

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 618.11-006:005

Давыдова И.Ю., Кузнецов В.В., Карселадзе А.И., Мещерякова Л.А.

СЕРОЗНЫЕ ПОГРАНИЧНЫЕ ОПУХОЛИ ЯИЧНИКОВ: СОВРЕМЕННАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ И БИОЛОГИЯ

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, г. Москва, Россия

В данной статье рассматриваются современные взгляды на биологию серозных пограничных опухолей яичников, приводится современная гистологическая классификация 2014 г., которая претерпела некоторые изменения. Описываются варианты серозных пограничных опухолей с позиций морфологии, клинического течения и прогноза. Также обсуждается вопрос патогенеза в развитии пограничных опухолей яичников, значение мутаций генов в возникновении пограничных, низко- и высокодифференцированных опухолей яичников. Подробно излагаются особенности морфологии вариантов серозных пограничных опухолей, взаимосвязь их возникновения и дедифференцировки в зависимости от молекулярно-генетических нарушений. Рассматривается микроинвазивный вариант серозных пограничных опухолей и обозначаются критерии установки диагноза. Дается определение и характеристика микропапиллярных серозных пограничных опухолей, обсуждается их влияние на течение заболевания и прогноз. Рассматривается вопрос терминологии с учетом современных взглядов и истории.

Ключевые слова: серозные пограничные опухоли яичников; атипично пролиферирующие опухоли; опухоли потенциально низкой степени злокачественности; микроинвазивные пограничные опухоли; микропапиллярный вариант пограничных опухолей; инвазивные имплантаты; неинвазивные имплантаты; серозный рак яичников low grade.

Для цитирования: Давыдова И.Ю., Кузнецов В.В., Карселадзе А.И., Мещерякова Л.А. Серозные пограничные опухоли яичников: современная классификация и биология. *Российский онкологический журнал*. 2016; 21(5): 228–232. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2016-21-5-228-232>

Для корреспонденции: Давыдова Ирина Юрьевна, канд. мед наук, старший научный сотрудник гинекологического отделения НИИ клинической онкологии; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, E-mail: davydova06@mail.ru.

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

SEROUS OVARIAN BORDERLINE TUMORS: MODERN CLASSIFICATION AND BIOLOGY

N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, 115478, Russian Federation

In this article there are considered current views on biology of ovarian serous borderline tumors, there is presented a modern histological classification of 2014, which has undergone some changes. Variants of serous borderline tumors are described in terms of morphology, clinical course and prognosis. Also there is discussed the issue of the pathogenesis in the development of ovarian borderline tumors, the contribution of gene mutations in the occurrence of borderline, poorly or well differentiated ovarian tumors. There are described in details features of morphology of serous borderline tumors, the interrelationship of their occurrence and dedifferentiation in dependence on the molecular and genetic deteriorations. In the article there is considered the microinvasive version of the serous borderline tumors and specified criteria for the establishment of this diagnosis. There are given the definition and characterization of micropapillary serous borderline tumors, there is discussed their impact on the course of the disease and prognosis. The issue of terminology is considered in terms of current views and history.

Key words: serous borderline ovarian tumors; atypically proliferating tumor; tumors of potentially low-grade malignancy; microinvasive borderline tumors; micropapillary variant of borderline tumors; invasive implants; non-invasive implants; low-grade serous ovarian cancer.

For citation: Davydova I., Kuznetsov V., Karseladze A., Meshcheryakova L. Serous ovarian borderline tumors: modern classification and biology. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. (Russian Journal of Oncology)*. 2016; 21(5): 228–232. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2016-21-5-228-232>

For correspondence: Irina Yu. Davydova, MD, PhD, senior researcher of the Gynecological Department of the Research Institute of Clinical Oncology; Moscow, 115478, Russian Federation, E-mail: davydova06@mail.ru.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Received 21 May 2016

Accepted 23 June 2016

На пограничные опухоли яичников (ПОЯ) приходится 15–20% всех злокачественных новообразований женской половой гонады [1]. Это эпителиальные опухоли, растущие пластами, для которых не харак-

терна деструктивная стромальная инвазия. Среди пограничных опухолей в основном встречаются серозные, муцинозные варианты, а эндометриоидные, светлоклеточные и опухоли Бреннера диагностиру-

