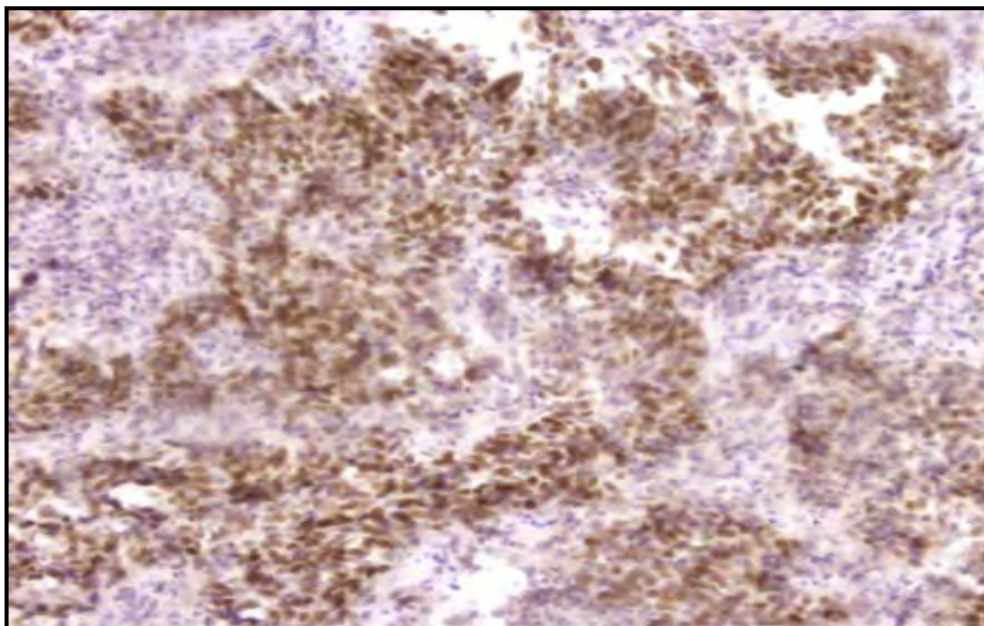


Рисунок 32 - Эндометриоидная карцинома яичника. Экспрессия рецепторов эстрогенов (ER) в опухолевых клетках. Ув. x 200

В сравнении с низкодифференцированными серозными и эндометриоидными карциномами, рецепторы эстрогенов статистически достоверно реже наблюдались в муцинозных карциномах яичников, лишь в 2 из 10 наблюдений $p < 0,05$ - рисунок 33.

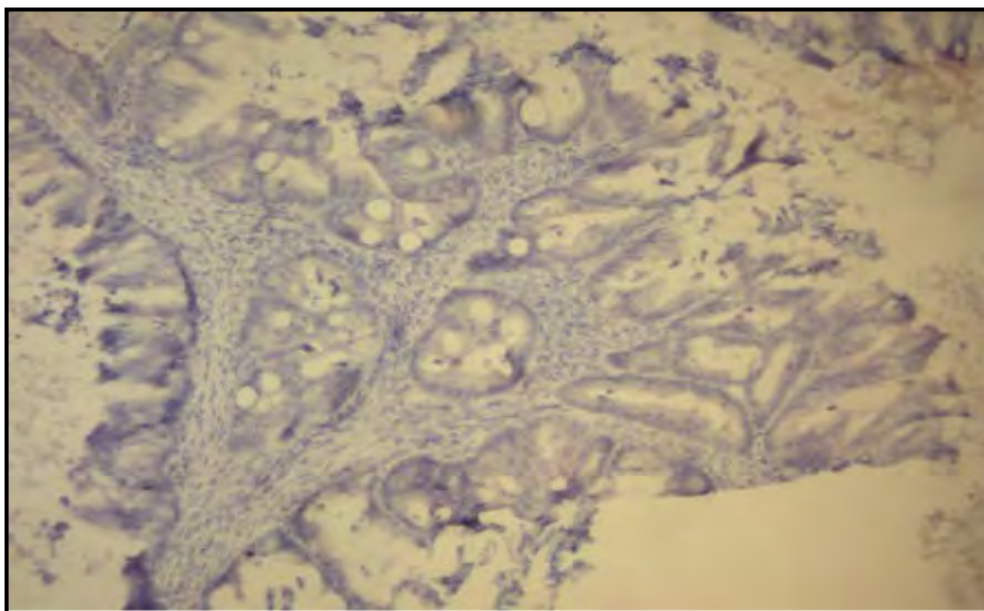


Рисунок 33 – Муцинозная карцинома яичников. Экспрессия рецепторов эстрогенов (ER) в опухолевых клетках Ув. x100

В низкодифференцированной серозной карциноме яичников рецепторы прогестерона (PR) обнаружены в 4 из 10 случаев - рисунок 34. В эндометриоидной карциноме яичников в 6 из 10 случаев - рисунок 35. В муцинозных карциномах яичников рецепторы прогестерона выявлялись в 9 из 10 случаев – рисунок 36

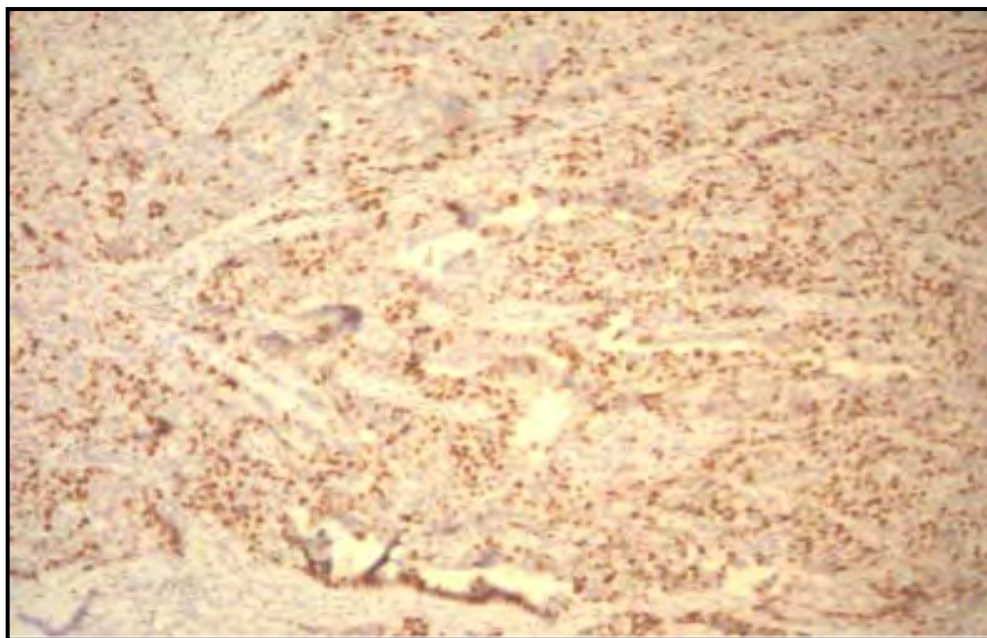


Рисунок 34 – Серозная карцинома яичника. Экспрессия рецепторов прогестерона (PR) в опухолевых клетках. Ув. х200

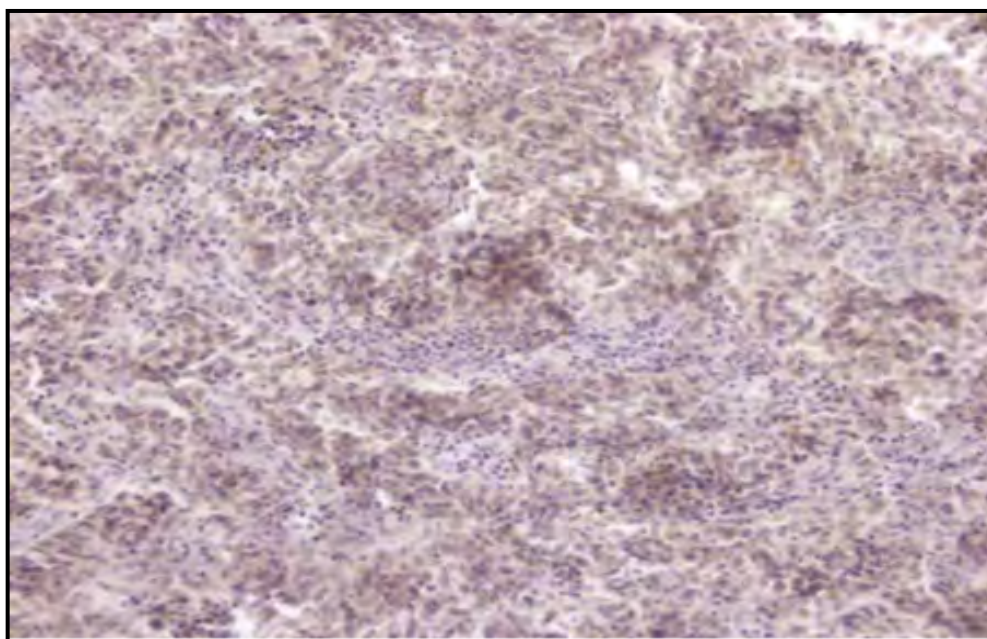


Рисунок 35 – Эндометриоидная карцинома яичника. Экспрессия рецепторов прогестерона (PR) в опухолевых клетках. Ув. х200

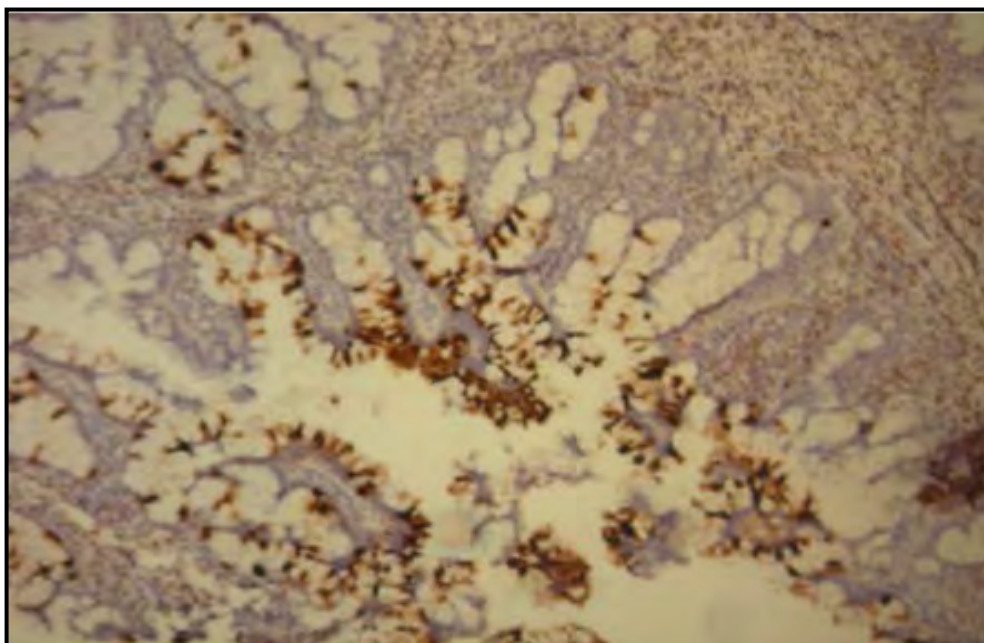


Рисунок 36 – Муцинозная карцинома яичников. Экспрессия рецепторов прогестерона (PR) в опухолевых клетках. УВ. x100

При сравнении экспрессии рецепторов прогестерона (PR) статистически значимых различий между группами не выявлено $p=0,08$ результаты приведены в таблице 9.

Таблица 9 - Частота экспрессии рецепторов эстрогенов (ER) и прогестерона (PR) в зависимости от гистогенеза опухоли

Экспрессия рецепторов	Серозная карцинома (n=10) (I группа)		Эндометриоидная карцинома (n=10) (II группа)		Муцинозная карцинома (n=10) (III группа)		P
	Абс.	%	Абс.	%	Абс	%	
ER+	8	80	7	70	2	20	$p < 0,05$
ER–	2	20	3	30	8	80	
PR+	4	40	6	60	9	90	$p = 0,08$
PR–	6	60	4	40	1	10	

Рецепторы эстрогенов (ER) по степени экспрессии (Hscore) при сравнении было выявлено, что высокая экспрессия рецепторов эстрогенов статистически

достоверно чаще определялась в 80% случаях при низкодифференцированной серозной карциноме яичников (среднее H-score =243,7%), в 70% случаев при эндометриоидной карциноме яичников (среднее H-score =198,6%), а муцинозная карцинома яичников выявила только низкую экспрессию в 20% (среднее H-score =100%) ($p < 0,01$) данные приведены в таблице 10.

Таблица 10 - Частота и уровень экспрессии рецепторов эстрогенов в зависимости от гистологического типа

Экспрессии рецепторов эстрогенов (H-score)	Серозная карцинома (n=10) (I группа)		Эндометриоидная карцинома (n=10) (II группа)		Муцинозная карцинома (n=10) (III группа)		p
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
0-50% отрицательная	2	20	3	30	8	80	-
51-100% низкая	-	-	-	-	2	20	$p < 0,01$
101-200% умеренная	2	20	4	40	-	-	-
201-300% Высокая	6	60	3	30	-	-	-

В низкодифференцированных серозных карцином яичников (среднее H-score 1%) рецепторов прогестерона PR по уровню экспрессии (Hscore) определили, что высокая экспрессия рецепторов прогестерона статистически достоверно реже определялась в 10% случаях, при эндометриоидной карциноме яичников (среднее H-score 240%) в 30% случаев и чаще наблюдалась у пациентов с муцинозной карциномой яичников, в 50% (среднее H-score 246%) ($p < 0,05$) данные приведены в таблице 11.

Таблица 11 - Частота и уровень экспрессии рецепторов прогестеронов в низкодифференцированных серозных, эндометриоидных и муцинозных карциномах яичников

Степень экспрессии рецепторов прогестерона	Серозная карцинома (n=10) (I группа)		Эндометриоидная карцинома (n=10) (II группа)		Муцинозная карцинома (n=10) (III группа)		p
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
отрицательная 0-10%	6	60	4	40	1	10	-
низкая - 10-100%	-	-	2	20	4	40	-
умеренная - 101-200%	3	30	1	10	-	-	-
высокая - 201-300%	1	10	3	30	5	50	p < 0,05

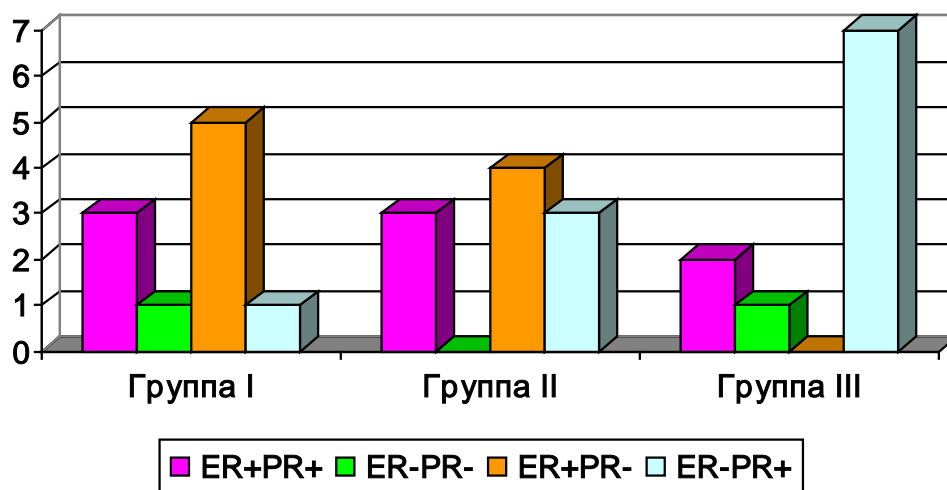
I группа – у 80% больных имелись рецепторы к эстрогенам ER+/PR+, ER+/PR–, лишь 10% - только к прогестерону ER–/PR+ и 10% не имели рецепторов к стероидным гормонам ER–/PR–. Анализ показывает явные преобладания рецепторов к эстрогенам в данной группе больных.

II группа – у 60% пациентов были рецепторы к прогестерону (ER+/PR+, ER–/PR+), 40% к эстрогенам в отсутствии рецепции прогестерона (ER+/PR–). Анализ указывает на преобладание рецепторов прогестерона у больных эндометриоидными карциномами яичников.

III группа - выявлены рецепторы к прогестерону (ER+/PR+, ER–/PR+) у 90% больных и отсутствие рецепторов к стероидным гормонам в 10% наблюдений (ER–/PR–) данные приведены в таблица 12 – рисунок 37.

Таблица 12 - Частота выявления различных рецепторных фенотипов опухоли в зависимости от гистологического типа

Фенотип опухоли	Серозная карцинома (n=10) (I группа)		Эндометриоидная карцинома (n=10) (II группа)		Муцинозная карцинома (n=10) (III группа)		p
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
(ER+/PR+)	3	30	3	30	2	20	-
(ER-/PR-)	1	10	-	-	1	10	-
(ER+/PR-)	5	50	4	40	-	-	p =0,08
(ER-/PR+)	1	10	3	30	7	70	-



I гр. – НСКЯ II –гр. ЭКЯ III –гр. МКЯ p=0,08

Рисунок 37 - Соотношение частоты выявления различных рецепторных фенотипов опухоли яичников разного гистотипа

4.2. Определение пролиферативной активности опухолей – Ki 67

Изучена пролиферативная активность с определением антигена Ki-67 в 30 случаях рака яичников (10 случаев в I группе, 10 случаев во II группе, 10 случаев в III группе).

