

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗА СЕРОЗНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Харьковская медицинская академия последипломного образования (г. Харьков)

docpathomorph@gmail.com

Связь публикации с плановыми научно-исследовательскими работами. Статья является фрагментом НИР: «Патогістологічна та імуногістохімічна діагностика і прогноз злоякісних пухлин різної локалізації з урахуванням їх біологічних властивостей та клінічного перебігу», № государственной регистрации 0117И000594.

Опухоли яичников занимают 30% от общего количества неопластических процессов женской репродуктивной системы [1]. Согласно данным Международного агентства по изучению рака (IARC), ежегодно в мире регистрируют 225 000 новых случаев рака яичников, из них 140 000 заканчиваются летальным исходом. В структуре общей онкологической заболеваемости овариальные раки занимают седьмое место, а в структуре женской смертности от злокачественных новообразований им принадлежит пятое место [2].

В Украине ежегодно выявляют от 4 до 5 тысяч онкологических заболеваний яичников. При этом почти 30% женщин с впервые установленным диагнозом умирают в течение одного года [3]. В 70% случаев на момент постановки диагноза уже имеются регионарные метастазы. Нередко болезнь выявляется в запущенных стадиях с обширной диссеминацией метастазов по париетальному и висцеральному листкам брюшины [4]. Не смотря на пристальное внимание к проблеме онкологических заболеваний женской репродуктивной системы, борьбу за ранее выявление злокачественных образований, внедряемые новые методики, показатели выживаемости неутешительны. За последние 30 лет выживаемость среди женщин с установленным диагнозом рака яичников увеличилась всего на 13% [5,6].

Согласно последним исследованиям Американского института по исследованию рака (AICR) наиболее значимыми факторами риска для развития рака яичников является возраст женщины: чем старше пациентка, тем выше вероятность обнаружения у нее неопластического процесса. Вместе с тем, гормональный фон, а именно менопауза снижает риск развития рака яичников (только 10-15% выявленных случаев обнаружено у женщин в менопаузальном периоде) [7,8,9].

Еще одним неблагоприятным обстоятельством, способствующим возникновению опухолевых поражений, является отсутствие родов в анамнезе. Постоянный эстрогенный фон, по данным С.А. Тюляндина и В.М. Моисеенко, способствует стимуляции пролиферации клеточных элементов яичника, молочной железы и эндометрия. В то же время, применение оральных контрацептивов значительно снижает вероятность возникновения опухолей в яичниках [10,11,12].

Считается, что большинство раков и опухолей яичников возникают вследствие спонтанных мута-

ций. По данным AICR только 10-15% всех новообразований генетически обусловлены [13,14,15]. В настоящее время выделяется два вида генетически детерминированных рака яичников:

1. Синдром рака молочной железы и яичников, на который приходится 90-95% всех наследственных овариальных опухолей;

2. Синдром рака толстой кишки, ассоциированный с высоким риском встречаемости рака яичников и эндометрия [15,16].

Важность изучения и определения неблагоприятных факторов позволяет проводить превентивные мероприятия в отношении онкозаболеваемости, а также выявлять группы риска по возникновению опухолей яичника и более пристально наблюдать за состоянием здоровья таких пациенток [17].

Трудности в ранней постановке клинического диагноза вызывает неспецифичность симптомов. Характерный паранеопластический синдром (потеря веса, слабость, быстрая утомляемость, изменение вкусовых привычек) выявлялся у половины больных, только 7,5% пациенток имели гинекологические жалобы, у 55% наблюдалось увеличение живота в объеме и его асимметрия. Как можно заметить, все перечисленные симптомы не являются патогномоничными для опухолей яичников [18,19]. Первичный осмотр у гинеколога должен быть дополнен комплексом инструментальных обследований. В диагностический минимум входит УЗИ органов брюшной полости и малого таза, при подозрении на новообразование перечень дополняется компьютерной или магнитно-резонансной томографией [20].

Перспективная ветвь, позволяющая с большой степенью вероятности выявить опухоли яичника – применение специфических опухолевых маркеров СА-125 и СА-19,9. Однако, признать их панацеей для постановки диагноза нельзя, так как количество ложноположительных и ложноотрицательных результатов довольно велико [21].

Золотым стандартом, позволяющим верифицировать диагноз, является морфологическое исследование. Заключение морфологов дополняют иммуногистохимическими окрасками, использование которых дает возможность более точно выявить тип опухоли, что находит свое отражение в назначении лечения и прогнозе для данного пациента [22,23].

