

Влияние клиничко-патологических и хирургических факторов на возникновение рецидива пограничных опухолей яичников в различных возрастных группах

Ф.В. Новиков¹, В.П. Бондарев², Е.С. Мишина^{1,3}, М.В. Мнихович^{4,5}

¹ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России;
Россия, 305041 Курск, ул. Карла Маркса, 3;

²ОБУЗ «Областное патологоанатомическое бюро»; Россия, 305007 Курск, ул. Сумская, 45А;

³ОБУЗ «Курский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 305524 Курская область, Курский район,
Рышковский сельсовет, хутор Кислино, ул. Елисеева, 1;

⁴ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека»; Россия, 117418 Москва, ул. Цюрупы, 3;

⁵ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России;
Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Екатерина Сергеевна Мишина katusha100390@list.ru

Введение. Пограничные опухоли яичников (ПОЯ) из-за своего неясного биологического потенциала остаются проблемой для онкогинекологов. С одной стороны, частые рецидивы опухолей, а с другой — высокая выживаемость при постановке диагноза у больных требуют тщательного взвешивания всех факторов риска при выборе тактики хирургического вмешательства при ПОЯ. Высокая частота рецидивов ПОЯ у пациенток фертильного возраста приводит к инвалидизации больных, ухудшению качества их жизни и потере репродуктивной функции.

Цель исследования — оценка влияния клиничко-морфологических факторов (наличие неинвазивных имплантатов, двустороннее поражение яичников, наличие псаммомных телец и фокусов малигнизации) и хирургических факторов (повреждение капсулы кисты и проведение сохраняющих фертильность операций) на рецидив ПОЯ в различных возрастных группах.

Материалы и методы. Материалом для исследования послужили протоколы прижизненного патологоанатомического исследования биопсийного (операционного) материала, полученного от пациенток с диагнозом ПОЯ за период с 2000 по 2017 г. включительно по данным ОБУЗ «Областное патологоанатомическое бюро» г. Курска. Всего было проанализировано 110 протоколов впервые возникших ПОЯ и 14 протоколов рецидивов опухоли. Возраст пациенток, подвергшихся прижизненному патологоанатомическому исследованию, варьировал от 19 до 75 лет.

Результаты и выводы. Выявлено, что псаммомные тельца, сохраняющие фертильность операции и репродуктивный возраст ассоциируются с рецидивом ПОЯ. Пациентки с очагами малигнизации и двусторонним поражением имеют меньший риск рецидива опухоли по причине радикальной хирургической тактики лечения и, возможно, назначения химиотерапии в первом случае. Неинвазивные имплантаты не ассоциируются с риском рецидива ПОЯ.

Ключевые слова: пограничные опухоли яичников, факторы риска, рецидив

Для цитирования: Новиков Ф.В., Бондарев В.П., Мишина Е.С., Мнихович М.В. Влияние клиничко-патологических и хирургических факторов на возникновение рецидива пограничных опухолей яичников в различных возрастных группах. Опухоли женской репродуктивной системы 2019;15(2):57–61.

DOI: 10.17650/1994-4098-2019-15-2-57-61

The influence of clinical, pathological and surgical factors on the occurrence of recurrence of borderline ovarian tumors in different age groups

F.V. Novikov¹, V.P. Bondarev², E.S. Mishina^{1,3}, M.V. Mnikhovich^{4,5}

¹Kursk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Karl Marx St., 305041 Kursk, Russia;

²Regional Forensic Medical Bureau; 45A Sumskaya St., Kursk 305007, Russia;

³Kursk Regional Clinical Oncology Dispensary; 1 Eliseeva St., khutor Kislino, Ryshkovskiy selsovot, Kursk region 305524, Russia;

⁴Research Institute of Human Morphology; 3 Tsyurupy St., 117418 Moscow, Russia;

⁵Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia;
1 Ostrovityanova St., 117997 Moscow, Russia

Background. Borderline ovarian tumors (BOT), due to their unclear biological potential, remain a problem for oncogynecologists. On the one hand, frequent recurrences of tumors, and on the other hand, a high survival rate in the diagnosis of patients requires careful weighing of all risk factors when choosing surgical intervention tactics in patients with BOT. A large number of recurrences of BOT in patients of fertile age lead to disability of patients, deterioration of their quality of life and loss of reproductive function.