В трех исследуемых группах были выделены 3 подгруппы опухолей с низкой от 0-9%, умеренной от 10-30% и высокой экспрессии Ki-67 свыше 30%.

Низкая экспрессия Ki-67 наблюдалась в III группе 2 (20%). Умеренная экспрессия Ki-67 наблюдалась в I и II группах 2, 5 (20%, 50%). Высокая экспрессия Ki-67 наблюдалась во всех трех группах 8, 5, 8 (80%, 50, 80%) соответственно ($p < 0,05$), как показано на рисунке 38, 39, 40 данные приведены в таблице 13.

Таблица 13 – Экспрессия Ki-67 в зависимости от гистологического типа

Экспрессия Ki-67	НСКЯ n=10 I группа		ЭКЯ n=10 II группа		МКЯ n=10 III группа		p
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Низкая - 0-9%	-	-	-	-	2	20	-
Умеренная- 10-30%	2	20	5	50	-	-	-
Высокая- > 30%	8	80	5	50	8	80	$p > 0,05$

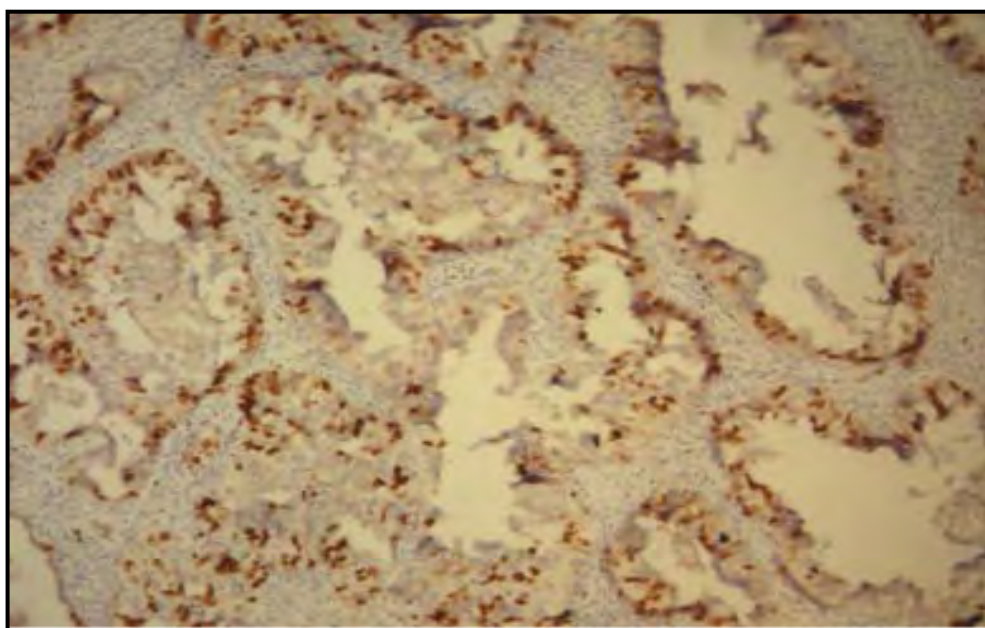


Рисунок 38 – Низкодифференцированная серозная карцинома яичников.
Экспрессия Ki-67 в опухолевых клетках Ув. x100



Рисунок 39 – Эндометриоидная карцинома яичников. Экспрессия Ki-67 в опухолевых клетках. Ув. х 400

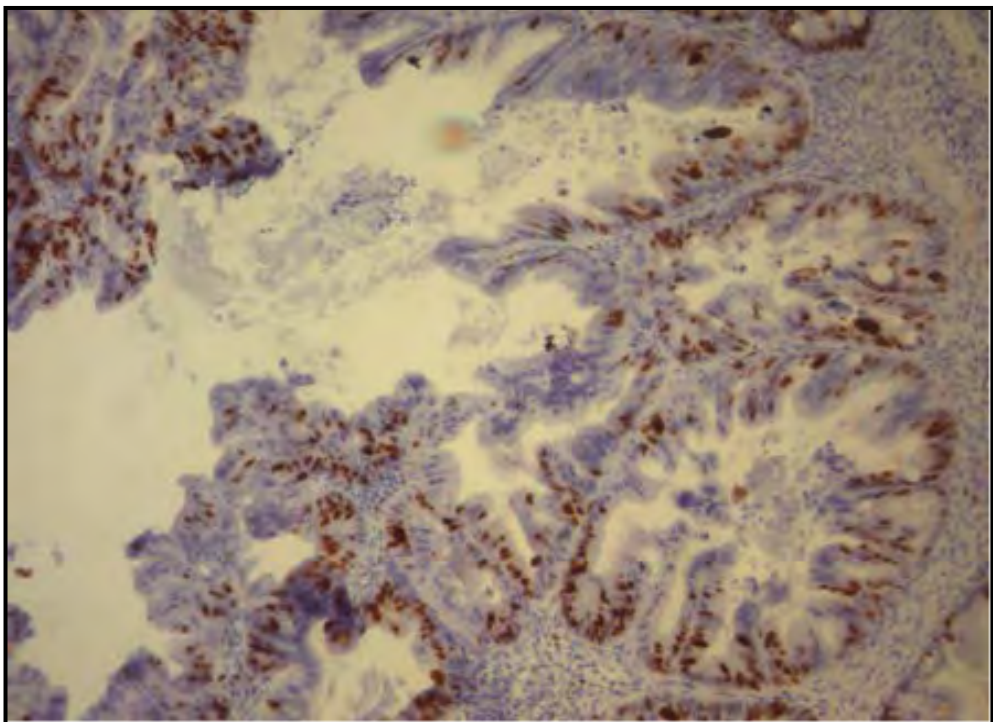


Рисунок 40 – Муцинозная карцинома яичника. Экспрессия Ki-67 в опухолевых клетках. Ув. х100

Средние значения Ki-67 при разных гистотипах представлены в таблице 14.

Таблица 14 - Результаты ИГХ исследования пролиферативной активности Ki-67 в зависимости от гистологического типа

(Среднее значение Ki-67) M±m	Серозная карцинома (n=10) (I группа)		Эндометриоидная карцинома (n=10) (II группа)		Муцинозная карцинома (n=10) (III группа)	
	M± m	min÷max	M± m	min÷max	M± m	min÷max
	71,5±9,69	10÷100	45,3±10,34	10÷90	83±23,26	5±270

Полученные данные показывают, что в серозных карциномах яичников ER определялись в 80%, в эндометриоидных в 70%, в муцинозных в 20% наблюдений. Рецепторы прогестерона в серозных, эндометриоидных и муцинозных карциномах яичников составили соответственно 40%, 60% и 90%. Пролиферативная активность опухолевых клеток Ki-67 в серозных карциномах и муцинозных карцином яичников была высокой 80%, в эндометриоидных карциномах составило сравнительно низкой пролиферативной активностью 50% (среднее значение Ki-67 составило 71,5±9,69; 45,3±10,34; 83±23,26) соответственно.

Сравнение количественных параметров, в изучаемых группах осуществлялось с использованием критериев Манна-Уитни, Краскеля-Уоллиса, медианного [А.С. Назаров, 2015) х-квадрат и модуля ANOVA данные приведены в таблице 15.

Таблица 15 - Разные достоверность p при разных критериях проверили по всему набору применивших критерий

ИГХ исследования	Количество набл.	Н-критерий Краскеля-Уоллиса	ANOVA	U-критерий Манна-Уитни гр1-2	U-критерий Манна-Уитни гр1-3	U-критерий Манна-Уитни гр2-3	p
		p 1-2-3	p 1-2-3	p-level	p-level	p-level	

Продолжение таблицы 15							
% окрашенных опухолевых клеток ER	30	***	0,000	0,140	0,001	0,005	***
Балл интенсивности ER	30	*	0,005	0,226	0,010	0,059	-
Гистохимический счет (Hscore) ER	30	***	0,000	0,212	0,001	0,007	-
% окрашенных опухолевых клеток PR	30	-	0,749	1,000	0,450	0,427	-
Балл интенсивности PR	30	-	0,327	0,521	0,028	0,186	-
Гистохимический счет (Hscore) PR	30	-	0,460	0,762	0,226	0,345	-
Ki-67 Пролиферативная активность % окрашенных опухолевых клеток	30	-	0,254	0,089	0,650	0,450	-

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$

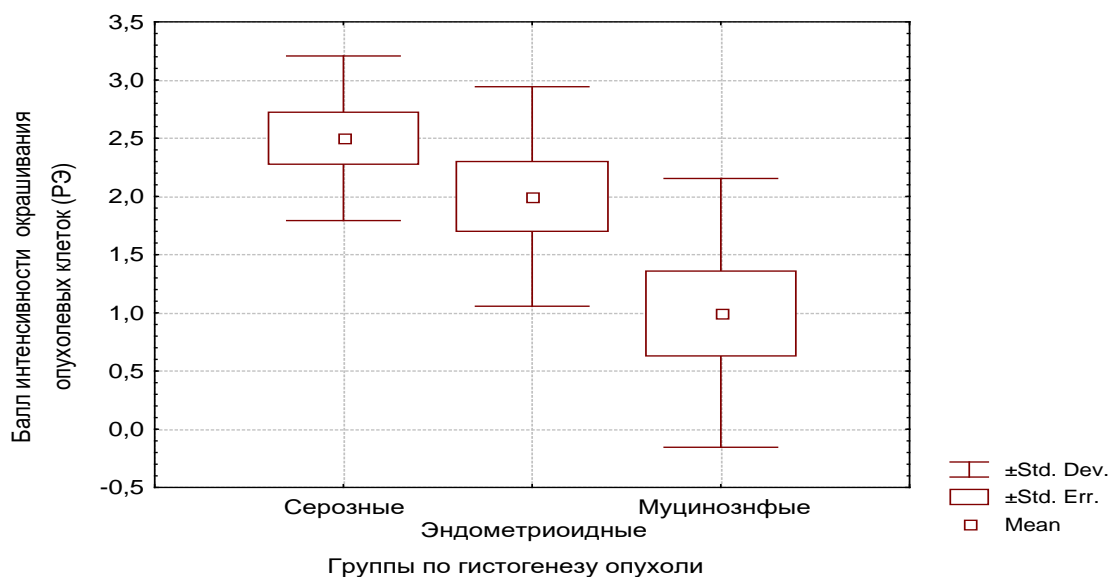
При анализе трех независимых выборок использовался непараметрический метод Н-критерий Краскеля-Уоллиса. При сравнении значений процент окрашенных опухолевых клеток (РЭ) в разных группах демонстрируется, что статистические значимые различия - в III группе было достоверно ниже, чем в I и II группах ($p < 0,001$), как показано на рисунке 41.



I гр. – НСКЯ II –гр. ЭКЯ III –гр. МКЯ

Рисунок 41 - Сравнение % окрашенных опухолевых клеток (ER) в разных группах ($p < 0,001$)

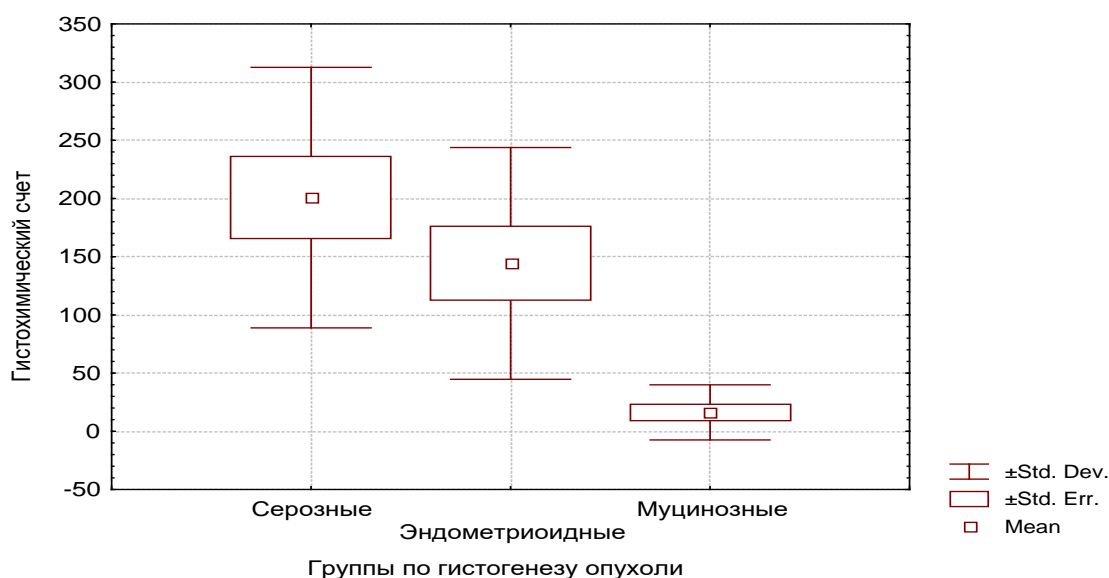
При сравнении балла интенсивности окрашивания (ER) в разных группах имели статистические значимые различия - в III группе был достоверно ниже, чем в I и II группах ($p < 0,05$), рисунок 42.



I гр. – НСКЯ II –гр. ЭКЯ III –гр. МКЯ

Рисунок 42 – Сравнение балла интенсивности окрашивания опухолевых клеток (ER) в разных группах. ($p < 0,05$)

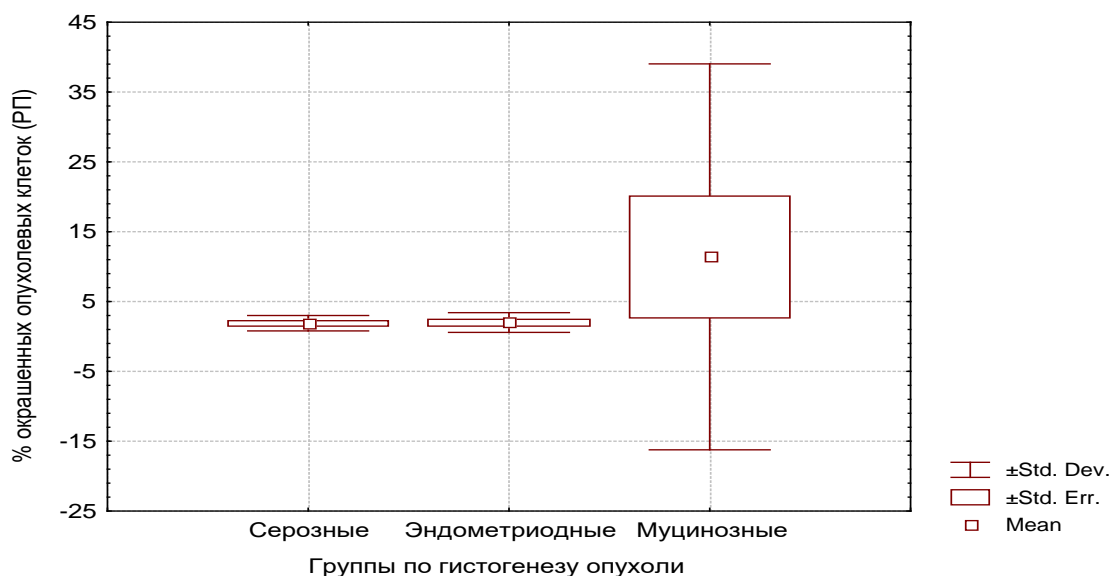
Для сравнения гистохимического счета (Hscore) рецепторов эстрогенов РЭ в разных группах имели статистические значимые различия, в III группе был достоверно ниже, чем в I и II группах ($p < 0,001$), рисунок 43.



I гр. – НСКЯ II –гр. ЭКЯ III –гр. МКЯ

Рисунок 43 - Сравнение гистохимического счета Hscore РЭ в разных группах ($p < 0,001$)

Для сравнения двух независимых выборок использовался непараметрический метод U-критерий Манна-Уитни. При сравнении значений процент окрашенных опухолевых клеток (PR) в I и III группах демонстрируется, что статистические значимые различия - в III группе было достоверно выше, чем во I группе ($p < 0,001$) - рисунок 44.



I гр. – НСКЯ II –гр. ЭКЯ III –гр. МКЯ

Рисунок 44 - Сравнение в % окрашенных опухолевых клеток (PR) в разных группах ($p < 0,001$)

Для сравнения количественных параметров в исследуемых группах с использованием среднего значения среди 30 наблюдений (I- гр. НСКЯ); II-гр. ЭКЯ; III-гр. МКЯ приведены в таблице 16.

Таблица 16 - Сравнительная характеристика количественных параметров с использованием среднего значения

ИГХ исследование	Количество наблюдений	Среднее значение $M \pm m$	min÷max	Spearman Коэффи-т Спирмена (rs)	p-level
% окрашенных опухолевых клеток ER	30	$48,5 \pm 7,42$	0 ± 100	-	-
Балл интенсивности ER	30	$1,83 \pm 0,20$	0 ± 3	-	-
Гистохимический счет (Hscore) ER	30	120 ± 21	0 ± 300	-	-

Продолжение таблицы 16					
% окрашенных опухолевых клеток PR	30	36,5±6,3	0±100	-	-
Балл интенсивности PR	30	5,1±2,9	0±90	-0,42	0,023
Гистохимический счет (Hscore) PR	30	101±17	0±300	-	-
Ki-67 пролиферативная активность % окрашенных опухолевых клеток	30	66,2±9,2	5±270	-0,38	0,040

При подсчете гистохимического счета (Hscore) ER и PR существенное среднее значение составило 120±21 и 101±17.

Взаимосвязь между показателями была выявлена методом непараметрического корреляционного анализа с получением коэффициента Спирмена (rs) для 30-ти наблюдений, данные приведены в таблице 17.

