

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2018 • Том 12 • № 3



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

ISSN 2313-7347

2018 Vol. 12 No 3

www.gynecology.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru Copyright © 2018 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

К вопросу о пограничных опухолях яичников

Солопова А.Г., Власина А.Ю., Макацария Н.А.,
Москвичёва В.С., Санджиева Л.Н.

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский Университет)
Россия, 109004, Москва, ул. Земляной Вал, 62, стр. 1

Резюме

В статье приведены современные положения, касающиеся пограничных опухолей яичников у женщин детородного возраста, включающие данные по эпидемиологии, факторам риска, особенностям клинической картины, диагностике, лечению, выявлению рецидивов и сохранению репродуктивного потенциала.

Ключевые слова

Пограничные опухоли яичников, инвазивные импланты, неинвазивные импланты, карцинома яичников, репродуктивная функция, органосохраняющее лечение, рецидив, реабилитация.

Статья поступила: 04.06.2018 г.; в доработанном виде: 18.07.2018 г.; принята к печати: 10.09.2018 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Солопова А.Г., Власина А.Ю., Макацария Н.А., Москвичёва В.С., Санджиева Л.Н. К вопросу о пограничных опухолях яичников. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2018; 12 (3): 64-71. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.3.064-071.

To the issue of borderline ovarian tumors

Solopova A.G., Vlasina A.Yu., Makatsariya N.A., Moskvichyova V.S., Sandzhieva L.N.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Health Ministry of Russian Federation
62, str. 1, ul. Zemlyanoi Val, Moscow, 109004, Russia

Summary

The article presents updated provisions regarding borderline ovarian tumors in women of reproductive age, including the data on epidemiology, risk factors, clinical aspects, diagnosis, treatment, return of the disease, and women's reproductive potential.

Key words

Borderline ovarian tumors, invasive implants, non-invasive implants, ovarian carcinoma, reproductive function, organ-preserving treatment, relapse, rehabilitation.

Received: 2018; **in the revised form:** 04.06.2018; **accepted:** 10.09.2018.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript. Authors contributed equally to this article.

For citation

Solopova A.G., Vlasina A.Yu., Makatsariya N.A., Moskvichyova V.S., Sandzhieva L.N. To the issue of borderline ovarian tumors. Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya]. 2018; 12 (3): 64-71 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.3.064-071.

Corresponding author

Address: 62, str. 1, ul. Zemlyanoi Val, Moscow, 109004, Russia.

E-mail: antoninasolopova@yandex.ru (Solopova A.G.).

Введение

Начиная с 1970-х годов, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) и Международная федерация акушеров-гинекологов (FIGO) классифицируют пограничные опухоли яичников (ПОЯ) как автономную нозологическую группу [1]. Они характеризуются атипичным строением клеточного ядра, повышенной митотической активностью, но в отличие от рака яичников не проявляют себя инфильтративным деструктивным ростом или стромальной инвазией [2]. Заболеваемость варьирует от 1 до 5,3 случаев на 100 тыс. женщин в год. ПОЯ составляют 10-20% от всех опухолей яичников и чаще встречаются у представительниц европеоидной расы. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что треть пациенток моложе 40 лет, при этом их 5-летняя выживаемость превышает 95% [3]. Поэтому сохранение репродуктивного потенциала играет важную роль и является центральной проблемой консультирования женщин детородного возраста.

Факторы риска

Факторы риска ПОЯ аналогичны таковым при злокачественных образованиях этой локализации. Однако протективное действие пероральных контрацептивов не получило подтверждения для данного типа опухолей. Проведенное в Швеции исследование с участием 3899 женщин показало, что противозачаточные препараты не оказывают защитного эффекта, а такие факторы, как ожирение и прием эстрогенов

увеличивают вероятность возникновения этого типа опухолей [4].

Проанализировав факторы риска возникновения ПОЯ, E.L.K. Rasmussen с соавт. установили, что бесплодие любого генеза повышает заболеваемость, в то время как роды и лактация существенно снижают ее [5]. Еще один важный факт, на который следует обратить пристальное внимание – провоцирующее действие индукции овуляции на формирование данной патологии. В одном из исследований 2013 г., включившем 180 тыс. пациенток, была доказана прямая связь стимуляции яичников с дальнейшим развитием ПОЯ [6].

Изучение мутаций BRCA показало, что изменения в этих генах не повышают риска развития самого заболевания, но ухудшают его прогноз за счет того, что для их носительниц, как правило, характерны инвазивные импланты. Частота мутаций у женщин с ПОЯ – 4,3%, с инвазивной карциномой яичников – 24,2% [7]. Термин «импланты» берет свое начало от английского «implants». В российской научной литературе применительно к ПОЯ можно встретить следующие обозначения: импланты, имплантаты, имплантанты. Все названия равнозначны. Однако авторы считают наиболее удачным термин «импланты», так как он чаще других используется в статьях, посвященных ПОЯ и ближе всего по созвучию английскому слову «implants».

