

**МЕЛИЕВА**  
**Зухра Юсуфджановна**

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

14.03.02 – патологическая анатомия

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург - 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор **Хмельницкая Наталья Михайловна**

**Официальные оппоненты:**

**Кветной Игорь Моисеевич** доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, Федеральное государственное бюджетное учреждение Санкт-Петербургский Научно-исследовательский институт Фтизиопульмонологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель центра молекулярной биомедицины

**Раскин Григорий Александрович** доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», кафедра онкологии, профессор, ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» МЗ РФ, заведующий лабораторией иммуногистохимии

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится 21 сентября 2020 г. в 14:00 часов на заседании диссертационного совета Д 215.002.02 в Федеральном государственном бюджетном военном образовательном учреждении высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д.6)

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ и на официальном сайте ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2020 года

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор



**ЧИРСКИЙ Вадим Семенович**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

Проблема диагностики и лечения карцином яичников остается одной из самых важных в области гинекологии и онкогинекологической патологии. Среди больных с опухолями яичников смертность на протяжении последних десятилетий не имеет тенденции к снижению. Карциномами яичников (КЯ) в мире ежегодно заболевают 225 000 женщин, и 140 000 умирают (К.И. Жордания, 2014; И.Н. Ожиганова, 2014). В России заболеваемость данной патологией составила в 2010 г. 13093 женщин, смертность – 7820 жизней, причем на первом году умирают около 25% больных (М.И. Давыдова, Е.М. Аксель, 2014). Заболеваемость карциномами яичников 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, А.Д. Карпин, 2014).

Карциномы 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 на III-IV стадиях опухолевого процесса (А.Ф. Урманчеева, Г.Ф. Кутышева, Е.А. Ульрих, 2012).

Основными методами лечения являются хирургические вмешательства и химиотерапия. Во время лапаротомии у первичных больных КЯ чрезвычайно важное значение имеет оценка макроскопического вида опухоли (одно-двустороннее поражение, 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 карцином чрезвычайно трудна, в то же время она должна быть точной, поскольку она определяет дальнейший план лечения. Все клинко-морфологические показатели являются прогностическими факторами и определяют выбор метода лечения 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. Остаются недостаточно изученными критерии дифференциальной диагностики низкодифференцированных субтипов опухолей - серозных, муцинозных и эндометриоидных карцином, а также и прогностических и предиктивных критериев новообразований. Весьма противоречивы сведения о результатах использования иммуногистохимических методов исследования низкодифференцированных серозных, муцинозных и эндометриоидных карциномах яичников. Оценка степени злокачественности карцином яичников также недостаточно отражена в литературе.

### Степень разработанности темы исследования

Существенный вклад внесли В.П. Карапетян (2010), К.И. Жордания (2014) и А.В. Асатунова (2015) в изучение проблемы низкодифференцированных злокачественных эпителиальных новообразований серозных, эндометриоидных, муцинозных карцином яичников, которые обладают отличиями как морфологическими, так и молекулярными-биологическими, генетическими и имеют различную чувствительность к химиопрепаратам. Одной из характеристик карцином, 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, 2017]. Гистологическая картина становится резко полиморфной, опухоль является чрезвычайно злокачественной, с высокой степенью агрессии G3 High-grade (И.Н. Ожиганова 2014, 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]. Кроме того, новообразования различного 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, наличия некрозов.
2. Изучить микроскопические особенности низкодифференцированных серозных, муцинозных и эндометриоидных карцином с наличием папиллярных структур, их протяженность, ответвления, состояние стромы соединительнотканного стержня, характеристику 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 клиничко-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.

Проведенный сравнительный анализ показал, 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 образцов вырезанного 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 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 предсуществовавших цистаденом, без обширного метастазирования, позволяют 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, оценка пролиферации). В диссертационном исследовании использован спектр традиционных и современных патологоанатомических методов (макроскопический, микроскопический, иммуногистохимический). Полученные результаты обрабатывались с применением современных методов статистического анализа.

Диссертационное исследование одобрено Локальным Этическим комитетом при 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 последипломного обучения на кафедре 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, а также наличия и выраженности экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

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 достаточным объемом изученного материала - 130 наблюдений низкодифференцированных серозных, муцинозных и эндометриоидных карцином яичников.

