

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2019-23(1)-32

УДК: 618.11-006.6-091.8-048.445

## СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО РАК ЯЄЧНИКІВ

Яковцова І.І., Олійник А.Є., Данилюк С.В., Григоренко В.Р.

Харківська медична академія післядипломної освіти (вул. Амосова, 58, м. Харків, Україна, 61176)

Відповідальний за листування:  
e-mail: docpathomorph@gmail.com

Статтю отримано 14 грудня 2018 р.; прийнято до друку 28 січня 2019 р.

**Анотація.** У статті наведені дані сучасної літератури щодо злоякісних епітеліальних пухлин яєчників. З моменту видання 3-го перегляду класифікації пухлин яєчників ВООЗ відбулися значні зміни в поглядах на етіологію, морфогенез та прогноз цих пухлин. Дослідження останніх років дозволили внести правки в схему градації карцином яєчників, по-новому окреслити морфологічні групи. Це, в свою чергу, дозволило висвітлити суперечливі питання і ті аспекти, на вивченні яких мають зосередитись науковці надалі.

**Ключові слова:** рак яєчників, класифікація ВООЗ, патогенез, морфогенез.

Для лікарів-патологоанатомів, які мають безперервно удосконалювати свій професійний рівень, дуже важливим є володіння сучасними науковими досягненнями, тому що під їх впливом відбуваються зміни у класифікаціях захворювань, в тому числі онкологічних. Таким чином, лікарю-патологоанатому необхідно бути добре обізнаним не тільки в морфології пухлин яєчників, які є одними з найскладніших для діагностики в онкоморфології, а й у змінах сучасних поглядів на класифікацію цих захворювань. Мета - ця оглядова стаття має ознайомити медичну спільноту з сучасними уявленнями щодо раку яєчників і вказати вектор подальших перспективних досліджень цього питання.

У 2014 р. під егідою Всесвітньої організації охорони здоров'я в серії "блакитні книги" (WHO Classification of Tumours) опубліковано 4-е видання класифікації пухлин жіночої статеві системи під редакцією R. Kurman, M. Carcangiu, C. Herrington і R. Young [9]. Склад авторів повністю оновлений. Нозологічні форми описані менш докладно, значно менше мікрофотографій і таблиць. Диференціальна діагностика виключена. У новій класифікації відображені зміни, що відбулися за 10 років існування попередньої редакції. З урахуванням різноманіття пухлин яєчників, нами було прийняте рішення приділити увагу саме епітеліальним злоякісним пухлинам, як одним з найбільш суперечливим з точки зору морфогенезу, плин у прогнозу [2].

Розділ "Епітеліальні пухлини" значно змінений. Вперше серозні карциноми поділені на *low-* і *high-grade* (низького і високого ступеня злоякісності). Зник розподіл муцинозних пухлин на кишковий і цервікальний варіанти. Для граничних пухлин прийнято подвійне позначення "гранична / атипова проліферативна". Граничні серозні пухлини за біологічними властивостями відрізняються від граничних пухлин іншого гістогенезу і можуть трансформуватися в серозну карциному. Граничні пухлини яєчника несерозного гістогенезу найчастіше обмежені яєчником, не дають рецидивів, якщо повністю видалені та за довгі роки спостережень не отримано доказів їх злоякісної поведінки. Деякі патологи

вважають граничні пухлини доброякісними і користуються терміном "атипова проліферативна", у той час як інші вважають, що саме позначення "гранична" точно відображає унікальний характер цих пухлин. У четвертому випуску класифікації ВООЗ рекомендується використовувати обидва терміни [1, 2].

Змінилася класифікація "імплантатів" при граничних пухлинах. На відміну від попереднього видання, де вони поділялися на "інвазивні і неінвазивні", прийнято рішення позначати їх просто "імплантати", у зв'язку з тим, що інвазивні імпланти - ознака карциноми [4]. У 4-му виданні вперше представлена дуалістична гіпотеза раку яєчника. Традиційно вважалося, що рак яєчника розвивається з метاپлазованого поверхневого епітелію, в якому виникають мутації внаслідок травматичного пошкодження під час овуляції і подальшої інвагінації в інклюзійні кісти. В останні роки в якості другого джерела раку розглядається первинне ушкодження епітелію маткових труб внаслідок його інвагінації в інклюзійні кісти. Морфологічно й імуногістохімічно епітелій інклюзійних кіст яєчника ідентичний епітелію маткової труби. Цей висновок було засновано на результатах дослідження матеріалу профілактичних сальпінгооваріектомій у жінок з мутаціями BRCA і високим ризиком раку яєчника [8]. Встановлено, що первинні неінвазивні і інвазивні карциноми виявляються в матковій трубі частіше, ніж в яєчнику.