Особенности клинической картины

В большинстве случаев ПОЯ встречаются как заболевание, ограниченное яичниками, в отличие от инва-

живной карциномы. Проанализировав результаты обследования 6362 пациенток, А. Du Bois с соавт. установили, что этот тип опухолей чаще всего выявляют на I стадии (78,9%) по FIGO. Распространение в область таза или за его пределы (стадии II-III по FIGO) малохарактерно; патологический процесс, выходящий за пределы брюшной полости (IV стадия по FIGO) – исключение [8]. Импланты, которые расцениваются как «экстраовариальное заболевание», описывают в 30-40% ПОЯ. Наличие инвазивных имплантов, представляющих собой инфильтрацию в строму базального слоя клеток, является предиктором неблагоприятного прогноза, но встречается достаточно редко – в 3-4% случаев. Трудности дифференциальной диагностики заключаются в сходной картине инвазивных имплантов с метастазами брюшины при низкодифференцированной серозной карциноме яичников [9]. Как и в случае с эпителиальным раком, каждый тип поверхностных клеток (серозные, муцинозные, эндометриоидные, прозрачные, переходные и смешанные) может быть источником ПОЯ [10]. Однако среди женщин репродуктивного возраста к наиболее распространенным относятся серозные (С-ПОЯ) – 53,3% и муцинозные (М-ПОЯ) – 42,5% подтипы [8, 11].

Примерно треть С-ПОЯ – двусторонние. Как показало одно из крупнейших исследований 2016 г. с участием более 4000 пациенток, почти в 40% случаев в патологический процесс были вовлечены оба яичника. Средний размер опухоли составлял 12 см в диаметре. Часто С-ПОЯ выявляют во время беременности, причем, как правило, с уже существующей микроинвазией; однако влияние этого факта на рецидив в дальнейшем не установлено [12].

Важно отличать неинвазивные импланты от инвазивных (рис. 1). В первом случае прогноз обычно не ухудшается – общая выживаемость составляет более 95%, во втором этот показатель снижается до 67% [12, 13].

Вместе с тем остается открытым вопрос: почему в одних случаях наблюдается прогрессирование ПОЯ вплоть до низкодифференцированной серозной карциномы, в то время как в других случаях эти опухоли пожизненно сохраняют статус «пограничных»? Долгие годы мутации в системе KRAS и BRAF считали возможными предикторами злокачественного рецидива. Однако в последние годы наметилась тенденция к изменению значимости данных факторов: американские ученые, исследовав мутации в системе KRAS и BRAF, пришли к выводу, что в качестве предикторов дальнейшей агрессивности ПОЯ могут выступать только мутации KRAS, но не BRAF. Впрочем, окончательные выводы делать пока рано: количество обследованных пациенток не слишком велико. Т. Zuo с соавт. изучили характеристики имплантов у больных С-ПОЯ и обнаружили мутацию KRAS в 60% инвазивных и в 14% неинвазивных имплантов. Мутация BRAF была выявлена в 5% неинвазивных, а в инвазивных имплантах отсутствовала (0%). Последние чаще наблюдали при распространенной форме заболевания. У 64% больных с мутацией KRAS было заболевание IIIС, а без мутации только 20% пациентов имели аналогичную стадию. Частота рецидивов при инвазивных имплантах выше (60% против 14%), при этом показатели выживаемости ухудшаются. Данная работа показала возможность использования в перспективе обнаружение KRAS-мутаций в качестве маркеров ПОЯ [14].

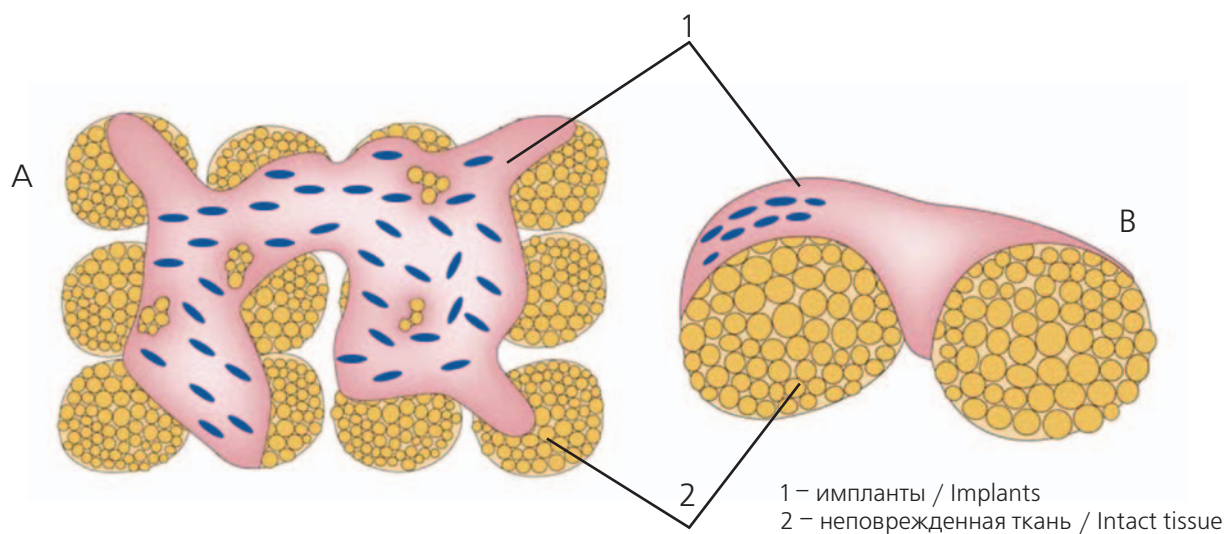


Рисунок 1. Схематично изображено различие между инвазивными (А) и неинвазивными (В) имплантами на поверхности брюшины и с распространением между дольками сальника. Несмотря на наличие воспаления и изменение стромы в непосредственной близости от импланта, его поверхность остается гладкой и четко отграниченной от тканей сальника [13].

