

Северо-Западный
государственный
университет
им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург

МОРФОЛОГИЯ РАКА ЯИЧНИКОВ В КЛАССИФИКАЦИИ ВОЗ 2013 ГОДА

И.Н. Ожиганова

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.

В 2013 г. в Лионе состоялось заседание рабочей группы по опухолям органов женской репродуктивной системы в составе Международного агентства по изучению рака (IARC). В результате классификация была усовершенствована и вошла в состав серии «WHO Blue books» 4-е изд. [3]. Авторы вернулись к практике первого и второго издания, удалив из названия «Pathology and genetics». Раздел «Опухоли молочной железы» был исключен и издан отдельной книгой в 2012 г. Первая глава «Опухоли яичников» существенно изменена. Так, например, в отличие от 3-го издания, термин «поверхностные эпителиально-стромальные опухоли» заменен на «эпителиальные», «аденокарцинома» заменен на «карцинома». Введены дополнительные коды: серозно-муцинозные, мезенхимальные, смешанные эпителиальные, мезенхимальные и редкие опухоли яичников. Перечисление опухолей начинается от доброкачественных к злокачественным, в отличие от прошлого издания. При обозначении опухолей не рекомендуется использовать термины «неклассифицируемые, неопределенного генеза» и «опухоль низкого злокачественного потенциала». В самостоятельную группу выделены мезотелиальные опухоли, введены некоторые новые опухоли (low- и high-grade карциномы), а группы редко встречающихся опухолей удалены из классификации (например, гинандробластома, эпендимома, гомункулюс, меланоцитарные опухоли, опухоли гипофизарного типа, опухоли, аналогичные новообразованиям ретины, и др.). Впервые опубликованы три полезные для практической работы таблицы: 1) Иммунопрофиль эпителиальных карцином, 2) Сравнительная таблица опухолей из лимфоидной и миелоидной ткани с учетом клеточного состава, иммунофенотипа, генетических особенностей и дифференциального диагноза, 3) Сравнительная таблица иммунопрофилей первичных и вторичных опухолей яичника. Из классификации удален ранее существовавший раздел опухолей брюшины. Опухоли стромы полового тяжа подразделены на истинно стромальные, только из клеток стромы полового тяжа и смешанные. В трактовку герминогенных опухолей и опухолеподобных процессов существенных преобразований не внесено.

Раздел «Эпителиальные опухоли» значительно изменен. Впервые серозные карциномы подразделены на low- и high-grade (низкой и высокой степени злокачественности). Исчезло деление муцинозных опухолей на кишечный и цервикальный варианты. Для пограничных опухолей принято двойное обозначение «пограничная/атипичная пролиферативная». Пограничные серозные опухоли по биологическим свойствам отличаются от пограничных опухолей другого гистогенеза и могут трансформироваться в серозную карциному. Пограничные опухоли яичника несерозного гистогенеза чаще всего ограничены яичником, не дают рецидивов, если полностью удалены и за долгие годы наблюдений не получено доказательств их злокачественного поведения. Некоторые патологи считают пограничные опухоли доброкачественными и пользуются термином «атипичная пролиферативная», в то время как другие считают, что именно обозначение «пограничная» точно отражает уникальный характер этих опухолей. В четвертом выпуске классификации ВОЗ рекомендуется использовать оба термина. 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 инва-

Таблица 1.
Классификация опухолей яичников (ВОЗ, 2013)

Эпителиальные опухоли	
Серозные опухоли	
Доброкачественные	
Серозная цистаденома	8441/0
Серозная аденофиброма	9014/0
Серозная поверхностная папиллома	8461/0
Пограничные	
Серозная пограничная/атипичная пролиферативная серозная опухоль	8442/1
Серозная пограничная опухоль – микропапиллярный вариант/неинвазивная low-grade серозная карцинома	8460/2*
Злокачественные	
Low-grade (низкой степени злокачественности) серозная карцинома	8460/3
High-grade (высокой степени злокачественности) серозная карцинома	8461/3
Муцинозные опухоли	
Доброкачественные	
Муцинозная цистаденома	8470/0
Муцинозная аденофиброма	9015/0
Пограничные	
Муцинозная пограничная/атипичная пролиферативная муцинозная опухоль	8472/1
Злокачественные	
Муцинозная карцинома	8480/3
Эндометриоидные опухоли	
Доброкачественные	
Эндометриоидная киста	
Эндометриоидная цистаденома	8380/0
Эндометриоидная аденофиброма	8381/0
Пограничные	
Эндометриоидная пограничная/атипичная пролиферативная эндометриоидная опухоль	8380/1
Злокачественные	
Эндометриоидная карцинома	8380/3
Светлоклеточные опухоли	
Доброкачественные	
Светлоклеточная цистаденома	8443/0
Светлоклеточная аденофиброма	8313/0
Пограничные	
Светлоклеточная пограничная/атипичная пролиферативная светлоклеточная опухоль	8313/1
Злокачественные	
Светлоклеточная карцинома	8310/3
Опухоли Бреннера	
Доброкачественные	
Опухоли Бреннера	9000/0
Пограничные	
Пограничная опухоль/атипичная пролиферативная опухоль Бреннера	9000/1
Злокачественные	
Злокачественная опухоль Бреннера	9000/3
Серозно-муцинозные опухоли	
Доброкачественные	
Серозно-муцинозная цистаденома	8474/0*
Серозно-муцинозная аденофиброма	9014/0*
Пограничные	
Серозно-муцинозная пограничная/атипичная пролиферативная серозно-муцинозная опухоль	8474/1*
Злокачественные	
Серозно-муцинозная карцинома	8474/3*
Недифференцированная карцинома	8020/3

Продолжение табл. 1 на след. стр.