ют редко [1]. В 1929 г. Говард Тейлор впервые применил термин «условно злокачественные опухоли» [2], поскольку эти новообразования в отличие от злокачественных аналогов отличались относительно благоприятным течением и хорошим прогнозом даже при распространенных стадиях заболевания. Тем не менее в отдельную нозологическую группу, выделенную Международной организацией акушеров и гинекологов, пограничные опухоли были внесены лишь в 1971 г. Однако до сегодняшнего дня среди ученых продолжают споры относительно тактики ведения больных ПОЯ, поскольку патогенез и биология этих опухолей остаются не вполне понятными [3]. В литературе ПОЯ могут именоваться и другими терминами, таким как «опухоли низкого потенциала злокачественности» или «атипически пролиферирующие опухоли». На сегодняшний день известны определенные иммуногистохимические маркеры для некоторых видов ПОЯ. Так, для эндометриoidных пограничных опухолей характерны мутации KRAS, β -катенина или PTEN [4], а эндометриоз может стать важным предшественником эндометриoidных и светлоклеточных пограничных опухолей. Серозные пограничные опухоли яичников (СПОЯ) часто сочетаются с экстраовариальными диссеминатами, которые в отличие от рака яичников называются не метастазами, а имплантатами. Кроме того, при ПОЯ нередко наблюдается лимфаденопатия в подвздошных и поясничных лимфатических узлах. В отличие от серозной высокодифференцированной аденокарциномы яичников СПОЯ не чувствительны к платиносодержащей химиотерапии [5]. Что касается инструментально-диагностических методов, несмотря на выраженную схожесть изображений с серозным раком яичников, КТ-исследование тем не менее играет важную роль в дифференциальной диагностике ПОЯ [6].

ПОЯ (рис. 1, см. вклейку) встречаются достаточно редко, заболеваемость составляет 1,5–2 человека на 100 тыс. населения в год [7]. Около 30% заболевших приходится на достаточно молодой возраст – женщин до 40 лет. Средний возраст больных ПОЯ на 20 лет меньше среднего возраста больных серозным раком яичников [8, 9]. Характерных симптомов ПОЯ нет, в 16% случаев заболевание протекает бессимптомно, часто может наблюдаться болезненность внизу живота или пальпироваться опухоль в брюшной полости [10].

Новая гистологическая классификация ВОЗ 2013 г. несколько отличается от классификации 2003 г. Раздел «Эпителиальные опухоли» значительно изменен. Впервые серозные карциномы подразделены на low и high grade (низкой и высокой степени злокачественности). Для пограничных опухолей принято двойное обозначение «пограничная/атипично пролиферирующая». СПОЯ по биологическим свойствам отличаются от пограничных опухолей другого гистогенеза и могут трансформироваться в серозную карциному. ПОЯ несерозного гистогенеза чаще всего ограничены яичником, не дают рецидивов, если полностью удалены и за долгие годы наблюдений не получено доказательств их злокачественного поведения. Некоторые патологи считают пограничные опухоли доброкачественными и пользуются термином «атипично пролиферирующие», в то время как другие считают, что именно обозначение «погра-

ничные» точно отражает уникальный характер этих опухолей. В четвертом выпуске классификации ВОЗ рекомендуется использовать оба термина. Изменилась классификация «имплантатов» при пограничных опухолях. В отличие от предыдущего издания, где они подразделялись на «инвазивные и неинвазивные», принято решение обозначать их просто «имплантаты» в связи с тем, что инвазивные имплантаты – это признак карциномы низкой степени злокачественности.

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. Впервые публикуется объединенная TNM- и FIGO-классификация опухолей брюшины, поскольку эти опухоли взаимосвязаны и развиваются предположительно из одного первоисточника – метаплазированного мюллерова эпителия.

Группа СПОЯ сегодня включает:

- *серозные атипично пролиферирующие опухоли/серозные пограничные опухоли обычного типа (поверхностные или кистозные);*
- *серозные пограничные опухоли микропапиллярного типа/неинвазивные микропапиллярные (low grade) серозные карциномы.*

Злокачественные серозные эпителиальные опухоли яичников подразделяются на:

- *low-grade (низкой степени злокачественности) серозную карциному;*
- *high-grade (высокой степени злокачественности) серозную карциному* [11].

СПОЯ (рис. 2, см. вклейку) составляют 65% всех ПОЯ, остальные 35% представлены муцинозными, эндометриoidными, светлоклеточными, пограничными опухолями Бреннера (переходно-клеточными) [12].

Считается, что большинство высокодифференцированных аденокарцином яичников происходит из микропапиллярных вариантов ПОЯ. Иной тип опухоли – серозные поверхностные пограничные опухоли, которые макроскопически представлены сосочковыми разрастаниями на поверхности яичника [13].