Figure 1. Invasive (A) and non-invasive (B) implants located on the peritoneum and between the omentum lobules. Despite the inflammation and stroma changes in the immediate vicinity of the implant, its surface remains smooth and detached from the omentum tissue [13].

С учетом большого количества пациенток репродуктивного возраста, современная медицина проявляет значительный интерес к органосохраняющему лечению с возможностью деторождения. По этой причине онкогинекологи нуждаются в объективных и надежных прогностических критериях ПОЯ, чтобы достоверно определять: когда необходимо проведение радикального лечения, а когда можно его отсрочить. Чтобы отказаться от операции, больные должны понимать, что возможен рецидив, но в большинстве случаев он будет вновь представлен пограничной опухолью. А значит, существует еще одна возможность для лечения («второй шанс»), в отличие от инвазивной карциномы яичников. Тем пациенткам, которым была выполнена органосохраняющая операция, с учетом тенденции ПОЯ именно к поздним рецидивам важен активный мониторинг вплоть до проведения радикального лечения [15].

Подобно эпителиальному раку яичников, стадия по FIGO на момент постановки диагноза – один из наиболее важных прогностических факторов. В 30% заболевание длительное время протекает бессимптомно, и часто первые жалобы и причины посещения врача связаны с увеличением объема живота, когда опухолевая «масса» достигает критических размеров (особенно при М-ПОЯ). Более двух третей С-ПОЯ ограничены яичником (т.е. диагностированы на I стадии), а в случае с М-ПОЯ этот показатель приближается к 100%. И хотя только 5% пациенток с I стадией по FIGO в дальнейшем имеют рецидив заболевания, у женщин с распространенной формой вероятность его возникновения достигает 25% [16]. Один из наиболее ранних симптомов – метеоризм; зачастую имеют место персистирующий болевой синдром, дискомфорт в брюшной полости, диспареуния, нарушение функций мочевого пузыря и кишечника, в редких случаях – изменения менструального цикла [8, 16].

Гистопатологическая особенность, которая, возможно, связана с плохим прогнозом, заключается в наличии микроинвазии [14, 17]. Для перитонеальных имплантов, особенно инвазивных, прогностическое значение было рассмотрено в нескольких зарубежных работах [8, 11, 14–17]. Установлено, что их присутствие, как и стадия заболевания по FIGO при постановке диагноза, представляет собой еще один важный фактор для возможного рецидива ПОЯ [8, 16]. Инвазивные импланты имеют много общего с инвазивной карциномой, следовательно, по последней классификации ВОЗ опухолей репродуктивной системы их считают низкодифференцированным раком яичников [18].

Диагностика

На сегодняшний день врачи располагают большим арсеналом диагностических возможностей: физикальный и гинекологический осмотр, инструментальное и лабораторное обследование (включая определение уровня онкомаркеров). Однако до сих пор не

представляется возможным установление окончательного диагноза без гистологического подтверждения. Тем не менее объективизировать диагноз можно уже на дооперационном этапе.

Стоит отдельно остановиться на возможностях ультразвукового исследования (УЗИ). Несмотря на доступность метода, отсутствие четких ультразвуковых критериев ПОЯ играет негативную роль – растет число ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Это приводит к неадекватному лечению (превышению объема необходимого лечения) и к снижению онкологической настороженности [8, 16]. Единственный достоверный сонографический признак, позволяющий дифференцировать злокачественную опухоль от пограничной, – наличие асцита в брюшной полости [14]. Трехмерная визуализация при исследовании также не улучшает диагностики данного заболевания. Однако на данный момент все же существуют рекомендации по проведению УЗИ каждые 3 месяца в течение первых 2 лет после первичной циторедукции, затем еще 2 года – каждые 6 месяцев, далее – минимум 1 раз в год [8, 16]. На наш взгляд, этого недостаточно; необходимо проводить исследование каждые 3 месяца до тех пор, пока не будет выполнена радикальная операция, а при любом подозрении на рецидив следует направлять на магнитно-резонансную томографию (МРТ) как более точный метод диагностики.

Компьютерная томография и позитронно-эмиссионная томография обеспечивают изображение с более высоким разрешением, но обладая высокой чувствительностью, не могут гарантировать столь же высокой специфичности. Таким образом, эти методы визуализации позволяют достаточно рано обнаруживать увеличение «массы» опухоли, но не позволяют проводить четкой дифференциальной диагностики [19].

На данный момент наибольшие надежды возлагаются на МРТ [14, 19, 20]. Перспективной представляется разработка новых программ оценки структуры овариальной ткани и опухолей яичника, позволяющих проводить дифференциальную диагностику между доброкачественными, пограничными и злокачественными образованиями [20].