Продолжение табл. 1.

Мезенхимальные опухоли	
Low-grade эндометриоидная стромальная саркома	8931/3
High-grade эндометриоидная стромальная саркома	8930/3
Смешанные эпителиальные и мезенхимальные опухоли	
Аденосаркома	8933/3
Карциносаркома	8980/3
Опухоли стромы полового тяжа	
Истинно стромальные опухоли	
Фиброма	8810/0
Клеточная фиброма	8810/1
Текома	8600/0
Лютеинизированная текома, связанная со склерозирующим перитонитом	8601/0
Фибросаркома	8810/3
Склерозирующая стромальная опухоль	8602/0
Перстневидная стромальная опухоль	8590/0
Микрокистозная стромальная опухоль	8590/0
Лейдигоклеточная опухоль	8650/0
Сертоликлеточная опухоль	8760/0
Сертоликлеточная опухоль, злокачественная	8760/3
Только из клеток стромы полового тяжа	
Гранулезоклеточная опухоль взрослого типа	8620/3
Гранулезоклеточная опухоль ювенильного типа	8622/1
Опухоль из клеток Сертоли	8640/1
Опухоль из клеток половых тяжей с кольцевидными трубочками	8623/1
Смешанные опухоли стромы полового тяжа	
Сертоли-лейдигоклеточная опухоль	
Высокодифференцированная	8631/0
Умеренно дифференцированная	8631/1
С гетерогенными элементами	8634/1
Низкодифференцированная	8631/3
С гетерогенными элементами	8634/3
Ретиформная	8633/1
С гетерогенными элементами	8634/1
Опухоли стромы полового тяжа, неспецифические	8590/1
Герминоклеточные опухоли	
Дисгерминома	9060/3
Опухоль желточного мешка	9071/3
Эмбриональная карцинома	9070/3
Негестационная хориокарцинома	9100/3
Зрелая тератома	9080/0
Незрелая тератома	9080/3
Смешанная герминогенная опухоль	9085/3
Монодермальная тератома и опухоли соматического типа, связанные с дермоидными кистами	
Струма яичника, доброкачественная	9090/0
Струма яичника, злокачественная	9090/3
Карциноид	8240/3
Струмальный карциноид	9091/1
Муцинозный карциноид	8243/3
Опухоли нейроэктодермального типа	
Сальные опухоли	
Сальная аденома	8410/0
Сальная карцинома	8410/3
Другие редкие монодермальные тератомы	
Карциномы	
Плоскоклеточная карцинома	8070/3
Другие	
Смешанные опухоли из герминогенных клеток и клеток стромы полового тяжа	
Гонадобластома, в том числе гонадобластома со злокачественной герминогенной опухолью	9073/1
Смешанные опухоли из герминогенных клеток и клеток стромы полового тяжа неуточнённой локализации	8594/1*

Окончание табл. 1 на след. стр.

Окончание табл. 1.

Опухоли сети яичника	
Аденома сети яичника	9110/0
Аденокарцинома сети яичника	9110/3
Вольфова опухоль яичника	9110/1
Мелкоклеточная карцинома, гиперкалиемический тип	8044/3*
Мелкоклеточная карцинома, легочный тип	8041/3
Опухоль Вильмса	8960/3
Параганглиома	8693/1
Сolidное псевдопапиллярное новообразование	8452/1
Мезотелиальные опухоли	
Аденоматоидная опухоль	9054/0
Мезотелиома	9050/3
Мякотканые опухоли	
Миксома	8840/0
Другие	
Опухолоподобные поражения	
Фолликулярная киста	
Киста желтого тела	
Большая солитарная лютеинизированная фолликулярная киста	
Гиперреактивные желтые тела (hyperreactio luteinalis)	
Лютеома беременности	
Стромальная гиперплазия	
Стромальный гипертекоз	
Фиброматоз	
Массивный отек	
Гиперплазия клеток Лейдига	
Другие	
Лимфоидные и миелоидные опухоли	
Лимфомы	
Плазмоцитомы	9734/3
Миелоидные новообразования	
Вторичные опухоли	

Примечание: * Эти новые коды были одобрены IARC/WHO комитетом для ICD-0 в 2013 г.

Таблица 2.