Материалы диссертационного исследования доложены и обсуждены - на научно-практической конференции «Основные проблемы в современной медицине» на тему: «Иммуногистохимическое исследование низкодифференцированных и муцинозных аденокарцином яичников» (Волгоград, 2014); на заседании кафедры патологической анатомии СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, 2019); на проблемной комиссии «Структурно-функциональная организация, патофизиология и патоморфология человека и животных» СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, 2019); на заседании Санкт-Петербургского отделения РОП (Санкт-Петербург, 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 изложена 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 источников литературы, 151 зарубежных и 149 отечественных авторов.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### **Материал и методы исследования.**

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. Морфологические типы карцином 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, выполнен у 130 пациенток с карциномами яичника. Стадия заболевания 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 произведены радикальные хирургические операции – экстирпация или надвлагалищная ампутация матки с придатками и оментэктомия. Подавляющему большинству из изученной группы больных выполнена подвздошная лимфаденэктомия. Предоперационная химиотерапия и больным не проводилась.

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

Для изучения дифференциально-диагностических морфологических различий между низкодифференцированными серозными, эндометриоидными и муцинозными карциномами яичников проведен комплексный морфологический анализ, включающий макро- и микроскопическую характеристику, разработан алгоритм (протокол) исследования макро- и микроскопических признаков.

**Макроскопическое исследование.** 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 прорвана опухолью). Определялась консистенция опухолевого узла (равномерной умеренной плотности, деревянистая, мягкая, флюктуирующая).

При сравнительном анализе макроскопической структуры поверхностных эпителиально-стромальных серозных, эндометриоидных и муцинозных карцином яичников 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 разработанный нами «Алгоритм (протокол) исследования макроскопических признаков карцином яичников». 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. Гистологические срезы толщиной 5-7 мкм окрашивали 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** отнесены новообразования яичников, состоящие преимущественно из железистых, железисто-папиллярных и солидных структур, сформированных из эпителиальных опухолевых клеток трубноматочного 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 опухоли, в которых в том или ином количестве 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** отнесены опухоли, в которых 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. Поля зрения определялись под малым увеличением микроскопа (объектив х4, окуляр х10). 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 на 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 х4, окуляр х10). В сомнительных случаях структура митоза уточнялась при помощи иммерсионного объектива х60,0.

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 «Алгоритм (протокол) исследования микроскопических признаков карцином яичников».

Иммуногистохимическое (ИГХ) определение рецепторов эстрогена, прогестерона и антигена Ki-67. Для проведения ИГХ реакции необходимо приготовить тонкие срезы 4-5 мкм 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 эстрогена, прогестерона и антигена Ki-67 в 30 наблюдениях КЯ 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 выполнен ряд требований, которые необходимы для успешной реакции [Н.В. Аникеева, 2006]: толщина тонких срезов не превышала 5 мкм, расправленные в теплой дистиллированной воде (+25°C) или над спиртовкой, но не подвергались воздействию

температуры выше +56°C, так как 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 и эстрогена 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. Сабилов, 2010].

Результат гистологического счета (максимальный) (Hscore) = 300 (100% клеток x 3 балла). Оценку степени экспрессии рецепторов эстрогена (ER), прогестерона (PR) проводят по сумме иммуногистохимических баллов - отрицательная (0-50), низкая (51-100), умеренная (101-200), высокая экспрессия (201-300).

Сравнительная характеристика пролиферативной активности (Ki-67) 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].

#### **Статистические методы исследования**

Полученные в процессе исследования клинико-морфологические данные обрабатывались с использованием системы STATISTICA for Windows (версия 5.5 Лиц. №АХХR402C29502 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]. Таким образом, количественный анализ показал достаточность объема представленного материала репрезентативности и адекватности использование методов исследования.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Изучены клинические данные, а также макро- и микроскопические особенности строения 130 низкодифференцированных серозных, эндометриоидных и муцинозных карцином яичников (НСКЯ, ЭКЯ, МКЯ). Значения этих показателей представляются актуальными, поскольку возраст онкологических больных, по мнению всех исследователей, является независимым прогностическим фактором.

