

## Современная концепция пограничных опухолей яичника: параметры прогноза и фертильности

*Л. В. Покуль, Н. А. Чугунова*

## Current Insights into Borderline Ovarian Tumors: Prognostic Factors and Fertility Markers

*L. V. Pokul, N. A. Chugunova*

Описанные в 1929 г. Taylor эпителиальные пролиферирующие опухоли яичников до сих пор остаются предметом дискуссий отечественных и зарубежных исследователей. Занимая промежуточное положение между

доброкачественными и малигнизированными опухолями яичников, пролиферирующие опухоли сочетают в себе элементы доброкачественности и злокачественности. В современных классификациях болезней (Женева, 1973, 1999; IARC Press

Lyop, 2003) эти опухоли выделяются в группу пограничного типа (или потенциально низкой степени злокачественности).

Согласно морфометрической оценке пограничные опухоли (ПО) обладают канцерогенной составляющей, включающей в себя обособление клеточных групп от места их возникновения, усиление митотической активности, различную видовую пролиферацию в ядрах клеток. Но признаков инвазии прилегающей стромы при ПО не отмечается [3].

По мнению М. Dietel (2000), наибольшая частота возникновения ПО обнаруживается в возрастном интервале от 20 до 30 лет. Показано, что пик возникновения ПО на 20 лет опережает таковой при злокачественных опухолях. По мнению В. Л. Винокурова (2004), частота выявления серозных ПО — 15–30% случаев [3, 8]. Возраст больных с серозными ПО в среднем на 7 лет моложе, чем с серозными карциномами. Средний возраст больных с пролиферирующими муцинозными опухолями составляет 48 лет, что на 4 года меньше, чем при муцинозных карциномах.

Ввиду широкой представленности ПО в среде женщин репродуктивного возраста, возникает проблема выбора адекватного лечения, превентивно направленного на максимальное устранение возможных причин рецидива заболевания. Однако немаловажным остается и вопрос о сохранении репродуктивного потенциала больных с ПО.

Вышесказанное обусловило **цель** проспективного исследования, которая состояла в уточнении закономерностей клинических, морфологических, иммунологических и иммуногистохимических параметров ПО яичников, а также в оценке восстановления менструальной и фертильной функций у больных с ПО яичников и риска малигнизации процесса с диагностической ориентацией врача на показатели опухолевоассоциированных маркеров СА-125 и СА-19,9 и на наиболее значимые морфогистологические показатели. К последним были отнесены: экспрессия эстрогеновых рецепторов  $\alpha$  и  $\beta$  (ЭР $\alpha$  $\beta$ ), Ki67; площадь ядер клеток; ядерно-цитоплазматическое соотношение; параметр эквивалентного диаметра; стромально-паренхиматозный индекс.

#### Материал и методы

В исследование, проведенное на базе Краснодарского краевого клинического онкологического диспансера и Новороссийской больницы ФМБА России за период с 2008 по 2010 г., были включены 387 женщин, из них 198 больных с ПО яичников. Возраст пациенток — 25–45 лет.

Объем оперативного лечения ограничивался односторонней аднексэктомией, резекцией противоположного яичника, биопсией сальника и париетальной брюшины, взятием смывов из брюшной полости.

Все пациентки были разделены на три группы по нозологическим формам опухолей: I группа (n = 103) — больные с серозными ПО яичников; II группа (n = 95) — больные с муцинозными ПО яичников; III группа (группа сравнения, n = 189) — больные с доброкачественными серозными и муцинозными опухолями яичников (цистаденомы, папиллярные цистаденофибромы).

В соответствии с поставленной целью обследование пациенток было проведено по плану, включавшему сбор анамнеза, клинико-лабораторное и инструментальное исследования.

Сонографический контроль выполняли на ультразвуковых сканерах Aloka 3500, Siemens G60 (Германия), работающих в режиме реального времени, снабженных импульсным допле-

ром, с использованием конвексного датчика 3,5 МГц и трансвагинального датчика 5 МГц.

Иммунологический контроль опухолевоассоциированных маркеров СА-125 и СА-19,9 проводили методом твердофазного (гетерогенного) ИФА Г. Фримеля (1987) и на основе хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах и гибкого протокола «Кемифлекс» (Chemiflex) на автоматизированном оборудовании Elecsys® 1010/2010 Systems фирм Hoffmann-La Roche (Швейцария), Abbott (США), LabSystems (Финляндия).