В 2013 г. в Лионе состоялось заседание рабочей группы по опухолям органов женской репродуктивной системы в составе IARC. В результате классификация была усовершенствована. Введены дополнительные коды: серозно-муцинозные, мезенхимальные, смешанные эпителиальные, мезенхимальные и редкие опухоли яичников. При обозначении опухолей также не рекомендуется использовать термины «неклассифицируемые, неопределенного

генеза» и «опухоль низкого злокачественного потенциала» [24].

В самостоятельную группу выделены мезотелиальные опухоли, введены некоторые новые опухоли (low- и high- grade карциномы), а группы редко встречающихся опухолей удалены из классификации (например, гинандробластома, эпендимомы, меланоцитарные опухоли, опухоли гипофизарного типа, опухоли, аналогичные новообразованиям ретины, и др.) [25]. Из классификации удален ранее существовавший раздел опухолей брюшины. Опухоли стромы полового тяжа подразделены на истинно стромальные, только из клеток стромы полового тяжа и смешанные. В трактовку герминогенных опухолей и опухолеподобных процессов существенных преобразований не внесено [26].

Впервые серозные карциномы подразделены на low- и high- grade (низкой и высокой степени злокачественности). Исчезло деление муцинозных опухолей на кишечный и цервикальный варианты. Для пограничных опухолей принято двойное обозначение «пограничная/атипичная пролиферативная». Пограничные серозные опухоли по биологическим свойствам отличаются от пограничных опухолей другого гистогенеза и могут трансформироваться в серозную карциному. Пограничные опухоли яичника несерозного гистогенеза чаще всего ограничены яичником, не дают рецидивов, если полностью удалены и за долгие годы наблюдений не получено доказательств их злокачественного поведения [27]. Некоторые патологи считают пограничные опухоли доброкачественными и пользуются термином «атипичная пролиферативная», в то время как другие считают, что именно обозначение «пограничная» точно отражает уникальный характер этих опухолей. В четвертом выпуске классификации ВОЗ рекомендуется использовать оба термина. В новой классификации при описании опухолей наряду с эпидемиологической характеристикой, молекулярно-генетическими нарушениями, клинико-морфологическими данными и иммунопрофилем большое внимание уделяется прогнозу и прогнозирующим признакам [28].

В 4-м издании международной гистологической классификации опухолей женской репродуктивной системы впервые представлена дуалистическая гипотеза рака яичника. Традиционно считалось, что рак яичника развивается из метаплазированного поверхностного эпителия, в котором возникают мутации вследствие травматического повреждения во время овуляции и последующей инвагинации в инклюзионные кисты. В последние годы в качестве второго источника рака рассматривается первоначальное повреждение эпителия маточных труб вследствие его инвагинации в инклюзионные кисты. Морфологически и иммуногистохимически эпителий инклюзионных кист яичника идентичен эпителию маточной трубы. Это заключение было основано на результатах исследования материала профилактических сальпингоовариэктомий у женщин с мутациями BRCA и высоким риском рака яичника [29].

Установлено, что первичные неинвазивные и инвазивные карциномы обнаруживаются в маточной трубе чаще, чем в яичнике. Согласно дуалистической гипотезе, злокачественные серозные карциномы подразделены на опухоли низкой степени

злокачественности (low-grade) и высокой степени злокачественности (high-grade). Опухоли этих групп развиваются по разным молекулярным путям. Предшественником серозной карциномы является пограничная/атипичная пролиферативная серозная опухоль, которая быстро развивается, трансформируется в очень агрессивную карциному высокой степени злокачественности и диагностируется на поздней стадии. Неинвазивные серозные опухоли с микропапиллярной структурой, более вероятно, ассоциированы с синхронными или метасинхронными опухолями брюшины. Исторически полагали, что серозный рак возникает сначала в яичнике и распространяется по брюшине. Согласно дуалистической теории, иногда рак в яичнике возникает из серозной интраэпителиальной карциномы маточной трубы и может быть ее метастазом. При крупных размерах опухоли и сочетанном поражении маточной трубы, яичника и брюшины определение первоисточника часто затруднено. Тем не менее, все эти опухоли характеризуются общими молекулярно-биологическими, эпидемиологическими признаками и клиническим поведением. Молекулярно-генетические признаки high-grade серозного рака значительно отличаются от low-grade, что и доказывает их разное место в четвертом издании классификации ВОЗ [30].