Згідно дуалістичної гіпотези, злоякісні серозні карциноми поділені на пухлини низького ступеня злоякісності (*low-grade*), при яких визначається висока частота мутацій KRAS і BRAF, а мутації TP53 відсутні, і високого ступеня злоякісності (*high-grade*), що характеризуються високим рівнем нестійкості генома і наявністю мутацій TP53. Пухлини цих груп розвиваються за різними молекулярними шляхами. Попередником серозної карциноми є гранична / атипова проліферативна серозна пухлина, яка швидко розвивається, трансформується в дуже агресивну карциному високого ступеня злоякісності і діагностується на пізній стадії [3, 10]. Неінвазивні серозні пухлини з мікропапілярною будовою, більш імові-

ірно, асоційовані з синхронними або метасинхронними пухлинами очеревини [4].

Історично вважали, що серозний рак виникає спочатку в яєчнику і поширюється по очеревині. Згідно дуалістичної теорії, іноді рак в яєчнику виникає з серозної інтраепітеліальної карциноми маткової труби і може бути її метастазом. При великих розмірах пухлини і сукупному ураженні маткової труби, яєчника та очеревини визначення першоджерела часто утруднено. Проте, всі ці пухлини характеризуються тотожними молекулярно-біологічними, епідеміологічними ознаками і клінічною поведінкою. Вважається неправильним визначати первинний осередок довільно. FIGO рекомендує в цих випадках використовувати термін "undesignated - визначити неможливо". У матковій трубці виникає більше high-grade серозних карцином, ніж вважалося дотепер, але точних доказів трубного походження серозного раку поки недостатньо. Такий канцерогенез точно встановлений для пацієнток-носіїв мутацій BRCA1, які становлять не більше 10-12%. Питання, чи пов'язаний BRCA2-асоційований і спорадичний high-grade серозний рак з матковою трубою, чекає подальшого дослідження і підтвердження. Молекулярно-генетичні ознаки high-grade серозного раку значно відрізняються від low-grade, що і доводить їх різне місце в чотвертому виданні класифікації BOO3 [2].

*Low-grade серозна карцинома (LGSC, 8460/3)* - інвазивна карцинома низького ступеня злоякісності, що складається з епітеліоцитів, які формують папілярні, залозисті і солідні структури з помірною цитологічною атипією. Становить приблизно 5% всіх серозних карцином. Фактори ризику LGSC обмежені в зв'язку з недавнім виділенням пухлини в самостійний варіант. Пацієнтки приблизно на одне десятиліття молодше, ніж пацієнтки з high-grade серозної карциномою [5, 9]. Найчастіше пухлина виявляється випадково і вже на пізній стадії. Асцит спостерігається часто, але розміри пухлини невеликі. При променевому дослідженні пухлина має кістозну будову, але може містити товсті перегородки або вузли з великою кількістю кровеносних судин. Часто уражаються обидва яєчники і спостерігається великий кальциноз. Мікроскопічно пухлина характеризується безліччю структур зростання, в тому числі поодинокими клітинами і невеликими скупченнями клітин різної величини і форми, що інфільтрують строму яєчника. Часто виявляються мікрососочки, рідше макрососочки, оточені епітелієм, що нерівномірно проліферує, і інші структури інвазії. У багатьох пухлинах можна знайти компоненти граничної / атипової проліферативної серозної пухлини. Пухлина складається з однорідної сукупності дрібних клітин з чіткими дрібними ядерецями і помірним ядерним поліморфізмом. Некрози майже ніколи не виявляються, псамозні тільця визначаються часто. Мітотична активність значно нижче (<2-3 мітозу на 10 полів зору), ніж в high-grade серозній карциномі. Імуннопрофіль ідентичний граничній / атиповій проліферативній

пухлині за винятком нижчої експресії рецепторів прогестерону (50%). Показник проліферації Ki-67 нижче, ніж в high-grade карциномі. У випадках, коли відмінність між low-grade і high-grade карциномою неочевидна, додаткове фарбування з p53 може бути корисним, оскільки це відображає мутації гена TP53. У клітинах LGSC карциноми виявляються мутації KRAS і BRAF в 50-60%. Геном пухлини, в порівнянні з high-grade карциномою, відносно стійкий. Прогноз при I стадії сприятливий. При пізній стадії 5- і 10-а виживаність приблизно 85% і 50%. При залишковій пухлині більше 2 см прогноз несприятливий. На звичайну хіміотерапію препаратами платини LGSC не відповідає, але вона застосовується для профілактики рецидивів [2, 9].