Морфометрический анализ стромы и паренхимы опухолей яичников выполнен с использованием цифрового изображения, полученного при помощи микроскопа Leica Reichert Polyar 2 с план-объективом F1 APO 40 × 0,30, совмещенного с цифровой видеокамерой JVC с разрешением 800 × 600 px, в автоматическом режиме Measure Feature в микропрепаратах, окрашенных гематоксилином и эозином.

Для иммунного окрашивания использовали двухэтапный с демаскировкой антигена стрептавидин-биотин-пероксидазный метод с применением стандартных наборов моноклональных антител фирм DAKO (Дания), DBS, LabVision (США). Определение экспрессии ЭР $\alpha$  $\beta$  отдельно, Ki67 проведено на парафиновых срезах по стандартной методике с предварительной демаскировкой антигенов в ЭДТА. Проявление реакции осуществлялось системой визуализации Dako Cytomation EnVision+System-HRP (DAB). Результаты реакции идентифицировали по ядерному или мембранному окрашиванию клеток для соответствующих маркеров с оценкой процента окрашенных клеток (Proportion Score, PS) и интенсивности окраски клеток (Intensity Score, IS) для рецепторов эстрогенов и прогестерона по системе Allred Scoring Guideline. Окончательный вывод делали при суммировании показателей PS и IS. В качестве положительного контроля принимали ткань молочной железы. Экспрессию Ki67 оценивали подсчетом доли позитивно окрашенных ядер от всех клеток пласта.

Математическую обработку проводили с использованием математического пакета Statistica 6.0 и медико-биологической программы BioStat Professional 5.25. Полученные в ходе клинического, иммунологического, морфометрического и иммуногистохимического исследования результаты подвергнуты автоматизированной обработке с помощью прикладных специализированных компьютерных статистических пакетов SPSS 10.0 for Windows.

Для параметров, имеющих нормальное распределение, использовали среднее арифметическое (M) и стандартное квадратическое отклонение ( $\sigma$ ), а для параметров, имеющих отклонение от нормального распределения, — медиану (Me) и ошибку средней (m), в скобках указаны значения процентилей  $Q_{1-25\%}$ – $Q_{2-75\%}$ . Для каждого наблюдаемого параметра условно выделены два интервала: широкий (M  $\pm$  2SD, 10–90%) и узкий (M  $\pm$  1SD, 25–75%). Для параметров, имеющих нормальное распределение, использовали интервалы M  $\pm$  2SD и M  $\pm$  1SD, а для параметров, имеющих отклонение от нормального распределения, — интервалы 10–90% и 25–75%. Введенные широкие диапазоны включали в себя переходные значения, соответствующие пограничным состояниям.

Статистическую значимость полученных данных после проверки на нормальность определяли с применением параметрического t-критерия Стьюдента. Нормальность рас-

пределения полученных результатов по каждой величине оценивали с помощью критерия Колмогорова — Смирнова с поправкой Лиллиефорса, критерия Шапиро — Вилка (W), вычисления эксцесса и асимметрии. При распределении признаков, не соответствующих нормальному, использовали непараметрический U-критерий Манна — Уитни. Критическое значение уровня значимости принимали равным 5%. Значения  $p < 0,00099$  представляли как  $p < 0,001$ . Для сравнения качественных признаков применяли многофункциональный критерий Фишера ( $\phi^*$ -критерий) для двух групп. Надежность коэффициента корреляции ( $\gamma$ ) проверяли по t-критерию Стьюдента согласно формуле:  $t_{эмп} = \gamma \times (\sqrt{n} - 3)$ . Для всех результатов исследований различия считали статистически значимыми при уровне значимости 95,0% ( $p < 0,05$ ); при значении рассчитываемого критерия в диапазоне 90,0–95,0% проявление исследуемого признака рассматривали как тенденцию.

### Результаты

В целом клинические проявления заболевания на дооперационном этапе отличались многообразием, при этом наиболее частыми жалобами со стороны пациенток были жалобы на тазовые боли. Отмечено отсутствие статистически значимых различий между группами в частоте более различного характера. В частности, у пациенток I группы болевой синдром был характерен для 90,3% ( $n = 93$ ), у больных II группы — для 86,3% ( $n = 82$ ); в III группе данное патологическое проявление было отмечено у 85,2% женщин ( $n = 161$ ). Во всех сравнениях  $t_{эмп} < t_{кр}$  для  $p < 0,05$ .