Таблица 17 - Непараметрический корреляционный анализ с определением коэффициента Спирмена (rs)

ИГХ исследование	Набл.	Spearman Коэффи-т Спирмена (rs)	p- level
% окрашенных опухолевых клеток ER	30	-	-
Балл интенсивности ER	30	-	-
Гистохимический счет (Hscore) ER	30	-	-
% окрашенных опухолевых клеток PR	30	-	-
Балл интенсивности PR	30	-0,42	0,023
Гистохимический счет (Hscore) PR	30	-	-
Ki-67 Пролиферативная активность % окрашенных опухолевых клеток	30	-0,38	0,040

С помощью корреляционного анализа было установлено наличие статистической значимой связи между баллами интенсивности PR при 3 группах и возрастом больных ($r_s = -0,42$, $p = 0,023$). Наличии статистической значимой связи между Ki-67 пролиферативная активность % окрашенных опухолевых клеток и возрастом больных ($r_s = -0,38$, $p = 0,040$).

Таким образом, чем моложе женщины, тем выше пролиферативная активность, тем выше балл интенсивности PR.

В нашем исследовании при сравнении трех групп I групп – НСКЯ, II группы – ЭКЯ и III группы – МКЯ было выявлено статистические значимые различия в частоте обнаружения и степени экспрессии рецепторов эстрогена, прогестерона, где могут использоваться как дополнительные дифференциально-диагностического значения для трех морфологических типов карцином яичников.

Имунногистохимическое исследование НСКЯ и ЭКЯ позволило определить наибольшую частоту экспрессии рецепторов к прогестерону при ЭКЯ по сравнению с НСКЯ (60% и 40%).

Высокая пролиферативная активность (Ki-67) наблюдалась во всех изучаемых группах НСКЯ, ЭКЯ, МКЯ от 50 до 80 % ($p < 0,05$).

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Выполнен сравнительный клинический, макроскопический и морфологический анализ опухолей яичников из архивного материала городского онкологического диспансера города Санкт-Петербурга (2000-2011г.г.).

Для изучения отобран материалы больных серозными, муцинозными и эндометриоидными карциномами яичников низкой степени дифференцировки: 50 наблюдений с НСКЯ, 50 - с ЭКЯ и 30 - с МКЯ. В работе использованы иммуногистохимический, статистический методы исследования.

Возраст больных колебался в больших пределах (от 35 до 74 лет). Установлено, что в возрастной декаде от 25 до 44 лет выявлены только серозные карциномы в 8% случаев, максимальное число наблюдений с этим гистотипом опухолей было в возрасте от 45 до 74 лет, примерно с одинаковым количеством больных в каждой декаде (88%).

В отличие от серозных карцином эндометриоидные опухоли наиболее часто (48%) обнаруживались в возрасте от 55 до 64 лет. В возрастной группе 25-34 эндометриоидные опухоли яичников обнаружены не были, а в возрасте 35-44 – лишь 10%, и 45-54 – 18%.

Муцинозные опухоли имелись у пациенток от 45 до 74 лет с равномерным распределением по декадам.

Визуальный осмотр брюшной полости во время хирургического вмешательства является наиболее объективным критерием для определения стадии распространения опухолей в нашем исследовании (FIGO и TNM) с достоверностью $p < 0,05$ различий.

Следует отметить, что НСКЯ и ЭКЯ выявленные в ранних стадиях (I и II) распространения в одинаковом количестве наблюдений – 44%, что не подтверждает данные сообщений других авторов, ссылающихся на преобладание далеко зашедших стадий при всех гистотипах опухолей яичников. Следует подчеркнуть, что в нашем исследовании карциномы высокой степени

злокачественности обладают наибольшей агрессивностью. Чаще опухоли НСКЯ и ЭКЯ являлись двусторонними, а МКЯ односторонними.

Макроскопический анализ НСКЯ, ЭКЯ и МКЯ.

Размеры НСКЯ и ЭКЯ колебались от 2 см. до 20 см., опухоли небольшого размера от двух до пяти см. встречались (20% и 16% соответственно), опухоли диаметром от шести до десяти см. (в 46% и 48%), крупные опухоли (11- 20 см) в 28% и 32% соответственно. Муцинозные опухоли разной степени дифференцировки почти в 50% превышали размеры в 20 см, достигая в отдельных случаях гигантской величины до 60 см в диаметре.

Маленькие размеры новообразований при низкой степени дифференцировки и отсутствии остатков доброкачественных и пограничных кистом на разрезе опухоли позволяют предполагать, что карциномы имели низкую дифференцировку с момента их возникновения.

В одинаковом числе случаев серозного и эндометриоидного рака в 22,3%, выявлено прорастание капсулы опухолью, а при муцинозных карциномах - в 6,6% случаев. Поверхность опухолевой капсулы в других наблюдениях была гладкой или бугристой.

Кистозно-однокамерные опухоли присутствовали при серозных и эндометриоидных гистотипах (4% и 2%), а в муцинозных опухолях однокамерные кисты полностью отсутствовали.

Многокамерные кисты часто встречались при муцинозных карциномах (46,6%), а при серозных и эндометриоидных карциномах они выявлялись в 16,0% и 18,0% случаев. Наиболее часто среди карцином яичников определялись солидно-кистозные макроскопические варианты опухолей. Солидно-кистозные варианты строения в трех группах обнаружены с одинаковой частотой – 50%, 48% и 53,4% наблюдений соответственно. В группах серозных и эндометриоидных раков опухоли солидного строения на разрезе были выявлены с одинаковой частотой – в 30% и 32% соответственно, а среди муцинозных карцином солидных образований не было обнаружено.

Сосочковые разрастания, частично заполняющие полость кисты, были обнаружены в основном в муцинозных и низкодифференцированных серозных карциномах (92% и 84,38%), в эндометриоидных карциномах яичников они встречались в (73%). Макроскопическая характеристика опухолей при различных гистологических вариантах имеет достоверные различия ($p < 0,01$).

Распад опухолевой ткани в НСКЯ, ЭКЯ и МКЯ отмечен в 33-х наблюдениях. Эндометриоидные и низкодифференцированные серозные карциномы низкой степени дифференцировки и высокой степени злокачественности G3 были выявлены в клинических стадиях (I и II) по 44%, что может указывать на своевременное обращение пациенток к врачам и качественную диагностику новообразований брюшной полости и началу лечения на ранних этапах. Далеко зашедшие клинические стадии III и IV установлены у 56% пациентов при этих опухолях ($p < 0,01$).

Вырезка кусочков опухоли для заливки в парафин, основывалась на макроскопическом анализе: 1-сосочковые разрастания, 2- опухоль со стенкой капсулы, 3- при наличии бугристости или при наличии роста опухоли на внешней поверхности вырезали блок ткани с разрастаниями, 4 – в многокамерных кистах – из перегородки.

Гистологические особенности НСКЯ и ЭКЯ.

Клеточные элементы низкодифференцированных опухолей утрачивают черты, характерные для исходных тканей. В каждом гистологическом типе преобладают индифферентные клетки, а также полиморфные и уродливые, поэтому опухоли обладают большим морфологическим сходством. Микроскопический анализ, в первую очередь, был обращен на данные гистологические структуры: участки очагов солидизации, железистые образования, ложные и истинные сосочки (при наличии соединительно-тканного стержня), папиллярные структуры, формирующие аркады, многорядный эпителий – псевдостратификация.

Основным критерием диагностики НСКЯ является преобладание тонких ветвящихся сосочковых структур большой протяженности с хорошо выраженным

стержнем, а также морфологические особенности клеток. Покрывает сосочки в основном кубический эпителий, с округлыми полиморфными ядрами, в некоторых местах высокий цилиндрический эпителий. Встречаются редкие выскальзывающие, реснитчатые и штифтиковые клетки. в других участках гистологического поля зрения определяются солидные и тубулярные структуры. В низкодифференцированных серозных карциномах яичников варианты клеток характеризуются полиморфизмом (клеточным и ядерным) и значительным количеством патологических митозов, в других участках клетки обладают признаками трубной дифференцировки.

Эндометриоидные карциномы яичников характеризуются преобладанием солидных образований. Папиллярные структуры мало ветвящиеся с грубоволокнистой стромой встречаются в небольшом количестве. Железы неправильной формы, часто угловатые. Ряд опухолевых клеток на поверхности сосочков и внутри желез, с крупными овальным ядрами, перпендикулярно располагающимися к базальной мембране на разных уровнях в несколько рядов – псевдостатификация. Некоторые клетки содержат в базальной части или перинуклеарно цитоплазматические вакуоли, в которых не определяется муцин. Имеются макрофаги с гемосидерином и полигональные клетки с центрально расположенными ядрами. Участки клеток с плоскоклеточной дифференцировкой встречались исключительно при ЭКЯ - в 84% случаев, 42 (набл.) ($p < 0,001$), псаммомные тельца не встречались.

Пролиферация эпителия исследуемых опухолевых структур способствовала росту ложных и истинных сосочков, аркад, железистоподобных, криброзных и солидных структур. В низкодифференцированных серозных и в эндометриоидных опухолях встречались многоядерные уродливые клетки. Очаги инвазии, как в капсуле, так и в строме сосочка, представлены небольшими комплексами мономорфных опухолевых клеток с крупными ядрами, вероятно являющимися камбиальными опухолевыми клетками. В 28% низкодифференцированных серозных карциномах яичников наблюдались псаммомные тельца. В строме опухоли чаще наблюдались очаги некроза и кровоизлияний при НСКЯ и ЭКЯ.

Итоги микроскопического исследования показывают, что между НСКЯ и ЭКЯ существует много общего. К признакам дифференциальной диагностики относятся: 1) преимущество в тканях низкодифференцированных серозных карцином папиллярных ветвящихся структур, с тонким соединительнотканым стержнем большой протяженности, многорядным эпителием полиморфных клеток. 2) Опухолевые клетки с признаками трубного эпителия: резкой вакуолизацией цитоплазмы и ресничками на апикальных концах.

Эндометриоидная карцинома яичника микроскопически сходна с карциномой эндометрия, так как включает в себя железистоподобные и трубчатые структуры разного размера и формы, выстланные клетками с овальными гиперхромными ядрами, расположенными перпендикулярно к базальной мембране. В цитоплазме отдельных клеток схожих с эпителием эндометрия секреторного типа имеются включения в виде вакуолей. Они. Встречаются клетки цилиндрические, округлые, кубические, с относительно скудной цитоплазмой, тесным прилеганием клеток друг другу.

Плоскоклеточные пласты в ЭКЯ свободно лежат среди железистых структур. Отличием плоскоклеточных структур от других служит их высокая дифференцировка, отсутствие клеточного и ядерного полиморфизма. Ядра клеток - мономорфные, без нарушения структуры хроматина. Форма клеток – овальная, многоугольная, веретеновидная, порой напоминающая мезенхимальную ткань. Плоскоклеточные пласты не имеют прогностического значения, но такие очаги являются дифференциально-диагностическим критерием для эндометриоидной опухоли, с характерными скоплениями гемосидерина и наличием сидерофагов.

В обеих наблюдаемых группах НСКЯ и ЭКЯ отмечалось большое количество преимущественно патологических митозов.

Гистологические особенности НСКЯ, ЭКЯ и МКЯ.

Все низкодифференцированные серозные и эндометриоидные карциномы отнесены по степени злокачественности и уровню агрессии к G3, в то время как в группу муцинозных включены высокодифференцированные опухоли (G1) 20 набл. (66,67%), умереннодифференцированные (G2) - 9 набл. (30%) и только один случай

низкодифференцированной карциномы 3,33%, так как они встречаются гораздо реже и соответственно различаются по степени злокачественности, $p < 0,001$.

При микроскопическом исследовании в 3-х разных группах были выявлены следующие морфологические признаки. Основным структурным компонентом опухоли при НСКЯ являются солидные (70%), папиллярные структуры (30%), при ЭКЯ как правило солидные (65%), железистые (25%), папиллярные (10%), при МКЯ железисто-папиллярные (96,67%), солидные (3,3%). Имели достоверные статистические различия ($p < 0,001$) структурных компонентов.

При МКЯ сосочки имели тонковолокнистую соединительнотканную основу. Папиллярные структуры характеризовались во всех наблюдениях выраженным ветвлением, имеющим древовидный характер, встречалось частое отхождение от основного стебля мелких ветвей с образованием густой сети прилежащих друг к другу мелких сосочков. Строма муцинозной карциномы состоит из плотной или рыхлой отечной волокнистой соединительной ткани, которая содержит кровеносные сосуды капиллярного типа. Эпителиальная выстилка представлена с атипическими клетками цервикальной (56,67%) или кишечной дифференцировки (16,67%), смешанного типа составила (26,67%), что имеет достоверные различия ($p < 0,001$) при сравнении с НСКЯ и ЭКЯ, где покровной эпителий сосочков и ворсинок теряет признаки своей функциональной дифференцировки, обычно уплощается, приобретает вместе с тем собственный полиморфизм, различный по набору клеточных форм как в разных случаях, так в разных участках в одной и той же кисте.

Приведенные данные подтверждают представление большинства исследователей о том, что неопластический эпителий при НСКЯ характеризуется выраженным клеточным полиморфизмом [А.И. Карселадзе, 1987; О.К. Хмельницкий, 1994].

Мы определили, что среди всего разнообразия типов опухолевых клеток, встречающихся при этом морфологическом типе рака яичника, наиболее характерными клетками, присутствовавшими во всех исследованных нами случаях НСКЯ, были выскальзывающие клетки. Следует особо отметить то, что все типы

опухолевых клеток, которые встречаются при НСКЯ, не были случайны, а четко вписываются в тот объем цитологических структур, которые свойственны различным формам функционального состояния мюллерова эпителия, т.е. им были присущи признаки цервикальной или трубной дифференцировки. Таким образом, мы, солидарно с другими исследователями [Lauchlan S.C., 1981; Jeffrey J.F. et al., 1986], поддерживаем мнение о том, что материнскими клетками для НСКЯ являются клетки мезотелия, именуемые клетками мюллерова эпителия, из которых в яичниках берет начало развития папиллярная серозная карцинома, которая имеющая большое количество сходных морфологических характеристик с НСКЯ.

В МКЯ, как и НСКЯ отсутствовали островки из плоскоклеточного эпителия, только в ЭКЯ наблюдали в 84%. В ЭКЯ небольшие очаги являются признаком эндометриоидных карцином и считаются одним из дифференциально-диагностических критериев этой групп опухолей. Разрозненно лежащие клетки с плоскоклеточной дифференцировкой, многоугольной формы, со светлой цитоплазмой светлой, ядрами центрально расположенными ядрами, округлой формы, интенсивно окрашенными. Различия клеточных типов НСКЯ, ЭКЯ и МКЯ, статически достоверны ($p < 0,001$) имеет достоверные различия. Поскольку первоначальная площадь, на которой возникает пролиферация, остается прежней, размножающийся эпителий образует микрососочки чисто эпителиального состава, которые в дальнейшем получают соединительнотканную ножку, или komponуется в многорядно-многослойный пласт.

Атипичный эпителий в серозных, эндометриоидных и муцинозных карциномах становится многорядным.

Многорядный эпителий настолько разнообразен по своим клеточным особенностям, что перечислить все хотя бы важнейшие варианты его невозможно. В некоторых случаях эпителий узкий высокопризматический, с удлиненными ядрами, лежащими на разных уровнях и наслаивающимися друг на друга [А. П. Меньшенина, 2005] со скудной цитоплазмой. В других случаях эпителий имеет четко видимую однородную цитоплазму и круглые или овальные ядра, лежащие либо базально, либо апикально и часто имеющие длину поперечную к оси клетки.

Иногда встречается так называемый «светлый, или пустой», эпителий, в котором хорошо очерчены лишь контуры клеток, а ядра плавают как бы в пустоте. Очень часто высота покровного эпителия колеблется в широких пределах и один вариант эпителия перемежается с другим. Эпителий становится совершенно атипичным, с ядрами разной величины и формы, часто гигантскими. В нашем материале МКЯ наблюдалась слабовыраженная пролиферация эпителия в 66,67% случаев, умеренно выраженная в 30%, резко выраженная в 3,33%. Лишь при НСКЯ и ЭКЯ наблюдалась 100% резко выраженная пролиферация эпителия, ($p < 0,05$).

Структурным компонентом опухоли в трех группах являлись сосочки, и псевдососочки, составляющие как правило, 100%, 84,0%, 100% и более ее объема. Сосочковые структуры имели соединительно-тканную ножку, покрытую неопластическими эпителиальными клетками. Одни папиллярные структуры имели широкую, грубоволокнистую и/или отечную соединительнотканную основу. В других папиллярных структурах соединительнотканная ножка была тонкой, имела нежноволокнистую структуру. Строма сосочков содержала значительное количество клеточных элементов – лимфоцитов, фибробластов и плазматических клеток. В строме сосочков были обнаружены скопления макрофагов – ксантомных клеток и сидерофагов. Сосочки были хорошо васкуляризированными. Нежноволокнистые и грубоволокнистые папиллярные структуры имели хорошо выраженный древовидный характер множественного ветвления, терминальной ветвью которого являлись мельчайшие папиллярные отростки или отдельные клетки. Терминальные ветви сосочков образовывали анастомозы между собой, формируя псевдожелезистые и псевдокриброзные лабиринтообразные структуры.

Еще одной характерной морфологической особенностью НСКЯ и ЭКЯ являлся сильно выраженный ядерный полиморфизм опухолевых клеток.

Покровной эпителий, выстилающий внутреннюю поверхность кист и сосочки, отличаются резко выраженным клеточным и ядерным полиморфизмом только в первой и во второй группе составило 100%, а МКЯ - 3,33%.

Многоядерные клетки – частая находка в злокачественных опухолях. В нашем исследовании также были выявлены «клетки-монстры» в НСКЯ и ЭКЯ. В большом объеме эти клетки находились в участках опухоли, имевшей солидное строение.