*High-grade серозна карцинома (HGSC, 8461/3)* - карцинома високого ступеня злоякісності, що складається з епітеліоцитів, які формують папілярні, залозисті і солідні структури з вираженою ядерною атипією. Щорічно в світі вперше діагностується приблизно 225 000 випадків карцином яєчника і 140000 пацієнток гинуть, переважно від high-grade серозної карциноми. Середній вік пацієнток - 63 роки. Клінічні симптоми відносно неспецифічні, часто спостерігається шлунково-кишкова диспепсія: нудота, анорексія, швидке насичення, збільшення живота, здуття, біль, хворобливі позиви на випорожнення або сечовипускання, запор, біль в попереку і часте сечовипускання. Плевральний випіт супроводжується появою кашлю і задишки. При променевих методах дослідження виявляються гіперваскулярна пухлина, асцит і імплантати на сальнику і очеревині. Рівень СА-125 у жінок з пухлиною на пізній стадії часто досягає 500-1000 од/мл. Пухлина має варіабельні розміри. У однієї третини пацієнток яєчники мають нормальні розміри або на їх поверхні виявляються новоутворення <1 см. Пухлини часто двосторонні, екзофітні, солідної, солідно-кістозної або папілярної будови. Солідні області біло-жовтого кольору містять великі некрози і крововиливи. Макроскопічно маткова труба нерідко залучена в пухлинний вузол і не ідентифікується, або в області фібрії визначається щільна, поліподібного виду пухлина. Фібрії можуть бути розплатані по поверхні пухлини. При гістологічному дослідженні виявляються папілярні, залозисті і кріброзні структури. Ядра великі, гіперхромні і поліморфні, іноді химерні. Ядерця чіткі і можуть бути дуже великими і еозинофільними. Мітози численні і атипові. Кількість псамозних тілець варіабельна. Експресію WT1 в ядрах вважають діагностичною (відсутня в більшості серозних карцином ендометрію). При фарбуванні p53 спостерігається дифузне фарбування ядер в 60%, що корелює з мутацією TP53. Крім мутації TP53, виявляється інактивація BRCA1 і BRCA2. Пухлина характеризується високим рівнем хромосомних порушень. Спадковою схильністю до раку яєчника можна пояснити виникнення тільки 15-20% пухлин, головним чином, у зв'язку з генеративними мутаціями в генах BRCA1 (17q21.31) і BRCA2 (13q13.1). 3

мутаціями BRCA1 пов'язують також 50% -й ризик раку яєчників у 20-65% жінок, у яких рак проявляється у віці 49-53 року. Ризик, пов'язаний з мутаціями BRCA2, нижче (11-37%) і проявляється в більш пізньому віці (55-58 років). Фактично весь BRCA-асоційований рак яєчника має high-grade серозну морфологію. Високий ризик раку яєчника також пов'язаний з мутаціями в генах репарації ДНК (BARD1, BRIP1, PALB2, RAD51C, RAD51D, RAD50, MRE11A, NBN), які ще на 6% збільшують генеративні мутації. Майже всі пацієнтки отримують цитотоксичну хіміотерапію. Найважливіша прогностична ознака - стадія. На той час, коли з'являються симптоми захворювання, у 75-80% жінок є пухлина на пізній стадії і у 25% пацієнток - на III/IV стадії. Найважливіша прогностична ознака у жінок з пізньою стадією - розміри залишкової пухлини. У пацієнток, у яких була повністю резектована вся пухлина, яку видно макроскопічно, спостерігається більш сприятливий прогноз. Наявність Т-лімфоцитів, що інфільтрують пухлину, є ознакою сприятливого прогнозу. Генеративні мутації BRCA1 і BRCA2 також пов'язані з більш сприятливим прогнозом.