Анализ особенностей нарушений менструальной функции у обследуемых больных в группах также не выявил статистически значимых различий (во всех сравнениях  $\phi^*_{эмп} < \phi^*_{кр}$ ). Так, частота опсоменорей, сменяющихся гиперполименореями, составила в I группе 54,4% ( $n = 56$ ), во II группе 48,4% ( $n = 46$ ) и в III группе 51,9% ( $n = 98$ ).

Оценка гинекологического анамнеза не показала статистически значимых различий между группами, однако обращало на себя внимание присутствие в анамнезе у 61,5% ( $n = 238$ ) больных из всех групп простой гиперплазии эндометрия, наружного и внутреннего эндометриоза, миомы матки.

В процессе исследования определилась целесообразность оценки уровня секреции опухолевых маркеров плазмы крови СА-125 и СА-19,9 у пациенток в группах с различными морфологическими структурами опухолей. Частота повышения маркеров у обследуемых разных групп представлена в таблице.

У пациенток I группы (серозные ПО яичников) средний уровень маркера СА-125 составил  $74,3 \pm 0,439$  ЕД/мл ( $\sigma = 4,46$ ). Показатель патологической секреции СА-19,9 в среднем составил  $47,16 \pm 0,231$  ЕД/мл ( $\sigma = 2,35$ ).

Во II группе (муцинозные ПО яичников) средний показатель титра СА-125 обнаружен в границах  $57,8 \pm 0,349$  ЕД/мл ( $\sigma = 3,40$ ). При этом опухолевый маркер плазмы крови СА-19,9 находился в пределах  $67,6 \pm 0,374$  ЕД/мл ( $\sigma = 3,64$ ).

Статистический анализ, проведенный с применением критерия Стьюдента и многофункционального критерия углового преобразования Фишера, обнаружил статистически значимые различия в выраженности диагностических показателей. В группе с серозными ПО средние показатели титра маркера СА-125 оказались значительно выше, чем у женщин с диагностированными муцинозными опухолями яичников ( $t = 29,4$ ;  $p < 0,001$ ); при этом и число пациенток с повышенным содержанием СА-125 в этой группе было статистически значимо больше (при  $\phi^* = 5,88$ ,  $p < 0,001$ ).

Обратная картина характерна для высоких показателей по маркеру СА-19,9: они были статистически значимо более выраженными во II группе (муцинозные ПО яичников) как по средним значениям ( $p < 0,001$ ), так и по выборочной совокупности (при  $\phi^* = 2,18$ ,  $p < 0,01$ ).

В группе сравнения повышение опухолевых маркеров СА-125 было зарегистрировано у 30,2% женщин ( $n = 57$ ) при среднем показателе  $46,8 \pm 0,478$  ЕД/мл, что в сравнении с группами наблюдения статистически значимо ниже (при  $t = 31,1$  и  $\phi^* = 9,1$ ,  $p < 0,001$ ). Повышенные показатели маркера СА-19,9 отмечены в этой подвыборке только у 20,1% пациенток ( $n = 38$ ) при среднем значении  $36,74 \pm 0,519$  ЕД/мл ( $\sigma = 3,202$ ), что также статистически значимо ниже, чем в группах больных с серозными и муцинозными ПО (при  $t = 34,34$  и  $\phi^* = 12,34$ ,  $p < 0,001$ ).

В I группе у 74,8% больных ( $n = 77$ ) маркер СА-125 регистрировался в референсных значениях  $15 \pm 0,385$  ЕД/мл, что является вариантом нормы. У 25,2% женщин ( $n = 26$ ) наблюдался рост уровня маркера с выявленными рецидивами заболевания. Значения маркера СА-19,9 в этой группе были в пределах нормы ( $23 \pm 0,238$  ЕД/мл) у 72,8% пациенток ( $n = 75$ ). Рост показателя маркера отмечен у 27,2% женщин ( $n = 28$ ), что в совокупности с высокими показателями СА-125 и другими диагностическими критериями расценивалось как рецидив заболевания.

Во II группе уровень СА-125 вышел в диапазон  $17 \pm 0,417$  ЕД/мл у 89,0% обследуемых ( $n = 85$ ). В 11,0% случаев ( $n = 10$ ) наблюдался незначительный рост уровня маркера, что обусловило потребность в дальнейшем обследовании пациенток. Показатель СА-19,9 находился на уровне около 27 ЕД/мл ( $27 \pm 0,0184$ ) у 74,4% больных ( $n = 71$ ), но у 25,3% ( $n = 24$ ) женщин, прошедших курс лечения, диагностировался рост показателя с явными проявлениями рецидива заболевания.