Цитогенетические исследования последних лет пролили свет на патогенез и биологию пограничных опухолей. Ученые в ходе своих работ пришли к выводу, что серозные цистаденомы яичников прогрессируют в СПОЯ не часто, а только в случаях, когда происходят мутации генов *BRAF* и *KRAS* – основной причины в туморогенезе пограничных опухолей. Мутации генов *KRAS* и *BRAF* встречаются у 2/3 больных СПОЯ, тогда как для низкодифференцированной аденокарциномы яичников характерны мутации гена *p53*, которые наблюдаются более чем в половине случаев. При СПОЯ мутации *KRAS* наблюдаются более чем в 50% случаев, а мутации *BRAF* встречаются более чем у 1/3 больных.

На сегодняшний день принято считать, что онкогенез рака яичников может проходить по двум направлениям: первому – из пограничных опухолей в высокодифференцированную аденокарциному, второму, представляющему собой развитие низкодифференцированной аденокарциномы, которая возникает *de*

ново из поверхностного эпителия яичника вследствие мутаций генов *p53* и *BRCA* [14–16]. Развитие СПОЯ характеризуется активацией специфического гена – супрессора *SERPINA5* и двойной специфической фосфатазы 4 [*DUSP4*], которые ингибируют деградацию экстрацеллюлярного матрикса, основного компонента инвазивного роста опухоли [17]. Таким образом, пограничные опухоли протекают относительно благоприятно, так как генетические изменения приводят к пролиферативным процессам, но не метастазам. Что касается лечения больных с прогрессированием СПОЯ, в настоящее время рассматриваются такие препараты, как ингибиторы *KRAS*–*BRAF*, которые могут улучшить выживаемость.

При СПОЯ в 35% случаев встречаются инвазивные и неинвазивные имплантаты, часть из них может возникать *de novo* из очагов эндосальпингоза (производных мюллерова протока) [3]. Для неинвазивных имплантатов характерно наличие в опухоли псаммомных телец. Присутствие инвазивных имплантатов достоверно ухудшает прогноз [12, 18].

У 27% больных клетки СПОЯ можно обнаружить в лимфоузлах, однако в отличие от злокачественных опухолей на прогноз это не влияет. Тем не менее, по данным некоторых авторов, в лимфоузлах с клетками СПОЯ может возникнуть рецидив заболевания или развиваться рак [19, 20]. Гипотетически клетки опухоли могут попадать из яичника в лимфоузлы скорее через лимфатическую систему брюшины, а не лимфатическую систему яичника, и могут поражать тазовые, сальниковые, мезентериальные, парааортальные и наддиафрагмальные лимфоузлы (частота поражения указана в порядке убывания) [20].

Диагноз СПОЯ устанавливается в случаях, когда присутствует набор необходимых для этого гистологических характеристик. К ним относятся:

- гиперплазия эпителия и сосочки, имеющие упорядоченное, иерархическое ветвление;
- несколько слоев эпителия;
- крупное ядро с легкой или умеренной атипией;
- отсутствие микроинвазии (3 мм по протяжению или на площади 10 мм², по новой предложенной классификации – на площади 5 мм²);
- неинвазивные перитонеальные имплантаты;
- отсутствие деструктивной инвазии.

Инфильтративный рост, по различным данным, может встречается в 10, 25, 56% случаев СПОЯ. При этом примерно в 10% СПОЯ может наблюдаться один или несколько очагов микроинвазии [21–25]. Возможность микроинвазивного роста при СПОЯ была установлена 50 лет назад [18, 26]. Крупные клетки с эозинофильной цитоплазмой схожи с децидуальными клетками у беременных пациенток. Это подобие вызывает сложности в постановке правильного диагноза при беременности, морфолог может ошибочно пропустить инфильтративный рост опухоли, приняв его за децидуальную реакцию. Следует отметить, что именно у беременных микроинвазивный рост наблюдается гораздо чаще – в 80% наблюдений [27, 28]. Установленные допустимые размеры микроинвазии, описанные D. Bell и R. Scully [18], не должны превышать 3 мм в линейном измерении и по площади быть не более 10 мм² в каждом очаге, при этом фокусов микроинвазии может быть несколько.

На сегодняшний день рекомендуемая максимальная длина фокуса микроинвазивного роста не должна превышать 5 мм [29]. J. McKenney и соавт. [27] описали 5 типов микроинвазивного роста и пришли к выводу, что единственный вариант, ухудшающий прогноз, отмечен в случаях микропапиллярного строения опухоли. Другой тип микроинвазии характеризуется наличием эпителиальной пролиферации, которая наблюдается в высокодифференцированной аденокарциноме и инвазивных имплантатах брюшной полости. Некоторые авторы предполагают, что подобная картина может трактоваться как пограничная опухоль яичника с микроинвазивным раком или попросту именоваться микроинвазивным раком яичника [24].