Objective: evaluation of the influence of clinical and morphological factors (the presence of non-invasive implants, bilateral lesion of the ovaries, the presence of psammous bodies and malignization tricks) and surgical factors (damage to the cyst capsule and carrying out fertility preserving operations) on the recurrence of BOT in various age groups.

Materials and methods. The material for the study was the protocols of an in vivo pathoanatomical study of a biopsy (surgical) material obtained from patients with a diagnosis of BOT for the period from 2000 to 2017 inclusive, according to the Regional Forensic Medical Bureau of Kursk. A total of 110 protocols for the first occurrence of BOT and 14 protocols for the tumor recurrences were analyzed. The age of patients undergoing an in vivo pathologic examination ranged from 19 to 75 years.

Results and conclusions. It has been revealed that psammous bodies, fertility preserving operations and reproductive age are associated with tumor recurrence. Groups of patients with foci of malignancy and bilateral lesions have a lower risk of BOT recurrence due to the radical surgical treatment tactics and possibly the use of chemotherapy in the first case. Non-invasive implants are not associated with the risk of BOT recurrence.

Key words: borderline ovarian tumors, risk factors, relapse

For citation: Novikov F.V., Bondarev V.P., Mishina E.S., Mnikhovich M.V. The influence of clinical, pathological and surgical factors on the occurrence of recurrence of borderline ovarian tumors in different age groups. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2019;15(2):57–61.

Введение

Пограничные опухоли яичников (ПОЯ) были впервые описаны американским гинекологом Говардом Тейлором в 1929 г. как «полузлокачественные» новообразования [1]. ПОЯ представляют собой неинвазивные опухоли, характеризующиеся атипичной пролиферацией эпителия, ядерной атипией и промежуточным (между доброкачественной опухолью и инвазивной карциномой) уровнем митотической активности. При ПОЯ не наблюдается деструктивная инвазия стромы. Согласно новой классификации опухолей женских половых органов 2014 г. ПОЯ именуется также атипичными пролиферативными опухолями, тогда как определение «опухоль с низким злокачественным потенциалом» более не рекомендуется [2]. В соответствии с гистологической классификацией (Всемирная организация здравоохранения, 2014 г.) выделяют следующие гистологические типы ПОЯ:

- серозные опухоли: серозная пограничная опухоль, атипически пролиферирующая серозная, серозная пограничная – микропапиллярный вариант/неинвазивная серозная карцинома низкой степени злокачественности;
- муцинозные опухоли: муцинозная пограничная, атипически пролиферирующая муцинозная;
- эндометриоидные опухоли: эндометриоидная пограничная, атипически пролиферирующая эндометриоидная;
- светлоклеточные опухоли: светлоклеточная пограничная, атипически пролиферирующая светлоклеточная;
- опухоли Бреннера: пограничная опухоль Бреннера, атипически пролиферирующая опухоль Бреннера;
- серозно-муцинозные опухоли: серозно-муцинозная, атипически пролиферирующая серозно-муцинозная.

Пограничные опухоли яичников составляют примерно от 10 до 20 % всех эпителиальных форм новообразований яичников, годовая распространенность которых – 1,8–4,8 случая на 100 тыс. женщин [3, 4]. Примечательно, что доля ПОЯ имеет тенденцию к увеличению [5]. ПОЯ часто встречаются у молодых женщин; согласно различным исследованиям, средний возраст больных составляет 38 лет. Большинство ПОЯ диагностируются на ранней стадии, но и диагностированная на поздних стадиях опухоль также имеет благоприятный прогноз [6]. Сохранение фертильности является важным фактором при планировании лечения молодых пациенток с ПОЯ в связи с детородным возрастом и благоприятным прогнозом, однако оно же выступает и фактором риска рецидива опухоли [7]. На сегодняшний день широко распространены сохраняющие фертильность операции, их относительная безопасность и осуществимость были продемонстрированы в многочисленных исследованиях [8, 9]. В практических рекомендациях по лечению ПОЯ от 2018 г. пациенткам репродуктивного возраста с опухолью IA–IIIc стадии рекомендуется выполнение сохраняющих фертильность операций [10].