Инвазия определяется только при микроскопическом исследовании.

При высокой дифференцировке муцинозные карциномы, необходимо отличать от пограничных опухолей. Важным признаком рака в том числе и муцинозной карциномы яичников, служит инвазия опухолевых клеток в строму капсулы, перегородок между камерами и соединительнотканную ножку папиллярных структур. Опухолевые клетки в очагах инвазии характеризуются отсутствием клеточного и ядерного полиморфизма и хорошо выраженной эозинофильной цитоплазмой. Иногда инвазивные опухолевые клетки формируют железистые или сосочковые структуры. Во всех трех группах с примерно одинаковой частотой (26%, 26% и 30% соответственно) отмечена инвазия капсулы.

В I группе в 14 наблюдениях (28%) и III группе в 3 случаях (10%) выявлены псаммомные тельца – известковые конгломераты, которые имеют округлую и часто слоистое строение (в строме опухоли). Это соответствует современным представлениям о том, что приблизительно определяются в 1/3 наблюдениях одиночные псаммомные тельца, или их множество [F.A. Tavassoli, P. Devilee, 2003]. Однако нами не были выявлены псаммомные тельца в ЭКЯ. Наши данные подтверждают мнение [M. Hendrickson и соавт., 1982], считающих, что обнаружение псаммомных телец является специфичным признаком для НСКЯ и МКЯ имели (достоверные различия статистически достоверны $p < 0,001$).

Псаммомные тельца формируются во время гибели опухолевых клеток, их частей или дегенерации клеток. Эти тельца представляют собой концентрические базофильные структуры овальной или округлой формы. Во время исследования псаммомные тельца находились в строме сосочков или прилегали к железистым структурам, реже обнаруживались непосредственно среди опухолевых клеток.

Практически во всех трех группах выявлялись очаги дистрофических изменений опухолевых клеток, кровоизлияния и некрозы различной величины.

Обширные некрозы были типичными для всех групп карциномы яичников и наблюдались в 84%, 80%, 63,33% случаях соответственно.

Обширные очаги кровоизлияния наблюдались в первой и во второй группе в 37 (74%) и 43 (86%) наблюдениях. Умеренные очаги в третьей группе выявлены в 19 (63,33%) случаях, $p < 0,001$.

На сегодняшний день морфологические критерии дифференциальной диагностики НСКЯ и ЭКЯ, с относительно благоприятно протекающей МКЯ все еще недостаточно разработаны. Мы провели сравнительное морфологическое исследование НСКЯ, ЭКЯ и МКЯ, которое позволило нам определить ряд критериев для микроскопической дифференциальной диагностики этих трех типов рака яичника:

- строение сосочковых структур, которые при НСКЯ характеризуются тонким ветвящиеся, имеют большую протяженность. При МКЯ сосочки характеризовались сильно выраженным, множественным «древовидным» ветвлением с частым отхождением от основного стебля с образованием густой сети тесно прилегающих друг другу сосочков имеют нежноволокнистую или широкую отечную грубоволокнистую соединительнотканную основу, в отличие они совсем не ветвящихся сосочков или мало ветвящихся сосочков при ЭКЯ;

- клеточный состав неопластического эпителия, который характеризуется выраженным полиморфизмом, присутствием «выскальзывающих» клеток при НСКЯ, в отличие от клеточного состава при ЭКЯ, представленного типичными высокими цилиндрическими клетками, которые были расположены перпендикулярно к базальной мембране и лежали в несколько рядов на разных уровнях – псевдостратификация;

- резко выраженным клеточным и ядерным полиморфизмом только в НСКЯ и ЭКЯ, в отличие от МКЯ;

- многоядерные клетки и клетки с одним уродливым гигантским ядром больше встречаются в НСКЯ и ЭКЯ, и крайне редко при МКЯ;

- инвазия в капсулу, в строму НСКЯ, ЭКЯ и МКЯ, выявление границ инфильтративного роста опухоли;

- псаммомные тела определяются в 28% и 10% случаев НСКЯ и МКЯ и не выявляются в ЭКЯ;
- плоскоклеточная метаплазия не характерна для НСКЯ и МКЯ и часто присутствует в ЭКЯ.

В связи с тем, что основной характеристикой опухоли является ее пролиферация, которая является общепризнанным объективным показателем активности опухолевых клеток [Н.А. Краевский и соавт., 1984; И.А. Казанцева и соавт., 1994; Е.В. Васильева, 2005], нами было выявлено, что при НСКЯ и ЭКЯ наблюдалась 100% резко выраженная пролиферация эпителия, только при МКЯ наблюдалось слабо выраженная пролиферация эпителия – 66,67%, умеренно выраженная в 30%, резко выраженная в 3,33% случаев.

Агрессивная биологическая природа заболеваний онкологического характера объясняется выявлением в опухолевых клетках различных тканевых или клеточных маркеров.

ИГХ исследование содержания рецепторов эстрогенов (ER) и прогестерона (PR) в опухолевых клетках НСКЯ и ЭКЯ выявило, что рецепторы эстрогенов (ER) определялись в клетках опухоли в 80% и 70% случаев, в МКЯ статистически достоверно реже – в 20%, ($p < 0,05$). При сопоставлении трех групп экспрессия прогестероновых рецепторов выявлены в 40%, 60% и 90% случаев соответственно, что данный показатель значительно ниже в низкодифференцированных серозных карциномах, чем в эндометриоидных и муцинозных карциномах, в которых экспрессия рецепторов прогестерона составляет 90% ($p = 0,08$).

При исследовании экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона в НСКЯ, ЭКЯ и МКЯ ИГХ было выявлено наличие 4 различных фенотипа: 1-й фенотип – присутствие положительных рецепторов к эстрогену, 2-й фенотип – наличие двух рецепторов стероидных гормонов (ER и PR), 3-й фенотип – наличие положительных рецепторов к прогестерону, 4-й фенотип - отсутствие двух рецепторов стероидных гормонов (ER и PR).

80% больных НСКЯ имели фенотип опухоли ER+/PR+, ER+/PR–, лишь 10% - ER–/PR+ и 10% не имели рецепторов к стероидным гормонам ER–/PR–. Анализ

показывает явные преобладания опухолей экспрессирующих рецепторы к эстрогенам в данной группе больных.

У 60% пациентов с ЭКЯ имелись рецепторы к прогестерону (ER+/PR+, ER-/PR+), у 40% – к эстрогенам, при этом отсутствовала рецепция прогестерона (ER+/PR-). Анализ полученных данных показывает, что у больных эндометриоидными карциномами яичников (по сравнению с НСКЯ) преобладала экспрессия рецепторов прогестерона.

Рецепторы прогестерона выявлены у 90% пациентов с МКЯ (ER+/PR+, ER-/PR+), в 10% наблюдений рецепторы к стероидным гормонам (ER-/PR-) отсутствуют.

В нашем исследовании в подавляющем большинстве случаев НСКЯ опухолевые клетки экспрессировали эстрогены. ЭКЯ в большинстве наблюдений характеризовались рецепторный фенотипом опухоли (ER+/PR+; ER-/PR+) в 60% к прогестерону и лишь в 40% случаев к ER+/PR-; при МКЯ экспрессия прогестерона выявлены у 90% больных (ER+/PR+, ER-/PR+) а отсутствие рецепторов к стероидным гормонам в 10% наблюдений (ER-/PR-), что совпадает с другими данными других авторов.

Значительные различия в экспрессии PR между НСКЯ и ЭКЯ (40% и 60%) также являются подтверждением существующего мнения о том, что данные два гистологических типа рака яичников имеют различия не только в морфологическом строении, но и в рецепторном статусе. Полученные результаты дают возможность полагать, что, в случаях преобладания рецепторов к прогестерону при планировании тактики лечения больных карциномами яичников целесообразно применять гормонотерапию в совокупности с таргетной химиотерапией. Кроме того, высказываются мнения, что влияние прогестогенов и антиэстрогенов (тамоксифен) снижает количество рецепторов к эстрогенам и даже повышает синтез рецепторов прогестерона.

ИГХ исследование Ki-67 было проведено в отношении всех группах опухоли. Оценивались интенсивность пролиферативной активности в процентах: от 0-9% - низкая, от 10-30% - умеренная и свыше 30% - высокая. При НСКЯ было выявлено

преобладание опухолей с высокой пролиферативной активностью (80%), также как при МКЯ, но в 20% в третьей группе активность роста опухолевой ткани отмечена низкая. В группе ЭКЯ высокая и умеренная пролиферативная активность наблюдалась с одинаковой частотой. В большинстве наблюдений по сравнению с другими группами при ЭКЯ выявлялась умеренная экспрессия Ki-67 (50%). После статистической обработки результатов анализов различия интенсивности экспрессии Ki67 оказались достоверными ($p < 0,05$).

Результаты ИГХ исследования позволили нам сделать вывод, что при НСКЯ умеренная и высокая экспрессия рецепторов к стероидным гормонам была обнаружена в 90% случаев, в то время при ЭКЯ к рецепторам гормонов во всех случаях, при отсутствии гормононегативных опухолей.

Таким образом, были обнаружены статистические значимые различия между серозным, эндометриоидным и муцинозным раком яичников по частоте выявления и экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона, которые могут использоваться в качестве дополнительного дифференциально-диагностического признака при определении гистотипа опухоли.

ВЫВОДЫ

1. Макроскопическая оценка с учетом поражения одного или двух яичников: серозные и эндометриоидные карциномы поражали яичники двусторонне (66% и 60%), при муцинозных карциномах превалировали односторонние поражения (73%) ($p < 0,01$). Размеры опухолевых узлов: серозные и эндометриоидные карциномы в большинстве наблюдений имели диаметр от 6 до 20 см (74% и 80%), при муцинозных карциномах наблюдались опухоли как небольшого размера (до 2 см), так и очень крупного размера до 60 см в диаметре ($p < 0,01$). Прорастание опухоли капсулу обнаружены в 22,3% наблюдений как при серозных, так и эндометриоидных карциномах, при муцинозных – в 6,6% случаев. Наличие кист и солидных масс в просвете: многокамерные кисты чаще встречались в муцинозных карциномах (46,6%), солидные структуры выявлены с одинаковой частотой в серозных и эндометриоидных карциномах (30% и 32%). При муцинозных карциномах солидных структур не обнаружено ($p < 0,01$). Сосочковые разрастания, частично заполняющие полость кисты, обнаружены в основном в муцинозных и низкодифференцированных серозных карциномах (92% и 84,38%), в эндометриоидных карциномах яичников они встречались в 73% наблюдений ($p < 0,05$). Макроскопическое исследование играет важную роль в дифференциальной диагностике карцином яичников, а также является обязательной предпосылкой для полноценного микроскопического изучения. Необходимо проводить оценку фрагментов опухоли из краев резекции с целью доказать или отклонить адекватность объема циторедукции.

2. Ранняя стадия распространения опухоли (I и II стадии) низкодифференцированных серозных и эндометриоидных карцином отмечается в 44% наблюдений. Отсутствие в опухоли остатков цистаденом свидетельствует о низкой степени дифференцировки опухоли с момента её возникновения (*de novo*). Поздняя стадия распространения опухоли (III и IV стадии) с наличием метастазов

в региональных лимфоузлах при низкодифференцированных серозных и эндометриоидных карцином выявляется в 56% наблюдений ($p < 0,05$).

3. По результатам макроскопического анализа при размерах опухолевого узла от 2 до 10 см наблюдались серозные карциномы яичников I-II клинические стадии в 28% случаев и в 38 % - III-IV стадии. При минимальных размерах эндометриоидных опухолей выявлены как начальные, так и поздние стадии распространения карцином по 32 % наблюдений в каждой. При минимальных размерах (до 10 см в диаметре) муцинозные карциномы I-II стадии наблюдались в 16,67% случаев, а в остальных наблюдениях - III-IV стадии (13,33%). Таким образом, по величине первичного опухолевого узла невозможно судить о степени распространения опухолевого процесса.

4. По данным микроскопического исследования при серозных карциномах яичников в 70% встречаются солидные и в 30% папиллярные структуры с нежноволокнистой стромой в стержне. Многорядный опухолевый эпителий характеризуется клеточным полиморфизмом и наличием единичных реснитчатых клеток трубного типа. В эндометриоидных карциномах в 65% наблюдений встречались солидные, в 25% - железистые структуры с угловатыми очертаниями формируют клетки эпителия меньшей величины, имеет место наличие очаговой плоскоклеточной дифференцировки клеток опухоли в 84% случаев ($p < 0,001$). Немногочисленные короткие папиллярные разрастания опухоли с широким стержнем и грубоволокнистой стромой, с наличием скопления гемосидерофагов. Папиллярно-железистые структуры выявлены в 97% наблюдений муцинозных карцином, пласты опухолевого эпителия содержат перстневидные и бокаловидные клетки, отмечается наличие густой слизи ($p < 0,001$).

5. Низкодифференцированные опухоли яичников сохраняют рецепторы к стероидным гормонам. В эндометриодных карциномах экспрессия рецепторов к прогестерону выше, чем в серозных карциномах яичников (60% и 40%), что может свидетельствовать о целесообразности применения гормональных препаратов в сочетании с таргетной химиотерапией при преобладании рецепции прогестерона

для эндометриоидных карцином яичников ($p=0,08$). Высокая экспрессия Ki-67 наблюдалась во всех изучаемых группах низкодифференцированных карцином яичников от 50 до 80% ($p < 0,05$).

6. Разработан диагностический алгоритм (протокол) низкодифференцированных серозных, муцинозных и эндометриоидных карцином яичников для установления гистогенеза опухолей. Выявлены наиболее информативные для дифференциальной диагностики макро- и микроскопические признаки низкодифференцированных карцином яичников.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для дифференциальной диагностики низкодифференцированных серозных муцинозных и эндометриодных цистаденокарцином яичников необходимо использовать предложенный алгоритм (протокол), предназначенный для полноценного клинико-морфологического исследования низкодифференцированных серозных карцином, эндометриодных карцином яичника и муцинозных карцином яичника, включая клиническую картину, макро- и микроскопическое исследование. Признаки характерные для каждого гистотипа опухоли и уточненная клиническая стадия распространения опухолевого процесса могут быть использованы при составлении плана лечения и прогнозировании заболевания.

2. Гормональная терапия не эффективна при лечении овариальных низкодифференцированных серозных и муцинозных карцином. Для определения пролиферативной активности опухоли, экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону необходимо выполнять иммуногистохимическое исследование с целью возможного использования гормональных препаратов параллельно с химиотерапией при эндометриодных карциномах яичников.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Автандилов, Г.Г. Диагностика медицинской плоидометрии. – М.: ОАО «Из-во Медицина», 2006. – 192 с.
2. Автандилов, Г.Г. Методика плоидометрии в диагностике стадий новообразований. Методические рекомендации / Г.Г. Автандилов. – М.: РМАПО, 2005. – 12 с.
3. Автандилов, Г.Г. Основы количественной патологической анатомии / Г.Г. Автандилов. – М., 2002. – 240 с.
4. Автандилов, Г.Г. Оценка пролиферативной активности клеток в гистопатологической диагностике / Г.Г. Автандилов, С.Г. Григорьева, И.Д. Лоранская, Н.В. Петренко – М.: СПб., 2000. – С. 64-65.
5. Акуленко, Л.В. О наследственном раке молочной железы, яичников и эндометрия / Л.В. Акуленко // Проблемы репродукции. – 2004. – № 6. – С. 20-27.
6. Аксель, Е.М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы / Е.М. Аксель // Онкогинекология. – 2012. - № 1. – С. 18-24.
7. Алексеева, М.Л. Онкомаркеры, их характеристика и некоторые аспекты клинико-диагностического использования (обзор литературы) / М.Л. Алексеева [и др.] // Проблемы репродукции. – 2005. – Т. 11, № 3. – С. 65-79.
8. Али-Заде, В.А. Значение цитологического метода в преоперативной морфологической диагностике рака яичников / В.А. Али-Заде // Вопросы онкологии. – 1988. – Т. 34, № 12. – С. 1497-1501.
9. Али-Заде, В.А. Клинико-прогностические факторы при раке яичников / В.А. Али-Заде, А.Р. Атакишев // Вопросы онкологии. – 1990. – Т. 36, № 8. – С. 1005-1006.
10. Али-Заде, В.А. Цитологическая классификация опухолей яичников / В.А. Али-Заде // Архив патологии. – 1990. – Т. 52, № 8. – С. 23-28.
11. Алов, И.А. Морфологические и прикладные аспекты патологии митоза / И.А. Алов // Архив патологии. – 1975. – Т. 37, № 12. – С. 3-13.

12. Алов, И.А. Формы патологии митоза / И.А. Алов // Цитоморфология и патология митоза. – М.: «Медицина», 1972. – С.167-210.
13. Антонеева, И.И. Заболеваемость и смертность от рака яичников в Ульяновской области / И.И. Антонеева // Российский онкологический журнал. – 2008. – № 1. – С. 46-48.
14. Асатурова, А.В. Современные представления о ранних этапах патогенеза рака яичников / А.В. Сатурова // Проблемы науки и образования – 2015. – № 5. – Электронный научный журнал.
15. Ашрафян, Л.А. Ранняя диагностика рака эндометрия и яичников / Л.А. Ашрафян и [и др.] // Практическая онкология. – 2009. – Т. 10, №2. – С. 71-75.
16. Ашрафян, Л.А. Современные возможности профилактики и ранней диагностики предрака и рака репродуктивных органов / Л.А. Ашрафян, В.И. Киселев // Акушерство и гинекология. – 2004. – № 4. – С. 24-29.
17. Баринов, В.В. Рак яичников / В.В. Баринов [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы / под. ред. М.И. Давыдова, В.П. Летягина, В.В. Кузнецова. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – С. 254-263.
18. Баскаков, В.П. Особенности эндометриоза и его значение в патологии женского организма / В.П. Баскаков // Клиника и лечение эндометриоза. – 2-е изд., испр и доп. – Л.: 1990. – С. 5-45.
19. Баскаков, В.П. Терминология, морфология и классификация эндометриоза / В.П. Баскаков, Ю.В. Цвелев, Е.Ф. Кира // Эндометриоидная болезнь. – СПб., 2002. – С. 17-21.
20. Баскаков, В.П. Эндометриоз и рак / В.П. Баскаков, Ю.В. Цвелев, Е.Ф. Кира // Эндометриоидная болезнь. – СПб., 2002. – С. 244-264.
21. Батталова, Г.Ю. Структура заболеваемости и лечение злокачественных опухолей яичников в Республике Башкортостан / Г.Ю. Батталова // Российский онкологический журнал. – 2004. – № 3. – С. 48-50.