В настоящее время случаи стромальной микроинвазии ПОЯ классифицируются как аденокарцинома низкой степени злокачественности (low-grade serous carcinomas), которая отличается благоприятным течением, и микроинвазия в данном случае не ухудшает прогноза, особенно в I стадии заболевания [26]. Все наблюдаемые пациентки были оперированы в консервативных объемах. Также авторы предполагают, что во многих случаях микроинвазия может быть пропущена морфологами, однако при этом выживаемость не меняется [30, 31]. Однако есть и другое мнение: T. Longacre и соавт. [32], изучив истории 276 больных СПОЯ, пришли к выводу, что стромальная микроинвазия первичная опухоль независимо от микрососочкового строения, стадии заболевания и типа перитонеальных имплантатов влияет негативно и приводит к неблагоприятному исходу. В литературе описаны только единичные случаи прогрессирования и летального исхода у больных с микроинвазивным ростом СПОЯ в I стадии заболевания.

J. Prat и M. De Nictolis [33] обратили внимание на то, что при микроинвазии СПОЯ чаще наблюдаются перитонеальные имплантаты, экзофитная форма роста опухоли и двусторонний процесс.

A. Sangoi и соавт. [34] опубликовали работу, в которой установили взаимосвязь лимфоваскулярной инвазии СПОЯ со стромальной микроинвазией ($p < 0,0001$). Такие признаки, как размер опухоли, возраст больных, гистологическое строение первичной опухоли и тип микроинвазии, не оказывали влияния на лимфоваскулярную инвазию. Авторы установили, что у 65% больных со стромальной микроинвазией определялась инвазия в лимфатические сосуды и, наоборот, без микроинвазии лимфоваскулярной инвазии не наблюдалось. Было отмечено, что распространение опухоли за пределы яичника при СПОЯ и серозном раке яичника происходит чаще имплантационным (прямым), а не лимфогенным путем. Стромальная микроинвазия была обнаружена в 60% случаев СПОЯ, в 31% случаев серозной аденокарциномы низкой степени злокачественности и у 35% больных серозной аденокарциномой высокой степени злокачественности. Сосудистая инвазия чаще наблюдалась при серозной аденокарциноме яичника: у 15% больных низкой степени злокачественности и у 69% больных серозным раком яичников высокой степени злокачественности. Однако для однозначной трактовки данных результатов требуется большее количество пациентов и длительное наблюдение.

Серозная пограничная опухоль яичников микропапиллярного типа (атипически пролиферирующая микропапиллярная серозная опухоль яичников, серозная карцинома яичников low grade)

P. Russell [35] описал СПОЯ с микрососочковым и крибриформным (решетчатым) строением. Позже J. Seidman и R. Kurman [20] обнаружили, что некоторые серозные пограничные опухоли имеют неветвящееся строение и похожи на волос – филиформные, микропапиллярные, иногда с филигранным или крибриформным строением. Было установлено, что данные опухоли не распространялись за пределы стромы, однако обладали всеми характеристиками высококодифференцированной серозной папиллярной аденокарциномы [36]. J. Seidman и R. Kurman [20] отметили, что опухоли с инвазивными и неинвазивными имплантатами характеризовались большей частотой рецидивов, поражали оба яичника, вовлекали поверхностный слой яичника, ПОЯ с имплантатами выявлялись у более молодых больных, распространялись подобно высококодифференцированной аденокарциноме яичника, не отвечали на химиотерапию, имели торпидное течение и более неблагоприятный прогноз.

Микропапиллярный вариант (рис. 3, см. вклейку) составляет 6–26% всех СПОЯ [36] и подразделяется на 2 подгруппы: серозную сосочковую опухоль низкой степени злокачественности с неинвазивными (14%) и инвазивными имплантатами (4%) [14]. Инвазивный тип имплантатов определяет прогноз заболелания [18, 20].

Выживаемость в I стадии СПОЯ составляет 100%. Тем не менее при распространенных стадиях выживаемость уменьшается – с неинвазивными имплантатами она составляет 95,3%, тогда как с инвазивными имплантатами резко снижается до 66%, что соответствует выживаемости при высококодифференцированной аденокарциноме яичников. Однако существует вероятность того, что экстраовариальные инвазивные имплантаты в действительности могут оказаться метастазами рака яичников, который был ошибочно пропущен. В определении высоко- и низкокодифференцированных серозных опухолей может помочь иммуногистохимическое исследование с определением Ki 67 и p53.

