

Серозные пограничные опухоли яичников (клиническое течение, морфология, лечение)

И.Ю. Давыдова, В.В. Кузнецов, А.И. Карселадзе
ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Контакты: Ирина Юрьевна Давыдова davydova06@mail.ru

В статье рассматривается вопрос об особенностях клинического течения, морфологии и современных принципов лечения серозных пограничных опухолей яичников (ПОЯ). Несмотря на присутствие в пограничных опухолях некоторых признаков злокачественности, течение заболевания относительно благоприятное. Это позволяет выполнять консервативные операции с сохранением ткани яичника пациенткам репродуктивного возраста. Подобная тактика широко применяется в мире и позволяет больным с ПОЯ сохранять фертильность.

Ключевые слова: пограничные опухоли яичников, серозные опухоли яичников, атипически пролиферирующие опухоли, опухоли яичников с низким потенциалом злокачественности

Serous borderline ovarian tumors (clinical features, morphology, treatment)

I. Yu. Davydova, V. V. Kuznetsov, A. I. Karseladze

N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

This article considers the clinical features, morphology and general contemporary principles of treatment of ovarian serous borderline tumors. Despite to presence of several malignant signs in borderline ovarian tumors, disease rather has favorable outcome. It allows to perform the conservative surgery for patient in reproductive age, preserve ovarian tissue and save fertility.

Key words: borderline ovarian tumors, serous ovarian tumors, atypical proliferative tumors, ovarian low malignant potential tumors

Эпителиальные опухоли яичников с благоприятным клиническим течением впервые описаны Тейлором в 1929 г. В Международной гистологической классификации ВОЗ (Женева, 1973 г.) эти новообразования были выделены в специальную группу «пограничного типа» или «опухолей с низким потенциалом злокачественности».

В литературе можно встретить ряд синонимов, применяемых к пограничным опухолям яичников (ПОЯ): опухоли потенциально низкой степени злокачественности, атипически пролиферирующие серозные опухоли. Однако последний термин подвергается критике, поскольку не вполне отражает возможное недоброкачественное течение заболевания.

Морфологически этому типу опухоли присущи некоторые признаки злокачественности: пролиферация эпителия, формирование многослойных солидных структур, увеличение числа митозов, ядерная атипия, что отражается в клиническом течении, отличающем пограничные опухоли от доброкачественных.

В соответствии с исследованиями последних десятилетий, в настоящее время принято считать, что ПОЯ являются предшественниками злокачественных опухолей яичников 1-го типа — серозной (высокодифференцированной), муцинозной, эндометриоидной, светлоклеточной аденокарциномы яичников.

Опухоли 2-го типа — низкокодифференцированная серозная аденокарцинома, карциносаркома, недифференцированная карцинома яичников — возникают *de novo* из кист включений, быстро развиваются и прогрессируют [1, 2].

Гистологическая классификация ПОЯ (ВОЗ, 2002 г.)

Поверхностные эпителиально-стромальные опухоли

Серозные пограничные опухоли:

- 1) папиллярная кистозная опухоль;
- 2) поверхностная папиллярная опухоль;
- 3) аденофиброма, цистаденофиброма.

Муцинозные пограничные опухоли:

- 1) кишечный тип;
- 2) эндоцервикально-подобный тип.

Эндометриоидные пограничные опухоли:

- 1) кистозные опухоли;
- 2) аденофиброма или цистаденофиброма.

Светлоклеточные пограничные опухоли

Кистозные

Аденофиброма или цистаденофиброма

Переходно-клеточные пограничные опухоли

Пограничная опухоль Бреннера (пролиферирующий вариант)

Смешанные пограничные эпителиальные опухоли

Эпидемиология

ПОЯ составляют 10–15 % всех злокачественных эпителиальных новообразований яичников и занимают промежуточное положение между доброкачественными и злокачественными опухолями по морфологическим, клиническим критериям и прогнозу.

Основным отличительным признаком ПОЯ является наличие пролиферации эпителиальных структур без деструктивной стромальной инвазии.

В мире ежегодно регистрируется 2,5 заболевших ПОЯ на 100 000 женщин.

Серозные ПОЯ (СПОЯ) несколько превосходят по количеству случаев муцинозные, составляют 65 % от общего числа ПОЯ. При раке яичников (РЯ) разница в заболеваемости гораздо больше в пользу серозного варианта.