Серозный рак – наиболее частая злокачественная опухоль яичников, составляющая около 30% всех эпителиальных новообразований.

Согласно последней классификации ВОЗ серозные опухоли классифицируются следующим образом:

- a) серозная аденокарцинома
- b) пограничная опухоль
- c) доброкачественные опухоли
 - серозная папиллярная цистаденома
 - серозная цистаденома
 - серозная поверхностная папиллома
 - серозная аденофиброма, цистаденофиброма.

Серозная аденокарцинома – инвазивная овариальная эпителиальная опухоль, происходящая из эпителия, подобного тому, который выстилает маточные трубы – в хорошо дифференцированных раках или же резко атипичных клеток в низкодифференцированных опухолях.

Макроскопически серозные раки могут быть не видны вовсе или же, наоборот, достигают значительных размеров. Часто карцинома прорастает капсулу яичника и начинает рост по его поверхности. Хорошо дифференцированные опухоли на разрезе имеют солидное строение или же может обнаруживаться нежная мелкая сосочковая поверхность в кистозных пространствах или по поверхности самой опухоли. Средне- и низкодифференцированные аденокарциномы могут иметь однородную или рыхлую консистенцию. На разрезах нередко можно увидеть кровоизлияния и некрозы опухолевой ткани [31].

При гистологическом исследовании вид серозной аденокарциномы может варьировать от железистого и папиллярного варианта до опухоли солидного строения. Железы, встречающиеся в препаратах, имеют щелевидную или неправильную форму. Сосочки неправильно ветвятся и состоят из множества клеточных элементов. В плохо дифференцированных опухолях можно заметить обширные солид-

ные участки, в которых преобладают атипичные, малодифференцированные клетки. Также могут присутствовать псаммомные тельца в различных количествах. Стромальный компонент скудный или десмопластический. В некоторых случаях в опухоли могут содержаться различные типы клеток, что затрудняет процесс морфологической диагностики. Редким вариантом серозной аденокарциномы является псаммокарцинома, отличительная особенность которой – обилие псаммомных телец и низкая дифференцировка эпителия опухоли. Все эпителиальные клетки скапливаются гнездами, полей солидного строения не наблюдается, и в примерно 75% таких гнездных скоплений ассоциированы с псаммомными тельцами [32].

В классификации ВОЗ (2014) опухолей яичника появились карциномы высокой и низкой степени злокачественности.

Low-grade серозная карцинома (LGSC, 8460/3) – инвазивная карцинома низкой степени злокачественности, состоящая из эпителиоцитов, формирующих папиллярные, железистые и солидные структуры с умеренной цитологической атипией. Составляет приблизительно 5% всех серозных карцином. Факторы риска LGSC ограничены в связи с недавним выделением опухоли в самостоятельный вариант. Чаще встречается у молодых женщин. Чаще всего опухоль обнаруживается случайно и уже на поздней стадии. Асцит наблюдается часто, но размеры опухоли небольшие. При лучевом исследовании опухоль имеет кистозное строение, но может содержать толстые перегородки или узлы с большим количеством кровеносных сосудов. Часто поражаются оба яичника [33] и наблюдается обширный кальциноз.

Микроскопически опухоль характеризуется множеством структур роста, в том числе единичными клетками и небольшими скоплениями клеток разной величины и формы, инфильтрующими строму яичника. Часто обнаруживаются микрососочки, реже макрососочки, окруженные неравномерно пролиферирующим эпителием, и другие структуры инвазии. Во многих опухолях можно найти компоненты пограничной/атипичной пролиферативной серозной опухоли. Опухоль состоит из однородной совокупности мелких клеток с четкими мелкими ядрышками и умеренным ядерным полиморфизмом. Некрозы почти никогда не обнаруживаются, псаммомные тельца определяются часто. Митотическая активность значительно ниже (< 2-3 митоза на 10 полей зрения), чем в high-grade серозной карциноме. Прогноз при I стадии благоприятный. При поздней стадии 5- и 10-я выживаемость приблизительно 85% и 50%. При остаточной опухоли более 2 см прогноз неблагоприятный. На обычную химиотерапию препаратами платины LGSC не отвечает, но она применяется для профилактики рецидивов [28,34].