В группе сравнения оба маркера находились в зоне нормальных значений и их рост не выявлен.

Группы	СА-125		СА-19,9	
	абс.	%	абс.	%
I, n = 103	94	93,3	75	72,8
II, n = 95	54	56,8	81	85,3
III, n = 189	57	30,2	38	20,1

Примечание. Группа I — с пограничными серозными опухолями яичников; группа II — с пограничными муцинозными опухолями яичников; группа III — с доброкачественными серозными и муцинозными опухолями яичников.

Несмотря на преобладание повышенных показателей маркера СА-125 в группе женщин с серозными ПО (при  $\phi^* = 2,64$ ,  $p < 0,01$ ), очевидны позитивные результаты лечебного воздействия, которые отразились в значительном сокращении числа пациенток с развивающейся патологией: с 91,3% на первом этапе наблюдения до 25,2% через 3 месяца после оперативного лечения. Еще более выражена позитивная динамика показателя СА-19,9: он в равных долях снизился до значений нормального диапазона в обеих наблюдаемых выборках пациенток (при  $\phi^* = 0,30$ ,  $p > 0,05$ ).

Микроскопическая оценка препаратов позволила определить наличие двух разных типов клеток в зависимости от гистоструктуры опухоли: эпителий, выстилающий кисты и железистые комплексы, в серозных новообразованиях имел мезотелиоидные и трубные клетки; в муцинозных опухолях выявлены эпителиоциты кишечного и цервикального типа. Обращал на себя внимание факт присутствия папиллярных структур в I и II группах (серозные и муцинозные ПО соответственно). Пролиферация характеризовалась клетками с крупными ядрами и редкими фигурами митозов.

Площади ядер клеток пограничных и доброкачественных цистаденофибром статистически значимо отличались друг от друга ( $p = 0,001$ ). При этом площадь ядер увеличивалась с усилением пролиферативной активности и составляла в ПО яичников  $26,7 \text{ мкм}^2$  (суммарно по I и II группам), тогда как площадь ядер в доброкачественных цистаденомах —  $19,4 \text{ мкм}^2$ . Ядерно-цитоплазматическое соотношение в группах с ПО статистически значимо не различалось: в I группе —  $0,57 \text{ мкм}^2$ , во II группе —  $0,54 \text{ мкм}^2$ , — тогда как в группе сравнения —  $0,42 \text{ мкм}^2$ . Различие между группами с ПО и группой с доброкачественными серозными и муцинозными опухолями яичников отмечено и в параметрах эквивалентного диаметра ( $p < 0,01$ ): у больных в группах I и II суммарно —  $5,5 \text{ мкм}$ , а в группе сравнения —  $4,3 \text{ мкм}$ .

Обнаружены также статистически значимые различия между основными группами и группой сравнения по параметру «площадь клетки» ( $p < 0,01$ ). В эпителиальных ПО этот показатель составил  $59,3 \text{ мкм}^2$  в I группе и  $57,4 \text{ мкм}^2$  во II группе, а в доброкачественных опухолях площадь клетки определилась на уровне  $46,3 \text{ мкм}^2$ .

Объемная доля стромы в ПО яичников оказалась статистически значимо больше по отношению к паренхиматозному компоненту ( $p < 0,05$ ). В эпителиальных ПО объемная доля стромы суммарно по двум основным группам —  $34,8\%$ , в группе сравнения —  $57,3\%$ . Строма в ПО яичников имела вид широких септ, была выполнена макрофагами, гистиоцитами и фибробластами. При этом в препаратах полностью отсутствовали признаки инвазии или повреждения базальной мембраны.

При оценке овариального резерва с определением частоты овulatoryных неиндуцированных менструальных циклов в оставшемся яичнике на основе биопсии противоположного яичника обнаружено следующее: у больных I группы (с серозными эпителиальными ПО яичников) и у больных II группы (с муцинозными эпителиальными ПО яичников) рост доминирующего фолликула наблюдался в 2,4 раза чаще, чем у пациенток III группы (с доброкачественными цистаденомами). При этом частота овуляций имела прямо пропор-

циональную зависимость умеренной силы от объемной доли стромы яичника ( $r = 0,412$ ).