*Муцинозна карцинома (8480/3)* - злоякісна епітеліальна пухлина, що складається з клітин шлунково-кишкового типу, що містять інтрацитоплазматичний муцин. Муцинозна карцинома становить 3-4% всіх первинних карцином яєчника. Середній вік пацієнток - 45 років. Жінки часто скаржаться на збільшення живота або тазовий біль. Велика частина пухлин обмежена яєчником. Муцинозні карциноми, як правило, мають великі розміри, односторонні, кістозно-солідної будови. При інвазивній карциномі визначаються різні варіанти інвазії, які можуть існувати одночасно в одній пухлині. Інвазія при двосторонній поразці повинна викликати підозру щодо метастатичної муцинозної карциноми і привести до пошуку позаяєчничового першоджерела. Мітотична активність досить висока, часто виявляються патологічні мітози. У муцинозних новоутвореннях іноді спостерігається гетерогенність будови, області доброякісної і граничної гістологічної будови можуть співіснувати в одній пухлині. Вогнища анапластичної карциноми часто виявляються у вигляді інтрамуральних вузликів і мають змішану будову. Негативна експресія цитокератинів не виключає наявності анапластичної карциноми, оскільки анапластичні клітини втрачають цитокератинову експресію. Муцинозний рак розвивається з граничної пухлини/атипової проліферативної муцинозної пухлини, хоча деякі карциноми можуть виникати з тератом і пухлин Бреннера. До пухлин, що виникають з тератом, відносяться low-grade муцинозні карциноми, аналогічні тим, які вдруге виникають з первинних low-grade муцинозних пухлин апендикулярного відростка з псевдоміксомною очеревини і мають імунoproфіль CK7-/CK20+. Ці пухлини часто протікають з псевдоміксомною яєчника і, іноді, з псевдоміксомною очеревини. Розрізнити вторинне ураження яєчника від первинної пухлини апендикулярного відростка можна на підставі виявлених те-

ратоїдних елементів. Найбільш часто виявляються молекулярно-генетичні порушення в соматичних клітинах - мутації KRAS. У кожній пухлині з доброякісними, граничними, злоякісними компонентами виявляються ідентичні мутації KRAS, що доводить первинне виникнення мутацій KRAS. Посилення HER2 спостерігається в 15-20% пухлин. Більшість інвазивних муцинозних карцином обмежена одним яєчником (стадія I), і прогноз захворювання сприятливий. При інвазивній карциномі із зливними залозистими структурами прогноз більш сприятливий, ніж при пухлинах з деструктивною стромальною інвазією. Рецидиви виникають рано (протягом 3 років і раніше після первинного лікування) і не відповідають на хіміо- або променеви терапію. Велика частина пацієнток з позаяєчничовим поширенням пухлини гине. При пухлинах, що містять анапластичні інтрамуральні вузлики, спостерігається досить сприятливий прогноз. Нещодавно отримані дані показують, що вузлики анапластичної карциноми, виявлені на стадії I в непошкоджених муцинозних кістозних пухлинах, не роблять негативного впливу на прогноз.

*Ендометріоїдна карцинома (8380/3)* - це злоякісна, епітеліальна пухлина яєчника, що нагадує ендометріоїдну карциному матки. На їх частку припадає 10-15% всіх карцином яєчника. Найбільш часто зустрічається на п'ятому і шостому десятилітті життя. Близько 42% пухлин виникає з вогнищ ендометріозу в тому ж яєчнику або іншій області таза, в 15-20% відзначається поєднання з карциномою ендометрію. Пацієнтки, у яких пухлини пов'язані з ендометріозом, на 5-10 років в середньому молодше, ніж пацієнтки без ендометріозу яєчників. [11] Середній вік жінок - 58 років, тобто трохи менше, ніж при серозній карциномі. Багато ендометріоїдних карцином протікають безсимптомно. Більшість пухлин обмежена одним яєчником при стадії Ia, але двобічне ураження спостерігається в 17% (стадія Ib). Рівень СА125 в сироватці збільшується у 80% пацієнток. Пухлина складається з великої кількості кріброзних залоз, що зливаються, побудованих з веретеноподібних клітин, що проліферують. Основна маса залоз з чітким люмінальним краєм, вистелені стратифікованим епітелієм, що не містить муцин, але вогнища, вистелені муцинозним епітелієм, також можуть спостерігатися. Іноді відзначається деструктивне зростання з очевидною стромальною інвазією в вигляді залоз, груп клітин або окремих клітин, які безладно інфільтрують десмопластичну строму, в якій може бути запалення. Плоскоклітинне диференціювання відзначається в 30-50%, найчастіше у вигляді морул. Секреторні зміни, що нагадують ранню фазу секреції ендометрію, виявляються приблизно в одній третині пухлин, лютеїнізовані клітини в стромі виявляються в 12% спостережень. У деяких пухлинах виявляється муцинозна, вільностоклітинна, оксифільна і веретенклетинна метаплазія. Іноді виявляються структури пухлини строми статевих ділянок, що нагадують Сертоллі-клітинні