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

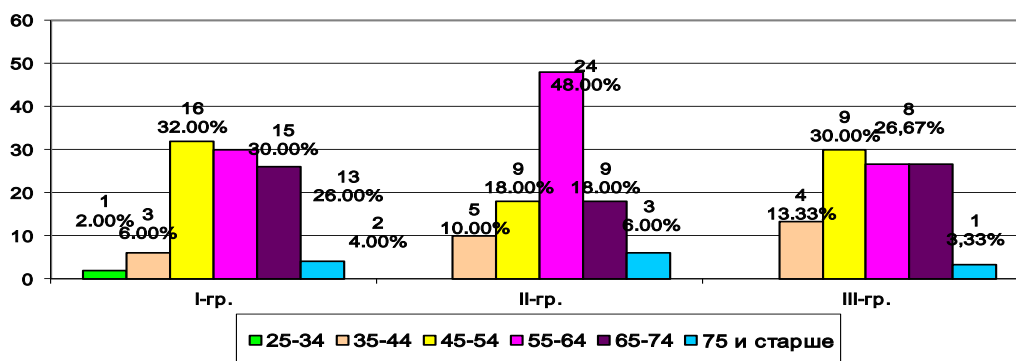


Рисунок 1 - Распределение карцином яичников разного гистотипа по возрасту

I гр. – НСКЯ      II гр. - ЭКЯ      III гр. – МКЯ

Существенных различий в возрастных показателях при первичном выявлении карцином яичников различных гистологических подтипов не установлено. 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 низкодифференцированные серозная, эндометриоидная и муцинозная карциномы в нашем материале выявлены в возрастном интервале от 45-54 лет, от 55-64 лет и от 65-74 лет. Однако установлены 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 карцином (48%) была в возрастном интервале 55-64 лет, а муцинозных карцином с одинаковой частотой (30%, 26,67%, 6,27% соответственно). Средний возраст женщин с низкодифференцированными гистологическими вариантами карцином яичников составлял при серозном, эндометриоидном и муцинозном новообразованиях -57,94±1,36; 58,72±1,37; 57,33±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 на рисунке 2.

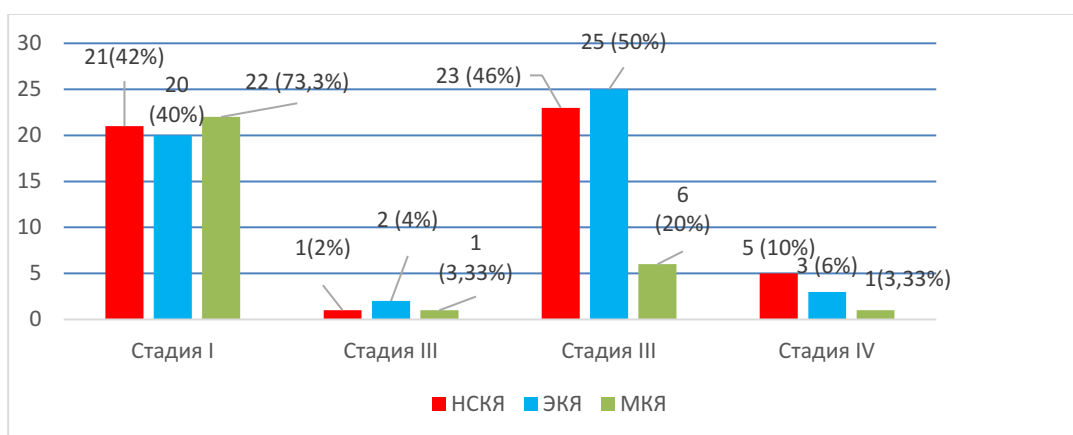


Рисунок 2 - Гистологический тип карцином яичников и стадии опухоли (p < 0,05)

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 и отдаленных внутренних органов.

При муцинозной карциноме наблюдалась обратная картина. Большинство пациенток находились в I и II стадиях патологического процесса - 23 наблюдения (76,66%), больных на III-IV стадиях выявлено лишь в 7 наблюдениях (23,33%). При этом у подавляющего большинства женщин (у 22 из 30) карцинома локализована только в пределах яичника (I стадия) и лишь у одной из 30 проросла 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. Сравнительные данные о величине первичного узла опухоли при серозной, эндометриоидной и муцинозной карциномах представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Величина опухоли при разных гистологических типах карцином яичников

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 определяется корреляция между этим показателем и гистологическим типом карциномы. Так, при серозной карциноме наибольшее количество (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 выявлено. Средняя величина опухолевых узлов НСКЯ составляла 13 см.

В группе МКЯ 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% карцином яичников характеризовались крупной величиной и достигали 60 см в диаметре. Средняя величина МКЯ в нашем материале составляла 20 см в диаметре, т. е. почти в два раза выше, чем аналогичный показатель при серозной карциноме яичников ( $p < 0,01$ ).