Классификация TNM и FIGO опухолей яичника, маточной трубы и брюшины

T-первичная опухоль		
TNM	FIGO ^a	
TX		Первичная опухоль не может быть оценена
T0		Нет признаков первичной опухоли
T1	I	Опухоль ограничена яичниками
T1a	IA	Опухоль ограничена яичником или стенкой маточной трубы, без прорастания капсулы/поверхности маточной трубы; нет злокачественных клеток в асцитической жидкости/смывах с брюшины
T1b	IB	Опухоль ограничена одним/двумя яичниками/маточными трубами, без прорастания капсулы яичника/поверхности маточной трубы; нет злокачественных клеток в асцитической жидкости/смывах с брюшины
T1c	IC	Опухоль ограничена одним/двумя яичниками/маточными трубами с любым следующим признаком:
T1c1	IC1	Повреждение капсулы во время операции
T1c2	IC2	Прорастание капсулы или опухоль на поверхности яичника/маточной трубы
T1c3	IC3	Злокачественные клетки в асцитической жидкости или смывах с брюшины
T2	II	Опухоль поражает один/два яичника/маточные трубы и распространяется на брюшину/первичный рак брюшины
T2a	IIA	Распространение опухоли и/или имплантаты на матке и/или маточных трубах и/или яичниках
T2b	IIB	Распространение опухоли на другие органы таза и брюшной полости

Окончание табл. 2 на след. стр.

Окончание табл. 2.

T3 и/или N1	III	Опухоль поражает один/два яичника/маточные трубы/первичная карцинома брюшины с цитологическим или гистологическим подтверждением распространения по брюшине за пределы таза и/или метастазы в забрюшинные лимфатические узлы
N1	IIIA1	Метастазы только в забрюшинные лимфатические узлы
N1a	IIIA1i	Метастазы в лимфатических узлах размерами до 10 мм
N1b	IIIA1ii	Метастазы в лимфатических узлах размерами более 10 мм
T3a	IIIA2	Микроскопически установленное поражение брюшины за пределами таза с/без метастазов в забрюшинные лимфатические узлы
T3b	IIIB	Макроскопически видимый метастаз вне таза до 2 см с/без метастазов в забрюшинные лимфатические узлы
T3c	IIIC	Макроскопически видимый метастаз вне таза более 2 см, с/без метастазов в забрюшинные лимфатические узлы (исключает распространение опухоли на капсулу печени и селезенки без поражения паренхимы органов)
M1	IV	Отдаленные метастазы, за исключением метастазов на брюшине
M1a	IVA	Плевральный выпот со злокачественными клетками
M1b	IVB	Метастазы в паренхиматозные и другие органы брюшной полости (в том числе паховые лимфатические узлы и лимфатические узлы за пределами брюшной полости)

N — региональные лимфатические узлы

NX	Региональные лимфатические узлы не могут быть оценены
N0	Нет метастазов в региональных лимфатических узлах
N1	Метастазы в региональные лимфатические узлы
N1a	Метастазы в лимфатических узлах до 10 мм
N1b	Метастазы в лимфатических узлах более 10 мм

M — отдаленные метастазы

M0	Нет отдаленных метастазов
M1	Отдаленные метастазы
M1a	Плевральный выпот с наличием злокачественных клеток
M1b	Метастазы в паренхиматозные и другие органы брюшной полости (в том числе в паховые лимфатические узлы и лимфатические узлы за пределами брюшной полости)

pTNM морфологическая классификация

pT и pN категории соответствуют категориям T и N

pM1	Отдаленные метастазы микроскопически подтверждены
Note: pM0 и pMX - недействующие категории	
pN0	При гистологическом исследовании материала лимфаденэктомии таза обычно исследуется 10 или более лимфатических узлов. Если лимфатические узлы не поражены, но количество исследуемых узлов менее 10, применяется pN0

Группировка стадий

Стадия IA	T1a	N0	M0
Стадия IB	T1b	N0	M0
Стадия IC1	T1c1	N0	M0
Стадия IC2	T1c2	N0	M0
Стадия IC3	T1c3	N0	M0
Стадия IIA	T2a	N0	M0
Стадия IIB	T2b	N0	M0
Стадия IIC	T2c	N0	M0
Стадия IIIA1	T1/T2	N1	M0
Стадия IIIA2	T3a	N0/N1	M0
Стадия IIIB	T3b	N0/N1	M0
Стадия IIIC	T3c	N0/N1	M0
Стадия IV	Any T	Any N	M1

живные 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 уделяет-

ся прогнозу и прогнозирующим признакам. Впервые публикуется объединенная TNM и FIGO классификация опухолей яичника, маточной трубы и первичной карциномы брюшины, в связи с тем что эти опухоли взаимосвязаны и развиваются, предположительно, из одного первичника – метоплазированного мюллерова эпителия (табл. 1).