Иммуногистохимическая оценка удаленного препарата тканей опухолей яичника позволила обнаружить высокую экспрессию ЭР $\alpha$  в серозных ПО яичников:  $9,69 \pm 0,28$ . У данной когорты пациенток с ростом риска возникновения рецидива и малигнизации возрастала и реакция на ЭР. У больных II группы (с муцинозными ПО яичников) уровень экспрессии рецепторов стероидных гормонов был высоким, однако на статистически значимо низшем уровне, чем у пациенток I группы:  $7,12 \pm 0,13$  ( $t = 9,14$ ,  $p < 0,001$ ). В тканях доброкачественных цистаденом яичника суммарная экспрессия ЭР присутствовала, но находилась на минимальных пороговых уровнях, что рассматривалось как вариант нормальной экспрессии:  $3,4 \pm 0,24$ .

Экспрессия Ki67 увеличивалась прямо пропорционально росту пролиферативной активности овариальных опухолей со следующими особенностями. Среди пациенток I группы (с серозными ПО) уровень суммарной экспрессии составлял  $6,7\%$ , у 37 больных данный показатель был максимальным —  $9\%$ . Во II группе (с муцинозными ПО) экспрессия Ki67 определилась на уровне  $6,4\%$ , в 29 случаях также отмечен максимальный уровень экспрессии —  $9\%$ . Экспрессия Ki67 в группе сравнения достигала  $4,3\%$ .

В сроках от 2 до 9 месяцев после органосохраняющего оперативного лечения ПО менструальная функция восстановилась у  $87,3\%$  ( $n = 338$ ) наблюдаемых больных.

Нарушения менструального цикла в I группе были зарегистрированы в  $34,0\%$  случаев ( $n = 35$ ). Они потребовали в дальнейшем проведения корректирующего лечения и обследования, включающего гистероскопию с отдельным диагностическим выскабливанием цервикального канала и полости матки. Восстановление менструальной функции произошло в сроке до 9 месяцев после операции. В когорте больных, вошедших во II группу, нарушения менструальной функции обнаружены у  $32,6\%$  обследованных ( $n = 31$ ). В III группе нарушение овариально-менструальной функции было зарегистрировано у  $15,9\%$  пациенток ( $n = 30$ ), что статистически значимо отличалось от показателей двух основных групп (при  $\phi^* = 8,06$ ,  $p < 0,001$ ).

В наблюдаемых I и II группах беременность у пациенток наступила в 34 и 24 случаях ( $33,0$  и  $24,3\%$  соответственно). Пожелали ее сохранить в первой группе 12 женщин, во второй — четыре. Бесплодие различного генеза, потребовавшее дальнейшего лечения, выявлено у 6 пациенток I группы и 10 пациенток II группы. В III группе (с доброкачественными опухолями яичников) беременность наступила у  $35,4\%$  женщин ( $n = 67$ ), 47 женщин продолжили наблюдение в акушерских клиниках. По данному параметру репродуктивного здоровья полученные показатели статистически значимо не различаются (во всех сравнениях  $\phi^*_{\text{эмп}} < \phi^*_{\text{кр}}$  для  $p < 0,05$ ).

#### Обсуждение

ПО характерны для молодых женщин и в  $60\text{--}72\%$  случаев могут быть диагностированы на начальной стадии [22]. Известно, что любая опухолевая патология придатков матки служит показанием к оперативному вмешательству. Длительное время хирургическая тактика при ПО яичников соответствовала общепринятым методам лечения инвазивных карцином: гистерэктомия с резекцией большого сальника [9, 23]. Поиски и внедрение органосохраняющих мето-



дов лечения вселили надежду на сохранение фертильности молодых женщин [14, 17, 18]. Это обусловлено еще и лучшим прогнозом для пациенток, имеющих ПО (пятилетняя выживаемость составляет 86,2% против 41,6% при злокачественных неоплазиях).

Оценка риска развития опухолей яичников и их рецидивов определяет тактику ведения пациенток, подверженных этому риску. На сегодняшний день наиболее информативными диагностическими критериями опухолей яичников («невидимой локализации») являются сонография и определение уровня секреции опухолевоассоциированных маркеров (СА-125, СА-19,9), которые отражают риск малигнизации эпителиальных и муцинозных опухолей [5, 6, 21, 24]. Данные гликопротеины не являются истинными опухолевыми маркерами, так как могут синтезироваться и нормальными, и злокачественными клетками эпителиального и муцинозного происхождения. Повышение уровня СА-125 может наблюдаться при эпителиальных опухолях негинекологической локализации, различных воспалительных заболеваниях органов брюшной полости, циррозе печени, беременности и эндометриозе [10–13].