Как следует из данных таблицы 2, показатели, характеризующие величину опухолевых узлов у больных с эндометриоидной карциномой яичников, существенно не отличались от аналогичных показателей при серозной карциноме. Средняя величина опухолевых узлов ЭКЯ 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 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 выявлено чаще, чем одностороннее. Эти показатели при серозной и при эндометриоидной карциноме составили 66% и 60% соответственно ( $p < 0,01$ ) – рисунок 3.

При муцинозных карциномах выявлено другое соотношение двустороннего и одностороннего поражения яичников. Одностороннее поражение яичника 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%) – рисунок 3.

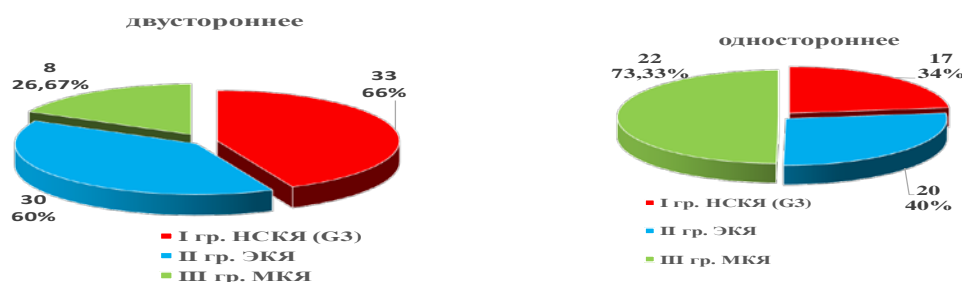


Рисунок 3 - Локализация карцином яичника в НСКЯ, ЭКЯ, МКЯ ( $p < 0,01$ )

Макроскопическая картина поверхности разреза карцином представлена на рисунке 4.

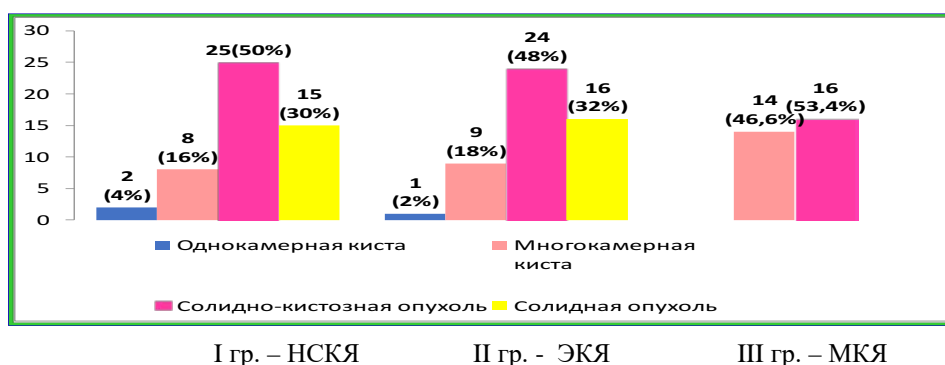


Рисунок 4 - Макроскопическая картина поверхности разреза карцином яичников ( $p < 0,01$ )

Макроскопические характеристики низкодифференцированных карцином яичников разных гистологических типов имеют особенности ( $p < 0,01$ ). Так, однокамерные кистозные опухоли среди низкодифференцированных карцином выявлены редко. В группе серозных и эндометриоидных карцином они обнаружены в 4% и 2% наблюдений соответственно, а среди исследованных нами муцинозных карцином однокамерные кистозные опухоли не выявлены вовсе. Аналогичное соотношение обнаружено и среди низкодифференцированных карцином яичников солидного строения на разрезе. В группах серозных и эндометриоидных карцином 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) опухоль на разрезе имела вид многокамерной кисты. 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 НСКЯ, ЭКЯ и МКЯ обнаружены с одинаковой частотой - в 50%, 48% и 53,4% наблюдений соответственно. Содержимое кистозных формаций в серозных низкодифференцированных карциномах яичников было преимущественно представлено прозрачной жидкостью желтоватого или желтовато-зеленоватого цвета. В отдельных кистах жидкое содержимое 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 обнаружено геморрагическое содержимое. Существует мнение, (Э.Л. Нейштадт, И.Н. Ожиганова, 2014), что такие однокамерные эндометриоидные карциномы с кровянистым содержимым происходят в результате опухолевой трансформации эндометриоидных кист яичников.