В 4-м издании впервые представлена дуалистическая гипотеза рака яичника. Традиционно считалось, что рак яичника развивается из метаплазированного поверхностного эпителия, в котором возникают мутации вследствие травматического повреждения во время овуляции и последующей инвагинации в инклюзионные кисты. В последние годы в качестве второго источника рака рассматривается первоначальное повреждение эпителия маточных труб вследствие его инвагинации в инклюзионные кисты. Морфологически и иммуногистохимически эпителий инклюзионных кист яичника идентичен эпителию маточной трубы. Это заключение было основано на результатах исследования материала профилактических сальпингоовариэктомий у женщин с мутациями *BRCA* и высоким риском рака яичника. Установлено, что первичные неинвазивные и инвазивные карциномы обнаруживаются в маточной трубе чаще, чем в яичнике (1, 2, 4).

Согласно дуалистической гипотезе, злокачественные серозные карциномы подразделены на опухоли низкой степени злокачественности (*low-grade*), при которых определяется высокая частота мутаций *KRAS* и *BRAF*, а мутации *TP53* отсутствуют, и высокой степени злокачественности (*high-grade*), характеризующиеся высоким уровнем неустойчивости генома и наличием мутаций *TP53*. Опухоли этих групп развиваются по разным молекулярным путям. Предшественником серозной карциномы является пограничная/атипичная пролиферативная серозная опухоль, которая быстро развивается, трансформируется в очень агрессивную карциному высокой степени злокачественности и диагностируется на поздней стадии. Неинвазивные серозные опухоли с микропапиллярной структурой, более вероятно, ассоциированы с синхронными или метакронными опухолями брюшины.

Исторически полагали, что серозный рак возникает сначала в яичнике и распространяется по брюшине. Согласно дуалистической теории, иногда рак в яичнике возникает из серозной интраэпителиальной карциномы маточной трубы и может быть ее метастазом. При крупных размерах опухоли и сочетанном поражении маточной трубы, яичника и брюшины определение первоисточника часто затруднено. Тем не менее, все эти опухоли характеризуются общими молекулярно-биологическими, эпидемиологическими признаками и клиническим поведением. Комитет FIGO предложил новую классификацию TNM, объединяющую опухоли в этих трех местах (табл. 1). Считается неправильным определять первичный очаг произвольно. FIGO рекомендует в этих случаях использовать термин “undesignated – определить невозможно.” В маточной трубе возникает больше *high-grade* серозных карцином, чем считалось до настоящего времени, но точных доказательств трубного происхождения серозного рака пока недостаточно. Такой канцерогенез точно установлен для пациенток-носителей мутаций *BRCA1*, которые составляют не более 10-12%. Связан ли *BRCA2*-ассоциированный и спорадический *high-grade* серозный рак с маточной трубой, ждет дальнейшего ис-

следования и подтверждения. Молекулярно-генетические признаки *high-grade* серозного рака значительно отличаются от *low-grade*, что и доказывает их разное место в четвертом издании классификации ВОЗ.

Low-grade серозная карцинома (LGSC, 8460/3) – инвазивная карцинома низкой степени злокачественности, состоящая из эпителиоцитов, формирующих папиллярные, железистые и солидные структуры с умеренной цитологической атипией. Составляет приблизительно 5% всех серозных карцином. Факторы риска LGSC ограничены в связи с недавним выделением опухоли в самостоятельный вариант. Пациентки приблизительно на одно десятилетие моложе, чем пациентки с *high-grade* серозной карциномой. Чаще всего опухоль обнаруживается случайно и уже на поздней стадии. Асцит наблюдается часто, но размеры опухоли небольшие. При лучевом исследовании опухоль имеет кистозное строение, но может содержать толстые перегородки или узлы с большим количеством кровеносных сосудов. Часто поражаются оба яичника (4) и наблюдается обширный кальциноз. Микроскопически опухоль характеризуется множеством структур роста, в том числе единичными клетками и небольшими скоплениями клеток разной величины и формы, инфильтрующими строму яичника. Часто обнаруживаются микрососочки, реже макрососочки, окруженные неравномерно пролиферирующим эпителием, и другие структуры инвазии. Во многих опухолях можно найти компоненты пограничной/атипичной пролиферативной серозной опухоли. Опухоль состоит из однородной совокупности мелких клеток с четкими мелкими ядрышками и умеренным ядерным полиморфизмом. Некрозы почти никогда не обнаруживаются, псаммомные тельца определяются часто. Митотическая активность значительно ниже (< 2-3 митоза на 10 полей зрения), чем в *high-grade* серозной карциноме. Иммунопрофиль идентичен пограничной/атипичной пролиферативной опухоли за исключением более низкой экспрессии рецепторов прогестерона (50%). Показатель пролиферации Ki-67 ниже, чем в *high-grade* карциноме. В случаях, когда различие между *low-grade* и *high-grade* карциномой проблематично, дополнительная окраска с p53 может быть полезной, поскольку она отражает мутации гена *TP53*. В клетках LGSC карциномы обнаруживаются мутации *KRAS* и *BRAF* в 50-60%. Геном опухоли, по сравнению с *high-grade* карциномой, относительно устойчив. Прогноз при I стадии благоприятный. При поздней стадии 5- и 10-я выживаемость приблизительно 85% и 50%. При остаточной опухоли более 2 см прогноз неблагоприятный. На обычную химиотерапию препаратами платины LGSC не отвечает, но она применяется для профилактики рецидивов.