В проведенном исследовании полученные данные являются основанием для предположения о слабой пролиферативной активности доброкачественных опухолей без признаков атипии и малигнизации. Однако это вовсе не исключает необходимости определения уровней СА-125, СА-19,9 наряду с выполнением других диагностических мероприятий, входящих в алгоритм обследования пациенток с опухолями яичников.

Анализ уровней СА-125 и СА-19,9 в группе больных с ПО после проведенного хирургического лечения свидетельствует о положительном лечебном воздействии. Динамика восстановления менструально-фертильной функции пациенток, включенных в исследование, подтверждает возможности расширенного внедрения органосохраняющих методов лечения больных с ПО яичников. Оценка уровней секреции СА-125 и СА-19,9 необходима только после щадящего хирургического лечения на внутренних гениталиях [7].

При гистологическом исследовании ПО папиллярные структуры обнаружены в 31,2% случаев ( $n = 62$ ), при этом отсутствовали признаки повреждения базальной мембраны.

По мнению Г. Г. Автандилова (2002), Е. В. Новичкова (2003), А. А. Вотинцева (2005), Т. J. Yin (2002), морфометрический анализ — основа изучения гистотипа препарата [1, 4, 15, 25]. Увеличение площади ядра ( $p < 0,001$ ), ядерно-цитоплазматического соотношения, эквивалентного размера в ПО, изменение характера стромальных структур и уменьшение соотношения площади стромы и паренхиматозного компонента ( $p < 0,05$ ) в ПО могут свидетельствовать о возможном появлении фокусов малигнизации.

Пролиферативная активность клеток является ведущим фактором в их биологической жизни [20]. Очень перспективным иммуногистохимическим маркером пролиферации является антиген Ki67, экспрессирующийся практически во всех фазах клеточного цикла и, соответственно, отражающий величину пролиферативного пула [16]. Известно, что Ki67 — антиген, который может быть выявлен в ядрах препаратов тканей, залитых в парафин много лет назад. Он появляется на поверхности ядра в синтетическую фазу S-митотического цикла и исчезает после полного завершения митоза. Время

сохранения Ki67-антигена на поверхности ядерной мембраны не зависит от возраста, пола, расы, а также сроков хранения парафиновых блоков [19]. Гены *Ki67*, кодирующие ядерный белок и участвующие в митотическом делении, активизируют пролиферативную активность клеток.

Стероидные рецепторы играют ключевую роль в действии эстрогенов и являются основными факторами транскрипции. Взаимодействие молекулы стероида с рецепторами находится под контролем корепрессоров и коактиваторов. Взаимодействие лиганд-рецептора со специфическим коактиватором происходит, если лиганд является агонистом ЭР. Активаторами транскрипции выступают AFI и AFII. Эстрадиол является агонистом AFI и AFII и тем самым способствует запуску транскрипции, в основном под действием AFII [2].

Высокая экспрессия маркера пролиферации Ki67 свидетельствует о том, что пролиферативные изменения в тканях ПО преобладают над таковыми в доброкачественных опухолях. Обнаруженный максимально высокий уровень экспрессии Ki67 у части больных I и II групп позволяет отнести данную категорию пациенток с ПО к числу угрожаемых по прогрессированию и рецидивам заболевания.

Повышенная экспрессия ЭР $\alpha$  в I и II группах у пациенток с ПО яичников и при этом высокая частота наступления беременности в послеоперационном периоде у пациенток во всех группах (статистически значимых различий не обнаружено) свидетельствуют о высоком уровне секреции эстрогеновых стероидных гормонов у женщин с различными опухолями яичников как доброкачественного, так и пограничного генеза. Однако, по нашему мнению, высокая экспрессия ЭР $\alpha$  может быть также расценена как предиктор возможного рецидива заболевания.

### **Заключение**

Клинические проявления заболевания у женщин с опухолями пограничной морфологической картины и доброкачественных гистотипов не различаются.

Полученные данные демонстрируют высокую специфичность опухолевых маркеров при диагностике серозных и муцинозных пограничных опухолей (ПО) яичников.

Опухлевоассоциированные маркеры плазмы крови СА-125, СА-19,9 являются одними из прогностических показателей заболевания яичников, но не однозначными предикторами заболевания.

Менструальная функция у женщин, перенесших оперативное лечение на придатках матки по поводу ПО яичников, восстанавливается через 2–9 месяцев после операции.

Фертильность восстанавливается у женщин, не имеющих других клинически значимых заболеваний женской половой сферы. В случае диагностики иных нозологических форм необходимо проведение комплексного обследования.