Средний возраст пациентов с микропапиллярными серозными опухолями низкой степени злокачественности составляет 56 лет, это на 10 лет меньше, чем у больных высококодифференцированными аденокарциномами яичников [37]. Средний размер микрососочковых неинвазивных опухолей 8 см в диаметре, инвазивные опухоли, как правило, на 2–3 см больше, также при неинвазивных СПОЯ опухоль располагается по капсуле яичника более чем в 50% случаев. Характерно малое число или отсутствие некрозов – признак, присущий высококодифференцированной аденокарциноме яичников.

Имплантаты по брюшине и в большом сальнике встречаются у 67% пациентов с микропапиллярными СПОЯ. Такие СПОЯ более агрессивны, чем обычные СПОЯ, что проявляется повышенной вероятностью рецидивов и более низкой выживаемостью. При микрососочковых СПОЯ инвазивные и неинвазивные имплантаты встречаются с одинаковой частотой – по 40%, у 20% пациентов с микропапиллярными СПОЯ

имплантаты смешанные – инвазивные и неинвазивные. Также микропапиллярные СПОЯ чаще встречаются при распространенных стадиях.

На сегодняшний день нет ответа на вопрос, почему микропапиллярные СПОЯ протекают более агрессивно. Возможно, микропапиллярное строение способствует микроинвазии или микропапиллярный компонент формирует рак *in situ*, и клетки попадают в брюшную полость и имплантируются по брюшине. На этот счет четких объяснений нет.

Объем микропапиллярного компонента в опухоли может быть колебаться от 10 до 100% [38].

В отличие от низкокодифференцированного рака яичников количество митозов в серозных опухолях низкой степени злокачественности небольшое – менее 12/10, митозы, как правило, нормальные.

Происхождение опухолей яичников низкой степени злокачественности, как упоминалось выше, ступенчатое, они берут начало от доброкачественной серозной цистаденомы с переходом в СПОЯ и достигают стадии серозной карциномы низкой степени злокачественности. Данный процесс обусловлен мутациями генов *KRAS* и *BRAF* – мутациями, которые определяют различие между высоко- и низкокодифференцированными карциномами, в то время как мутации *TP53* почти всегда наблюдаются в низкокодифференцированном раке яичников. Однако, по данным С. Воу и соавт. [39, 40], в одном и том же яичнике можно найти все 3 варианта серозных опухолей – высоко-, низко- и недифференцированную карциному, что наталкивает на мысль о биологической взаимосвязи этих опухолей в ряде случаев.

Некоторые серозные опухоли низкой степени злокачественности могут происходить *de novo*, тогда как низкокодифференцированный рак может происходить из имплантированного на поверхность яичника эпителия маточных труб.

Неинвазивная микропапиллярная (low grade) серозная карцинома яичников

Эта группа представлена опухолями, имеющими строение СПОЯ, но с обилием рыхлых папиллярных структур без фокусов инвазии и без инвазивных и микроинвазивных имплантатов. Другими словами, это I стадия микропапиллярной СПОЯ. Ядерная атипия является легкой или умеренной с небольшим числом митозов – менее 12/10. Микропапиллярный компонент должен занимать площадь не более 5 мм в длину. В случаях, когда площадь больше и наблюдается увеличение ядерной атипии, опухоль классифицируется как высококодифференцированная серозная аденокарцинома. Течение СПОЯ с микропапиллярным компонентом не вполне благоприятное. Поэтому некоторыми учеными предложено обозначать их как серозный рак низкой степени злокачественности [20, 38]. Выживаемость больных СПОЯ I стадии без стромальной инвазии составляет 100%. Наличие выраженной ядерной атипии и высокого митотического индекса более 12 в 10 полях зрения говорит в пользу низкокодифференцированного серозного рака яичников. В настоящее время можно утверждать, что микропапиллярная СПОЯ (low-grade serous carcinoma) является предшественником инвазивного рака низкой степени злокачественности [41].

Уточнить диагноз помогает иммуногистохимическое исследование мутаций *p53*, которые при погра-