High-grade серозная карцинома (HGSC, 8461/3) – карцинома высокой степени злокачественности, состоящая из эпителиоцитов, формирующих папиллярные, железистые и солидные структуры с выраженной ядерной атипией. Ежегодно в мире вновь диагностируется приблизительно 225 000 случаев карцином яичника и 140000 пациенток погибают, преимущественно от high-grade серозной карциномы. Средний возраст пациенток – 63 года. Клини-

ческие симптомы относительно неспецифические, часто наблюдается желудочно-кишечная диспепсия: тошнота, анорексия, быстрое насыщение, увеличение живота, вздутие, боль, болезненные позывы на испражнение или мочеиспускание, запор, боль в пояснице и частое мочеиспускание. Плевральный выпот сопровождается появлением кашля и одышки. При лучевых методах исследования обнаруживаются гипертрофическая опухоль, асцит и имплантаты на сальнике и брюшине. Уровень СА-125 у женщин с опухолью на поздней стадии часто достигает 500-1000 U/ml. Опухоль имеет различные размеры. У одной трети пациенток яичники имеют нормальные размеры или на их поверхности обнаруживаются новообразования < 1 см. Опухоли часто двусторонние, экзофитные, солидного, солидно-кистозного или папиллярного строения. Солидные области бело-желтого цвета содержат обширные некрозы и кровоизлияния [35].

Макроскопически маточная труба нередко вовлечена в опухолевый узел и не идентифицируется или в области фимбрий определяется плотная, полиповидного вида опухоль. Фимбрии могут быть распластаны по поверхности опухоли. При гистологическом исследовании обнаруживаются папиллярные, железистые и криброзные структуры. Ядра крупные, гиперхромные и полиморфные, иногда причудливые. Ядрышки четкие и могут быть очень крупными и эозинофильными. Митозы многочисленные и атипичные. Количество псаммомных телец различное. Экспрессию WT1 в ядрах считают диагностической (отсутствует в большинстве серозных карцином эндометрия). Почти все пациентки получают цитотоксическую химиотерапию. Самый важный прогнозирующий признак – стадия. К тому времени, когда появляются симптомы заболевания, у 75-80% женщин имеется опухоль на поздней стадии и у 25% пациенток – на III/IV стадии. Самый важный прогнозирующий признак у женщин с поздней стадией – размеры остаточной опухоли. У пациенток, у которых была полностью резецирована вся макроскопически видимая опухоль, наблюдается более благоприятный прогноз. Наличие Т-лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль, является признаком благоприятного прогноза [21,35].

К пограничным серозным опухолям относятся овариальные опухоли с низким малигнизирующим потенциалом, состоящие из пролиферирующего эпителия серозного типа с клеточной атипией, более выраженной, чем у их доброкачественных предшественников.

Макроскопически опухоль может иметь вид кисты с множеством сосочковых выростов или иметь гладкую поверхность [36].

Микроскопически пограничная серозная опухоль отличается от доброкачественной цистаденомы формированием сосочков с комплексами «оторванных» или «отсоединенных» клеток, в которых отмечается легкая или умеренная атипия. От серозной карциномы пограничную опухоль отличает отсутствие признаков стромальной инвазии. Проллиферирующие эпителиальные клетки разнятся от мелких клеток с гиперхромным ядром до более крупных с эозинофильной цитоплазмой [37].

Доброкачественные серозные овариальные опухоли локализируются обычно в корковом веществе яичника или на его поверхности. В 20% случаев они двусторонние, особенно у женщин старшего возраста. Макроскопически цистаденомы представляют собой однокамерные или многокамерные тонкостенные полые образования, заполненные прозрачной жидкостью. Стенки изнутри и снаружи обычно гладкие, иногда мелкие сосочки могут выстилать стенку изнутри [38].

Аденофиброма – солидная опухоль, которая на разрезе имеет плотную беловатую или желтовато-коричневатую поверхность. Иногда могут наблюдаться мелкие кисты, в некоторых случаях на разрезе поверхность может иметь губчатый вид из-за обилия мельчайших кисточек.

Чаще встречается цистаденофиброма, которая макроскопически отличается от аденофибромы наличием множественных кист, в стенках которых встречаются поля аденофиброматозной ткани [39].

Поверхностная папиллома встречается довольно редко и имеет вид сосочковых наростов на поверхности яичника.