Целью данного ретроспективного исследования явилась оценка влияния некоторых клинико-патологических факторов (наличие имплантатов, псаммомных телец, очагов малигнизации в атипически пролиферирующей опухоли) и хирургических факторов (проведение органосохраняющей операции и нарушение целостности кисты) на рецидив ПОЯ.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили протоколы прижизненного патологоанатомического исследования биопсийного (операционного) материала, полученного от пациенток с диагнозом ПОЯ за период с 2000 по 2017 г. включительно по данным ОБУЗ

«Областное патологоанатомическое бюро» г. Курска. Всего было проанализировано 110 протоколов впервые возникших ПОЯ и 14 протоколов рецидивов опухоли. Возраст пациенток, подвергшихся прижизненному патологоанатомическому исследованию, варьировал от 19 до 75 лет (средний возраст 44,6 года).

Пациентки были разделены на 2 группы: 1-ю группу составили больные без рецидивов ПОЯ ($n = 96$; 87 %), 2-ю группу – больные с рецидивами ПОЯ ($n = 14$; 13 %). Также пациентки были разделены по возрасту: больные репродуктивного возраста ($n = 72$; 65 %) и достигшие постменопаузы ($n = 38$; 35 %).

Анализ данных проводили непараметрическими методами с использованием критерия χ^2 Пирсона и отношения шансов. Уровень значимости (p) принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

В нашем исследовании серозные опухоли были самой многочисленной группой и составили 75 % (82 случая), муцинозные опухоли – 19 % (21 случай), смешанные – 6 % (7 случаев).

Доля случаев ПОЯ с неинвазивными имплантатами составила 11 % ($n = 12$). ПОЯ с инвазивным имплантатом по новой классификации Всемирной организации здравоохранения классифицируется как высокодифференцированная инвазивная карцинома, поэтому случаи с инвазивными имплантатами были определены нами в группу ПОЯ с малигнизацией. Статистически различие групп по наличию рецидива ПОЯ и по возрасту оказалось статистически незначимым ($p > 0,05$). Данный результат согласуется с результатами метаанализа 97 исследований, включившего 4129 пациентов с диагнозом серозной ПОЯ, сообщавшими об общей выживаемости при ПОЯ практически 95,3 % при наличии неинвазивных имплантатов, тогда как выживаемость пациенток с опухолями, связанными с инвазивными имплантатами, была снижена до 66 % [11]. Однако многие исследования, в частности отечественные [12], указывают на повышение риска рецидива при обнаружении неинвазивных имплантатов ПОЯ, что, в свою очередь, приводит к снижению выживаемости больных. Также в нашем исследовании не было выявлено значимых различий между частотой встречаемости неинвазивных имплантатов в различных гистологических типах ПОЯ, хотя многие исследователи указывают на большую встречаемость имплантатов при серозном гистологическом типе новообразования.

Псаммомные тельца были найдены в 7 (6 %) случаях (рис. 1), причем в опухолях с рецидивом их доля составила 21 % (3 случая), а в группе без рецидивов – 4 % (4 случая), различие между 2 группами статистически достоверно ($p < 0,05$). Между возрастными группами статистически значимых различий нами не обнаружено.