22. Боброва, Т.С. Экспрессия опухолюассоциированных белков при раке яичника / Т.С. Боброва, К.И. Жордания, В.Ю. Чуев // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2008. – № 1. – С. 65-72.
23. Бохман, Я.В. Факторы группы риска / Я.В. Бохман // Лекции по онкогинекологии. – М.: «ООО Медицинское информационное агентство», 2007. – С. 126 -167.
24. Винокуров, В.Л. Клинико-морфологические особенности и результаты лечения эндометриоидной цистаденокарциномы яичников / В.Л. Винокуров // Вопросы онкологии. – 1983. – Т. 29, № 9. – С. 49-56.
25. Винокуров, В.Л. Клинико-морфологические особенности пограничных эпителиальных опухолей яичников / В.Л. Винокуров, А.Е. Колосов, Л.Е. Юркова // Вопросы онкологии. – 1983. – Т.29, № 9. – С. 73-78.
26. Винокуров, В.Л. Клиническая оценка Са-125 как маркера опухолей яичников / В.Л. Винокуров // Медицинская радиология. – 1990. – Т. 39, № 9. – С. 9-10.
27. Винокуров, В.Л. Особенности метастазирования эндометриоидного рака яичников в большой сальник / В.Л. Винокуров // Вопросы онкологии. – 1979. – Т. 25, № 3. – С. 20-23.
28. Винокуров, В.Л. Степень дифференцировки и клиническое течение рака яичников / В.Л. Винокуров, Л.Е. Юркова, В.Н. Загольская // Вопросы онкологии. – 1985. – Т. 31, № 3. – С. 55-63.
29. Винокуров, В.Л. Степень дифференцировки опухоли (метастазирование, клиническое течение и прогноз заболевания) / В.Л. Винокуров // Рак яичников: закономерности метастазирования и выбор адекватного лечения больных. – 2004. – СПб.: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2004. – С. 72-87.
30. Вишневская, Е.Е. Доброкачественные и злокачественные опухоли яичников / Е.Е. Вишневская // Предопухолевые заболевания и злокачественные опухоли женских половых органов – Мн.: Выс. Шк., 2002. – С. 339-346.
31. Вишневский, А.С. Опухолевые маркеры в онкогинекологии / А.С. Вишневский // Вопросы онкологии. –1984. – Т. 30, № 8. – С. 23-33.

32. Вишневский, А.С. Опухоли яичников / А.С. Вишневский, О.Н. Скрябин // Журнал акушерства и женских болезней. – 1999. – Т. 48, № 4. – С. 54-60.
33. Вотинцев, А.А. Клинико-морфологические особенности рака яичников различного гистологического строения и прогноз для больных / А.А. Вотинцев // Тюменский медицинский журнал. – 2003. – № 3-4. – С. 107-108.
34. Высоцкий, М.М. Эпидемиология и факторы спорадического рака яичников / М.М. Высоцкий, И.Б. Манухин // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2008. – Т. 7. № 6. – С. 56-59.
35. Гилязутдинов, И.А. Опухоли гормонально-зависимых и гормонопродуцирующих органов / И.А. Гилязутдинов, Р.Ш. Хасанов // Генитальный эндометриоз – М.: МЕД пресс-информ, 2004. – С. 229-310.
36. Гилязутдинова, З.Ш. Опухоли яичников / З.Ш. Гилязутдинова // Онкогинекология: Руководство для врачей / под. Ред. З.Ш. Гилязутдинова, М.К. Михайлова. – М.: МЕД пресс-информ, 2002 – С. 27-31.
37. Глазунов, М.Ф. Опухоли яичников / М.Ф. Глазунов. – Л.: Медгиз., 1961. – 336 с.
38. Гранов, А.М. Практическая онкология / А.М. Гранов, В.Л. Винокуров // Руководство для врачей. СПб, ООО «Издательство Фолиант», 2012. – 320с.
39. Давыдов, М.И. Опухоли женской репродуктивной системы / М.И. Давыдов [и др.] // Онкология: модульный практикум. Учебное пособие. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2009. - С. 284- 303.
40. Дурасова, Е.Н. К вопросу о клинико-морфологических особенностях эндометриоза яичников / Е.Н. Дурасова // Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины: сб. тезисов к науч. - прак. конф. – Санкт-Петербург. – МАПО, 2009. - С. 172-173.
41. Ефремов, О.Т. Патоморфологические особенности и прогноз серозного рака яичников у женщин разного возраста: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.00.15 / Ефремов Олег Тихонович. – Санкт-Петербург, 2006. –18 с.
42. Ефремов, О.Т. Патоморфологические особенности и прогноз серозного рака яичников у женщин разного возраста: дис... канд. мед. наук: 14.00.15:

защищена 09.06.06: утв. 13.10.06 / Ефремов Олег Тихонович. – Санкт-Петербург, 2006. - с.154.

43. Жордания, К.И. Злокачественные эпителиальные опухоли яичников / К.И. Жордания // Современная онкология. – 2000. – Т. 2, № 2. – С. 17-21.

44. Жордания, К.И. Некоторые аспекты хирургического лечения рака яичников / К.И. Жордания // Практическая онкология. – 2000. - № 4. – С.19-22.

45. Жордания, К.И. Новая парадигма в этиологии серозного рака яичников / К.И. Жордания, Ю.Г. Паяниди, Е.В. Калиничева // Российский биотерапевтический журнал. – 2014. – Т.13, № 2. – С. 95-102.

46. Жордания, К.И. Два пути развития серозного рака яичников/ К.И. Жордания, Ю.Г. Паяниди, Е.В. Калиничева // Онкогинекология. – 2014. – № 2. – С. 42-48.

47. Залуцкий, И.В. Методические организационные принципы селективного скрининга рака шейки матки, тела матки и яичников / И.В. Залуцкий, Е.Е. Вишневская, Л.М. Курьян // Вопросы онкологии. – 2006. – Т. 52, № 1. – С. 74-77.

48. Златник, Е.Ю. Изучение возможности применения ронколейкина для ЛАК-терапии рака яичников / Е.Ю. Златник, Л.Ю. Голотина // Вопросы онкологии. – 2005. – Т. 51, № 6. – С. 680-684.

49. Иванцов, А.О. Возможности иммуногистохимического исследования в диагностике опухолей / А.О. Иванцов, Д.Е. Мацко // Практическая онкология. – 2000. – Т. 12, № 4. – С.185-193.

50. Ищенко, А.И. Терминология и классификации / А.И. Ищенко, Е.А. Кудрина // Эндометриоз: диагностика и лечение. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – С. 6-99.

51. Казанцева, И.А. Патология митоза в опухолях человека / И. А. Казанцева. – Новосибирск: Изд-во Наука, 1981. – 143 с.

52. Капустина, И.Н. Значение сосудистого фактора в развитии опухолей яичников / И.Н. Капустина, И.С. Сидорова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2003. – № 6. – С. 27-32.

53. Карпин, А.Д. Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году. – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава России, 2014. – 235 с.
54. Карселадзе, А.И. Некоторые проблемы клинической морфологии эпителиальных опухолей яичников / А.И. Карселадзе // Практическая онкология. – 2000. – № 4. – С. 14-18.
55. Карселадзе, А.И. Опухоли поверхностного эпителия и стромы яичника /А.И. Карселадзе // Архив патологии приложение. – 2005. – С. 7-25.
56. Карселадзе, А.И. Современные тенденции и перспективы развития гинекологической онкоморфологии / А.И. Карселадзе // Акушерство и гинекология. Приложение. – 2006. – С. 47-51.
57. Карселадзе, А.И. Эндометриоз яичников / А.И. Карселадзе // Архив патологии. – 1990. – Т. 52, № 9. – С.24-29.
58. Касчиато, Д. Серия «Зарубежные практические руководства по медицине» № 12 Онкология (злокачественные опухоли женских половых органов): пер. с англ. / под ред. Д. Касчиато. – М.: Москва, 2008. – С. 384-391. – (Практика).
59. Карапетян, В.П. Прогностическое значение экспрессии белка Ki 67 в ткани опухоли больных раком яичников I – II / В.П. Карапетян // Российский биотерапевтический журнал. – 2010. – Т.9, № 3. – С. 31-35.
60. Козаченко, В.П. Лечение больных раком яичников / В.П. Козаченко // Русский медицинский журнал. – 2003. – Т. 11, № 26. – С. 1458-1464.
61. Козаченко, В.П. Опухоли яичников / В.П. Козаченко // Клиническая онкология: Руководство для врачей / под. ред. В.П. Козаченко. – М.: ОАО Издательство «Медицина», 2005. – С. 220-238.
62. Колосов, А.Е. Зависимость продолжительности жизни больных раком яичников от морфометрических особенностей и гормонального статуса опухоли / А.Е. Колосов, Е.В. Новиков // Тюменский медицинский журнал. – 2003. – № 3-4. – С. 11-12.
63. Колосов, А.Е. Клинико-морфологическая характеристика эндометриоидных аденокарцином яичников и прогноз для больных / Колосов А.Е.,

Сергеев А.В. // Актуальные вопросы клинической патоморфологии: сборник трудов науч. конф, – СПб: МАПО, 2000. – С. 86.

64. Колосов, А.Е. Морфологическая характеристика стромального компонента серозных аденокарцином яичников в зависимости от степени дифференцировки / Колосов А.Е., Сергеев А.В., Хоробрых В.Г. // Актуальные вопросы клинической патоморфологии: сборник трудов науч. конф. – СПб.: МАПО, 2000. – С. 87.

65. Колосов, А.Е. Морфологические и иммуногистохимические критерии прогноза у больных серозным и муцинозным раком яичников / А.Е. Колосов, Е.В. Новичков // Архив патологии. – 2003. – Т. 65, № 5. – С. 29-32.

66. Колосов, А.Е. Опухоли яичников и прогноз для больных: Руководство для врачей / А.Е. Колосов. – Киров, 1996. – 240 с.

67. Колосов, А.Е. Эндометриоз, эндометриоидные кисты и эндометриоидный рак яичников (клинико-морфологическая характеристика, вопросы гисто и патогенеза): дис... док. мед. наук: 14.00.15: защищена __.12.85: утв. 21.03.86 / Колосов Александр Евдокимович. – Ленинград, 1985. – 273 с.

68. Колосов, А.Е. Эндометриоз, эндометриоидные кисты и эндометриоидный рак яичников: автореф. дисс ... док. мед. наук: 14.00.15 / Колосов Александр Евдокимович. – Ленинград, 1985. – 41с.

69. Колосов, А.Е. Эндометриоидные новообразования яичников с известковыми включениями / А.Е. Колосов // Вопросы онкологии. – 1979. - Т. 25, № 3. – С. 31-34.

70. Копнин, Б.П. Неопластическая клетка: основные свойства и механизмы их возникновения / В.П. Копнин // Практическая онкология. – 2002. –Т. 3, № 4. – С. 229-230.

71. Косенко, И.А. Опухоли яичников / И.А. Косенко // Практическая онкогинекология: Учебное пособие. – Мн.: новое издание, 2003. – С. 99-244.

72. Костючек, Д.Ф. Экспрессия гена главного комплекса гистосовместимости HLA –A2 при раке яичников / Д.Ф. Костючек [и др.] // Архив патологии. – 2006. – Т. 68, № 6. – С. 3-6.

73. Краевский, Н.А. Исследование патологии митоза в клинической онкоморфологии / Н.А. Краевский [и др.] // Архив патологии. – 1984. – № 11. – С. 16-21.

74. Кулаков, В.И. Опухолевые и опухолевидные заболевания яичников: эпидемиология, гистологические типы, прогноз / В.И. Кулаков, Р.Г. Гатаулина, Г.Т. Сухих // Изменения репродуктивной системы и их коррекция у женщин с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников. – М.: «Изд-во Триада-Х» 2005. – С. 11-14.

75. Кулаков, В.И. Результаты морфологического исследования / В.И. Кулаков, Р.Г. Гатаулина, Г.Т. Сухих // Изменения репродуктивной системы и их коррекция у женщин с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников. – М.: «Изд-во Триада-Х», 2005. – С. 92-97.

76. Линде, В.А. Эндометриоз: патогенез, симптоматика, сочетанная гомеопатическая терапия: учебное пособие / В.А. Линде, Н.А. Татарова, В.И. Орел. – СПб.: Центр гомеопатии. – 2001. – С. 3-16.

77. Лукьянова, Н.Н. Экспрессия белков p53 и Bel-2 в эпителиальных опухолях яичников различной степени дифференцировки / Н.Н. Лукьянова // Experimental Oncol. – 2000. – Vol. 22. – P. 91-93.

78. Махова, Е.Е. Прогностическое значение рецепторного статуса опухоли у больных раком яичников / Е.Е. Махова [и др.] // Вопросы онкологии. – 1987. – Т. 33, № 6. – С. 61-67.

79. Мацко, Д.Е. Современные методы в практической онкоморфологии / Д.Е. Мацко, К.В. Шелихова // Практическая онкология. – 2007. – Т. 8, № 4. – С. 182-187.

80. Мелько, А.И. Особенности клинико-морфологических характеристик и лечения рецидива рака яичников IV стадии / А.И. Мелько [и др.] // Современная онкология. – 2006. – Т. 8, № 3. – С. 59-62.

81. Мерабишвили, В.М. Анализ онкогинекологической заболеваемости и оценка эффективности лечения Злокачественных опухолей женских гениталий в

Санкт-Петербурге / В.М. Мерабишвили [и др.] // Вопросы онкологии. – 1999. – Т. 45, № 3. – С. 223-237.

82. Мерабишвили, В.М. Возрастные особенности заболеваемости, смертности, морфологической верификации злокачественных новообразований яичников / В.М. Мерабишвили [и др.] // Вопросы онкологии. – 2010. – Т. 56, № 2. – С. 145-151.

83. Мерабишвили, В.М. Возрастные особенности наблюдаемой и относительной выживаемости больных со злокачественными новообразованиями яичника в Санкт-Петербурге В.М. Мерабишвили [и др.] // Вопросы онкологии. – 2010. – Т. 56, № 3. – С. 283-292.

84. Мильчаков, Д.Е. Клинико-морфологическая характеристика серозного рака яичников у женщин (на примере Кировской области): дис... канд. мед. наук: 14.00.15: защищена 00.00.07: утв. 06.07.07 / Мильчаков Дмитрий Евгеньевич. – Киров, 2006. – 146 с.

85. Михалева, Л.М. Морфологическая характеристика кровеносных сосудов микроциркуляторного русла в серозных опухолях яичников / Л.М. Михалева [и др.] // Архив патологии. – 2005. – Т. 67, № 6. – С. 28-31.

86. Михалева, Л.М. Эндометриоз яичника: характеристика гемомикроциркуляторного русла / Л.М. Михалева [и др.] // Архив патологии. – 2006. – № 4. – С. 20-22.

87. Нейштадт, Э.Л. Воспалительные, опухолевые и опухолеподобные заболевания брюшины / Э.Л. Нейштадт, И.Н. Ожиганова. Библиотека патологоанатома, № 133, 2012. - с. 67.

88. Нейштадт, Э.Л. Опухоли яичников. Часть II / Э.Л. Нейштадт, И.Н. Ожиганова. Библиотека патологоанатома, №122, 2011. - с. 79.

89. Нейштадт, Э.Л. Эпителиальные опухоли яичников. /Э.Л. Нейштадт, И.Н. Ожиганова. Библиотека патологоанатома, № 116, 2010. - с. 84.

90. Нейштадт, Э.Л. Опухоли яичника / Э.Л. Нейштадт, И.Н. Ожиганова. – СПб: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2014. – 352 с.

91. Нечаева, И.Д. Опухоли яичников / И.Д. Нечаева. – Л.: Медицина, 1987. – 216 с.
92. Нечаева, И.Д. Опухоли яичников и маточных труб / И.Д. Нечаева // Руководство по онкогинекологии. – Л.: Медицина, 1989. – С. 384-403.
93. Нечаева, И.Д. Опухоли яичников и маточных труб / И.Д. Нечаева // Руководство по онкогинекологии. – СПб.: ООО Изд-во Фолиант, 2002. – С. 433-473.
94. Нечаева, И.Д. Цитологический метод исследования у больных злокачественными опухолями яичников / И.Д. Нечаева, В.Л. Винокуров // Вопросы онкологии. – 1984. – Т.30, №3. – С. 87-92.
95. Новак, Э. Гинекология по Эмилю Новаку (онкогинекология): пер. с англ. / под ред. Д.Ж. Берека, И. Адаши, П. Хиллард. – М.: Москва, 2002. – 892с. (Практика).
96. Новик, В.И. Прогностическая значимость плоидности опухолевых клеток у больных распространенным раком яичников / В.И. Новик, В.А. Геворняк, С.Я. Максимов // Вопросы онкологии. – 2006. – Т. 52, № 1. – С. 54-58.
97. Новиков, Е.В. Морфометрический анализ рака яичников / Е.В. Новиков. А.А. Вотинцев // Тезисы IX науч. конф. «Новые направления и разработки в онкоморфологии». – М., 2003. – С. 35-36.
98. Новиков, Е.В. Прогностическое значение слизеобразования в серозных цистаденокарциномах яичников / Е.В. Новиков, Е.Н. Федорова, М.А. Варавко // Тезисы IX науч. конф. «Новые направления и разработки в онкоморфологии». – М., 2003. – С. 39-40.
99. Новикова, Е.Г. Морфологическая характеристика пограничных опухолей яичников / Е.Г. Новиков, Г.Ю. Батталова // Пограничные опухоли яичников. – М.: [Медицинское информационное агентство], 2007. – С. 20-23.
100. Новикова, Е.Г. Опухоли женских половых органов / Е.Г. Новикова, Е.А. Ронина, И.А. Корнеева // Онкология: национальное руководство / под ред. В.И. Чиссова, М.И. Давыдова. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2008. – С. 813-819.