Доброкачественные серозные опухоли высланы низким реснитчатым столбчатым эпителием, в котором ядра имеют овоидную форму и расположены базально. Если киста имеет значительные размеры и эпителий постоянно подвергается давлению содержащейся внутри жидкости – клетки уплощаются. Обильная фиброзная строма окружает железы и кисты в аденофиброме и цистаденофиброме. Доброкачественные серозные опухоли происходят из активно пролиферирующего поверхностного эпителия яичников, который или нарастает в виде папилломатозных разрастаний на поверхности яичника, или возрастает в корковый слой с формированием так называемых инклюзионных кист [40].

Важным дополнением, прочно занявшим свою позицию в современной патологоанатомической работе, является иммуногистохимическое исследование (ИГХ).

Имуногистохимическое исследование – метод, основывающийся на идентификации специфических антигенных свойств злокачественных новообразований. Суть исследования состоит в связывании специальных меченых антител (маркеров) с антигенами, находящимися в тканях. Иммуногистохимический анализ позволяет решить следующие задачи:

- определение гистогенетического строения опухоли;
- уточнение нозологического варианта новообразования;
- обнаружение первичной опухоли по метастазу из невыявленного первичного очага и проведение дифференциального диагноза между первичным и метастатическим поражением;
- определение прогноза опухоли;
- исследование возможности таргетной терапии (выявление чувствительности к химиотерапевтическим препаратам, а также к лучевой терапии).

Следует подчеркнуть, что ИГХ исследование является вспомогательным и дополняющим морфологическое заключение, но не может заменить его. До сих пор нет высокоспецифических антител, которые могли бы безошибочно идентифицировать ту или

иную опухоль, потому для диагностики всегда используют набор маркеров.

Для раннего выявления рака яичников рекомендуют использовать онкомаркеры. Онкомаркеры – это вещества, которые начинает продуцировать опухоль вследствие изменения метаболизма трансформированной мутировавшей клетки. Опухолевые маркеры определяются в гистологических препаратах или же биологических жидкостях больных людей. По своей природе онкомаркеры похожи или идентичны веществам, выделяемым здоровой клеткой, но могут отличаться от обычных продуктов метаболизма качественно или количественно. Науке известно более 200 соединений различных групп (фетальные антигены, ферменты, гормоны, специфические белковые соединения и др.), используемых для диагностики опухолей различных локализаций [40,41].

Клетки злокачественных серозных опухолей при проведении иммуногистохимических исследований окрашиваются моноклональными антителами (мкАТ) к цитокератинам с низкой молекулярной массой, не всегда реагируют с мкАТ с высокой молекулярной массой, экспрессируют CK 7 и не содержат CK 20, CEA и виментин. Положительная реакция с антителами к белку S-100, TAG-72, PLAP, Ber-EP4 позволяет дифференцировать серозные опухоли и злокачественную мезотелиому [42].

В серозных опухолях наиболее также часто срабатывают маркеры AE1/AE3, MOC31. CA 125 имеет большее значение в скрининговой диагностике, так как часто дает ложно-положительные результаты. Мезотелиальный маркер Calretinin может встречаться в некоторых серозных опухолях, но только фокально. CEA встречается только в нескольких вариантах опухолей, а ER и PR не являются высокоспецифичными, так как встречаются практически во всех серозных опухолях. IMP3 (KOC), p16, WT-1 и p53 типичны только для злокачественных новообразований, а PAX2 экспрессируется в серозных аденомах, но не типичен для карцином [43].

К прогностическим показателям, выявляемыми ИГХ методами можно отнести адгезивные молекулы, онкопротеины p53 и c-erbB-2, рецепторы прогестерона и эстрогенов, а также циклины B1 и D1. Однако, публикации, посвященные экспрессии p53 и c-erbB-2 можно отнести к противоречивым. Большинство исследователей отмечают выраженную экспрессию этих маркеров при раках, некоторые авторы отмечают связь экспрессии p53 с клинической стадией, степенью дифференцировки, гистотипом, а также чувствительностью к химиотерапии. При этом в других работах отрицается связь экспрессии этих маркеров с клиническими параметрами [42].

По данным различных авторов наличие гиперэкспрессии с маркером c-erbB-2 свидетельствует о более агрессивном поведении опухоли, наличием метастазов, низкой степенью дифференцировки и снижением выживаемости. Наряду с этими данными, другие исследователи не обнаруживали значимой взаимосвязи экспрессии маркера с продолжительностью жизни больных и морфологическими характеристиками опухоли. Литературные данные о патогенетической роли этих маркеров и направленности связи с клиническими характеристиками весьма противоречивы [43].