Приблизительно половину заболевших серозными ПОЯ составляют женщины в возрасте до 40 лет (средний возраст 46 лет), в связи с чем возникает необходимость в органосохранном лечении. По сравнению с возрастом больных СПОЯ возраст больных серозным РЯ составляет 60 лет.

К факторам риска, способствующим развитию ПОЯ, относят: ожирение и прием эстрогенов, стимуляция овуляции, заболевания эндокринной системы, бесплодие и отсутствие беременностей в анамнезе. В отличие от РЯ, применение оральных контрацептивов не предупреждает развитие ПОЯ, а беременность и грудное вскармливание вероятность ПОЯ снижают (так же как и при РЯ).

Клиническая картина

В большинстве случаев болезнь протекает бессимптомно. К наиболее частым клиническим проявлениям заболевания можно отнести боль, увеличение живота в объеме. Боль в животе может быть острой вследствие перекрута или разрыва капсулы опухоли. Высокая частота первичного бесплодия при ПОЯ – важный симптом, позволяющий заподозрить ПОЯ в случаях, когда причина бесплодия неясна. Тем не менее в редких случаях СПОЯ диагностируют во время беременности. В отличие от других гистологических типов ПОЯ, СПОЯ в 30–40 % случаев двусторонние и часто встречаются (30–40 %) в III стадии заболевания. Несмотря на то, что при пограничных опухолях отсутствует деструктивная стромальная инвазия, тем не менее в 20 % случаев можно наблюдать метастазы СПОЯ в парааортальных или тазовых лимфоузлах (ЛУ). Однако метастазы не всегда являются результатом прямого попадания опухолевых клеток в ЛУ из первичного очага, серозная пограничная опухоль может развиваться первично из мюллеровых включений в лимфоидной ткани [3]. Еще одной особенностью СПОЯ является способность рецидивировать спустя многие годы – через 10, 20 лет. Несмотря на это СПОЯ характеризуются высокой 5-летней – 90–95 %

и несколько меньшей 20-летней выживаемостью – 80 % [4].

Диагностика. Так же как и в случаях серозного РЯ, чувствительным маркером при СПОЯ считается СА-125, однако в отличие от злокачественных опухолей, уровень его не достигает высоких цифр и ограничивается десятками и сотнями мЕ/мл.

Для установления диагноза «пограничная опухоль яичников» вполне информативным методом исследования может стать ультразвуковая компьютерная томография брюшной полости и забрюшинного пространства, при котором существуют определенные УЗИ-критерии ПОЯ: яичники в виде кистозных образований (солидные опухоли – нехарактерный признак для СПОЯ), часто двусторонних, с папиллярными структурами и отсутствием некроза в опухоли.

Стадируются ПОЯ так же, как и злокачественные опухоли яичников, по применяемым в настоящее время классификациям TNM и FIGO.

Дифференциальный диагноз

СПОЯ следует дифференцировать с доброкачественными серозными опухолями яичников с фокальной пролиферацией, серозной аденокарциномой яичника, высокодифференцированной папиллярной мезотелиомой, муцинозной ПОЯ эндоцервикального типа, струмой яичника, опухолями Сертоли–Лейдига (ретиформный вариант) [5, 6].

Морфология

Макроскопически СПОЯ – это крупные кистозные или солидно-кистозные образования с мягкими сосочками по внутренней стенке капсулы опухоли и/или сосочковыми разрастаниями по наружной капсуле.

Микроскопически СПОЯ представлены комплексами ветвящихся сосочковых структур, которые выглядят широкими и отечными. Клеточный состав СПОЯ представлен кубическим или цилиндрическим эпителием, в большинстве случаев реснитчатым, с эозинофильными (розовыми) клетками, образующими клеточные слои и пучки.

Характерной особенностью СПОЯ является невыраженный или умеренный ядерный атипизм, редкие митозы и наличие псаммомных телец.

Микропапиллярный вариант. Отдельно от типичного рассматривается микропапиллярный вариант СПОЯ, который характеризуется большей частотой инвазивных имплантатов (60–70 %). При данном гистологическом варианте чаще типичной опухоль развивается в обоих яичниках и происходят рецидивы в 70 % случаев [7, 8].