В кистах муцинозных опухолей яичников содержимое отличалось и имело другой характер. Большинство кист 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 НСКЯ во всех 50 исследованных нами наблюдениях 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 полости кисты (84,38%), другие выполняли весь просвет не только мелких, но крупных кистозных формаций. Консистенция папиллярных и бородавчатых внутрикистозных разрастаний 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, преимущественно ровная, бархатистая, серого цвета. В некоторых кистах определялись небольшие полиповидные выросты с такой же ровной, бархатистого вида с серой поверхностью. В 27 из 50 (73%) исследованных ЭКЯ выявлены папиллярные разрастания, частично заполняющие полость кист, часть которых характеризовалась плотной консистенцией. Папиллярные разрастания в эндометриоидных карциномах имели очаговый характер.

Наружная оболочка кист МКЯ была гладкой во всех 30 исследованных нами наблюдениях. После удаления жидкого содержимого во всех опухолях 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.

Гистологический тип карцином яичников является независимым прогностическим и предиктивным фактором (Э.Л. Нейштадт, И.Н. Ожиганова 2014, R.J Kurman 2014). 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 опухолях 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 свойственные им структуры.

Нами изучены микроскопические препараты 130 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. Железистые, криброзные и папиллярные структуры, характерные для высоко- и умеренно дифференцированных серозных карцином, выявлялись в минимальных количествах.

В 35 из 50 исследованных нами наблюдениях (70%) карциномы при первичном просмотре микроскопических препаратов представлены исключительно обширными полями солидных структур или тяжами опухолевых клеток среди фиброзной ткани – рисунок 5. Однако при исследовании дополнительных микроскопических срезов в них обнаружены дифференцированные структуры – железистые и криброзные.

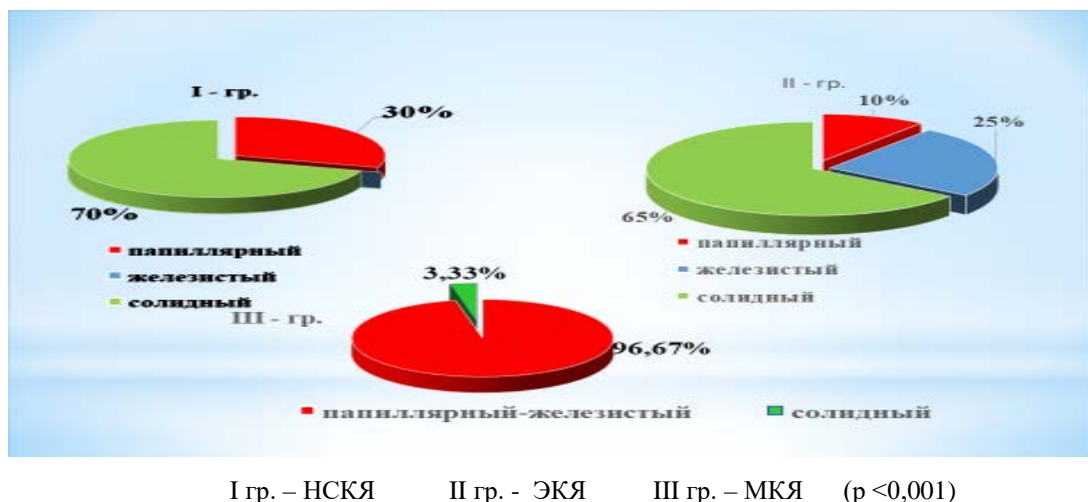


Рисунок 5 - Микроскопическая характеристика опухолевых структур карцином яичников

Папиллярные структуры составили 30%, что подтверждает их серозное происхождение и отличает от недифференцированных карцином. Клеточный состав низкодифференцированных серозных карцином яичников характеризовался выраженным клеточным плеоморфизмом и полиморфизмом. Под термином плеоморфизм М.Ф. Глазунов (1961) 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. Имели место 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).

Во всех НСКЯ определялись малочисленные или единичные гигантские многоядерные клетки синтициального типа строения. 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. Клеточный и ядерный полиморфизм во всех 50 исследованных нами низкодифференцированных серозных карцином выражен в значительной степени.

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 соотношением. Фигуры митозов, среди которых количественно преобладают патологические митозы, во всех низкодифференцированных серозных карциномах яичников многочисленные. 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

В 28% наблюдений преимущественно в строме определялись небольшой величины известковые конгломераты округлой формы. Часто такие конгломераты имеют характерное циркулярное слоистое строение.

Во всех 50 исследованных нами НСКЯ 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.

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. Строма НСКЯ выражена слабо и представлена грубоволокнистой, местами гиалинизированной бедной клеточными элементами фиброзной тканью. Опухолевые клетки, в фиброзных стержнях характеризуются теми же признаками, что и клетки солидных очагов и обширных полей, преобладающих в низкодифференцированных карциномах.