В настоящее время существует большое количество данных о морфологических и иммуногистохимических особенностях рака яичников, однако в большинстве работ, посвященных этой теме, отсутствует комплексный подход, необходимый для оценки биологического потенциала опухоли. Как правило, исследуется патогенетическая значимость отдельных факторов без учета характера их взаи-

мозвязи. Рак яичников является гетерогенным заболеванием, поэтому для современной диагностики, прогноза, дифференциального подхода к лечению пациентов, возможного ответа опухоли на проведенную химиотерапию необходима оптимизация уже существующих панелей онкомаркеров с одновременным поиском новых [44].

Література

1. Byuletyn natsionalnoho kantser-reyestru Ukrainy № 18; Kyiv, 2017. [in Ukrainian].
2. Gocheva V, Joyce JA. Cysteine cathepsins and cutting edge of cancer invasion. *Cell Cycle*. 2007;6(1):60-4.
3. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators (8 October 2016). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1545-602.
4. Chi DS, Berchuck A, Dizon DS, Yashar CM. Principles and practice of gynecologic oncology. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2017. Chapter 23, Epithelial Ovarian Cancer; p. 978-1020.
5. Ivchenko AL. Rak yayichnykov: sovremennyye aspekty diahnozyki. Kharkov surgical school. 2015;4:148-51. [in Russian].
6. "Ovarian Cancer Prevention (PDQ®)". NCI. 2014-06-20. Archived from the original on 6 July 2014. Retrieved 1 July 2014. p. 19-21.
7. World Cancer Report 2014. World Health Organization. 2014. Chapter 5.12. ISBN 9283204298. Archived from the original on 2016-09-19. p. 29-32.
8. Tyulyandin SA, Moiseyenko VM. *Praktycheskaya onkologiya: izbranye lektsiyi*. Sankt-Peterburh: Tommi; 2004. Chast 4, Rak yaichnikov; s. 70-6. [in Russian].
9. American Institute for cancer research. World cancer research fund. Ovarian cancer 2014 report. p. 26-8.
10. Fan L, Prichard J. *Handbook of Practical Immunohistochemistry*. New York: Springer; 2011. p. 639.
11. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins basic pathology*. 9th ed. Canada: Elsevier; 2012. Chapter 18, Female Genital System and Breast; p. 600-64.
12. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.1, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2014. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 16/01/2015
13. Cancer Facts and Figures 2018. American Cancer Society; 2018 Atlanta, GA. p. 28-44.
14. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2015. Chapter 76, Ovarian cancer, fallopian tube carcinoma, and peritoneal carcinoma; p. 1051-94.
15. Berek JS. Berek & Hacker's Gynecologic Oncology. 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2015. Chapter 11, Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, and Peritoneal Cancer; p. 658-701.
16. Doherty JA, Jensen A, Kelemen LE, Pearce CL, Poole E, Schildkraut JM, et al. Current Gaps in Ovarian Cancer Epidemiology: The Need for New Population-Based Research. *Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. 2017;109(10):35-8. Available from: <https://doi.org/10.1093/jnci/djx144>
17. Ebell MH, Culp MB, Radke TJ. A Systematic Review of Symptoms for the Diagnosis of Ovarian Cancer. *American journal of preventive medicine*. 2016 March 14;50(3):384-94. DOI: 10.1016/j.amepre.2015.09.023. PMID 26541098.
18. Hauptmann S, Friedrich K, Redline R, Avril S. Ovarian borderline tumors in the 2014 WHO classification: evolving concepts and diagnostic criteria. *Virchows Archiv* [Internet]. 2016 Dec 27;470(2):125-42. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5298321/>. DOI: 10.1007/s00428-016-2040-8
19. Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, Niederhuber JE, Kastan MB, McKenna WG, et al. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2014. Chapter 89, Cancers Arising in the Ovary; p. 1389-405.
20. Hoffman BL, Schorge JO, Schaffer JI, Halvorson LM, Bradshaw KD, Cunningham FG. *Epithelial Ovarian Cancer*. Williams Gynecology (2nd ed.). McGraw Hill Medical. 2012. p. 853-78. ISBN 978-0-07-171672-7.
21. Ramalingam P. Morphologic, Immunophenotypic, and Molecular Features of Epithelial Ovarian Cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2016 Feb;30(2):166-76.
22. Salvador S, Gilks B, Köbel M, Huntsman D, Rosen B, Miller D. The fallopian tube: primary site of most pelvic high-grade serous carcinomas. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2009;19(1):58-64.
23. Sundar S, Neal RD, Kehoe S. Diagnosis of ovarian cancer. *BMJ*. 2015;351:h4443.
24. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs*. Fourth Edition IARS: Lyon; 2014. p. 11-83.
25. Ovarian Epithelial Cancer Treatment (PDQ®). NCI [Internet]. 2014-05-12. Archived from the original on 5 July 2014. Retrieved 1 July 2014. p. 54-70.
26. What are the risk factors for ovarian cancer? 2016-02-04. Archived from the original on 17 May 2016. Retrieved 18 May 2016. www.cancer.org.
27. Ozhyhanova IN. Morfolohiya raku yayechnykiv v klasyfikatsiyi VOZ 2013 roku. *Praktychna onkologiya*. 2014;4;15:143-52. [in Ukrainian].
28. Ovarian Cancer Prevention (PDQ®). NCI [Internet]. 2013 December 6. Archived from the original on 6 July 2014. Retrieved 1 July 2014. Available from: <https://www.cancer.gov/types/uterine/hp/endometrial-prevention-pdq>
29. SEER Stat Fact Sheets: Ovary Cancer. NCI [Internet]. Archived from the original on 6 July 2014. Retrieved 18 June 2014. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>
30. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators (8 October 2016). Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1459-544. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31012-1
31. Seiden M. *Gynecologic Malignancies Chapter 28* [Internet]. McGraw-Hill Medical. Archived from the original on September 10, 2017. Retrieved June 24, 2017. Available from: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=379&Sectionid=39902056>
32. National Cancer Institute. Defining Cancer [Internet]. Archived from the original on 25 June 2014. Retrieved 10 June 2014. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/oncology>
33. Ovarian cancer. DynaMed [Internet]. June 18, 2015. Archived from the original on June 21, 2015. Available from: <https://dynamed.com/home/features/specialty-content>
34. Ruddle, Raymond W. (2007). *Cancer biology* (4th ed.). Oxford: Oxford University Press: 223. ISBN 9780195175431. Archived from the original on 2015-09-15.