Что касается дифференциальной значимости таких опухолевых маркеров, как СА-125, СА-19-9, РЭА, к сожалению, ни один из них не смог зарекомендовать себя в качестве надежной тест-системы, хотя многие практикующие врачи настаивают на определении их уровня в крови как дополнительном диагностическом методе поиска рецидива, особенно в тех случаях, когда эти показатели были повышены при диагностике первичного заболевания. Однако среди научного мира данный вопрос остается пока спорным [8].

Лечение

Лечение женщин с ПОЯ требует оперативного вмешательства. Комплексное хирургическое лечение ПОЯ может быть двух вариантов: 1) полное удаление всех макроскопических опухолевых образований в

брюшной полости; 2) радикальная хирургическая операция [21]. Однако агрессивная тактика и превышение объема необходимого лечения ведут к неоправданному риску, связанному с осложнениями, и нарушению репродуктивной функции.

В соответствии с требованиями FIGO, хирургическое вмешательство включает получение перитонеальных смывов до начала манипуляций с опухолью, двустороннюю сальпингоофорэктомию, гистерэктомию, множественную биопсию тазовой и абдоминальной брюшины, экстирпацию большого сальника (минимум инфракюпитическую), паховую и парааортальную лимфаденэктомию до уровня отхождения почечных вен, а также аппендэктомию (при муцинозной гистологии опухоли) [22-24]. Требование систематической лимфодиссекции было спорным в последние годы ввиду того, что частота рецидивов и выживаемость пациенток с вовлеченными и интактными лимфоузлами идентичны [8, 25]. Различные исследователи, исходя из этих результатов, пришли к выводу, что от систематической лимфаденэктомии можно отказаться в рамках первоначального лечения ПОЯ [8, 26].

Аппендэктомию должна проводиться только при М-ПОЯ, чтобы исключить возможность метастазирования муцинозных опухолей яичников в аппендикс [9].

Как упоминалось ранее, возможность проведения операции, сохраняющей фертильность при ПОЯ, – ключевой вопрос в связи с репродуктивным возрастом этих женщин по сравнению с больными эпителиальным раком яичников. Поэтому необходимо обсуждать с пациентками возможность сохранения матки и, по крайней мере, одного яичника, несмотря на то, что частота рецидивов выше после органосохраняющего лечения (10-20% против 5% при радикальном вмешательстве). Важно подчеркнуть, что выживаемость и вероятность наступления беременности при этом одинаковы [8, 9, 11].

Наиболее рациональный хирургический доступ при ПОЯ – лапароскопия (во многом благодаря меньшему анестезиологическому пособию и улучшению реабилитационного периода). Исследование ROBOT, проведенное в 2015 г. в Германии, не продемонстрировало каких-либо ее недостатков по сравнению с лапаротомией [27]. Тем не менее R. Fauvet с соавт. в ретроспективном французском многоцентровом исследовании 358 пациенток отметили, что разрыв кисты (33,9% против 12,4%), трудности с визуализацией и ограничение возможностей хирургического вмешательства встречались значительно чаще в группе лапароскопии. Однако это также не повлияло на частоту рецидивов и продолжительность жизни [28]. В метаанализе Пекинского университета 2017 г., включившем 32 исследования и почти 3000 женщин, которым проводили органосохраняющее лечение, было показано, что при лапаротомии и лапароскопии отмечались сходные результаты в отношении риска возникновения рецидива [29].

На сегодняшний день нет преимущества проведения любой адъювантной терапии (лучевой или химиотера-

пии) как на поздних стадиях заболевания, так и при наличии инвазивных имплантов. В 2005 г. Т.А. Longacre с соавт. опубликовали исследование 276 случаев ПОЯ у пациенток, проходивших лечение на базе Стэнфордского университета в период с 1958 по 1998 гг.; все они наблюдались более 5 лет [30]. Из 113 женщин с прогрессирующими С-ПОЯ 52 получали адъювантную терапию (34 – химиотерапию, 8 – лучевую терапию, 10 – комбинированную), в то время как 61 не проводили какого-либо лечения, кроме хирургического. Выживаемость во 2 группе была на 16% выше. В обзоре, опубликованном I. Vasconcelos с соавт. в 2015 г., был проведен анализ 31 работы, в общей сложности включавший 4965 пациенток [31]. Из них у 592 были диагностированы неинвазивные импланты, у 244 – инвазивные, и у 77 характер имплантов не был указан. Это исследование показало, что результаты выживаемости у женщин без проведения адъювантной терапии были выше, чем у больных, получавших ее. Таким образом, современные клинические рекомендации не включают проведение адъювантной терапии у пациенток репродуктивного возраста даже при прогрессировании ПОЯ [8, 9, 30-32].

Рецидивы ПОЯ

У женщин, которым была проведена операция, сохраняющая фертильность, возникает дилемма – следует ли удалять второй яичник и матку после завершения планирования семьи. Хотя большинство рецидивов представлены пограничными, а не злокачественными опухолями, тем не менее для некоторых пациенток психологическое давление от возможного возобновления болезни может стать тяжелым бременем, и удаление контралатерального яичника будет компромиссом, поскольку большинство рецидивов происходит именно во втором яичнике. В любом случае следует обсудить низкий (но не нулевой) риск развития инвазивной карциномы и дать общие рекомендации по необходимости проведения радикальной операции.