101. Новикова, Е.Г. Резекция большого сальника у больных со злокачественными опухолями яичников / Е.Г. Новикова, А.С. Шевчук, С.М. Пронин // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2005. – Т.5, № 4. – С. 52-56.

102. Новичков, Е.В. Зависимость прогноза рака яичников от экспрессии рецепторов к половым гормонам и пролиферативной активности опухолевых клеток / Е.В. Новичков, А.А. Вотинцев // Архив патологии. – 2006. – Т 68, № 2. – С. 10-13.

103. Новичков, Е.В. Количественная характеристика компонентов стромы в прогнозе рецидивирования рака яичников / Е.В. Новичков, А.А. Вотинцев // Архив патологии. – 2005. – Т. 67, № 4. – С. 29-31.

104. Новичков, Е.В. Морфологическая характеристика рецидивирующего эндометриоидного рака яичников / Е.В. Новичков, О.Н. Новичкова // Актуальные вопросы морфологической диагностики заболеваний: науч.-прак. конф. - Белорусь, Витебск: ВГМУ, 2008. – С. 58–61.

105. Новичков, Е.В. Особенности стромально-паренхиматозных взаимоотношений в метастазирующих и рецидивирующих карциномах яичников / Е.В. Новичков, А.А. Вотинцев // Тюменский медицинский журнал. – 2003. – № 3-4. – С. 109-110.

106. Ожиганова, И.Н. Эндометриоз и эндометриоидная болезнь. / И.Н. Ожиганова. Библиотека патологоанатома, 2009. – № 103. – 68 с.

107. Ожиганова, И.Н. Морфология рака яичников в классификации ВОЗ 2013 года / И.Н. Ожиганова // Практическая онкология. – 2014. – Т.15, №4. – С.143-152.

108. Орлова, В.В. Современное стандартное лечение больных раком яичников / В.В. Орлова // Практическая онкология. – 2000. – № 4. – С. 42-44.

109. Петров, С.В. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. Издание 3-е, доп. и перераб. / Под редакцией С.В. Петрова, Н.Т. Райхлина. – Казань, 2004. – 456 с.

110. Пожарисский, К.М. Tavassoli F.A., Devilee P. (eds). World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the

Breast and female Genital Organs. – Lyon: IARCPress, 2005. – 432 p. / К.М. Пожарисский, В.П. Тен // Вопросы онкологии. – 2005. – Т. 51, № 6. – С. 728- 733.

111. Пожарисский, К.М. Значение иммуногистохимических методик для определения характера лечения и прогноза опухолевых заболеваний / К.М. Пожарисский, Е.Е. Леенман // Архив патологии. – 2000. – Т. 62, № 5. – С. 3-11.

112. Пожарисский, К.М. Иммуногистохимические маркеры в качестве прогностических критериев в онкогинекологии / К.М. Пожарисский [и др.] // Вопросы онкологии. – 2008. – Т. 54, № 4. – С. 463-470.

113. Полищук, Л.З. Рак яичника: генетические изменения и их связь с клиническими особенностями опухолевого процесса / Л.З. Полищук, И.П. Несина, Е.Е. Новак // Онкология. – 2002. – Т.4, № 1. – С. 9-13.

114. Порханова, Н.В. Значение биомаркеров для формирования групп риска и ранней диагностики опухолей (на примере рака яичников и рака молочной железы) / Н.В. Порханова // Практическая онкология. – 2011. – Т. 12, № 4. – С. 155-165.

115. Прокопенко, П.Г. Опухоли яичников: некоторые особенности эволюции, распространения и диагностики / П.Г. Прокопенко, А.А. Терентьев // Вопросы онкологии. – 2009. – Т. 55, № 2. – С. 143-150.

116. Румянцева, У.В. Особенности диагностики, лечения и профилактики наследственных форм рака молочной железы и яичников. Клинический и генетический скрининг у носителей мутаций BRCA1/2 и лиц с высоким семейным онкологическим риском / У.В. Румянцева, П.О. Румянцев, М.В. Киселева // Вопросы онкологии. – 2008. – Т. 54, № 3. – С. 251-257.

117. Семенова, А.И. Мониторинг эффективности лечения и выявление рецидивов с помощью биомаркеров /А.И. Семенова // Практическая онкология. – 2011. – Т. 12, № 4. – С. 171-177.

118. Сергеев, А.В. Морфологическая характеристика стромы серозных раков яичников и прогноз заболевания: автореф. дисс... канд. мед. наук: 14.00.15 / Сергеев Александр Владиславович. – Челябинск, 2006. – 24 с.

119. Сергеева, Н.С. Общие представления о серологических биомаркерах и их место в онкологии / Н.С. Сергеева, Н.В. Маршутина // Практическая онкология. – 2011. – Т. 12, № 4. – С. 147-154.

120. Сергеева, Н.С. Опухولةассоциированные маркеры в скрининговых программах, направленных на активное выявление рака яичников: реальность, проблемы и перспективы / Н.С. Сергеева, Н.В. Маршутина // Практическая онкология. - 2010. - Т.11, № 2. – С. 110-119.

121. Сергеева, Н.С. Особенности динамики уровня Са-125 на этапах лечения и наблюдения за больными серозным раком яичников / Н.С. Сергеева [и др.] // Российский онкологический журнал. – 2003. – № 5. – С. 23-25.

122. Сергеева, Н.С. Сравнительная оценка значения опухолевых маркеров Са-125 и Са- 19-9 в мониторинге рака яичников / Н.С. Сергеева [и др.] // Российский онкологический журнал. – 2001. – № 2. – С. 22-25.

123. Сидорова, И.С. Анализ причин запоздалой диагностики рака яичников / И.С. Сидорова, А.Н. Саранцев, М.Р. Марутян // Акушерство и гинекология. – 2004. – № 3. – С. 34-37.

124. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 году / под ред. Давыдова М.И., Аксель Е.М. Вестник Рос. онкол. науч. центра им. Н.Н. Блохина РАМН, 2014. – 226с.

125. Степанова, Е.В. Молекулярно-биологические маркеры рака яичников / Е.В. Степанова [и др.] // Российский биотерапевтический журнал. – 2002. – Т. 1, №4. – С. 14-20.

126. Стюф, И.Ю. Онкомаркеры: учебное пособие / И.Ю. Стюф, Н.Б. Серебряная, Л.Ф. Шабанова. – СПб.: Издательский дом СПбМАПО. – 2007. – 62с.

127. Тамаева, З.Э. Зависимость возникновения рецидива рака яичника ранних стадий от прогностических факторов / З.Э. Тамаева [и др.] // Современная онкология. – 2005. –Т. 7, № 2. – С. 76-78.

128. Терская, Л.В. Рак яичников: заболеваемость и смертность за 25 лет / Л.В. Терская, Н.И. Портнова // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2000. – № 3. – С. 48-49.

129. Титов, К.С. Биотерапия опухолевых асцитов у больных раком яичников / К.С. Титов [и др.] // Вопросы онкологии. – 2011. – Т. 57, № 4. – С. 470-472.
130. Трапезник, Н.Н. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований населения России / Н.Н. Трапезник, Е.М. Аксель, Н.М. Бармина // Русский медицинский журнал. - 1998. – Т. 6, № 10. – С. 616-620.
131. Трофимова, И.Н. Рак яичников: Морфогенез, патогенез, экспериментальное воспроизведение / И.Н. Трофимова, А.Ю. Никитин // Вопросы онкологии. – 2004. – Т. 50, № 4. – С. 387-395.
132. Уварова, Е.В. Опухоли и опухолевидные образования яичников у детей и подростков / Е.В. Уварова, О.И. Немченко // Гинекология. – 2007. – Т. 9, № 5. – С.4-9.
133. Ульрих, Е.А. Адьювантная терапия рака яичников и рака тело матки / Е.А. Ульрих, А.Ф. Урманчеева // Практическая онкология. – 2007. Т.8, № 3. – С. 147-154.
134. Урманчеева, А.Ф. Вопросы эпидемиологии и диагностики рака яичников / А.Ф. Урманчеева, И.Е. Мешкова // Практическая онкология. – 2000. – № 4. – С. 7-13.
135. Урманчеева, А.Ф. Лекарственная терапия рака яичников / А.Ф. Урманчеева // Практическая онкология. – 2009. – Т. 10, № 2. – С. 101-110.
136. Урманчеева, А.Ф. Современная химиотерапия рака яичников / А.Ф. Урманчеева // Практическая онкология. – 2002. – Т. 3, № 4. – С. 295-304.
137. Урманчеева, А.Ф. Эволюция терапии рака яичника / А.Ф. Урманчеева // Вопросы онкологии. – 2002. – Т. 48, № 4-5. – С. 538-543.
138. Урманчеева, А.Ф. Опухоли яичников (клиника, диагностика, и лечение) / А.Ф. Урманчеева, Г.Ф. Кутушева, Е.А. Ульрих. - Санкт-Петербург, РФ: «Издательство Н-Л», 2012. – 68 с.
139. Федорова, Е.Н. Взаимосвязь слизеобразования с морфометрическими параметрами опухоли в серозных карциномах яичников и влияние на прогноз / Е.Н. Федорова // Тюменский медицинский журнал. – 2003. – № 3-4. – С. 110.

140. Чебнэр, Б.Э. Руководство по онкологии. / Брюс Э. Чебнэр, Томас Дж. Линч, Дэн Л. Лонго / Пер. с англ.: под. общ. ред. акад. РАЕН, проф. В.А. Хайленко. М.: МЕД пресс информ, 2011. – 656 с.

141. Цыпурдеева, А.А. Роль лапароскопии в диагностике и лечении рака яичников / А.А. Цыпурдеева, У.Ф. Урманчеева, Д.Р. Зельдович // Вопросы онкологии. – 2000. – Т.46, № 1. – С. 76-79.

142. Чекалова, М.А. Ультразвуковая диагностика муцинозных новообразований яичников / М.А. Чекалова [и др.] Современная химиотерапия рака яичников / А.Ф. Урманчеева // Практическая онкология. – 2002. – Т. 3, № 4. – С. 295-304.

143. Черемных, А.А. Опухоли яичников / А.А. Черемных // Патоморфологическая диагностика гинекологических заболеваний – СПб.: Издательство «СОТИС», 1994. – С. 371-382.

144. Черенков, В.Г. Эволюция и перспективы развития хирургического лечения рака яичников / В.Г. Черенков, А.А. Шпенкова // Вопросы онкология. – 2010. – Т. 56, № 4. – С. 450-455.

145. Чиссов, В.И. Злокачественные новообразования в России: статистика, научные достижения, проблемы / В.И. Чиссов [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2000. – Т. 81, № 4. – С. 241-248.

146. Чиссов, В.И. / Злокачественные опухоли яичников / В.И. Чиссов, С.Л. Дарьяловой // Онкология / под. ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой. – М.: ГЭТАР-Медия, 2009. – С. 470-481.

147. Чиссов, В.И. Злокачественные опухоли яичников / В.И. Чиссова, С.А. Дарьяловой // Клинические рекомендации. Онкология / под. ред. В.И. Чиссова, С.А. Дарьяловой М.: ГЭОТАР-Медиа. 2006. – С. 551-566.

148. Шацева, Т.А. Антиген Ki - 67 в оценке опухолевой пролиферации. Его структура и функции / Т.А. Шацева, М.С. Мухина // Вопросы онкологии. – 2004. – Т. 50, № 2. – С. 157-163.

149. Юркова, Л.Е. Злокачественные опухоли яичников / Л.Е. Юркова // Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии под. ред. чл-кор. РАМН проф.

А.М. Гранов, проф. В.Л. Винокуров. – СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2002. – С. 103-139.

150. Acs, G. WT1 is differentially expressed in serous, endometrioid, clear cell, and mucinous carcinomas of the peritoneum, fallopian tube, ovary, and endometrium / G. Acs, T Pasha, PJ Zhang // *Int J Gynecol Pathol.* – 2004. – Vol. 23. – P.110-118.

151. Association of obesity and ovarian cancer in a case control study / D.C. Farrow [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 1989. – Vol. 129, N 6. – P.1300-1304.

152. Ayhan, A. Recurrence and prognostic factors in borderline ovarian tumors / A. Ayhan, ESG. Guven, S. Guven // *Gynecol Oncol Pathol.* – 2005. - Vol. 22. - P. 272-276.

153. Ayhan, A. Defining the cut point between low grade and high grade ovarian serous carcinomas: a clinicopathologic and molecular genetic analysis / A. Ayhan, RJ. Kurman, R. Vang // *Am J Surg Pathol.* – 2009. - Vol. 33. – P. 1220-1224.

154. Baker, P.M. Immunohistochemistry as a tool in the differential diagnosis of ovarian tumors: an update / PM. Baker, E. Oliva // *Int J Gynecol Pathol.* - 200. – Vol. 24. – P. 39-55.

155. Bcl-2 and p53 protein expression, apoptosis and p53 mutation in human epithelial ovarian cancers / W.Y. Chan [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2000. – Vol. 156, № 1. – P. 409-417.

156. Bcl-2 expression, p53 accumulation, and apoptosis p53 in ovarian carcinomas / J. Diebold [et al.] // *Am. J. Clin. Pathol.* – 1996. – Vol. 105, N 5. – P. 341-349.

157. Bell, D.A. Serous borderline (low malignant potential, atypical proliferative) ovarian tumors: workshop perspectives / D.A. Bell, T.A. Longacre, J. Prat // *Hum Pathol.* – 2004. –Vol. 35. - P. 934-948.

158. Benign, borderline and well-differentiated malignant intestinal mucinous tumors of the ovary: a clinicopathologic, histochemical, immunohistochemical, and nuclear quantitative study of 57 cases / M. de Nictolis [et al.] // *Int. J. Gynecol. Pathol.* – 1994. – Vol. 13, N 1. – P. 10-21.

159. Bertone-Johnson, E.R. Epidemiology of ovarian cancer: status report / E.R. Bertone-Johnson // *Lancet*. - 2005. – Vol. – 365, № 8(9454) – P. 101-102.
160. Bonome, T. Expression profiling of serous low malignant potential, low-grade, and high-grade tumors of the ovary / T. Bonome, J.Y. Lee, D.C. Park // *Cancer Res*. – 2005. – Vol. 65. – P. 10602-10612.
161. Broders, A.C. Carcinoma: Grading and practical application / A.C. Broders // *Arch. Pathol*. – 1926. – Vol. 2, N 1. – P. 376-380.
162. Ca125 half-life and Ca 125 nodir during induction chemotherapy are independent predictors of epithelial ovarian cancer outcome: results of a French multicentric study / J.M. Riedinger [et al.] // *Annals Oncology*. – 2006 – Vol. 17, N 8. – P. 1234-1238.
163. Cameron, R.I. A panel of immuno-histochemical stains assists in the distinction between ovarian and renal clear cell carcinoma. Int J Gynecol immunohistochemical staining in the differential diagnosis of ovarian tumors / R.I. Cameron, P. Ashe, D.M. O'Rourke // *Hum Pathol*. – 2003. – Vol.36. – P. 195-201.
164. Cancer statistics / R.T. Greenlu [et al.] // – 2000. – Vol. 4, N 2. – P.108.
165. Cathro, H.P. The utility of calretinin, inhibin and WT1 / Cathro, H.P. Stoler MH // *Hum Pathol*. – 2005. – Vol. 98. – P. 439-445.
166. Chan, J.K. Prognostic factors for high-risk early-stage epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study / J.K. Chan, C. Tian, B. Monk // *Cancer*. – 2008. – Vol.112. – P. 2202-2210.
167. Change in Ca 125 levels after the first cycle of induction chemotherapy is an independent predictor of epithelial ovarian cancer outcome / J.M. Riedinger [et al.] // *Annals Oncology*. – 2007 – Vol. 18, N 5– P. 881-885.
168. Chiesa-Vottero, A.G. Immunohistochemical overexpression of p16 and p53 in uterine serous carcinoma and ovarian high-grade serous carcinoma / Chiesa-Vottero AG, Malpica A, Deavers MT // *Int J Gynecol Pathol*. – 2007. – Vol.26. – P. 328-333
169. Clinical Significance of Apoptosis-Related factors p53, Mdm2, and Bcl-2 in Advanced Ovarian Cancer / By M. Baekelandt [et al.] // *J.Clin. Oncol*. – 2000. – Vol. 17, N 7. – P. 2061-2068.

170. Comin, C.E. h-caldesmon, calretinin, estrogen receptor, and Ber-EP4: a useful combination of immunohistochemical markers for differentiating epithelioid peritoneal mesothelioma from serous papillary carcinoma of the ovary / C.E. Comin, C. Saieva, L. Messerini // *Am J Surg Pathol.* - 2007. – Vol.31. – P. 1139-1148.