Стромальная микроинвазия. В 10 % случаев при СПОЯ можно наблюдать стромальную микроинвазию. Диагноз стромальной микроинвазии устанавливается в случаях, когда группы опухолевых клеток в стро-

не превышают площадь более 10 мм². При стромальной микроинвазии в 10% случаев встречается сосудистая инвазия. В редких случаях наблюдаются метастазы в парааортальных, подвздошных и obturatorных ЛУ. Беременность на фоне СПОЯ сочетание редкое, однако значительную долю СПОЯ на фоне беременности составляют больные со стромальной микроинвазией (32%) [9].

Стромальная микроинвазия повышает риск развития рецидива заболевания, но несмотря на это не является признаком аденокарциномы яичника и не влияет на выживаемость. Так, 5-летняя выживаемость при стромальной микроинвазии составляет 100%, а 10-летняя – 86%.

Иммуногистохимия. СПОЯ позитивны к: CK 7, EMA, WT 1, BerEP 4, CA-125, CD 15, негативны к CK 20.

Молекулярные исследования продемонстрировали наличие в серозных пограничных опухолях мутации KRAS и BRAF и отсутствие мутаций BRCA1/BRCA2, p53 что характерно для серозной аденокарциномы яичника [10].

Экстраовариальные серозные имплантаты. СПОЯ в 30–40% случаев сопровождаются экстраовариальными имплантатами, тип которых в основном и определяет течение СПОЯ. Имплантаты бывают 2 типов: неинвазивные и инвазивные.

При наличии неинвазивных имплантатов заболевание имеет благоприятное клиническое течение, длительное и бессимптомное, подобное течению без имплантатов.

Инвазивные имплантаты (< 15% всех распространенных стадий СПОЯ) сопровождаются более неблагоприятным прогнозом и клинически протекают по типу высокодифференцированной серозной аденокарциномы яичников, 10-летняя выживаемость при их присутствии составляет всего 35%.

Таким образом, основным прогностическим фактором у больных СПОЯ II–III стадий выступает морфологический тип имплантатов. Диагноз типа имплантатов устанавливается исключительно при морфологическом исследовании. Отличительным признаком между 2 типами (инвазивным и неинвазивным) является характер границы между имплантатом и нормальной тканью.

Неинвазивные имплантаты (эпителиальные или десмопластические) составляют 85% всех распространенных стадий СПОЯ, не взаимосвязаны с нормальной тканью, несложного строения, с умеренной атипией. Инвазивные имплантаты (15%) – микропапиллярные структуры с умеренной или карциноматозной атипией, имеют неравномерную пилообразную границу, окружены нормальной тканью. Инвазивные и неинвазивные имплантаты могут сосуществовать в различных областях брюшной полости у одного и того же пациента, часто встречаются в большом сальнике [11, 12].

СПОЯ может также сопровождаться эндосальпингозом. Однако эндосальпингоз является доброкачественным процессом и не является признаком распространенности СПОЯ.

Лечение

Учитывая, что заболевание почти в половине случаев охватывает молодой контингент населения, основная цель ведения больных репродуктивного периода – сохранить матку и по меньшей мере небольшую часть функциональной ткани яичника. В настоящее время рекомендуется прибегать к современным технологиям – производить криоконсервацию ооцитов, поскольку в дальнейшем не исключаются повторные операции в связи с высокой вероятностью развития рецидива заболевания.

Для больных в репродуктивном периоде рекомендуемым минимальным объемом хирургического лечения является резекция яичника/яичников или аднексэктомия с сохранением матки и ткани яичников даже при III стадии заболевания (если имплантаты неинвазивные), удаление большого сальника, множественная биопсия брюшины. Однако необходимо помнить, что органосохраняющие объемы хирургических вмешательств повышают риск рецидива в оставшемся и/или контралатеральном яичнике. Поэтому необходимо проводить тщательное наблюдение больных с УЗИ и маркерным мониторингом.

Больным, находящимся в пери- и постменопаузе, рекомендуется выполнять экстирпацию матки с придатками, удаление большого сальника, множественную биопсию брюшины. В зависимости от распространенности заболевания показана максимальная циторедукция.