нических опухолях встречаются фокально или вообще отсутствует, при микропапиллярных СПОЯ присутствуют в умеренном количестве, а при серозном раке высокой степени злокачественности реакция на мутацию *p53* резко положительная [42].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Acs G. Serous and mucinous borderline (low malignant potential) tumors of the ovary. *Am. J. Clin. Pathol.* 2005; 123 (Suppl.): 13–57.
2. Taylor H.C. Jr. Malignant and semi malignant tumours of the ovary. *Surg. Gynecol.* 1929; 48: 204–30.
3. Silverberg S. Borderline ovarian tumors: consensus, controversy, and continuing challenges. *Pathol. Case Rev.* 2006; 11: 9–17.
4. Bast R.C. Jr., Hennesy B., Mills G.B. The biology of ovarian cancer: new opportunities for translation. *Nat. Rev. Cancer.* 2009; 9: 415–28.
5. Cadron I., Leunen K., Van Gorp T., Amant F., Neven P., Vergote I. Management of borderline ovarian neoplasms. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 2928–37.
6. deSouza N.M., O'Neill R., McIndoe G.A., Dina R., Soutter W.P. Borderline tumors of the ovary: CT and MRI features and tumor markers in differentiation from stage I disease. *Am. J. Roentgenol.* 2005; 184: 999–1003.
7. Gershenson D.M. Clinical management potential tumours of low malignancy. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2002; 16: 513–27.
8. Swanton A., Bankhead C.R., Kehoe S. Pregnancy rates after conservative treatment for borderline ovarian tumours: a systematic review. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2007; 135: 3–7.
9. Gotlieb W.H., Chetrit A., Menczer J., Hirsh-Yechezkel G., Lubin F., Friedman E. et al. Demographic and genetic characteristics of patients with borderline ovarian tumors as compared to early stage invasive ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2005; 97: 780–3.
10. Webb P.M., Purdie D.M., Grover S., Jordan S., Dick M.L., Green A.C. Symptoms and diagnosis of borderline, early and advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2004; 92: 232–9.
11. Kurman R.J., Carcangiu M.L., Herrington C.S., Young R.H. *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs.* 4-th Ed. – Lyon: IARS; 2014.
12. Tavassoli F.A., Devilee P. World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital Organs. Lyon: IARC Press; 2003.
13. Jones M.B. Borderline ovarian tumors: current concepts for prognostic factors and clinical management. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2006; 49: 517–25.
14. Kurman R.J., Shih Ie.M. Pathogenesis of ovarian cancer: lessons from morphology and molecular biology and their clinical implications. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2008; 27: 151–60.
15. Shih Ie.M., Kurman R.J. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am. J. Pathol.* 2004; 164: 1511–8.
16. Shih Ie.M., Kurman R.J. Molecular pathogenesis of ovarian borderline tumors: new insights and old challenges. *Clin. Cancer Res.* 2005; 11: 7273–9.
17. Sieben N.L., Oosting J., Flanagan A.M., Prat J., Roemen G.M., Kolkman-Uljee S.M. et al. Differential gene expression in ovarian tumors reveals *Dusp 4* and *Serpina 5* as key regulators for benign behavior of serous borderline tumors. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 7257–64.
18. Bell D.A., Scully R.E. Ovarian serous borderline tumors with stromal microinvasion: a report of 21 cases. *Hum. Pathol.* 1990; 21: 397–403.
19. Fadare O. Recent developments on the significance and pathogenesis of lymph node involvement in ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors). *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2009; 19: 103–8.
20. 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.
21. Longacre T.A., Kempson R.L., Hendrickson M.R. Well-differentiated serous neoplasms of the ovary. *Pathology (Philad.)*. 1993; 1(2): 255–306.
22. Leitao M.M. Jr., Boyd J., Hummer A., Olvera N., Arroyo C.D., Venkatraman E. et al. Clinicopathologic analysis of early-stage sporadic ovarian carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 2004; 28(2): 147–59.
23. Hogg R., Scurry J., Kim S.N., Friedlander M., Hacker N. Microinvasion links ovarian serous borderline tumor and grade 1 invasive carcinoma. *Gynecol. Oncol.* 2007; 106(1): 44–51.
24. Morice P., Camatte S., Rey A., Atallah D., Lhomme C., Pautier P. et al. Prognostic factors for patients with advanced stage serous borderline tumours of the ovary. *Ann. Oncol.* 2003; 14(4): 592–8.
25. Silva E.G., Gershenson D.M., Malpica A., Deavers M. The recurrence and the overall survival rates of ovarian serous borderlineneoplasms with noninvasive implants is time dependent. *Am. J. Surg. Pathol.* 2006; 30(11): 1367–71.
26. Katzenstein A.L., Mazur M.T., Morgan T.E., Kao M. Proliferative serous tumors of the ovary. Histologic features and prognosis. *Am. J. Surg. Pathol.* 1978; 2(4): 339–55.
27. McKenney J.K., Balzer B.L., Longacre T.A. Patterns of stromal invasion in ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors): a reevaluation of the concept of stromal microinvasion. *Am. J. Surg. Pathol.* 2006; 30(10): 1209–21.
28. Mooney J., Silva E., Tornos C., Gershenson D. Unusual features of serous neoplasms of low malignant potential during pregnancy. *Gynecol. Oncol.* 1997; 65(1): 30–5.
29. Kempson R.L., Hendrickson M.R. Ovarian serous borderline tumors: the citadel defended. *Hum. Pathol.* 2000; 31(5): 525–6.
30. Scully R.E., Young R., Clement P.B. Tumors of the Ovary, Maldeveloped Gonads, Fallopian Tube and Broad Ligament. In: *Atlas of Tumor Pathology. 3rd Series.* Washington DC: Arm Forces Institute of Pathology; 1998: Fascicle 23.
31. Silva E.G., Kurman R.J., Russell P., Scully R.E. Symposium: ovarian tumors of borderline malignancy. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 1996; 15(4): 281–302.
32. Longacre T.A., McKenney J.K., Tazelaar H.D., Kempson R.L., Hendrickson M.R. Ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors): outcome-based study of 276 patients with long-term (> or = 5-year) follow-up. *Am. J. Surg. Pathol.* 2005; 29(6): 707–23.
33. 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(9): 1111–28.
34. Sangoi A., McKenney J.K., Dadras S.S., Longacre T.A. Lymphatic Vascularity Invasion in Ovarian Serous Tumors of Low Malignant Potential with Stromal Microinvasion. A case Study. *Am. J. Surg. Pathol.* 2008; 32(2): 261–8.
35. Russell P. The pathological assessment of ovarian neoplasms. II: The proliferating 'epithelial' tumours. *Pathology.* 1979; 11(2): 251–82.
36. Serov S.F., Scully S.R., Sobin L.H. *Histologic Typing of Ovarian Tumors.* Geneva: World Health Organization; 1973.
37. Diaz-Padilla I., Malpica A.L., Minig L., Chiva L.M., Gershenson D.M., Gonzalez-Martin A. Ovarian low-grade serous carcinoma: a comprehensive update. *Gynecol. Oncol.* 2012; 126(2): 279–85.
38. 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(11): 1319–30.
39. Singer G., Stöhr R., Cope L., Dehari R., Hartmann A., Cao D.F. et al. Patterns of p53 mutations separate ovarian serous borderline tumors and low- and high-grade carcinomas and provide support for a new model of ovarian carcinogenesis: a mutational analysis with immunohistochemical correlation. *Am. J. Surg. Pathol.* 2005; 29(2): 218–24.
40. Boyd C., McCluggage W.G. Low-grade ovarian serous neoplasms (Low-grade serous carcinoma and serous borderline tumor) associated with high grade serous or undifferentiated carcinoma: Report of a series of cases of an unusual phenomenon. *Am. J. Surg. Pathol.* 2012; 36(3): 368–75.
41. May T., Virtanen C., Sharma M., Milea A., Begley H., Rosen B., Murphy K.J. Low malignant potential tumors with micropapillary features are molecularly similar to low-grade serous carcinoma of the ovary. *Gynecol. Oncol.* 2010; 117(1): 9–17.
42. O'Neill C.J., Deavers M.T., Malpica A. et al. An immunohistochemical comparison between low-grade and high-grade ovarian serous. *Am. J. Surg. Pathol.* 2005; 29(8): 1034–41.