High-grade серозная карцинома (HGSC, 8461/3) – карцинома высокой степени злокачественности, состоящая из эпителиоцитов, формирующих папиллярные, железистые и солидные структуры с выраженной ядерной атипией. Ежегодно в мире вновь диагностируется приблизительно 225 000 случаев карцином яичника и

140000 пациенток погибают; преимущественно от high-grade серозной карциномы. Средний возраст пациенток – 63 года. Клинические симптомы относительно неспецифические, часто наблюдается желудочно-кишечная дисфагия: тошнота, анорексия, быстрое насыщение, увеличение живота, вздутие, боль, болезненные позывы на испражнение или мочеиспускание, запор, боль в пояснице и частое мочеиспускание. Плевральный выпот сопровождается появлением кашля и одышки. При лучевых методах исследования обнаруживаются гиперсосудистая опухоль, асцит и имплантаты на сальнике и брюшине. Уровень СА-125 у женщин с опухолью на поздней стадии часто достигает 500-1000 U/ml. Опухоль имеет различные размеры. У одной трети пациенток яичники имеют нормальные размеры или на их поверхности обнаруживаются новообразования < 1 см. Опухоли часто двусторонние, экзофитные, солидного, солидно-кистозного или папиллярного строения. Сплошные области белого цвета содержат обширные некрозы и кровоизлияния. Макроскопически маточная труба нередко вовлечена в опухолевый узел и не идентифицируется или в области фимбрий определяется плотная, полиповидного вида опухоль. Фимбрии могут быть распластаны по поверхности опухоли. При гистологическом исследовании обнаруживаются папиллярные, железистые и криброзные структуры. Ядра крупные, гиперхромные и полиморфные, иногда причудливые. Ядрышки четкие и могут быть очень крупными и эозинофильными. Митозы многочисленные и атипичные. Количество псаммомных телец различное. Экспрессию WT1 в ядрах считают диагностической (отсутствует в большинстве серозных карцином эндометрия). При окраске p53 наблюдается диффузное окрашивание ядер в 60%, что коррелирует с мутацией TP53. Кроме мутации TP53, обнаруживается инактивация BRCA1 и BRCA2. Опухоль характеризуется высоким уровнем хромосомных нарушений. Наследственной предрасположенностью к раку яичника можно объяснить возникновение только 15-20% опухолей, главным образом, в связи с генеративными мутациями в генах BRCA1 (17q21.31) и BRCA2 (13q13.1). С мутациями BRCA1 связывают также 50%-й пожизненный риск рака яичников у 20-65% женщин, у которых рак проявляется в возрасте 49-53 года. Риск, связанный с мутациями BRCA2, ниже (11-37%) и проявляется в более позднем возрасте (55-58 лет). Фактически весь BRCA-ассоциированный рак яичника имеет high-grade серозную морфологию. Высокий риск рака яичника также связан с мутациями в генах репарации ДНК (BARD1, BRIP1, PALB2, RAD51C, RAD51D, RAD50, MRE11A, NBN), которые еще на 6% увеличивают генеративные мутации. Почти все пациентки получают цитотоксическую химиотерапию. Самый важный прогнозирующий признак – стадия. К тому времени, когда появляются симптомы заболевания, у 75-80% женщин имеется опухоль на поздней стадии и у 25% пациенток – на III/IV стадии. Самый важный прогнозирующий признак у женщин с поздней стадией – размеры остаточной опухоли. У пациенток, у которых была полностью резеци-

рована вся макроскопически видимая опухоль, наблюдается более благоприятный прогноз. Наличие Т-лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль, является признаком благоприятного прогноза. Генеративные мутации BRCA1 и BRCA2 связаны с более благоприятным прогнозом.