Что касается дополнительных методов лечения, то доказано полное отсутствие эффективности химиотерапии (ХТ) у больных СПОЯ независимо от стадии заболевания. Также не доказана эффективность агрессивной ХТ у пациентов с инвазивными имплантатами.

Тем не менее в ряде случаев ХТ у больных СПОЯ может быть эффективной при наличии инвазивных имплантатов по брюшине и в большом сальнике и в случаях возникновения внегонадного рецидива в ближайшие после операции сроки [13]. Как правило, режим ХТ соответствует таковому при РЯ (паклитаксел + карбоплатин).

Выводы

СПОЯ протекают более благоприятно у больных молодого возраста.

Даже установленная распространенная стадия заболевания протекает медленно и длительно, возможна даже спонтанная регрессия имплантатов. У больных с инвазивными имплантатами риск рецидива и прогрессирования заболевания повышен. У 7–10% больных

происходит трансформация СПОЯ в высокодифференцированную серозную аденокарциному (иногда через 10 лет и более от первоначального диагноза), тогда течение заболевания приобретает агрессивный характер.

Стромальная микроинвазия и вовлечение ЛУ не повышают риск рецидива и прогрессирования заболевания, а большая остаточная опухоль после первичного хирургического лечения прогноз ухудшает [14].

ЛИТЕРАТУРА

1. Longacre T.A., Kempson R.L., Hendrickson M.R. Well differentiated serous neoplasms of the ovary. In: Hendrickson M.R. (ed.) Surface Epithelial Neoplasms of the Ovary. Philadelphia: Hanley and Belfus, 1993:255–306.
2. Seidman J.D., Kurman R.J. Ovarian serous borderline tumors: a critical review of the literature with emphasis on prognostic indicators. *Hum Pathol* 2000;31:539–57.
3. McKenney J.K., Balzer B.L., Longacre T.A. Lymph node involvement in ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors): pathology, prognosis, and proposed classification. *Am J Surg Pathol* 2006; 30:614–24.
4. Slomovitz B.M., Caputo T.A., Gretz H.F. 3rd et al. A comparative analysis of 57 serous borderline tumors with and without a noninvasive micropapillary component. *Am J Surg Pathol* 2002;26:592–600.
5. Bell D.A., Longacre T.A., Prat J. et al. Serous borderline (low malignant potential, atypical proliferative) ovarian tumors workshop perspectives. *Hum Pathol* 2004;35:934–48.
6. Bell D.A., Scully R.E. Ovarian serous borderline tumors with stromal microinvasion: a report of 21 cases. *Hum Pathol* 1990;21:397–403.
7. Burks R.T., Sherman M.E., Kurman R.J. Micropapillary serous carcinoma of the ovary. A distinctive low-grade carcinoma related to serous borderline tumors. *Am J Surg Pathol* 1996;20:1319–30.
8. Eichhorn J.H., Bell D.A., Young R.H. et al. Ovarian serous borderline tumors with micropapillary and cribriform patterns: a study of 40 cases and comparison with 44 cases without these patterns. *Am J Surg Pathol* 1999;23:397–409.
9. Prat J., De Nictolis M. Serous borderline tumors of the ovary: a long-term follow-up study of 137 cases, including 18 with a micropapillary pattern and 20 with microinvasion. *Am J Surg Pathol* 2002;26:1111–28.
10. Singer G., Oldt R. 3rd, Cohen Y. et al. Mutations in BRAF and KRAS characterize the development of low-grade ovarian serous carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:484–6.
11. Gilks C.B., Alkushi A., Yue J.J. et al. Advanced-stage serous borderline tumors of the ovary: a clinicopathological study of 49 cases. *Int J Gynecol Pathol* 2003;22:29–36.
12. Rollins S.E., Young R.H., Bell D.A. Autoimplants in serous borderline tumors of the ovary: a clinicopathologic study of 30 cases of a process to be distinguished from serous adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2006;30:457–62.
13. Staging Classifications and Clinical Practice Guidelines for Gynaecologic Cancers FIGO Committee on Gynaecologic Oncology, 2006. http://www.rho.org/files/FIGO_Clinical_practice_guidelines_2000.pdf
14. Longacre T.A., McKenney J.K., Tazelaar H.D. et al. Ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors). Outcome-based study of 276 patients with long-term (≥ 5 -year) follow-up. *Am J Surg Pathol* 2005;29:707–23.