пухлини або Сертоллі-Лейдіга-клітинні пухлини. Приблизно в 10% карцином містяться аргірофільні клітини нейроендокринного типу. Іноді виявляються перехідноклітинне диференціювання і осередки плоскоклітинної карциноми. Критерії ступеня злоякісності ендометріїдної карциноми яєчника такі ж, як при ендометріальній аденокарциномі матки. Велика частина ендометріїдних карцином яєчника - високодиференційовані, ядерна градація - найважливіша прогностична ознака. Низькодиференційовані ендометріїдні карциноми мають переважно солідну будову з вогнищами мікрозалозистої будови. Часто зустрічаються крововиливи і/або некрози. Диференціальна діагностика high-grade ендометріїдної карциноми від high-grade серозної карциноми може бути важкою, але допомагає імуногістохімічне дослідження. Наявність однотипних молекулярних генетичних порушень при ендометріозі, ендометріїдних граничних/атипових проліферативних пухлинах і low-grade ендометріїдній карциномі доводить, що ендометріоз є попередником цих уражень. Гістогенез high-grade ендометріїдної карциноми не остаточно з'ясований, так як багато пухлин, які були до них віднесені в минулому, ймовірно, були high-grade серозними карциномами. Явні high-grade ендометріїдні карциноми існують, і мутації гена TP53 доводять, що вони виникли з low-grade пухлин. Мутації PIK3CA і PTEN іноді виявляються одночасно. Мікросателітна нестабільність спостерігається в 13-20% і пов'язана з втратою експресії hMLH1 або hMSH2. Відомо про наявність мутацій KRAS і BRAF в ендометріїдних карциномах, але їх частота менше 7%. 5-річна виживаність у пацієток з I стадією - 78%; II - 63%; III - 24%; IV - 6%. Нерідко на черевині виявляються гранульоми чужорідного тіла, що містять кератин, однак цей факт не чинить негативного впливу на прогноз [7, 11].

*Ендометріїдна карцинома яєчника, що поєднується з карциномою ендометрію* виявляється в 15-20%. Зазвичай обидві пухлини високодиференційовані і схожі одна на одну. Критерії для розрізнення метастатичної і первинної пухлини відсутні. Головним чином, покладаються на клініко-морфологічні дані. Відповідно, у випадках low-grade карциноми ендометрію, пов'язаної з гіперплазією і мінімальною інвазією в міометрій, пухлина яєчника може бути розцінена як первинна, особливо якщо є ендометріоз, аденофіброма або гранична/атипова ендометріїдна пухлина. Однак, 5-річна виживаність становить 70-92%, середня виживаність - більше 10 років. Таким чином, доведена можливість існування двох незалежних аденокарцином, так як більша частина пацієток залишаються живими і не мають рецидивів. Навпаки, білатеральне і мультивузлове зростання, судинна інвазія і поширення пухлини на маткові труби характерні для метастазів карциноми яєчника [2, 11].

*Світлоклітинна карцинома (8310/3)* - злоякісна пухлина, що складається з клітин з прозорою цитоплазмою, еозинофільних клітин і клітин типу шевського цвя-

ха, формують комбінацію тубуло-кістозних, папілярних і солідних структур. Середній вік пацієток - 55 років. Пухлина розвивається з вогнищ ендометріозу в 50-70%. При цьому виді карцином найчастіше спостерігається паранеопластична гіперкальціємія і венозна тромбоемболія. Мікроскопічно виявляється різна кількість тубуло-кістозних, папілярних і солідних структур, що чергуються. Іноді визначаються кісти, вистелені сплосченими клітинами, які створюють оманливе враження доброякісної пухлини. Дрібні сосочки рівномірно розподілені, але можуть бути великими з добре вираженою судинно-волокнутою стромою, яка часто гіалінізована. Солідні області складаються з шарів полігональних клітин, розділених тонкими перегородками. Форма пухлинних клітин змінюється від полігональної до кубоподібної і сплющеної, цитоплазма прозора, рідше еозинофільна. У більшості пухлин містяться клітини типу шевського цвяха з гіперхромними, ексцентрично розташованими ядрами і чіткими ядерцями. Фігури мітозів зустрічаються відносно рідко. В даний час всі світлоклітинні карциноми відносяться до пухлин високого ступеня злоякісності. Велика частина світлоклітинних карцином яєчника поєднується з ендометріозом. Менша частина, ймовірно, виникає з граничних/атипових проліферативних світлоклітинних пухлин і вогнищ ендометріозу, що дозволяє його розглядати в якості єдиного попередника. До найбільш поширених мутацій, ідентифікованих в світлоклітинній карциномі, відносяться мутації ARID1A (46-57%), PIK3CA (40%) і PTEN (8,3%). Більшість мутацій PIK3CA (71%) зустрічаються в ARID1A-дефіцитних карциномах. Ці результати показують, що втрата ARID1A-асоційованого білка відбувається дуже рано, а мутації PIK3CA і втрата білка ARID1A поєднуються в процесі канцерогенезу. Світлоклітинна карцинома, пов'язана з синдромом Лінча, зазвичай асоціюється з генеративними мутаціями в MSH2, але не зі спадковим синдромом раку яєчника та молочної залози (мутаціями BRCA1 або BRCA2) [2, 9, 12]. Стадія - єдина і найважливіша прогностична ознака. У пацієток з пухлинами стадії Ia прогноз сприятливий, на стадії Ic - несприятливий. Пухлини на пізній стадії виявляють слабку реактивність на хіміотерапію препаратами платини, що є причиною низької виживаності.