Разработка новых подходов к диагностике, лечению и профилактике ПО яичников у женщин является важной задачей в работе гинекологов и онкологов.

На сегодняшний день визуальные методы диагностики дают мало информации о прогнозе заболевания. С целью расширения возможностей для выработки тактики ведения больных с ПО яичников репродуктивного возраста следует применять дополнительные (морфометрические, иммуногистохимические, иммунологические) методы, лишенные субъективности и позволяющие прогнозировать течение заболевания.

## Резюме

**Цель исследования:** уточнение клинических, диагностических параметров пограничных опухолей (ПО) яичников с оценкой менструальной, фертильной функций женщины после органосохраняющей операции.

**Дизайн:** проспективное исследование.

**Материал и методы.** В исследование были включены 387 женщин: с серозными ПО яичников ( $n = 103$ ), с муцинозными ПО яичников ( $n = 95$ ), с доброкачественными опухолями яичников ( $n = 189$ ).

Контроль маркеров CA-125 и CA-19,9 выполняли по данным твердофазного ИФА. Морфометрический анализ проводили с использованием цифрового изображения. Экспрессию рецепторов эстрогенов, Ki67 определяли на парафиновых срезах по стандартной методике.

**Результаты.** Маркеры CA-125, CA-19,9 — прогностические показатели, но не однозначные предикторы заболевания. Экспрессия Ki67 и эстрогеновых рецепторов у больных с ПО яичников превышена в 2 раза. Площадь ядер клеток, ядерно-цитоплазматическое соотношение увеличиваются с ростом пролиферативной активности. Объемная доля стромы ПО яичников — 34,8%, доброкачественных цистаденом — 57,3%. Менструальная функция восстанавливается в сроки от 2 до 9 месяцев после операции. Фертильность восстанавливается при отсутствии других клинически значимых заболеваний женской половой сферы. В случае диагностики иных нозологических форм необходимо комплексное обследование.

**Заключение.** Ввиду недостаточной информативности визуальных методов обследования, у пациенток с ПО следует дополнительно применять морфометрические, иммуногистохимические, иммунологические методы, позволяющие прогнозировать течение заболевания.

**Ключевые слова:** пограничные опухоли (ПО) яичников, опухолевоассоциированные маркеры CA-125 и CA-19,9, репродуктивная и менструальная функции, экспрессия эстрогеновых рецепторов  $\alpha$  и  $\beta$  (ER $\alpha$ ,  $\beta$ ), Ki67, площадь ядер клеток, ядерно-цитоплазматическое соотношение, эквивалентный размер.

## Summary

**Study Objective:** To clarify the clinical and diagnostic parameters of borderline ovarian tumors (BOT) and to assess the menstrual cycle and fertility in women who have had ovary-saving surgery.

**Study Design:** This was a prospective study.

**Materials and Methods:** Overall, 387 women were included in the study. Serous BOT were present in 103 patients, mucin-secreting BOT in 95 patients, and benign ovarian tumors in 189 patients.

The CA-125 and CA-19.9 markers were analyzed and followed-up by ELISA. In addition, digital morphometry was used. Estrogen-receptor and Ki67 expression was assessed in wax-embedded sections, using the standard technique.

**Results:** The CA-125 and CA-19.9 markers are prognostic indicators, but they are inconsistent predictors of future disease. In patients with BOT, Ki67 and estrogen receptors were detected twice as often. The nuclear area and the nuclear/cytoplasmic ratio increased with proliferative activity of the lesion. Stromal cells occupied 34.8% and 57.3% of ovarian volume in ovaries affected by BOT and benign cystic adenomas, respectively. The return of normal menses is seen 2 to 9 months post-surgery. If there are no other clinically significant female reproductive disorders, fertility is also restored. If other diseases have been diagnosed, a comprehensive examination is required.

**Conclusion:** Diagnostic imaging methods provide insufficient information. Therefore, additional morphometry, immunohistochemistry, and immunological assessments should be performed in case of BOT, as they help predict the disease's development.

**Keywords:** borderline ovarian tumors (BOT), tumor-associated markers (CA-125 and CA-19.9), reproductive function, menstrual function, expression of estrogen receptors alpha and beta (ER $\alpha$ ,  $\beta$ ), Ki67 expression, nuclear area, nuclear/cytoplasmic ratio, equivalent diameter.