50 изученных нами эндометриоидных карцином яичников, также, как и серозные карциномы аналогичной дифференцировки, имеют преимущественно солидное строение 65% - рисунок 5. Одновременно в этих новообразованиях в небольшом количестве обнаруживаются железистые (25%), железисто-солидные, папиллярные (10%) и железисто-папиллярные структуры. Однако, несмотря на некоторое сходство структур этих опухолей, нами выявлены различия их строения.



Обширные поля и солидные 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.

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.

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.

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. В отдельных полях зрения в эндометриоидных карциномах обнаруживаются железистые структуры без просвета.

В ЭКЯ 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.

В 42 из 50 (84%) эндометриоидных карцином яичников были выявлены мелкие очаги плоскоклеточной дифференцировки. Такие очаги общепризнаны патогномичными 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 удлиненной овальной форму.

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 микропреparate. 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.

Сведения о различиях микроскопического строения низкодифференцированных серозных и эндометриоидных карцином представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Дифференциально-диагностические микроскопические критерии низкодифференцированных серозных и эндометриоидных карцином яичников

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

Нами 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 выявлены одиночные клетки с обильной светлой или эозинофильной цитоплазмой и мелким округлым гиперхромным ядром, напоминающие лютеинизированные клетки.

Эндометриоидная карцинома яичников нередко сочетается с эндометриоидной карциномой эндометрия. В нашем исследовании опухоли яичников эндометриоидного типа не имели вовлечения опухолевого процесса 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 изучено 30 опухолей этого типа. Все муцинозные опухоли 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.

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 5), псевдососочки, истинные ветвящиеся папиллы с тонкой фиброзно-сосудистой ножкой, аркады и крибровые формации. Нередко определяются разной величины солидные структуры, в которых встречаются фигуры митозов. В солидных скоплениях опухолевых клеток изредка определяются очаги некрозов. Часто в полостях камер видны свободно лежащие диссоциированные мелкие скопления опухолевых клеток.

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 и внеклеточная.

Во всех 30 МКЯ с выраженным клеточным полиморфизмом 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 внутриворончатые узлы, которые по своему макроскопическому и микроскопическому строению значительно отличаются от основной части опухоли (гетерогенные опухолевые узлы) (Э.Л. Нейштадт; И.Н. Ожиганова, 2014). 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.

Очаги инвазии опухолевых клеток в строму опухоли обнаружены во всех 30 исследованных МКЯ и представлены мелкими скоплениями полиморфных опухолевых клеток в фиброзной капсуле, в фиброзных перегородках между камерами и в соединительнотканной ножке папиллярных структур.

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 атипичными 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 4.

Таблица 4 - 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
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. Средний возраст женщин составлял при серозных и муцинозных новообразованиях - 57 лет, эндометриоидных - 58 лет.

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, эндометриоидных и муцинозных карцином.

ИГХ исследование содержания ER и PR в опухолевых клетках НСКЯ и ЭКЯ выявило, что 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 PR 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 эстрогена и прогестерона в НСКЯ, ЭКЯ и МКЯ ИГХ выявлено наличие четырех различных фенотипов: 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 – рисунок 6.

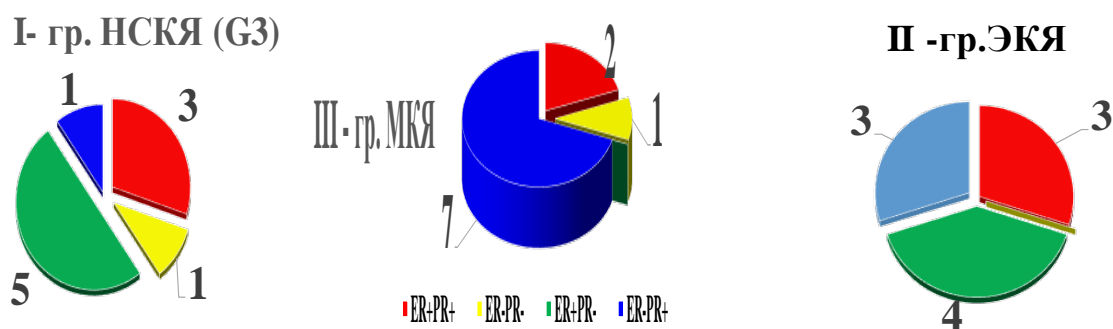


Рисунок 6 - Частота выявления различных рецепторных фенотипов в опухолевых клетках карцином яичников

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 ЭКЯ (по сравнению с НСКЯ) преобладала экспрессия рецепторов прогестерона – рисунок 6.