*Злоякісна пухлина Бреннера (9000/3)* - карцинома яєчника перехідноклітинного типу, що нагадує інвазивну уротеліальну карциному. У деяких випадках пухлини пов'язані з доброякісною або граничною/атиповою проліферативною пухлиною Бреннера. Злоякісні пухлини становлять менше 5%. Ці пухлини зустрічаються у жінок старше 50 років. Пацієнтки скаржаться на збільшення живота або больовий синдром, у деяких спостерігається кровотеча з піхви. Пухлини великі, середній розмір 16-20 см. Вони можуть бути солідними або кістозними з інтрамуральними вузликами. Як правило, в них виявляються ділянки доброякісної пухлини Бреннера, яка може бути фіброматозною і кальцинованою. При пер-

винний діагностиці 80% пухлин обмежені яєчником (стадія I) і в 12% - двосторонні. Пухлина складається зі скупчень злоякісних клітин перехідного типу і невеликої кількості клітин плоского епітелію. Кістозні порожнини вистелені багатошаровим епітелієм з гіперхромними і плеоморфними ядрами і вираженою мітотичною активністю. Інвазію іноді важко виявити через щільний фіброматоз. Іноді здається, що інвазія виникає безпосередньо з доброякісної пухлини Бреннера, без атипового проліферативного (граничного) компонента [6]. Муцинозна доброякісна пухлина, рідше муцинозна аденокарцинома можуть комбінуватися з пухлиною Бреннера. Імунопрофіль нагадує доброякісні пухлини Бреннера зі змінною структурою експресії в інвазивному компоненті. У клітинах виявляється мутація PIK3CA (екзон 9). 5-річна виживаність пацієнток з Ia стадією досягає 88%. Пухлини з поширенням поза яєчника поводяться аналогічно іншому раку яєчника, але висновки засновані на обмежених даних [6, 9].

**Серозно-муцинозна карцинома (8474/3)** - карцинома, що складається переважно з клітин серозного і муцинозного епітелію ендометріального типу. Ці пухлини досить рідкісні, і тому епідеміологічні відомості відсутні. Середній вік пацієнток - 45 років. У 57% жінок пухлина поєднується з ендосальпінгозом очеревини. Середній розмір пухлини близько 12 см, більше половини пухлин - двосторонні. Пухлини бувають одно- і багатокамерні і містять солідні ділянки. Папілярні структури виявляються і на внутрішній, і на зовнішній поверхні кіст. Синоніми: ендометріального типу муцинозна і змішані епітеліальні карциноми мюллєрова типу. Пухлини часто мають папілярну будову, сосочки покриті стратифікованим епітелієм, який дуже нагадує серозні пухлини. Найбільш поширеною формою інвазії є криброзні структури, але деструктивне інфільтративне зростання також спостерігається. Згідно з визначенням, ці пухлини містять клітини муцинозного ендометріального і серозного епітелію, але клітини з прозорою цитоплазмою (не клітини світлоклітинної карциноми), також як і вогнища ендометріального диференціювання, в тому числі клітини плоского епітелію, можуть бути присутніми. Мітотичний індекс змінний, але частіше низький (<5 мітозів в 10 полях зору). Імунопрофіль аналогічний групі граничних/атишових проліферативних серозно-муцинозних пухлин. Примітно, що крім серозно-муцинозних карцином, які можуть містити безліч типів клітин, у всіх епітеліальних пухлинах яєчника можуть бути присутніми різні варіанти клітин. Пухлини діагностуються по переважуючому типу клітин, але і менші компоненти повинні бути вказані в діагнозі. Гістогенез не встановлено, але в зв'язку з їх частим поєднанням з граничними/атишовими проліферативними пухлинами і ендометріозом, найімовірніше, ендометріоз - попередник цих пухлин. Прогноз у пацієнток з I стадією - сприятливий, але половина жінок з пухлинами пізньої стадії вмирає [2, 11].