В целом, частоту рецидивов ПОЯ оценивают от 3 до 10% [8, 9, 11, 12, 29]. Из них 37% выявляют в течение первых 2 лет, 31% – на 2-5 году, а 32% сталкиваются с ним спустя 5 лет после постановки диагноза (в том числе 10% – более чем через 10 лет) [27]. Есть сообщения о рецидивах по прошествии 39 лет после проведенного лечения [33]. В связи со столь продолжительными периодами времени возникает вопрос: могут ли эти опухоли развиваться *de novo*, или это действительно возобновление патологического процесса [8, 9]. Для больных с повторным проявлением заболевания операцией выбора должна стать вторичная циторедукция.

Злокачественная трансформация представляет собой развитие рецидива у пациенток с ПОЯ в форме инвазивного рака яичников (20% случаев). Обычно они представляют собой низкодифференцированную карциному и могут возникнуть уже через несколько

лет после проведенного лечения [30]. Многие исследователи пытались определить молекулярные изменения, которые отвечают за эту трансформацию. Известно, что профили экспрессии генов ПОЯ и низкодифференцированного рака яичников аналогичны. В обоих случаях часто присутствуют мутации KRAS и BRAF, но в отличие от карциномы при ПОЯ отмечают высокий уровень с-Fos. Основная функция этого гена заключается в пролиферации и дифференцировке нормальной ткани яичника. Недостаточность экспрессии белков, кодирующих данный ген, ассоциирована с опухолевой прогрессией и возможностью малигнизации ПОЯ. Определение значений с-Fos может применяться в перспективе в качестве онкомаркера при дифференциальной диагностике пограничных и злокачественных опухолей яичника [34].

В клинических исследованиях частота рецидивов и малигнизаций, по-видимому, оценивается неадекватно ввиду краткосрочного наблюдения. Этот факт нужно учитывать при обсуждении с пациентками вероятности неблагоприятного прогноза заболевания. Необходимо внедрять в систему реабилитационных мероприятий длительный мониторинг женщин, получивших лечение в связи с ПОЯ [35].

Заключение

Таким образом, на современном этапе развития онкогинекологии можно выделить ряд основных положений, касающихся ПОЯ:

- данная группа заболеваний встречается в более раннем возрасте, чем инвазивные карциномы яичников; учитывая высокий уровень выживаемости, важно обращать внимание не только на количество прожитых лет после проведенного лечения, но и на качество жизни женщин;
- при этом типе опухолей у пациенток репродуктивного возраста есть перспектива реализовать репродуктивную функцию — рецидивы достаточно редки и отсрочены по времени; важными представляются вопросы определения надежных и объективных критериев рецидива (включая поиск новых онкомаркеров), возможности дето-

рождения и состояния сексуальной функции с учетом индивидуальных особенностей;

- согласно современным представлениям, существует связь ПОЯ с предшествующими попытками индуцирования овуляции (в том числе при подготовке к ЭКО), что может привести к значительному росту случаев заболевания в обозримом будущем ввиду все большего применения вспомогательных репродуктивных технологий;
- бессимптомное течение и отсутствие онкологической настороженности обуславливают высокую частоту случаев выявления заболевания во время беременности (период наиболее комплексного обследования); необходимо внедрять тактику активного мониторинга женщин репродуктивного возраста, стимулировать их заинтересованность в регулярных скрининговых осмотрах;
- перспективным направлением в алгоритме диагностики заболевания и поиска рецидивов может стать использование МРТ, позволяющее проводить адекватное стадирование, дифференцировать инвазивные и неинвазивные импланты, а также уточнить диагноз при неоднозначных результатах УЗИ и исследования крови на онкомаркеры;
- ведение пациенток репродуктивного возраста (несмотря на благоприятный прогноз ПОЯ) зачастую характеризуется завышенным объемом лечения — неоправданное выполнение пангистерэктомии, удаление лимфоузлов, назначение химиотерапии, проведение полостных операций при отсутствии противопоказаний к лапароскопии ведет к инвалидизации женщины и снижению ее репродуктивного потенциала;
- необходимо длительное наблюдение больных ПОЯ вследствие склонности этой патологии к поздним рецидивам; для женщин репродуктивного возраста крайне актуально проведение реабилитационных мероприятий с обязательным включением психотерапии.

Литература:

- Classification and staging of malignant tumours in the female pelvis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1971; 50: 1-7.
- Acs G. Serous and mucinous borderline (low malignant potential) tumors of the ovary. *Am J Clin Pathol.* 2005; 123 (Suppl 1): S13-S57.
- Skirnisdottir I., Garma H., Wilander E., Holmberg L. Borderline ovarian tumors in Sweden 1960-2005: trends in incidence and age at diagnosis compared to ovarian cancer. *Int J Cancer.* 2008; 123: 1897-901.
- Riman T., Dickman P.W., Nilsson S. et al. Risk factors for epithelial borderline ovarian tumors: results of a Swedish case-control study. *Gynecol Oncol.* 2001; 83: 575-85.
- Rasmussen E.L.K., Hannibal C.G., Dehlendorf C. et al. Parity, infertility, oral contraceptives, and hormone replacement therapy and the risk of ovarian serous borderline tumors: A nationwide case-control study. *Gynecol Oncol.* 2017; 144 (3): 571-6. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.01.002.
- Rizzuto I., Behrens R.F., Smith L.A. Risk of ovarian cancer in women treated with ovarian stimulating drugs for infertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 8: CD008215.
- Yair D., Ben Baruch G., Chetrit A. et al. p53 and WAF1 polymorphisms in Jewish-Israeli women with epithelial ovarian cancer and its association with BRCA mutations. *BJOG.* 2000; 107: 849-54.
- Du Bois A., Trillsch F., Mahner S., Heitz F., Harter P. Management of borderline ovarian tumors. *Ann Oncol.* 2016; 27 (Suppl 1): i20-i22.
- Crane E.K., Thaker P.H. Borderline tumors of the ovary. In: *Textbook of Uncommon Cancer* [Eds. D. Raghavan, M.S. Ahluwalia, Ch.D. Blanke, J. Brown, E.S. Kim, G.H. Reaman, M.A. Sekeres]. 5th ed. Wiley Blackwell. 2017: 572-81.
- Hart W.R. Borderline epithelial tumors of the ovary. *Mod Pathol.* 2005; 18 (Suppl 2): S33-S50.
- Yasmeen S., Hannan A., Sheikh F., Syed A.A., Siddiqui N. Borderline tumors of the ovary: A clinicopathological study. *Pak J Med Sci.* 2017; 33 (2): 369-73.
- Vasconcelos I., Darb-Esfahani S., Sehouli J. Serous and mucinous borderline ovarian tumours: differences in clinical presentation,