К ст. И.Ю. Давыдовой и соавт.

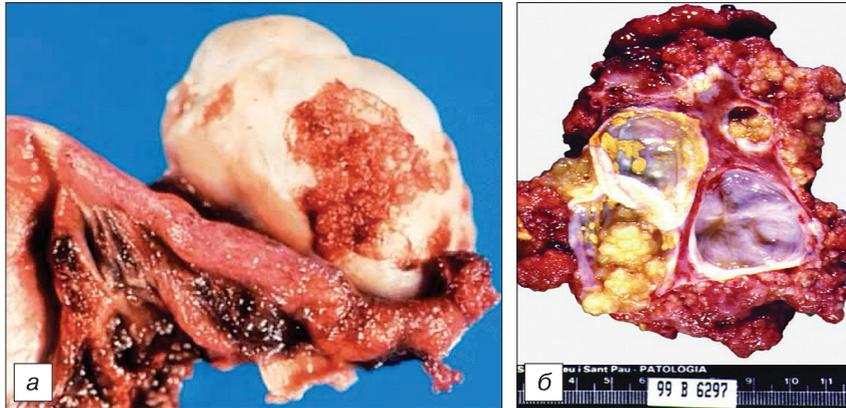


Рис. 1. Серозная пограничная опухоль яичника.

a — внешний вид; *б* — на разрезе видны солидные и кистозные компоненты с папиллярными разрастаниями.