**Недиференційована карцинома (8020/3)** - злоякісна епітеліальна пухлина, клітини якої не диференціюються в клітини специфічного мюллєрова типу. Ці пухлини зазвичай мають шаруватий тип зростання і містять некрози "географічного" виду. Середній вік пацієнток - 55 років. Пухлини мають ознаки високого ступеня злоякісності. Найчастіше це солідні вузли з великими некрозами. Мікроскопічно визначаються поля, тяжі, групи і не пов'язані між собою поодинокі однорідні клітини округлої і веретеноподібної форми. Мітотична активність висока. Зв'язок пухлини з низькодиференційованою ендометріальною карциномою доводить походження пухлини з ендометріальної карциноми. Дефіцит білків репарації ДНК був знайдений майже в половині пухлин, що зумовлює їхню агресивну поведінку.

**Висновки та перспективи подальших розробок**

1. Незважаючи на суттєвий розвиток дослідницької частини медичної науки, зокрема онкоморфології, в питанні діагностики злоякісних епітеліальних пухлин яєчників лишилося досить багато нез'ясованих моментів, що є викликом для сучасних дослідників.

### Список посилань

1. Давыдова, И. Ю., Кузнецов, В. В., Карсладзе, А. И., & Мещерякова, Л. А. (2016). Серозные пограничные опухоли яичников: современная классификация и биология. *Российский онкологический журнал*, 21 (5), 228-232. doi: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2016-21-5-228-232>.
2. Ожиганова, И. Н. (2014). Морфология рака яичников в классификации ВОЗ 2013 года. *Практическая онкология*, 15 (4), 143-152.
3. Bowtell, D. D., Bohm, S., Ahmed, A. A., Aspuria, P. J., Bast, R. C. Jr., Beral, V., & Balkwill, F. R. (2015). Rethinking ovarian cancer: reducing mortality from high-grade serous ovarian cancer. *Nature reviews. Cancer*, 15, 668-79. doi: 10.1038/nrc4019.
4. Chang, S., Ryu, H., Chang, K., Yoo, S., & Yoon, J. (2008). Prognostic significance of the micropapillary pattern in patients with serous borderline ovarian tumors. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 87 (4), 476-481. doi:10.1080/00016340801995640.
5. Gershenson, D. M. (2016). Low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum. *Annals of Oncology*, 27 (1), 45-49. doi:10.1093/annonc/mdw085
6. Hallgrímsson, J., & Scully, R. E. (1972). Borderline and malignant Brenner tumours of the ovary. A report of 15 cases. *Acta pathologica et microbiologica Scandinavica Supplement*, 233, 56-66.
7. Kajihara, H., Yamada, Y., Shigetomi, H., Higashiura, Y., & Kobayashi, H. (2012). The Dichotomy in the histogenesis of endometriosis-associated ovarian cancer. *International Journal of Gynecological Pathology*, 31 (4), 304-312. doi:10.1097/pgp.0b013e318243a97b.
8. Kurman, R. J. (2013). Origin and molecular pathogenesis of ovarian high-grade serous carcinoma. *Annals of Oncology*, 24 (10), 16-21. doi:10.1093/annonc/mdt463.
9. Kurman, R. J., Carcangiu, M. L., Herrington, C. S., & Young, R. H. (2014). *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs*. Fourth Edition. IARS: Lyon.
10. Kurman, R. J., & Shih, Ie-Ming (2016). The Dualistic Model of

Ovarian Carcinogenesis. *The American Journal of Pathology*, 186 (4), 733-747. doi: 10.1016/j.ajpath.2015.11.011.

11. Nogales, F., Preda, O., & Nicolae, A. (2011). Yolk sac tumours revisited. *A review of their many faces and names. Histopathology*, 60 (7), 1023-1033. doi:10.1111/j.1365-2559.2011.03889.x.
12. Pearce, C., Templeman, C., & Rossing, M. (2012). Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *The Lancet Oncology*, 13 (4), 385-394. doi:10.1016/s1470-2045(11)70404-1.