## Литература

1. Автандилов Г. Г. Основы количественной патологической анатомии. М., 2002. 240 с.
2. Балан В. Е. Возможности фитотерапии в лечении климактерических расстройств // Фармакотерапия. 2007. № 1. С. 12–16.
3. Винокуров В. Л. Рак яичников: закономерности метастазирования и выбор адекватного лечения больных. СПб.: Фолиант, 2004. 336 с.
4. Вотинцев А. А. Морфологические критерии прогноза рецидивирования рака яичников и выживаемость больных: дис. ... канд. мед. наук. Киров, 2005. 159 с.
5. Высоцкий М. М. Молекулярно-биологические факторы в патогенезе опухолей яичников и их роль в выборе объема операции: дис. ... докт. мед. наук. М., 2006. 312 с.
6. Допплерография при редких опухолях яичников / В. Н. Демидов [и др.] // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. М., 2006. С. 51–52.
7. Значение хирургического этапа в лечении больных с новообразованиями яичников / Е. П. Кузнецова [и др.] // Мед. альманах. 2010. № 3. С. 83–86.
8. Карселадзе А. И. Опухоли яичников // Арх. патологии. Прил. 2005. № 3. 65 с.
9. Колосов А. Е. Опухоли яичников и прогноз для больных: руководство для врачей. Киров, 1996. 240 с.
10. Манухин И. Б. Избранные лекции по гинекологии / И. Б. Манухин, М. М. Высоцкий, О. Г. Харлова. М.: Династия, 2003. 108 с.
11. Манухин И. Б. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии / И. Б. Манухин, Л. Г. Тумилович, М. А. Геворкян. М.: МИА-пресс, 2003. 247 с.
12. Манухин И. Б. Лапароскопическая хирургия в гинекологии / И. Б. Манухин, М. М. Высоцкий // Иллюстрированное руководство по эндоскопической хирургии / Под ред. С. И. Емельянова. М.: МИА, 2005. С. 188–208.
13. Манухин И. Б. Пропедевтика эндоскопической хирургии в гинекологии / И. Б. Манухин, Г. М. Местергази, М. М. Высоцкий. М.: Династия, 2003. 58 с.
14. Новикова Е. Г. Пограничные опухоли яичников / Е. Г. Новикова, Г. Ю. Баталова. М.: МИА, 2007. 152 с.
15. Новичков Е. В. Морфометрический анализ рака яичников / Е. В. Новичков, А. А. Вотинцев // Тезисы DC науч. конф. «Новые направления и разработки в онкоморфологии». М., 2003. С. 35–36.
16. Петров С. В. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / С. В. Петров, Н. Т. Райхлин. Казань, 2004. 456 с.
17. Шляхова Е. В. Пограничные опухоли яичников / Е. В. Шляхова, Л. И. Воробьева, В. С. Свищицкий // Укр. химиотерапевт. журн. 2002. № 2. С. 56–59.
18. Borderline tumors of the ovary: a multicenter study in 137 patients / L. Bonnamy [et al.] // J. Gynec. Obstet. Biol. Reprod. 2001. Vol. 30. N 3. P. 272–281.
19. Detection of Ki67 antigen in fixed and waxembedded sections with the monoclonal antibody MIB-1 / D. MacCormic [et al.] // Histopathology. 1993. Vol. 22. N 3. P. 355–360.
20. Immunological detection of tumor growth fraction (Ki67 antigen) in formalin-fixed and routinely processed tissues / J. Gerdes [et al.] // J. Pathol. 1992. Vol. 168. N 1. P. 85–86.
21. Querleu D. Laparoscopic surgery in gynecological oncology / D. Querleu, E. LeBlanc, G. Ferron // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. М., 2006. С. 281–289.
22. Scollo P. Borderline ovarian tumors. Case reports and review of literature / P. Scollo, M. R. Pagano // Eur. J. Gyn. Oncol. 1995. Vol. 16. N 3. P. 232–237.
23. Survival among women with borderline ovarian tumors and ovarian carcinoma / E. Mark [et al.] // Cancer. 2004. Vol. 100. N 5. P. 1045–1052.
24. Tinelli R. Conservative surgery for borderline ovarian tumors: a review / R. Tinelli, A. Tinelli, F. G. Tinelli // Gynec. Oncol. 2006. Vol. 100. N 1. P. 185–191.
25. Yin T. J. Diagnosis and prognosis of ovarian epithelial tumor with morphometry / T. J. Yin, M. J. Gu // Ai Zheng. 2002. Vol. 21. N 7. P. 781–784. ■