Муцинозная карцинома (8480/3) – злокачественная эпителиальная опухоль, состоящая из клеток желудочно-кишечного типа, содержащих интрацитоплазматический муцин. Муцинозная карцинома составляет 3-4% всех первичных карцином яичника. Средний возраст пациенток – 45 лет. Женщины часто жалуются на увеличение живота или тазовую боль. Большая часть опухолей ограничена яичником. Муцинозные карциномы, как правило, имеют крупные размеры, односторонние, кистозно-солидного строения (4). При инвазивной карциноме определяются разные варианты инвазии, которые могут существовать одновременно в одной опухоли. Инвазия при двустороннем поражении должна вызывать подозрение за метастатическую муцинозную карциному и привести к поиску внеяичникового первоисточника. Митотическая активность довольно высокая, часто выявляются патологические митозы. В муцинозных новообразованиях иногда наблюдается гетерогенность строения, области доброкачественного и пограничного гистологического строения чередуются в одной и той же опухоли. Очаги анапластической карциномы часто обнаруживаются в виде *интрамуральных узелков* и имеют смешанное строение. Отрицательная экспрессия цитокератинов не исключает наличие анапластической карциномы, поскольку анапластические клетки теряют цитокератиновую экспрессию. Муцинозный рак развивается из пограничной опухоли/атипичной пролиферативной муцинозной опухоли, хотя некоторые карциномы могут возникать из тератом и опухолей Бреннера. К опухолям, возникающим из тератом, относятся LGSC муцинозные карциномы, аналогичные тем, которые вторично возникают из первичных low-grade муцинозных опухолей аппендикулярного отростка с псевдомиксомой брюшины и имеют иммунопрофиль CK7-/CK20+. Эти опухоли часто протекают с псевдомиксомой яичника и, иногда, с псевдомиксомой брюшины. Различить вторичное поражение яичника от первичной опухоли аппендикулярного отростка можно на основании обнаруженных тератоидных элементов. Наиболее часто обнаруживаются молекулярно-генетические нарушения в соматических клетках – мутации KRAS. В каждой опухоли с доброкачественными, пограничными и злокачественными компонентами обнаруживаются идентичные мутации KRAS, что доказывает первичное возникновение мутаций KRAS. Усиление HER2 наблюдается в 15-20% опухолей. Большинство инвазивных муцинозных карцином ограничено одним яичником (стадия I), и прогноз заболевания благоприятный. При инвазивной карциноме со сливными железистыми структурами прогноз более благоприятный, чем при опухолях с деструктивной стромальной инвазией. Рецидивы возникают рано (в течение 3 лет и ранее после первичного лечения) и не отвечают на химио- или лучевую

терапии. Большая часть пациенток с внеяичниковым распространением опухоли погибает. При опухолях, содержащих анапластические интрамуральные узелки, наблюдается достаточно благоприятный прогноз. Недавно полученные данные показывают, что узелки анапластической карциномы, обнаруженные на стадии I в неповрежденных муцинозных кистозных опухолях, не оказывают отрицательного влияния на прогноз.

Эндометриоидная карцинома (8380/3) – это злокачественная, эпителиальная опухоль яичника, напоминающая эндометриоидную карциному матки. На их долю приходится 10-15% всех карцином яичника. Наиболее часто встречается на пятом и шестом десятилетии жизни. Около 42% опухолей возникает из очагов эндометриоза в том же яичнике или другой области таза, в 15-20% отмечается сочетание с карциномой эндометрия. Пациентки, у которых опухоли связаны с эндометриозом, на 5-10 лет в среднем моложе, чем пациентки без эндометриоза яичников. Средний возраст женщин – 58 лет, т.е. немного меньше, чем при серозной карциноме. Многие эндометриоидные карциномы протекают бессимптомно с/без болевого синдрома. Большинство опухолей ограничено яичником при стадии Ia, но двустороннее поражение наблюдается в 17% (стадия Ib). Уровень CA125 в сыворотке увеличивается у 80% пациенток. Опухоль состоит из большого количества сливающихся желез или криброзных пролифераций веретенообразных клеток, овальных или трубчатых желез, также встречаются ворсинчато-железистые структуры. Железы с четким люминальным краем, выстланы стратифицированным, не содержащим муцин эпителием, но очаги, выстланные муцинозным эпителием, также наблюдаются. Иногда отмечается деструктивный рост с очевидной стромальной инвазией в виде желез, групп клеток или отдельных клеток, беспорядочно инфильтрирующих десмопластическую строму, в которой может быть воспаление. *Плоскоклеточная дифференцировка* отмечается в 30-50%, чаще всего в виде морул. *Секреторные изменения*, напоминающие раннюю фазу секреции эндометрия, обнаруживаются приблизительно в одной трети опухолей, лютеинизированные клетки в строме выявляются в 12% наблюдений. В некоторых опухолях выявляется муцинозная, реснитчатоклеточная, оксифильная и веретеноклеточная метаплазия. Иногда обнаруживаются структуры опухоли *стромы полового тяжа*. В других опухолях содержатся очаги или обширные участки, напоминающие сертоликлеточные опухоли или сертоли-лейдигклеточные опухоли. Приблизительно в 10% карцином содержатся аргирофильные клетки нейроэндокринного типа. Иногда выявляются переходноклеточная дифференцировка и очаги плоскоклеточной карциномы. Критерии степени злокачественности эндометриоидной карциномы яичника такие же, как при эндометриальной аденокарциноме матки. Большая часть эндометриоидных карцином яичника высокодифференцированные с low-grade ядрами и ядерная градация – самый важный прогнозирующий признак. Низкодифференцированные эндомет-