## References

1. Davydova, I. Yu., Kuznecov, V. V., Karseladze, A. I., & Mesheryakova, L. A. (2016). Seroznye pogranichnye opuholi yaichnikov: sovremennaya klassifikaciya i biologiya [Serous borderline ovarian tumors: modern classification and biology]. *Rossiiskij onkologicheskij zhurnal - Russian Oncology Journal*, 21 (5), 228-232. doi: http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2016-21-5-228-232.
2. Ozhiganova, I. N. (2014). Morfologiya raka yaichnikov v klassifikacii VOZ 2013 goda [The morphology of ovarian cancer in the 2013 WHO classification]. *Prakticheskaya onkologiya - Practical oncology*, 15 (4), 143-152.
3. Bowtell, D. D., Bohm, S., Ahmed, A. A., Aspuria, P. J., Bast, R.C.Jr., Beral, V., & Balkwill, F. R. (2015). Rethinking ovarian cancer: reducing mortality from high-grade serous ovarian cancer. *Nature reviews. Cancer*, 15, 668-79. doi: 10.1038/nrc4019.
4. Chang, S., Ryu, H., Chang, K., Yoo, S., & Yoon, J. (2008). Prognostic significance of the micropapillary pattern in patients with serous borderline ovarian tumors. *Acta Obstetrica et*

*Gynecologica Scandinavica*, 87 (4), 476-481. doi:10.1080/00016340801995640.

5. Gershenson, D. M. (2016). Low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum. *Annals of Oncology*, 27 (1), 45-49. doi:10.1093/annonc/mdw085
6. Hallgrimsson, J., & Scully, R. E. (1972). Borderline and malignant Brenner tumours of the ovary. A report of 15 cases. *Acta pathologica et microbiologica Scandinavica Supplement*, 233, 56-66.
7. Kajihara, H., Yamada, Y., Shigetomi, H., Higashiura, Y., & Kobayashi, H. (2012). The Dichotomy in the histogenesis of endometriosis-associated ovarian cancer. *International Journal of Gynecological Pathology*, 31 (4), 304-312. doi:10.1097/pgp.0b013e318243a97b.
8. Kurman, R. J. (2013). Origin and molecular pathogenesis of ovarian high-grade serous carcinoma. *Annals of Oncology*, 24 (10), 16-21. doi:10.1093/annonc/mdt463.
9. Kurman, R. J., Carcangiu, M. L., Herrington, C. S., & Young, R. H. (2014). *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs*. Fourth Edition. IARS: Lyon.
10. Kurman, R. J., & Shih, Ie-Ming (2016). The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis. *The American Journal of Pathology*, 186 (4), 733-747. doi: 10.1016/j.ajpath.2015.11.011.
11. Nogales, F., Preda, O., & Nicolae, A. (2011). Yolk sac tumours revisited. *A review of their many faces and names. Histopathology*, 60 (7), 1023-1033. doi:10.1111/j.1365-2559.2011.03889.x.
12. Pearce, C., Templeman, C., & Rossing, M. (2012). Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *The Lancet Oncology*, 13 (4), 385-394. doi:10.1016/s1470-2045(11)70404-1.

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РАКЕ ЯИЧНИКОВ

Яковцова И.И., Олейник А.Е., Данилюк С.В., Григоренко В.Р.

**Аннотация.** В статье приведены данные современной литературы касательно злокачественных эпителиальных опухолей яичников. С момента издания 3-го пересмотра классификации опухолей яичников ВОЗ произошли значительные изменения во взглядах на этиологию, морфогенез и прогноз этих опухолей. Исследования последних лет позволили внести правки в схему градации карцином яичников, по-новому определить морфологические группы. Это, в свою очередь, позволило осветить спорные вопросы и те аспекты, на изучении которых должны сосредоточиться ученые в дальнейшем.

**Ключевые слова:** рак яичников, классификация ВОЗ, патогенез, морфогенез.

## MODERN CONCEPTS OF OVARIAN CANCER

Yakovtsova I., Oliynyk A., Danyliuk S., Hryhorenko V.

**Annotation.** The article presents the data of modern literature about malignant epithelial ovarian tumors. Since the publication of the 3rd edition of the WHO classification of ovarian tumors, there have been significant changes in the views on the etiology, morphogenesis and prognosis of these tumors. Studies in recent years have allowed us to make changes to the scheme of ovarian carcinoma grading, to define morphological groups in a new way. This allowed to highlight controversial issues and those aspects, the study of which should focus the scientists in the future.

**Keywords:** ovarian cancer, WHO classification, pathogenesis, morphogenesis.