35. Piek JM, van Diest PJ, Verheijen RH. Ovarian carcinogenesis: an alternative hypothesis. *Adv. Exp. Med. Biol. Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2008;622:79-87. DOI: 10.1007/978-0-387-68969-2_7. ISBN 978-0-387-68966-1. PMID 18546620.
36. Jayson GC, Kohn EC, Kitchener HC, Ledermann JA. (October 2014). Ovarian cancer. *Lancet*. 2014;384(9951):1376-88. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62146-7. PMID 24767708.
37. Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Barry MJ, Davidson KW, Doubeni CA, et al. Screening for Ovarian Cancer. *JAMA*. 2018;319(6):588. DOI: 10.1001/jama.2017.21926
38. Gibson SJ, Fleming GF, Temkin SM, Chase DM. The Application and Outcome of Standard of Care Treatment in Elderly Women with Ovarian Cancer: A Literature Review over the Last 10 Years. *Frontiers in Oncology*. 2016;6:63:1-8. DOI: 10.3389/fonc.2016.00063. PMC 4805611.
39. Seiden MV. Gynecologic Malignancies. In Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed. [Internet]. McGraw-Hill. 2012. ISBN 978-0-07-174889-6. Available from: https://archive.org/stream/DennisKasperAnthonyFauciStephenHauserDanLongoJJamesonJosephLoscalzoHarrisonsPri/Dennis+Kasper%2C+Anthony+Fauci%2C+Stephen+Hauser%2C+Dan+Longo%2C+J.+Jameson%2C+Joseph+Loscalzo-Harrison%27s+Principles+of+Internal+Medicine.+2+vols.-McGraw-Hill+%282015%29_djvu.txt
40. Ovarian Cancer, Inside Knowledge, Get the Facts about Gynecological Cancer. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. September 2016. Archived (PDF) from the original on June 16, 2017;26 Retrieved June 17, 2017. This article incorporates public domain material from websites or documents of the Centers for Disease Control and Prevention. Available from: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2014-123/pdfs/2014-123.pdf>
41. Ovarian cancer symptoms [Internet]. Archived from the original on 2015-05-12. Retrieved 2015-05-16. www.cancerresearchuk.org.
42. Shul'ha AV, Basyns'kyi VA, Savyts'kyi SE. Prognostychnе znachennya r53 i z-erb-2 onkoproteinov pry raku yayechnykyv. *Visnyk VHMU*. 2009;8;3:1-11. [in Ukrainian].
43. Shul'ha AV, Basyns'kyi VA, Lyalikov SA. Kompleksna otsinka i matematychnе modelyuvannya prohnozu raku yayechnykyv. *HrHMU*. 2010;1:98-100. [in Ukrainian].
44. Ochiai K. Prognostic factors of ovarian cancer: *Gan To Kagaku Ryoho*. 2006;33:2014-9.