- high risk histopathological features, and lethal recurrence rates. *BJOG*. 2016; 123: 498-508.
13. Kenney J.K., Gilks C.B., Kalloger S., Longacre T.A. Classification of extraovarian implants in patients with ovarian serous borderline tumors (tumors of low malignant potential) based on clinical outcome. *Am J Surg Pathol*. 2016; 40 (9): 1155-64.
 14. Zuo T., Wong S., Buza N., Hui P. KRAS mutation of extraovarian implants of serous borderline tumor: prognostic indicator for adverse clinical outcome. *Mod Pathol*. 2018; 31 (2): 350-7. DOI: 10.1038/modpathol.2017.121. PMID: 29027536.
 15. Новикова Е.Г., Шевчук А.С. Современные подходы к лечению больных с пограничными опухолями яичников. *Онкогинекология*. 2014; 4: 45-58.
 16. Nayyar N., Lakhwani P., Goel A. et al. Management of borderline ovarian tumors – still a gray zone. *Indian J Surg Oncol*. 2017; 8 (4): 607-14. DOI: 10.1007/s13193-017-0697-3.
 17. Ren J., Peng Z., Yang K. A clinicopathologic multivariate analysis affecting recurrence of borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol*. 2008; 110: 162-7.
 18. Kurman R.J., Carcangiu M.L., Herrington C.S., Young R.H. WHO classification of tumours of the female reproductive organs. WHO Classification of Tumours. 4th ed. *Lyon: IARC Press*. 2014: 307 p.
 19. Risum S., Hogdall C., Loft A. et al. The diagnostic value of PET/CT for primary ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol*. 2007; 105: 145-9.
 20. Солопова А.Е., Макацария А.Д., Сдвижков А.М., Терновой С.К. Магнитно-резонансная томография в дифференциальной диагностике образований яичника. Возможности количественной мультипараметрической оценки. *Акушерство и гинекология*. 2017; 2: 80-5.
 21. Menzin A.W., Gal D., Lovecchio J.L. Contemporary surgical management of borderline ovarian tumors: a survey of the Society of Gynecologic Oncologists. *Gynecol Oncol*. 2000; 78: 7-9.
 22. Trope C.G., Kristensen G., Makar A. Surgery for borderline tumor of the ovary. *Semin Surg Oncol*. 2000; 19: 69-75.
 23. Benedet J.L., Bender H., Jones H. et al. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet*. 2000; 70: 209-62.
 24. Ledermann J.A., Sessa C., Colombo N. on behalf of the ESMO guidelines committee. eUpdate – ovarian cancer treatment recommendations (21/09/2016). URL: www.esmo.org. [Accessed: 29.07.2018].
 25. 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.
 26. Coumbos A., Sehouli J., Chekerov R. et al. Clinical management of borderline tumours of the ovary: results of a multicentre survey of 323 clinics in Germany. *Br J Cancer*. 2009; 100: 1731-8.
 27. Du Bois A., Ewald-Riegler N., de Gregorio N. et al. Borderline tumours of the ovary: a cohort study of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Study Group. *Eur J Cancer*. 2013; 49: 1905-14.
 28. Fauvet R., Boccara J., Dufournet C. et al. Laparoscopic management of borderline ovarian tumors: results of a French multicenter study. *Ann Oncol*. 2005; 16: 403-10.
 29. Jiao X., Hu J., Zhu L. Prognostic factors for recurrence after fertility-preserving surgery in patients with borderline ovarian tumors: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Gynecol Cancer*. 2017; 27 (9): 1833-41. DOI: 10.1097/IGC.0000000000001092.
 30. Longacre T.A., McKenney J.K., Tazelaar H.D. et al. Ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors): outcome-based study of 276 patients with long-term (> or = 5-year) follow-up. *Am J Surg Pathol*. 2005; 29: 707-23.
 31. Vasconcelos I., Olschewski J., Braicu I., Sehouli J. Limited efficacy of platinum-based adjuvant treatment on the outcome of borderline ovarian tumors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015; 186: 26-33.
 32. Chen R.F., Li J., Zhu T.T., Yu H.L., Lu X. Fertility-sparing surgery for young patients with borderline ovarian tumors (BOTs): single institution experience. *J Ovarian Res*. 2016; 9: 16. DOI: 10.1186/s13048-016-0226-y.
 33. Silva E.G., Gershenson D.M., Malpica A., Deavers M. The recurrence and the overall survival rates of ovarian serous borderline neoplasms with noninvasive implants is time dependent. *Am J Surg Pathol*. 2006; 30: 1367-71.
 34. Mahner S., Baasch C., Schwarz J. et al. C-Fos expression is a molecular predictor of progression and survival in epithelial ovarian carcinoma. *Br J Cancer*. 2008; 99: 1269-75.
 35. Солопова А., Власина А., Розанов И. и др. Реабилитация больных пограничными опухолями яичников: современное видение проблемы. *Врач*. 2018; 29 (8): 21-5. DOI: org/10.29296/25877305-2018-08-06.
- References:**
1. Classification and staging of malignant tumours in the female pelvis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1971; 50: 1-7.
 2. Acs G. Serous and mucinous borderline (low malignant potential) tumors of the ovary. *Am J Clin Pathol*. 2005; 123 (Suppl 1): S13-S57.
 3. Skirnisdottir I., Garmo H., Wilander E., Holmberg L. Borderline ovarian tumors in Sweden 1960-2005: trends in incidence and age at diagnosis compared to ovarian cancer. *Int J Cancer*. 2008; 123: 1897-901.
 4. Riman T., Dickman P.W., Nilsson S. et al. Risk factors for epithelial borderline ovarian tumors: results of a Swedish case-control study. *Gynecol Oncol*. 2001; 83: 575-85.
 5. Rasmussen E.L.K., Hannibal C.G., Dehlendorff C. et al. Parity, infertility, oral contraceptives, and hormone replacement therapy and the risk of ovarian serous borderline tumors: A nationwide case-control study. *Gynecol Oncol*. 2017; 144 (3): 571-6. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.01.002.
 6. Rizzuto I., Behrens R.F., Smith L.A. Risk of ovarian cancer in women treated with ovarian stimulating drugs for infertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 8: CD008215.
 7. Yair D., Ben Baruch G., Chetrit A. et al. p53 and WAF1 polymorphisms in Jewish-Israeli women with epithelial ovarian cancer and its association with BRCA mutations. *BJOG*. 2000; 107: 849-54.
 8. Du Bois A., Trillsch F., Mahner S., Heitz F., Harter P. Management of borderline ovarian tumors. *Ann Oncol*. 2016; 27 (Suppl 1): i20-i22.
 9. Crane E.K., Thaker P.H. Borderline tumors of the ovary. In: Textbook of Uncommon Cancer [Eds. D. Raghavan, M.S. Ahluwalia, Ch.D. Blanke, J. Brown, E.S. Kim, G.H. Reaman, M.A. Sekeres]. 5th ed. *Wiley Blackwell*. 2017: 572-81.
 10. Hart W.R. Borderline epithelial tumors of the ovary. *Mod Pathol*. 2005; 18 (Suppl 2): S33-S50.
 11. Yasmeen S., Hannan A., Sheikh F., Syed A.A., Siddiqui N. Borderline tumors of the ovary: A clinicopathological study. *Pak J Med Sci*. 2017; 33 (2): 369-73.
 12. Vasconcelos I., Darb-Esfahani S., Sehouli J. Serous and mucinous borderline ovarian tumours: differences in clinical presentation, high risk histopathological features, and lethal recurrence rates. *BJOG*. 2016; 123: 498-508.
 13. Kenney J.K., Gilks C.B., Kalloger S., Longacre T.A. Classification of extraovarian implants in patients with ovarian serous borderline tumors (tumors of low malignant potential) based on clinical outcome. *Am J Surg Pathol*. 2016; 40 (9): 1155-64.
 14. Zuo T., Wong S., Buza N., Hui P. KRAS mutation of extraovarian implants of serous borderline tumor: prognostic indicator for adverse clinical outcome. *Mod Pathol*. 2018; 31 (2): 350-7. DOI: 10.1038/modpathol.2017.121. PMID: 29027536.
 15. Novikova E.G., Shevchuk A.S. Modern approaches to the treatment of patients with borderline ovarian tumors. [Sovremennyye podhody k lecheniyu bol'nykh s pogranichnymi opukholyami yaichnikov]. *Onkoginekologiya*. 2014; 4: 45-58 (in Russian).
 16. Nayyar N., Lakhwani P., Goel A. et al. Management of borderline ovarian tumors – still a gray zone. *Indian J Surg Oncol*. 2017; 8 (4): 607-14. DOI: 10.1007/s13193-017-0697-3.
 17. Ren J., Peng Z., Yang K. A clinicopathologic multivariate analysis affecting recurrence of borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol*. 2008; 110: 162-7.
 18. Kurman R.J., Carcangiu M.L., Herrington C.S., Young R.H. WHO classification of tumours of the female reproductive organs. WHO Classification of Tumours. 4th ed. *Lyon: IARC Press*. 2014: 307 p.
 19. Risum S., Hogdall C., Loft A. et al. The diagnostic value of PET/CT for primary

- ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol.* 2007; 105: 145-9.
20. Solopova A.E., Makatsariya A.D., Sdvizhkov A.M., Ternovoi S.K. Magnetic resonance imaging in differential diagnosis of ovarian formations. Possibilities of quantitative multiparametric estimation. [Magnitno-rezonansnaya tomografiya v differencial'noj diagnostike obrazovaniy yaichnika. Vozможности kolichestvennoy mul'tiparametricheskoj ocenki]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2017; 2: 80-5 (in Russian).
 21. Menzin A.W., Gal D., Lovecchio J.L. Contemporary surgical management of borderline ovarian tumors: a survey of the Society of Gynecologic Oncologists. *Gynecol Oncol.* 2000; 78: 7-9.
 22. Trope C.G., Kristensen G., Makar A. Surgery for borderline tumor of the ovary. *Semin Surg Oncol.* 2000; 19: 69-75.
 23. Benedet J.L., Bender H., Jones H. et al. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet.* 2000; 70: 209-62.
 24. Ledermann J.A., Sessa C., Colombo N. on behalf of the ESMO guidelines committee. eUpdate – ovarian cancer treatment recommendations (21/09/2016). URL: www.esmo.org. [Accessed: 29.07.2018].
 25. 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.
 26. Coumbos A., Sehouli J., Chekerov R. et al. Clinical management of borderline tumours of the ovary: results of a multicentre survey of 323 clinics in Germany. *Br J Cancer.* 2009; 100: 1731-8.
 27. Du Bois A., Ewald-Riegler N., de Gregorio N. et al. Borderline tumours of the ovary: a cohort study of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Study Group. *Eur J Cancer.* 2013; 49: 1905-14.
 28. Fauvet R., Boccarra J., Dufournet C. et al. Laparoscopic management of borderline ovarian tumors: results of a French multicenter study. *Ann Oncol.* 2005; 16: 403-10.
 29. Jiao X, Hu J., Zhu L. Prognostic factors for recurrence after fertility-preserving surgery in patients with borderline ovarian tumors: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Gynecol Cancer.* 2017; 27 (9): 1833-41. DOI:10.1097/IGC.0000000000001092.
 30. Longacre T.A., McKenney J.K., Tazelaar H.D. et al. Ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors): outcome-based study of 276 patients with long-term (> or = 5-year) follow-up. *Am J Surg Pathol.* 2005; 29: 707-23.
 31. Vasconcelos I., Olschewski J., Braicu I., Sehouli J. Limited efficacy of platinum-based adjuvant treatment on the outcome of borderline ovarian tumors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015; 186: 26-33.
 32. Chen R.F., Li J., Zhu T.T., Yu H.L., Lu X. Fertility-sparing surgery for young patients with borderline ovarian tumors (BOTs): single institution experience. *J Ovarian Res.* 2016; 9: 16. DOI: 10.1186/s13048-016-0226-y.
 33. Silva E.G., Gershenson D.M., Malpica A., Deavers M. The recurrence and the overall survival rates of ovarian serous borderline neoplasms with noninvasive implants is time dependent. *Am J Surg Pathol.* 2006; 30: 1367-71.
 34. Mahner S., Baasch C., Schwarz J. et al. C-Fos expression is a molecular predictor of progression and survival in epithelial ovarian carcinoma. *Br J Cancer.* 2008; 99: 1269-75.
 35. Solopova A., Vlasina A., Rozanov I. et al. Rehabilitation of patients with borderline ovarian tumors: a modern vision of the problem. [Reabilitatsiya bol'nyh pograničnymi opuholyami yaichnikov: sovremennoe videnie problemy]. *Vrach.* 2018; 29 (8): 21-5 (in Russian). DOI: [org/10.29296/25877305-2018-08-06](https://doi.org/10.29296/25877305-2018-08-06).

Сведения об авторах:

Солопова Антонина Григорьевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ. E-mail: antoninasolopova@yandex.ru.

Власина Анастасия Юрьевна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ. E-mail: anastasia@programist.ru.

Макацария Наталия Александровна – к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ. Тел.: +7(495)7885840. E-mail: makatsariya@gmail.com.

Москвичёва Виктория Сергеевна – клинический ординатор кафедры спортивной медицины и медицинской реабилитации лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ. E-mail: moskvicheva_viktoria@mail.ru.

Санджиева Лидия Николаевна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии № 2 медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ. E-mail: sandzhieva.lidiya@gmail.com.

About the authors:

Solopova Antonina Grigorievna – MD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Clinical and Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. E-mail: antoninasolopova@yandex.ru.

Vlasina Anastasiya Yurievna – Postgraduate Student, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medical and Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. E-mail: anastasia@programist.ru.

Makatsariya Natalia Alexandrovna – PhD, Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology № 2, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. Tel.: +7(495)7885840. E-mail: makatsariya@gmail.com.

Moskvichyova Viktoria Sergeevna – Clinical Resident, Department of Sports Medicine and Medical Rehabilitation, Faculty of General Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. E-mail: moskvicheva_viktoria@mail.ru.

Sandzhieva Lidiya Nikolaevna – Postgraduate Student, Department of Obstetrics and Gynecology № 2, Faculty of Clinical and Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. E-mail: sandzhieva.lidiya@gmail.com.