Рецепторы прогестерона выявлены у 90% пациентов с МКЯ (ER+/PR+, ER-/PR+), в 10% наблюдений рецепторы к стероидным гормонам (ER-/PR-) отсутствуют, как показано на рисунке 6.

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-; в МКЯ экспрессия прогестерона выявлена у 90% больных (ER+/PR+, ER-/PR+), а отсутствие рецепторов к стероидным гормонам - в 10% наблюдений (ER-/PR-).

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, есть мнение, что влияние прогестогенов и антиэстрогенов (тамоксифен) снижает количество рецепторов к эстрогенам и даже повышает синтез рецепторов прогестерона [Я.В. Бохман, 2002].

ИГХ исследование Ki-67 проведено во всех группах карцином. 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 Ki-67 оказались достоверными ( $p < 0,05$ ).

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

Таким образом, обнаруженные статистические значимые различия между серозной, эндометриоидной и муцинозной карциномами яичников по частоте выявления и экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона, могут использоваться в качестве дополнительного дифференциально-диагностического признака при определении гистотипа низкодифференцированных карцином яичников.

## ВЫВОДЫ

1. Макроскопическая оценка с учетом поражения одного или двух яичников: серозные и эндометриоидные карциномы поражали яичники двусторонне (66% и 60%), при муцинозных карциномах преобладали 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 в 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 карциномах 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 нежнотовлокнистой 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 ( $p < 0,001$ ) и немногочисленные короткие папиллярные разрастания опухоли с широким стержнем и грубоволокнистой стромой с наличием скоплений 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 карциномы яичников сохраняют рецепторы к стероидным гормонам. В эндометриоидных 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 ( $p < 0,05$ ).

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 признаков низкодифференцированных карцином яичников.

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для дифференциальной диагностики низкодифференцированных серозных, муцинозных и эндометриоидных цистаденокарцином яичников необходимо использовать предложенный алгоритм (протокол), предназначенный для полноценного клинко-морфологического исследования низкодифференцированных серозных карцином, эндометриоидных 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 эндометриоидных карциномах яичников.

### Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Хмельницкая, Н.М. Макроскопические особенности эндометриоидных низкодифференцированных аденокарцином яичников / Н.М. Хмельницкая, **З.Ю. Мелиева** // 100-летие Российского общества патологоанатома: Материалы Всероссийской конференции с международным участием (09-10 октября 2009г.) – СПб: ООО «Типография «Береста», 2009. – С. 327-329.
2. **Хмельницкая, Н.М. Макроскопические особенности аденокарцином яичников / Н.М. Хмельницкая, З.Ю. Мелиева, Ф.Ю. Мелиева // Вестник Авиценны. – 2010. – №2 – С. 52-57.**
3. **Мелиева, З.Ю.** Макроскопические особенности муцинозных аденокарцином яичников / З.Ю. Мелиева, Ф.Ю. Мелиева // Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины: сборник тезисов юбилейной научно-практической конференции молодых ученых 22.04.2010 г. под ред. А.В. Силина, И.Ю. Стюф. – Санкт-Петербург: СПб МАПО, 2010. – С. 73-74.
4. **Мелиева, З.Ю.** Макроскопические особенности серозных низкодифференцированных аденокарцином яичников / З.Ю. Мелиева, Н.М. Хмельницкая // Актуальные вопросы морфологической диагностики заболеваний. Материалы Республиканской науч.-практ. конф. – Витебск: ВГМУ, 2010. – С. 76-79.
5. **Мелиева, З.Ю.** Иммуногистохимическое исследование рецепторов эстрогена, прогестерона и антигена Ki-67 в низкодифференцированных серозных аденокарцином яичников / З.Ю. Мелиева, Н.М. Хмельницкая, В.Н. Эллиниди // Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины: сборник тезисов юбилейной научно-практической конференции молодых ученых 24.05.2011г. под ред. А.В. Силина, И.Ю. Стюф. – Санкт-Петербург: СПб МАПО, 2011. – С. 33-34.
6. Хмельницкая, Н.М. Иммуногистохимическое исследование рецепторов эстрогена, прогестерона и антигена Ki-67 в низкодифференцированных серозных и эндометриоидных аденокарциномах яичников / Н.М. Хмельницкая, **З.Ю. Мелиева**, В.Н. Эллиниди // Актуальные вопросы патологической анатомии: сб. научн.тр.четвертых научных чтений Всероссийской конференции с международным участием, посвященной памяти член-корр.РАМН, з.д.н. Р.Ф., профессора О.К. Хмельницкого (14-15 октября 2011, г. Санкт-Петербург). – СПб.: Медпресса, 2011. – С.274-275.
7. Хмельницкая, Н.М. Иммуногистохимическое исследование рецепторов эстрогена, прогестерона и антигена Ki-67 в муцинозных аденокарциномах яичников / Н.М. Хмельницкая, **З.Ю. Мелиева** // Современные подходы в клинко-морфологической диагностике и лечении заболеваний человека: сб. научн. тр. пятые чтений, посвященной памяти член-корр.РАМН, з.д.н. Р.Ф., профессора О.К. Хмельницкого, сборник научных трудов Всероссийской конференции с международным участием, 4-5 октября 2013, г. Санкт-Петербург. – СПб.: Медпресса, 2013. – С. 359-360.
8. Хмельницкая, Н.М. Макро- и микроскопическая характеристика низкодифференцированных аденокарцином яичников / Н.М. Хмельницкая, **З.Ю. Мелиева**, Ф.Ю. Мелиева // Актуальные вопросы патологической анатомии в мирное и военное время: сб. научн. тр. Всероссийской конференции, посвященной 155-летию кафедры патологической анатомии Военно-медицинской академии им С.М. Кирова г. Санкт-Петербург, Россия, 18 апр. 2014. – СПб.: ВмедА, 2014. – С. 256-257.