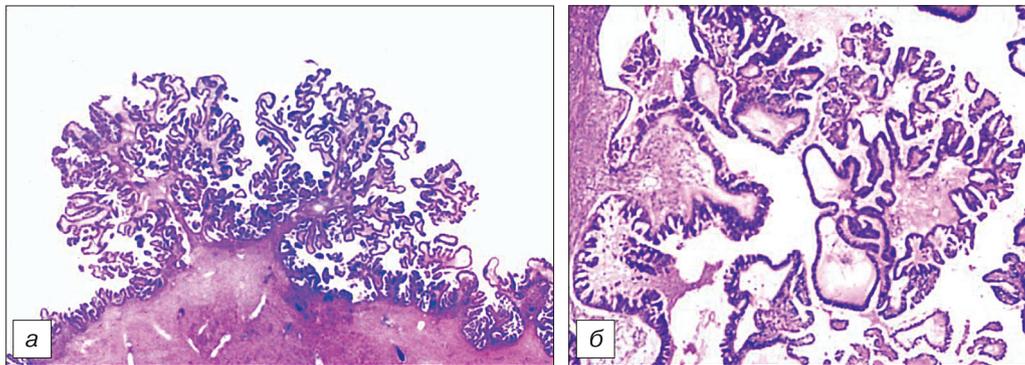


Рис. 2. Микроскопическая картина СПОЯ.

a — эпителиальные сосочки имеют иерархическое строение и комплекс разветвлений без стромальной инвазии, $\times 50$; *б* — при большем увеличении видна слоистость и формирование кист с умеренной атипией, $\times 100$.

Здесь и на рис. 3 окраска гематоксилином и эозином.

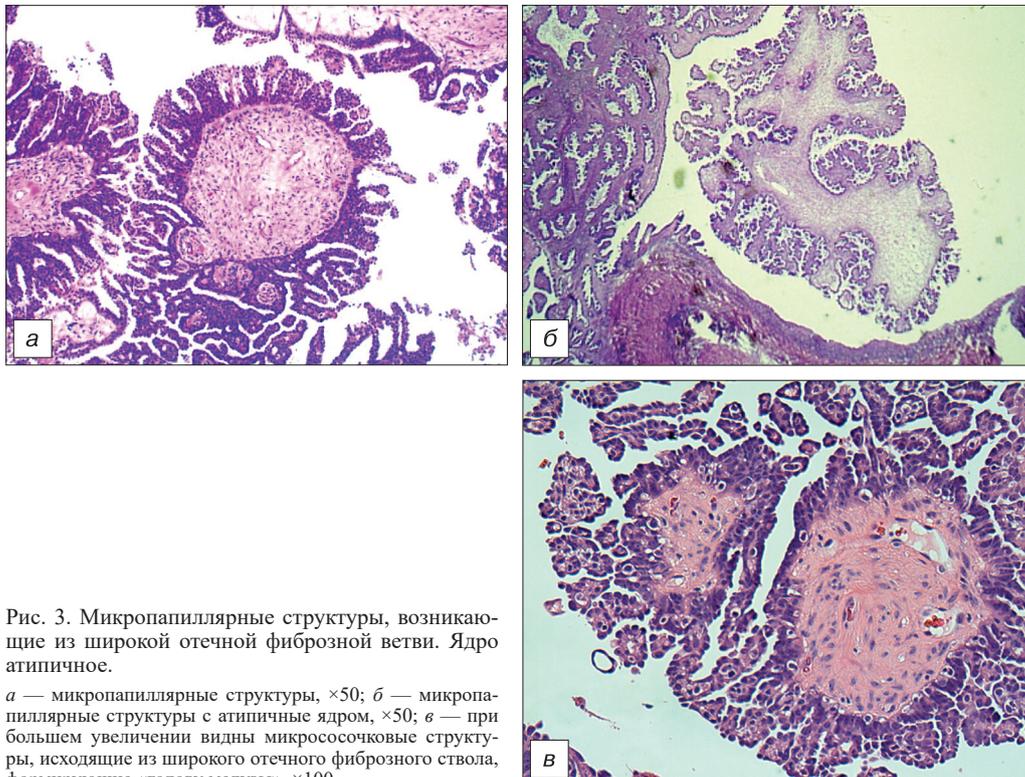


Рис. 3. Микропапиллярные структуры, возникающие из широкой отечной фиброзной ветви. Ядро атипичное.

a — микропапиллярные структуры, $\times 50$; *б* — микропапиллярные структуры с атипичными ядрами, $\times 50$; *в* — при большем увеличении видны микрососочковые структуры, исходящие из широкого отечного фиброзного ствола, формирующие «голову медузы», $\times 100$.