риоидные карциномы имеют преимущественно солидное строение с очагами микрожелезистого строения. Часто встречаются кровоизлияния и/или некрозы. Дифференциальная диагностика high-grade эндометриоидной карциномы от high-grade серозной карциномы может быть трудной, но помогает иммуногистохимическое исследование. Наличие однотипных молекулярных генетических нарушений при эндометриозе, эндометриоидных пограничных/атипичных пролиферативных опухолях и low-grade эндометриоидной карциноме доказывает, что эндометриоз является предшественником этих поражений. Гистогенез high-grade эндометриоидной карциномы не столь ясен, так как многие опухоли, которые были к ним отнесены в прошлом, вероятно, являлись high-grade серозными карциномами. Явные high-grade эндометриоидные карциномы существуют, и мутации гена *TP53* доказывают, что они возникли из low-grade опухолей. Мутации *PIK3CA* и *PTEN* иногда выявляются одновременно. Микроспутниковая нестабильность наблюдается в 13-20% и связана с потерей экспрессии hMLH1 или hMSH2. Известно о наличии мутаций *KRAS* и *BRAF* в эндометриоидных карциномах, но их частота менее 7%. 5-летняя выживаемость у пациенток с I стадией – 78%; II – 63%; III – 24%; IV – 6%. Нередко на брюшине обнаруживаются гранулемы инородного тела, содержащие кератин, не оказывающие негативного влияния на прогноз.

Эндометриоидная карцинома яичника, сочетающаяся с карциномой эндометрия, обнаруживается в 15-20%. Обычно обе опухоли высокодифференцированные и похожие друг на друга. Критерии для различения метастатической и первичной опухоли отсутствуют. Главным образом, полагаются на клинико-морфологические данные. Соответственно, в случаях low-grade карциномы эндометрия, связанной с гиперплазией и минимальной инвазией в миометрий, опухоль яичника может быть расценена как первичная, особенно если имеются эндометриоз, аденофиброма или пограничная/атипичная эндометриоидная опухоль. Однако, 5-летняя выживаемость составляет 70-92%, средняя выживаемость – более 10 лет. Таким образом, доказана возможность существования двух независимых аденокарцином, так как большая часть пациенток остаются живыми и не имеют рецидивов. Напротив, билатеральность и мультиузловой рост, сосудистая инвазия и распространение опухоли на маточные трубы характерны для метастазов карциномы яичника.

Светлоклеточная карцинома (8310/3) – злокачественная опухоль, состоящая из клеток с прозрачной цитоплазмой, эозинофильных клеток и клеток типа сапожного гвоздя, формирующих комбинацию тубуло-кистозных, папиллярных и солидных структур. Средний возраст пациенток – 55 лет. Опухоль развивается из очагов эндометриоза в 50-70%. Светлоклеточные опухоли наиболее часто связаны с эндометриозом таза или яичников. При этом виде карцином чаще всего наблюдается паранеопластическая гиперкальциемия и венозная тромбоэмболия. Микроскопически обнаруживается разное

количество чередующихся тубуло-кистозных, папиллярных и солидных структур. Иногда определяются кисты, выстланные уплощенными клетками, которые создают обманчивое впечатление о доброкачественной опухоли. Мелкие сосочки равномерно распределены, но могут быть крупными с хорошо выраженной сосудисто-волокнистой стромой, которая часто гиалинизированная. Сольные области состоят из слоев полигональных клеток, разделенных тонкими перегородками. Форма опухолевых клеток изменяется от полигональной до кубовидной и уплощенной, цитоплазма прозрачная, реже эозинофильная. В большинстве опухолей содержатся клетки типа сапожного гвоздя с гиперхромными, эксцентрично расположенными ядрами и четкими ядрышками. Фигуры митозов встречаются относительно редко. В настоящее время все светлоклеточные карциномы относятся к опухолям высокой степени злокачественности. Большая часть светлоклеточных карцином яичника сочетается с эндометриозом. Меньшая часть, вероятно, возникает из пограничных/атипичных пролиферативных светлоклеточных опухолей и очагов эндометриоза, что позволяет его рассматривать в качестве единого предшественника. К наиболее распространенным мутациям, идентифицированным в светлоклеточной карциноме, относятся мутации *ARID1A* (46-57%), *PIK3CA* (40%) и *PTEN* (8,3%). Большинство мутаций *PIK3CA* (71%) встречаются в *ARID1A*-дефицитных карциномах. Эти результаты показывают, что потеря *ARID1A*-ассоциированного белка происходит очень рано, а мутации *PIK3CA* и потеря белка *ARID1A* сочетаются в процессе канцерогенеза. Светлоклеточная карцинома, связанная с синдромом Линча, обычно ассоциируется с генеративными мутациями в *MSH2*, но не с наследственным синдромом рака яичника и молочной железы (мутациями *BRCA1* или *BRCA2*). Стадия – единственный и самый важный прогнозирующий признак. У пациенток с опухолями стадии Ia прогноз благоприятный, на стадии Ic – неблагоприятный. Опухоли на поздней стадии проявляют слабую реактивность на химиотерапию препаратами платины, что является причиной низкой выживаемости.