СУЧАСНІ МЕТОДИ МОРФОЛОГІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ І ПРОГНОЗУ СЕРОЗНИХ ПУХЛИН ЯЄЧНИКІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Григоренко В. Р.

Резюме. У структурі загальної онкологічної захворюваності оваріальні раки займають сьоме місце, а в структурі жіночої смертності від злоякісних новоутворень їм належить п'яте місце. В Україні щороку виявляють від 4 до 5 тисяч онкологічних захворювань яєчників. Незважаючи на пильну увагу до проблеми онкологічних захворювань жіночої репродуктивної системи, боротьбу за раннє виявлення злоякісних утворень, нові методики, що впроваджуються, показники виживаності невтішні. Серед епітеліальних пухлин серозна і муцинозна цистаденома – найчастіші пухлини і складають вони близько 60% всіх новоутворень яєчника і більше 90% усіх злоякісних оваріальних новоутворень. Для сучасної діагностики пухлин яєчників, прогнозу, диференційного підходу до лікування пацієнток, можливої відповіді пухлини на проведену хіміотерапію необхідна оптимізація вже існуючих панелей онкомаркерів з одночасним пошуком нових. Зважаючи на актуальність теми нами проведено літературний огляд сучасних методів морфологічної діагностики і прогнозу злоякісних пухлин яєчників.

Ключові слова: серозні пухлини яєчників, морфологічна діагностика, імуногістохімія.

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗА СЕРОЗНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Григоренко В. Р.

Резюме. В структуре общей онкологической заболеваемости овариальные раки занимают седьмое место, а в структуре женской смертности от злокачественных новообразований им принадлежит пятое место. В Украине ежегодно выявляют от 4 до 5 тысяч онкологических заболеваний яичников. Несмотря на пристальное внимание к проблеме онкологических заболеваний женской репродуктивной системы, борьбу за раннее выявление злокачественных образований, внедряемые новые методики, показатели выживаемости неутешительны. Среди эпителиальных опухолей серозная и муцинозная цистаденома – наиболее часто встречающиеся опухоли и составляют они около 60% всех новообразований яичника и более 90% всех злокачественных овариальных новообразований. Для современной диагностики опухолей яичников, прогноза, дифференциального подхода к лечению пациенток, возможного ответа опухоли на проведенную химиотерапию необходима оптимизация уже существующих панелей онкомаркеров с одновременным поиском новых. Учитывая актуальность темы нами проведен литературный обзор современных методов морфологической диагностики и прогноза злокачественных опухолей яичников.

Ключевые слова: серозные опухоли яичников, морфологическая диагностика, иммуногистохимия.

MODERN METHODS OF MORPHOLOGICAL DIAGNOSTICS AND PREDICTION OF OVARIAN SEROUS TUMORS (REVIEW OF THE LITERATURE)

Grigorenko V. R.

Abstract. Ovarian cancers occupy seventh place in structure of general oncological morbidity and fifth place in structure of female mortality. In Ukraine, from 4 to 5 thousand ovarian cancers are diagnosed every year. Despite close attention to problem of oncological diseases of female reproductive system, the struggle for earlier detection of malignant tumors, new techniques, survival rates are disappointing. Among epithelial tumors serous and mucinous cystadenoma are the most common tumors and constitute about 60% of all ovarian neoplasms and more than 90% of all malignant ovarian neoplasms. For modern diagnostics of ovarian tumors, prognosis, differential approach to treatment of patients, possible tumor response to chemotherapy, it is necessary to optimize the existing oncomarker panels with the simultaneous search for new ones. According to relevance of this topic, we conducted a literature review of modern methods of diagnosis and prognosis of malignant ovarian tumors.

Key words: serous ovarian tumors, morphological diagnostics, immunohistochemistry.

Рецензент – проф. Старченко І. І.

Стаття надійшла 11.05.2018 року