171. Corcioni, C. Ovariectomia destra da soggetto borderline in paziente con endometriosi al III - IV stadio / C. Corcioni, A. Menditto, R. Saponara // *Minerva Ginecol.* – 2001. – Vol. 53, Suppl. 1, N 1. – P. 114-115.

172. Cuatrecasas, M. Transitional cell tumors of the ovary: a comparative clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic analysis of Brenner tumors and transitional cell carcinomas / M. Cuatrecasas, L. Catusus, J. Palacios // *Am J Surg Pathol.* – 2009. - Vol.33. – P. 556-567.

173. Di Cristofano, A. Endometrial carcinoma / A. Di Cristofano, L.H. Ellenson // *Annu Rev Pathol.* – 2007. – Vol. 2. – P. 57-85.

174. Diebold, J. K-RAS mutations in ovarian and extraovarian lesions of serous tumors of borderline malignancy / J. Diebold, F. Seemuller, U. Lohrs // *Lab Invest.* – 2003. – Vol. 83. – P. 251-258.

175. Dinulescu, D.M. Role of K-ras and Pten in the development of mouse models of endometriosis and endometrioid ovarian cancer / D.M. Dinulescu, T.A. Ince, B.J. Quade // *Nat Med.* – 2005. – Vol.11. – P. 63-67.

176. Dube, V. Mucinous ovarian tumors of mullerian-type: an analysis of 17 cases including borderline tumors and intraepithelial, microinvasive, and invasive carcinomas / V. Dube, M. Roy, M. Plante // *Int J Gynecol Pathol.* – 2005. – Vol. 24. – P. 138-146.

177. Einhorn, L. H. Cis-diamminedichloroplatinum, vinblastine, end bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer / L. H. Einhorn, J. Donohue // *Ann. Intern. Med.* – 1977. – Vol. 87. – P. 293.

178. Elishaev, E. Synchronous and metachronous endocervical and ovarian neoplasms: evidence supporting interpretation of the ovarian neoplasms as metastatic endocervical adenocarcinomas simulating primary ovarian surface epithelial neoplasms / E. Elishaev, C.B. Gilks, D. Miller // *Am J Surg Pathol.* – 2005. – Vol. 29. – P. 281-294.

179. Elizabeth, R. Epidemiology of ovarian cancer: a status report / R. Elizabeth // *The Lancet*. – 2005. – Vol.365, N 9454. – P.101-102.
180. Euscher, E.D. Serous carcinoma of the ovary, fallopian tube, or peritoneum presenting as lymphadenopathy/ E.D. Euscher, E.G. Silva, M.T. Deavers // *Am J Surg Pathol*. – 2004. – Vol.28. – P. 1217-1223.
181. Expression of Apoptosis-Related Proteins Is an Independent Determinant of Patient Prognosis in Advanced Ovarian Cancer / By M. Baekelandt [et al.] // *J.Clin. Oncol*. – 2000. – Vol. 18, N 22. – P. 3775-3781.
182. Factors predictive of survival after first relapse or progression in advanced epithelial ovarian carcinoma: a prediction tree analysis-derived model with test and validation groups / P. Hoskins [et al.] // *Gynecol. Oncology*. – 1998. – Vol. 70, N 2. – P. 224-230.
183. Fathalla, M.F. Contraception and women's health / M.F. Fathalla // *Br. Med. Bull*. – 1993. – Vol. 49, N 1. – P.245-251.
184. Fathalla, M.F. Incessant ovulation-9 factor in ovarian neoplasia / M.F. Fathalla // *Lancet*. – 1971. – Vol. 2, N 2. – P. 163.
185. Ferreira, C.G. p53 and chemosensitivity / C. G. Ferreira, C Tolis, G, Giaccone // *Ann. Oncol*. –1999. – Vol. 10. N 3. – P. 305-314.
186. Flow cytometric analysis of DNA content in human ovarian cancers / E. Erba [et al.] // *Br. J. Cancer*. – 1989. – Vol. 60, N 1. – P.45-50.
187. Franco, M. Ovarian Cancer Supplement, the Chemotherapy Foundation Symposium 2003 / M. Franco, M.D. Muggia // *Cancer investigation*. – 2004. – Vol. 22, Suppl. 2. – P. 1.
188. Fuji, H. Genetics of synchronous uterine and ovarian endometrioid carcinoma: combined analyses of loss of heterozygosity, PTEN mutation, and microsatellite instability / H. Fuji, T. Matsumoto, M. Yoshida // *Hum Pathol*. - Vol.33. – P. 421-428.
189. Fujimara, M. Absence of estrogen receptor-[alpha] expression in human ovarian clear cell adenocarcinoma compared with ovarian serous, endometrioid, and

mucinous adenocarcinoma / M. Fujimara, T. Hidaka, K. Kataoka // Am J Surg Pathol. – 2001. – Vol. 25. – P. 667-672.

190. Gadducci, A. Intraperitoneal chemotherapy in the management of patients with advanced epithelial ovarian cancer: a critical review of the literature/ A. Gadducci, P.F. Conte // Int J Gynecol Cancer. – 2008. – Vol.18 – P. 943-953.

191. Gao, X. Recrssive oncogenes: current status / X. Gao, K. Honn // Pathol. Oncol Research. – 1995. – Vol. 1, N 1. – P.7-22.

192. Gemignani, M.L. Role of KRAS and BRAF gene mutations in mucinous ovarian carcinoma / M.L. Gemignani, A.C. Schlaerth, F. Bogomolny // Gynecol Oncol. – 2003. - Vol. 90. P. 378-381.

193. Gershenson, D.M. Clinical behavior of stage II-IV low-grade serous carcinoma of the ovary / D.M. Gershenson, C.C. Sun, K.H. Lu // Obstet Gynecol. – 2006. – Vol.108. – P. 361-368.

194. Gilks, C.B. Tumor cell type can be reproducibly diagnosed and is of independent prognostic significance in patients with maximally debulked ovarian carcinoma / C.B. Gilks, D.N. Ionescu, S.E. Kalloger // Hum Pathol. - 2008. – Vol.39. – P. 1239-1251.

195. Gilks, C.B. Significant differences in tumor cell type in early versus advanced stage ovarian carcinoma / C.B. Gilks, M. Kobel, S.E. Kalloger // Modern Pathol. – 2009. –Vol. 22, S1. – P. 215.

196. Glenn, W. Youngb Immunohistochemistry as a diagnostic aid in the evaluation of ovarian tumors / W. Glenn, M. Cluggage, H. Robert // Seminar in diagnostic pathology. – 2005. - Vol. 22. – P. 3-32.

197. Goodman, M.T. Incidence of ovarian, peritoneal and fallopian tube carcinomas in the United States, 1995-2004 / M.T. Goodman, Y.B. Shvetzov //Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2009. – Vol.18. – P.132-139.

198. Goyanna, R. Histological grading of malignant tumors; Broders method / R. Goyanna, E.T. Torres, A.C. Broders // Hospital (Rio J.). – 1951. – Vol. 39, N 6. – P. 791-818.

199. Granstrom, C. Population attributable fractions for ovarian cancer in Swedish women by morphological type/ C. Granstrom, J Sundquist, K. Hemminki // Br J Cancer. – 2008. - Vol.98. – P. 199-205.
200. Gross, T.P. The estimated effect oral contraceptive use on the cumulative risk of epithelial ovarian cancer / T.P. Gross, J.J. Schlesselman // Obstet. Gynecol. – 1994. – Vol. 83, N 3. – P. 419-424.
201. Gross, T.P. The estimated offset of oral contraceptive use on the cumulative risk of epithelial / T.P. Gross, J.J. Schlesselman // Obstet. Gynecol. – 1994. – Vol. 83, N 3. – P. 419-424.
202. Guth, U. Metastatic patterns at autopsy in patients with ovarian carcinoma / U. Guth, D.J. Huang, G. Bauer // Cancer. – 2007. – Vol. 110. – P. 1272-1280.
203. Guthrie, D. A study of 656 patients with early ovarian cancer / D. Guthrie, M. Davy, P. Phillips // Gynecol. Oncology. – 1984. – Vol. 17, N3. – P. 363-369.
204. Hacker, N.F. Treatment of recurrent ovarian cancer / N.F. Hacker, M. Friedlander // Chand. Gung. Med. J. – 2004. – Vol. 27, N 8. – P. 570-577.
205. Han, G. Mixed ovarian epithelial carcinomas with clear cell and serous components are variants of high-grade serous carcinoma: an interobserver correlative and immunohistochemical study of 32 cases / G. Han, C.B. Gilks, S. Leung // Am J Surg Pathol. - 2008. – Vol.32. –P. 955-964.
206. Hashi, A. Wilms tumor gene reactivity in primary serous carcinomas of the fallopian tube, ovary, endometrium, and peritoneum / A. Hashi, T. Yuminamochi, S.I. Murata // Int J Gynecol Pathol. - 2003. – Vol. 22. – P. 374-377.
207. Heller, D.S. Are germinal inclusion cysts markers of ovulation/ D.S. Heller, P. Murphy, C. Westhoff // Gynecol Oncol. – 2005. – Vol. 96. – P. 496-499.
208. Hemminki, Immunostaining and DNA flow ovarian tumors cytometry as prognostic factors in epithelial ovarian tumors / E. Hemminki [et al.] // Anticancer Res. – 1994. – Vol. 14, N 28. – P. 603-608.
209. Hemminki, K. Expression and prognostic significance of Bcl-2 in ovarian tumors / K. Hemminki, E. Wilander, K. Oberg // Br. J. Cancer. – 1995. – Vol. 73, N 5. – P. 1324-1329.

210. Hemminki, K. Familial invasive and borderline ovarian tumors by proband status, age and histology / K. Hemminki, C. Granstrom // *Int. J. Cancer.* – 2003. – Vol. 105, (5), N10. – P.701-705.
211. Hermesen, B.J. Serum CA125 in relation to adnexal dysplasia and cancer in women at hereditary high risk of ovarian cancer / B.J. Hermesen, S. Mensdorff-Pouilly, J. Berkhof // *J Clin Oncol.* – 2007. – Vol. 25. – P. 1383-1389.
212. Herzog, T. J. Recurrent ovarian cancer: how important is it treat to disease progression / T. J. Herzog // *Clin. Cancer. Res.* – 2004. – Vol. 10, (22), N15. – P.7439-7448.
213. Hogg, R. Microinvasion links ovarian serous borderline tumor and grade 1 invasive carcinoma / R. Hogg, J. Scurry, S.N. Kim // *Gynecol Oncol.* – 2007. – Vol. 106. – P. 44-51.
214. Howell, N.R. Carcinomas of ovary and lung with clear cell feature Voles: can immunohistochemistry help in differential diagnosis / N.R. Howell, W. Zheng, L. Cheng // *Int J Gynecol Pathol.* – 2007. – Vol. 26. – P. 134-140.
215. Hsu, C.Y. Nuclear size distinguishes low- from high-grade ovarian serous carcinoma and predicts outcome / C.Y. Hsu, R.J. Kurman, R. Vang // *Hum Pathol.* – 2005. – Vol. 36. – P. 1049-1054.
216. Hsu, T.S. “Nature of nuclear projection in adenosarcoma of the breast” / T.S. Hsu, M.C. Pathak // *Lancet.* – 1974. – N 5. – P. 413-414.
217. Ivanov, S. Results of cytoreductive surgery for advanced and recurrent ovarian neoplasms and papillary serous peritoneum / S. Ivanov // *Akush. Gynecol. Oncokol. (Sofia).* – 2004. – Vol. 47, N 5. – P. 36-38.
218. Jeffrey, D. Borderline Ovarian Tumors: Diverse Contemporary Viewpoints on Terminology and Diagnostic Criteria with Illustrative Images / D. Jeffrey, M.D. Seidman, A. Robert // *Human Pathology.* – 2004. – Vol.35, N 8. – P. 918.
219. Jeffrey, D. Surface Epithelial Tumors of the Ovary / D. Jeffrey M.D. Seidman, P. Russell // *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract.* 2002. – Vol.18. – P. 791-887.

220. Jemal, A. Cancer statistics / A. Jemal, R. Siegel, E. Ward // *CA Cancer J Clin.* – 2008. – Vol. 58. – P. 71-96.
221. Jordan, S.J. Risk factors for benign, borderline and invasive mucinous ovarian tumors: epidemiologic evidence of a neoplastic continuum / S.J. Jordan, A.C. Green, D.C. Whiteman // *Gynecol Oncol.* – 2007. – Vol.107. – P. 223-230.
222. Kobel, M. Diagnosis of ovarian carcinoma cell type is highly reproducible: a transcanadian study / M. Kobel, S.E. Kalloger, P.M. Baker // *Am J Surg Pathol.* – 2010. – Vol. 34. – P. 984-993.
223. Kraus, J.A. The relationship between papillary infarction and microinvasion in ovarian atypical proliferative ("borderline") serous and seromucinous tumors / Kraus JA, Seidman JD // *Int J Gynecol Pathol.* – 2010. – Vol. 29. – P. 303-309.
224. Kumaran, G.C. Antiangiogenic drugs in ovarian cancer / G.C. Kumaran, G.C. Jayson, A.R. Clamp // *Br J Cancer.* – 2009. – Vol.100. –P. 1-7.
225. Kuo, K.T. Frequent activating mutations of PIK3CA in ovarian clear cell carcinoma / K.T. Kuo, T.L. Mao, S. Jones // *Am J Pathol.* – 2009. – Vol.174. – P. 1597-1601.
226. Kurman, R.J. Blaustein's pathology of the female genital tract. -6th ed./editor, Robert J. Kurman. – Springer, 2011. – 1392 p.
227. Kurman, R.J. Pathogenesis of ovarian cancer: lessons from morphology and molecular biology and their clinical implications / R.J. Kurman, I.M. Shih // *Int J Gynecol Pathol.* – 2008. – Vol.27. – P. 151-160.
228. Kurman, R.J. origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory / R.J. Kurman, I.M. Shih // *Am Surg Pathol.* – 2010. – Vol. 34. – P. 433-443.
229. Kurman, R.J. Early detection and treatment of ovarian cancer: shifting from early stage to minimal volume of disease based on a new model of carcinogenesis / R.J. Kurman, K. Visvanathan, R. Roden // *Am J Obstet Gynecol.* – 2008. – Vol. 198. – P. 351-356.
230. Lee, K.R. Mucinous tumors of the ovary: a clinicopathologic study of 196 borderline tumors (of intestinal type) and carcinomas, including an evaluation of 11 cases

with "pseudomyxoma peritonei" / K.R. Lee, K.R. Scully // *Am J Surg Pathol.* – 2000. – Vol. 24. – P. 1447-1464.

231. Lee, P. Expression of progesterone receptor is a favorable prognostic marker in ovarian cancer / P. Lee, D.G. Rosen, C. Zhu // *Gynecol Oncol.* – 2005. – Vol. 96. – P. 671-677.

232. Leitao, M.M. Clinicopathologic analysis of early-stage sporadic ovarian carcinoma / M.M. Leitao, J. Boyd, A. Hummer // *Am J Surg Pathol.* – Vol. 28. – P. 147-159.

233. Malpica, A. Grading ovarian serous carcinoma using a two-tier system / Malpica A, Deavers MT, Lu K // *Am J Surg Pathol.* – 2004. – Vol. 28. – P. 496-504.

234. Malpica, A. Introbserver and intraobserver variability of a two-tier system for grading ovarian serous carcinoma / A. Malpica, M.T. Deavers, C. Tornos // *Am J Surg Pathol.* – 2007. – Vol. 31. – P. 1168-1174.

235. Mayr, D. KRAS and BRAF mutations in ovarian tumors: a comprehensive study of invasive carcinomas, borderline tumors and extraovarian implants / D. Mayr, A. Hirschmann, U. Lohrs // *Gynecol Oncol.* - 2006. – Vol.103. – P. 883-887.

236. McCluggage, W.G. Immunohistochemical and functional bio-markers of value in female genital tract lesions / W.G. McCluggage // *Int J Gynecol Pathol.* – 2006. – Vol. 25. – P. 101-120.

237. McCluggage, W.G. Endometrial stromal sarcomas with extensive endometrioid glandular differentiation: report of a series with emphasis on the potential for misdiagnosis and discussion of the differential diagnosis / W.G. McCluggage, R. Ganesan, C.S. Herrington // *Histopathology.* – 2009. – Vol. 54. – P. 365-373.

238. Meinhold-Heerlein, I. Molecular and prognostic distinction between serous ovarian carcinomas of varying grade and malignant potential / I. Meinhold-Heerlein, D. Bauerschlag, F. Hilpert // *Oncogene.* – 2005. – Vol. 24. – P. 1053-1065.

239. Miller, K. An immunohistochemical and morphological analysis of post-chemotherapy ovarian carcinoma / K. Miller, J.H. Price, S.P. Dobbs // *J Clin Pathol.* – 2008. – Vol. 61. – P. 652-657.