Злокачественная опухоль Бреннера (9000/3) – карцинома яичника переходноклеточного типа, напоминающая инвазивную уротелиальную карциному. В некоторых случаях опухоли связаны с доброкачественной или пограничной/атипичной пролиферативной опухолью Бреннера. Злокачественные опухоли составляют менее 5%. Эти опухоли встречаются у женщин старше 50 лет. Пациентки жалуются на увеличение живота или болевой синдром, у некоторых наблюдается кровотечение из влагалища. Опухоли крупные, средний размер 16-20 см. Они могут быть солидными или кистозными с интрамуральными узелками. Как правило, в них обнаруживаются участки доброкачественной опухоли Бреннера, которая может быть фиброматозной и кальцинированной. При первичной диагностике 80% опухолей ограничены яичником (стадия I) и в 12% – двусторонние. Опухоль состоит из скоплений злокачественных клеток переходного типа

и небольшого количества клеток плоского эпителия. Кистозные полости выстланы многослойным эпителием с гиперхромными и плеоморфными ядрами и выраженной митотической активностью. Инвазию иногда трудно обнаружить из-за плотного фиброматозного фона. Иногда кажется, что инвазия возникает непосредственно из доброкачественной опухоли Бреннера, без атипичного пролиферативного (пограничного) компонента. Муцинозная доброкачественная опухоль, реже муцинозная аденокарцинома могут комбинироваться с опухолью Бреннера. Иммунопрофиль напоминает доброкачественные опухоли Бреннера с переменной структурой экспрессии в инвазивном компоненте. В клетках обнаруживаются мутации *PIK3CA* (экзон 9). 5-летняя выживаемость пациенток с Ia стадией достигает 88%. Опухоли с распространением вне яичников ведут себя аналогично другому раку яичника, но выводы основаны на ограниченных данных.

Серозно-муцинозная карцинома (8474/3) – карцинома, состоящая преимущественно из клеток серозного и муцинозного эпителия эндоцервикального типа. Эти опухоли довольно редкие, и поэтому данные по эпидемиологии отсутствуют. Средний возраст пациенток – 45 лет. У 57% женщин опухоль сочетается с эндосальпингозом брюшины. Средний размер опухоли около 12 см, более половины опухолей – двусторонние. Опухоли бывают одно- и многокамерными и содержат солидные участки. Папиллярные структуры обнаруживаются и на внутренней, и на наружной поверхности кист. Синонимы: эндоцервикального типа муцинозные и смешанные эпителиальные карциномы мюллера типа. Опухоли часто имеют папиллярное строение, сосочки покрыты стратифицированным эпителием, очень напоминающим серозные опухоли. Наиболее распространенной формой инвазии являются криброзные структуры, но деструктивный инфильтративный рост также наблюдается. Согласно определению, эти опухоли содержат клетки муцинозного эндоцервикального и серозного эпителия, но клетки с прозрачной цитоплазмой (не клетки светлоклеточной карциномы), также как и очаги эндометриоидной дифференцировки, в том числе клетки плоского эпителия, могут присутствовать. Митотический индекс переменный, но чаще низкий (< 5 митозов в 10 полях зрения). Иммунопрофиль аналогичный группе пограничных/атипичных пролиферативных серозно-муцинозных опухолей. Примечательно, что помимо серозно-муцинозных карцином, которые могут содержать множество типов клеток, во всех эпителиальных опухолях яичника могут присутствовать разные варианты клеток. Опухоли диагностируются по преобладающему типу клеток, но и меньшие компоненты должны быть указаны в диагнозе. Гистогенез не установлен, но в связи с их частым сочетанием с пограничными/атипичными пролиферативными опухолями и эндометриозом, вероятнее всего, эндометриоз – предшественник этих опухолей. Прогноз у пациенток с I стадией – благоприятный, но половина женщин с опухолями поздней стадии умирает.

Недифференцированная карцинома (8020/3) – злокачественная эпителиальная опухоль, клетки которой не дифференцируются в клетки специфического мюллера типа. Эти опухоли обычно имеют слоистый тип роста и содержат некрозы «географического» вида. Средний возраст пациенток – 55 лет. Опухоли имеют признаки высокой степени злокачественности. Чаще всего это солидные узлы с обширными некрозами. Микроскопически определяются поля, тяжи, группы и одиночно лежащие, не связанные между собой однородные клетки

округлой и веретенообразной формы. Митотическая активность высокая. Связь опухоли с низкодифференцированной эндометриоидной карциномой доказывает происхождение опухоли из эндометриоидной карциномы. Дефицит белков репарации ДНК был найден почти в половине опухолей, что обуславливает их агрессивное поведение.

Более подробные сведения о других эпителиальных опухолях и методах их исследования можно прочитать в следующих литературных источниках.

Литература

1. *Нейштадт ЭЛ, Ожиганова И.Н.* Опухоли яичника. СПб.: Фолиант, 2014. – 350 с.
2. *Kurman R.J., Ellenson L.H., Ronnett B.M.* Blaustein's pathology of the female genital tract. Sixth edition. Springer, 2011. 1252 p.
3. *Kurman R.J., Carcangiu M.L., Herrington C.S., Young R.H.* WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Fourth Edition. – IARS: Lyon, 2014. – 307 p.
4. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Ovary. Protocol applies to all primary borderline and malignant surface epithelial tumors, and also to germ cell tumors and sex cord-stromal tumors. Based on AJCC/UICC TNM, 7th Edition Protocol web posting date: June 2012.