9. Хмельницкая, Н.М. Иммуногистохимическое исследование низкодифференцированных серозных, эндометриоидных и муцинозных аденокарцином яичников / Н.М. Хмельницкая, **З.Ю. Мелиева**, Ф.Ю. Мелиева // Международная юбилейная конференция «100 ЛЕТ ОТТОВСКОЙ МОРФОЛОГИИ: ОТ РУТИННОЙ ГИСТОЛОГИИ К МОЛЕКУЛЯРНОЙ МИКРОСКОПИИ»: Материалы конференции. ФГБУ «Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта» Санкт-Петербург, 2014. – С. 42-43.
10. Хмельницкая, Н.М. Иммуногистохимическое исследование низкодифференцированных и муцинозных аденокарцином яичников / Н.М. Хмельницкая, **З.Ю. Мелиева**, Ф.Ю. Мелиева // Основные проблемы в современной медицине / сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции Волгоград, 2014г. – С. 83-85.
11. Хмельницкая, Н.М. Макро и микроскопическая характеристика низкодифференцированных серозных аденокарцином яичников / Н.М. Хмельницкая, **З.Ю. Мелиева**, Ф.Ю. Мелиева // Основные проблемы в современной медицине / сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. № 2. г Волгоград, 2015г. – С. 156-157.
12. **Мелиева, З.Ю.** Иммуногистохимическая и морфологическая характеристика низкодифференцированных эндометриоидных карцином яичников / Мелиева З.Ю. и др. // **«Новации в медицине и фармакологии»** / Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. №2. г. Рязань, 2017. С. 55-58.
13. **Мелиева, З.Ю.** Дифференциальная морфологическая диагностика низкодифференцированных серозных и эндометриоидных карцином яичников / Мелиева З.Ю. и др. // Современные подходы в клинко-морфологической диагностике и лечении заболеваний человека: сб. научн. тр. пятые чтений, посвященной памяти член-корр.РАМН, з.д.н. Р.Ф., профессора О.К. Хмельницкого, сборник научных трудов Всероссийской конференции с международным участием, 13-14 октября 2017, г. Санкт-Петербург. – СПб.: Медпресса, 2017. – С.103-107.
14. Хмельницкая, Н.М. Сравнительная клинко-морфологическая характеристика низкодифференцированных серозных и эндометриоидных карцином яичников / Н.М. Хмельницкая и др. // Вестник Авиценны. – 2017. – №3. – С.194-197.
15. Мелиева, З.Ю. Морфологические и иммуногистохимические критерии диагностики серозных, эндометриоидных и муцинозных карцином яичников с низкой степени дифференцировки / З.Ю. Мелиева, Н.М. Хмельницкая, В.А. Липова // Медицинский Альманах. – 2018. – Т. 57, №6. – С.153-158.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИГХ - иммуногистохимия  
 КЯ – карцинома яичника  
 МКЯ – муцинозная карцинома яичника  
 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