240. Mills, E. Stacey Histology for Pathologists, 3rd Edition / Mills, E. Stacey. – 2007. – 1272 p.
241. Misdraji, J. Psammoma bodies in cervicovaginal cytology specimens: a clinicopathological analysis of 31 cases / J. Misdraji, A. Vaidya, R.H. Tambouret // Gynecol Oncol. – 2006. – Vol. 103. – P. 238-246.
242. Nagai, Y. Squamous predominance in mixed- epithelial papillary cystadenomas of borderline malignancy of mullerian type arising in endometriotic cysts: a study of four cases / Y. Nagai, T. Kishimoto // Am J Surg Pathol. – 2003. – Vol. 27. – P. 242-247.
243. Nakayama, K. Amplicon profiles in ovarian serous carcinomas / K. Nakayama, N. Nakayama, N. Jinawath // Int J Cancer. – 2007. – Vol. 120. – P. 2613-2617.
244. Nodir Ca-125 concentration in the normal range as an independent prognostic factor for optimally treated advanced epithelial ovarian cancer / A. Prat [et al.] // Annals Oncology. – 2008 – Vol.19, N 2. – P.327-331.
245. Nomura, K. Noninvasive, microinvasive, and invasive mucinous carcinomas of the ovary: a clinicopathologic analysis of 40 cases / K. Nomura, S. Aizawa // Cancer. – 2000. – Vol.89. – P. 1541-1546.
246. Obermair, A. A new prognostic model for FIGO stage I epithelial ovarian cancer / Obermair A, Fuller A, Lopez-Varela E // Gynecol Oncol. – 2007. – Vol. 104. – P. 607-611.
247. Ordonez, N.G. Value of estrogen and progesterone receptor immunostaining in distinguishing between peritoneal mesotheliomas and serous carcinomas / N.G. Ordonez // Hum Pathol. – 2005. – Vol. 36. – P. 1163-1167.
248. Ovarian cancer in Europe: Cross-sectional trends in incidence and mortality in 28 countries, 1953-2000 / F. Bray [et al.] // Int J. Cancer. – 2005. – Vol. 113, N 6. – P.977-990.
249. Ovarian carcinoma metastatic to the diaphragm-frequently undiagnosed at laparotomy / M. Charles [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1973. – Vol.116, N 3. – P.397-400.

250. Ovarian carcinoma: improved survival following abdominopelvic irradiation in patients with a completed pelvic operation / A.J. Dembo [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1979. – Vol. 134, N 7. – P. 793-800.
251. Ovarian tumors in a cohort of infertile women / M.A. Rossing [et al.] // *The N. Engl. J. Med.* – 1994. – Vol. 331, N 12. – P. 771-776.
252. Para-aortic lymphadenectomy in gynecologic malignancies confined to the pelvis / G. Delgado Nictolis [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 1979. – Vol. 50. – P.418.
253. Parkin, D.M. Survival of cancer patients in Europe: Euricare 2 study / D.M. Parkin [et al.] // *IARC Sci Publ. Lyon*, 1997. – Vol.7. – P. 143.
254. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and female Genital Organs. IARSC. Press, Lyon, 2003. – P.113-197.
255. Piccole cisti ovariche in postmenopausal: valutazione del loro potenziale maligno mediante l'uso di ultrasonografia vaginale e titolazione del marcatore tumore Ca-125 / R. Caserta [et al.] // *Minerva Ginecol.* – 2001. – Vol. 53, Suppl. 1, N 1. – P.120-124.
256. Prevalence screening for ovarian cancer in postmenopausal women by Ca-125 measurement and ultrasonography / I. Jacobs [et al.] // *Br. Med. J.* – 1993. – Vol. 306. – P.1030.
257. Progesterone induces apoptosis and up-regulation of p53 expression in human ovarian carcinoma cell lines / S.Z. Bu [et al.] // *American Cancer Society.* – 1997. – Vol. 79, N 10. – P. 1944-1950.
258. Prognosis of ovarian carcinomas: prediction by histoquantitative methods / H. Haapasalo [et al.] // *Histopathology.* – 1989. – Vol. 15, N 2. – P. 167-178.
259. Provenza, C. Anaplastic carcinoma in mucinous ovarian tumors: a clinicopathologic study of 34 cases emphasizing the crucial impact of stage on prognosis, their histologic spectrum, and overlap with sarcomalike mural nodules / C. Provenza, R.H. Young, J. Prat // *Am J Surg Pathol.* – 2000. – Vol. 32, N 3. – P. 383-389.
260. Psyrris, A. Analysis of p53 protein expression levels on ovarian cancer tissue microarray using automated quantitative analysis elucidates prognostic patient subsets / A. Psyrris // *Annals Oncology.* – 2007. – Vol. 18, N 4. – P. 709-715.

261. Revisione della letteratura sul BRCA 1 e BRCA 1 / R. Saponara [et al.] // Minerva Ginecol. – 2001. – Vol. 53, Suppl. 1, N 1. – P. 72-74.
262. Rodriguez, I.M. Mucinous tumors of the ovary: a clinicopathologic analysis of 75 borderline tumors (of intestinal type) and carcinomas / I.M. Rodriguez, J. Prat // Am J Surg Pathol. – 2002. – Vol. 26. – P. 139-152.
263. Ronnett, B.M. Patients with pseudomyxoma peritonei associated with disseminated peritoneal adenomucinosis have a significantly more favorable prognosis than patients with peritoneal mucinous carcinomatosis / B.M. Ronnett, H. Yan, R.J. Kurman // Cancer. -2001. – Vol. 92. – P. 85-91.
264. Rossing, M.A. Ovarian tumors in a cohort of infertile women / M.A. Rossing // N. Engl. J. Med. – 1994. – Vol. 331, N12. – P.771-776.
265. Ruolo del CA -125 nelle masse pelviche / M. Rotondi [et al.] // Minerva Ginecol. – 2001. – Vol. 53, Suppl. 1, N 1. – P. 51-54.
266. Salvador, S. The fallopian tube: primary site of most pelvic high grade serous carcinomas / S. Salvador, B. Gilks, M. Kobel // Int J Gynecol Cancer. - 2009. – Vol. 19. – P. 58-64.
267. Sangoi, A.R. Lymphatic vascular invasion in ovarian serous tumors of low malignant potential with stromal microinvasion: a case control study / A.R. Sangoi, J.K. McKenney, S.S. Daddas // Am J Surg Pathol. – 2008. – Vol. 32. – P. 261-268.
268. Schmeler, K.M. Neoadjuvant chemotherapy for low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum / K.M. Schmeler, C.C. Sun, D.C. Bodurka // Gynecol Oncol. - 2008. – Vol.108. – P. 510-514.
269. Seidman, J.D. Cosin, J.A. Wang, B. et al (2010) Upstaging pathologic stage I ovarian carcinoma based on dense adhesions is not warranted. A clinicopathologic study of 84 patients originally classified as FIGO stage II. Gynecol Oncol (2010), doi : 10.1016 / j. ygyno.2010.07.002. Accessed 15 July 2010.
270. Seidman, J.D. Ovarian low grade serous neoplasms: evaluation of sampling recommendations based on tumors expected to have invasion (those with peritoneal invasive low grade serous carcinoma (invasive implants) / J.D. Seidman, J.A. Kraus, A.Yemelyanova // Modern Pathol. – 2009. – Vol. 22. Suppl 1. – P. 236A, Abstract.

271. Seidman, J.D. Evaluation of normal-sized ovaries associated with primary peritoneal serous carcinoma for possible precursors of ovarian serous carcinoma / J.D. Seidman, B. Wang // *Gynecol Oncol.* – 2007. – Vol.106. – P. 201-206.
272. Seidman, J.D. Prognostic factors for stage I ovarian carcinoma / J.D. Seidman A.V. Yemelyanova, F. Khedmati // *Int J Gynecol Pathol.* – 2010. – Vol. 29. – P. 1-7.
273. Shappell, H.W. Diagnostic criteria and behavior of ovarian seromucinous (endocervical-type mucinous and mixed cell-type) tumors: atypical proliferative (borderline) tumors, intraepithelial, microinvasive, and invasive carcinoma / H.W. Shappell, M.A. Riopel, A.E. Smith-Sehdev // *Am J Surg Pathol.* – 2002. – Vol. 26. P. 1529-1541.
274. Shvartsman, H.S. Comparison of the clinical behavior of newly diagnosed stages II-IV low-grade serous carcinoma of the ovary with that of serous ovarian tumors of low malignant potential that recur as low grade serous carcinoma / H.S. Shvartsman, C.C. Sun, D.C. Bodurka // *Gynecol Oncol.* – 2007. – Vol.105. – P. 625-629.
275. Smith-Sehdev, A.E. Noninvasive and invasive micropapillary (low grade) serous carcinoma of the ovary: a clinicopathologic analysis of 135 cases / A.E. Smith-Sehdev, P.S. Sehdev, R.J. Kurman // *Am J Surg Pathol.* - 2003. – Vol. 27. – P. 725-736.
276. Soslow, R.A. Histologic subtypes of ovarian carcinoma: an overview / R.A. Soslow // *Int J Gynecol Pathol.* – 2008. – Vol. 27. P.161-174.
277. Steroid hormone receptors and flow cytometric DNA ploidy in ovarian cancer / S.E. Grenmal [et al.] // *Ann. Chir. Gynecol.* – 1994. – Vol. 83, N 208. – P.15-19.
278. Tanner, E.J. Surgical care of young women diagnosed with ovarian cancer: a population-based perspective/ E.J. Tanner, M.L. Zahurak, R.E. Bristow // *Gynecol Oncol.* – 2008. – Vol.111. – P. 221-225.
279. The efficacy of sonographic morphology index in identifying ovarian cancer: a multi-institutional investigation / P.D. DePriest [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 1994. – Vol. 55 – P. 793-174.
280. The impact of subspecialty training in the management of advanced ovarian cancer / S.M. Eisenkop [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 1992. – Vol. 47. – P. 203.

281. The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small volume stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study / W.J. Hoskins [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 1992. – Vol. 47. – P. 159.

282. The prognostic value of morphometrical features and cellular DNA content in cis-platin treated late ovarian cancer patients / J.P. Baak [et al.] // *Br. J. Cancer.* – 1988. – Vol. 57. – P. 503-508.

283. The significance of differences in prognostic value of quantitative pathologic features in FIGO stage III and IV serous adenocarcinoma of the ovary between a group of Danish patients and other groups / M. Brinkhuis [et al.] // *Int. J. Cancer.* – 1995. – Vol. 5, N 5. – P. 355-360.

284. Thomas, M. Ulbright germ cell tumors of the gonads: a selective review emphasizing problems in differential diagnosis, newly appreciated, and controversial issues / M. Thomas // *Modern Pathology.* – 2005. – Vol.18. – P.61–79.

285. Toward the development of a universal grading system for ovarian epithelial carcinoma: testing of a proposed system in a series of 461 patients with uniform treatment and follow-up / Y. Shimizu [et al.] // *Cancer.* – 1998. – Vol.82. – P. 893-901.

286. Tumor ploidy, morphometry, histological grading and clinical features in ovarian carcinoma: mutual relations / H. Haapasalo [et al.] // *Anal. Cell. Pathol.* – 1991. – Vol. 3, N 5. – P. 261-271.

287. Tworoger, S.S. Caffeine, alcohol, smoking, and the risk of incident epithelial ovarian cancer / S.S. Tworoger D.M. Gertig, M.A. Gates // *Cancer.* – 2008. – Vol. 112. – P. 1169-1177.

288. Value of quantitative pathological variables as prognostic factors in advanced ovarian carcinoma / M. Brinkhuis [et al.] // *Int. J. Cancer.* – 1996. – Vol. 49, N 2. – P. 142-148.

289. Vang, R. Immunohistochemistry for estrogen and progesterone receptors in the distinction of primary and metastatic mucinous tumors in the ovary: an analysis of 124 cases / R. Vang, A.M. Gown T.S. Barry // *Mod Pathol.* – 2006. – Vol.19. – P. 97-105.

290. Wells, M. Recent advances in endometriosis with emphasis on pathogenesis, molecular pathology, and neoplastic transformation / M. Wells // *Int Gynecol Pathol.* – 2004. – Vol. 23. – P. 316-320.
291. Whittemore, A.S. The risk of ovarian cancer after treatment for infertility / A.S. Whittemore // *N. Engl. J. Med.* – 1994. – Vol. 331(12). – P.805.
292. Whittemore, A.S. The risk of ovarian cancer after treatment for infertility // *N. Engl. J. Med.* – 1994. – Vol. 331. – P.805.
293. Willner, J. Alternate molecular genetic pathways in ovarian carcinomas of common histological types / J. Willner, K. Wurzel, K.H. Allison // *Hum Pathol.* 2007. – Vol. 38. – P. 607-613.
294. Winter, W.E. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study / W.E. Winter, L. Maxwell, C. Tian // *J Clin Oncol.* – 2007. – Vol. 25. – P. 3621-3627.
295. Wong, K.K. Significantly greater expression of ER, PR, and ECAD in advanced-stage low-grade ovarian serous carcinoma as revealed by immunohistochemical analysis / K.K. Wong, K.H. Lu, A. Malpica // *Int J Gynecol Pathol.* - 2007 – Vol. 26. – P. 404-409.
296. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs Fourth / R.J Kurman [et al.]. – IARC : Lyon, 2014. – 307 p.
297. Yancik, R. Ovarian cancer. Age contrasts in incidence, histology, disease stage at diagnosis, and mortality / R. Yancik // *Cancer.* – 1993. – Vol. 71, N 2. – P. 517-523.
298. Yemelyanova, A. Low grade serous carcinoma of the ovary displaying a macropapillary pattern / A. Yemelyanova, T.L. Mao, N. Nakayama // *Am J Surg Pathol.* – 2008. – Vol. 32. – P. 1800-1806.
299. Yemelyanova, A.V. Pathology of stage I versus stage III ovarian carcinoma with implications for pathogenesis and screening / A.V. Yemelyanova, J.A. Cosin, M.A. Bidus // *Int J Gynecol Cancer.* – 2008. – Vol.18. – P. 465-469.

300. Young, R.H. Differential Diagnosis of, Ovarian Tumors Based Primarily on Their Patterns and Cell Types / R.H. Young, R.E. Scully // Seminars Diagnostic Pathology. – 2001. – Vol. 18, N 3. – P. 161-209.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИГХ - иммуногистохимия

КЯ – карцинома яичника

МКЯ – муцинозная карцинома яичника

Набл. - наблюдение

НСКЯ – низкодифференцированная серозная карцинома яичника

ЭКЯ – эндометриоидная карцинома яичника

ER – рецепторы эстрогены

G1 – высокодифференцированная опухоль

G2 – умереннодифференцированная опухоль

G3 – низкодифференцированная опухоль

Ki 67 – пролиферативная активность

PR – рецепторы прогестероны

ПРИЛОЖЕНИЯ

«Приложение А»

Алгоритм исследования макроскопических признаков карцином яичников

Операционный материал _____ Ф.И.О. _____ Возраст _____

Макроскопические признаки	Серозная карцинома	Эндометриоидная карцинома	Муцинозная карцинома
1. Локализация:			
Односторонняя			
Двусторонняя			
2. Максимальный размер опухоли яичников (длина, ширина, высота):			
2-5 см			
6-10 см			
11-20 см			
21-30 см			
31-40 см			
41-50 см			
51-60 см			
3. Состояние капсулы:			
- сохранена			
- прорастание капсулы			
4. Характер наружной поверхности:			
- гладкая			
- бугристая			
- сосочковая			

Продолжение приложение А			
- бляшкообразная форма			
5. Вид опухоли на разрезе:			
- кистозно-однокамерная			
- кистозно-многокамерная			
- солидная			
- солидно-кистозная			
6. Цвет опухоли на разрезе:			
- серо-розовый			
- розовый			
- белесоватый			
- желто-белый			
- пропитанная кровью			
7. Характер внутренней поверхности камер:			
- частично с выполнением просвета камер сосочковыми разрастаниями			
- полное заполнение просвета камер сосочковыми разрастаниями, (участки солидизации)			
8. Содержимое камер:			
- серозное			
- муцинозное			
- геморрагическое			
- некротические массы			
9. Распад ткани опухолевого узла:			
- есть			
- нет			
11. Стадии заболевания (FIGO и TNM) после уточнения степени распространения во время операции			

Алгоритм исследования микроскопических признаков карцином яичников

Гистологический препарат № _____ ФИО _____ Возраст _____

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ		Серозные карциномы	Эндометриодные карциномы	Муцинозные карциномы
ЭПИТЕЛИАЛЬНАЯ ВЫСТИЛКА: Полиморфный атипичный эпителий				
1	с преобладанием палочковидных или стратифицированных клеток			
2	трубноматочного типа с солидными участками			
3	многорядный эпителий кишечного типа			
4	многорядный эпителий эндоцервикального типа			
Наличие островков из плоскоклеточного эпителия				
0	Нет			
1	Есть			
ПРОЛИФЕРАЦИЯ ЭПИТЕЛИЯ НА СОСОЧКАХ И В СТЕНКЕ КИСТЫ:				
Многорядные очаговые эпителиальные пролифераты в железах и на поверхности сосочков				
0	отсутствие			
1	слабо выраженные			
2	умеренно выраженные			
3	резко выраженные			
Псевдососочки (без стромы)				
0	Нет			
1	Есть			

Продолжение приложение Б				
Истинные сосочки с соединительнотканной стромой				
0	Нет			
1	Есть			
Клеточный и ядерный полиморфизм клеток				
1	слабо выраженный			
2	умеренно выраженный			
3	резко выраженный			
Многоядерные «клетки-монстры»				
0	Нет			
Аркадоподобные железистые структуры на вершине сосочка				
0	Нет			
1	Есть			
Инвазия в капсулу				
0	Нет			
1	Есть			
Инвазия в строму сосочка				
0	Нет			
1	Есть			
Опухолевые структуры				
1	Сосочковый компонент			
2	Железистый			
3	солидные			
ДИСТРОФИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СТРОМЕ:				
Псаммомные тельца				
0	Отсутствие			

Продолжение приложение Б				
1	единичные (1-2)			
2	умеренное (до 5)			
3	большое количество (свыше 5)			
Очаги некроза				
0	Нет			
1	Умеренные			
2	крупные очаги			
Кровоизлияния				
0	Нет			
1	Умеренные			
2	Обширные			
Гемосидерин				
0	Нет			
1	Есть			