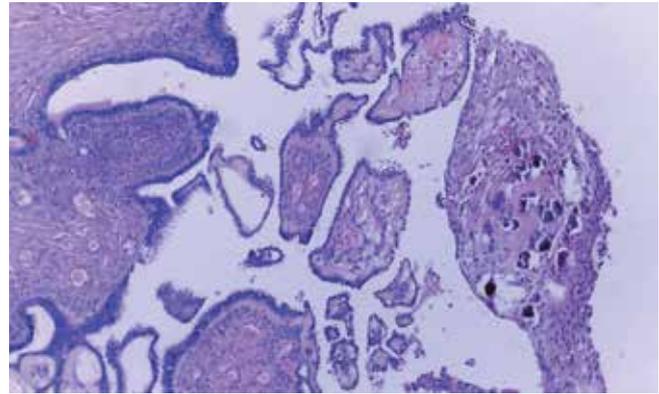


Рис. 1. Морфологическая картина пограничной опухоли яичника с наличием псаммомных телец. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$

Fig. 1. Morphological features of a borderline ovarian tumor with psammoma bodies. Hematoxylin and eosin staining, $\times 40$

Псаммомные тельца являются важным фактором прогноза, о чем свидетельствуют данные исследования И.И. Виноградова и соавт. [12], в котором показано, что у пациенток с рецидивами ПОЯ псаммомные тельца были выявлены в 50 % случаев, а у пациенток без рецидивов – в 25,3 % случаев. Являясь результатом усиленного апоптоза, псаммомные тельца отличаются повышенным содержанием коллагена IV типа, который потенцирует действие металлопротеаз опухолевых клеток, что может способствовать их дальнейшей диссеминации и имплантационному метастазированию [12].

Из всех случаев ПОЯ двустороннее поражение яичников опухолью наблюдалось в 17 (15 %) случаях, что имеет прогностическое значение. Поражение 2 яичников повышает стадию опухоли согласно классификации FIGO, однако в нашем исследовании различие в группах с рецидивом и без него статистически незначимо. Это объясняется тем, что пациенткам с двусторонним поражением яичников радикальные операции проводились чаще, чем в оставшейся выборке: 13 (76 %) случаев против 42 (38 %) случаев соответственно ($p < 0,05$). В возрастных группах статистического различия также не наблюдалось.

Согласно современным представлениям ПОЯ являются переходной стадией между аденомой и высокодифференцированной карциномой яичников [13], поэтому в данных опухолях могут быть обнаружены фокусы малигнизации (рис. 2).

Из исследования такие случаи были исключены, поскольку согласно современной классификации данные новообразования следует классифицировать как инвазивные карциномы низкой степени злокачественности. Хотя таких случаев было 13 (12 %) во всей выборке, при малигнизации не отмечено ни одного случая рецидива. Данный феномен, возможно, связан, с одной стороны, с радикальной хирургической

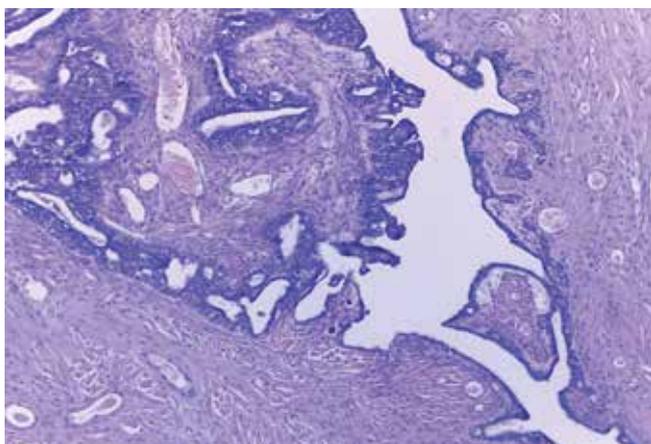


Рис. 2. Морфологическая картина пограничной опухоли яичника с наличием фокуса малигнизации. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$
Fig. 2. Morphological features of a borderline ovarian tumor with a focus of malignant growth. Hematoxylin and eosin staining, $\times 40$

тактикой (в группе ПОЯ с малигнизацией было проведено 10 (77 %) не сохраняющих фертильность операций, в отличие от группы ПОЯ с рецидивами, где было проведено лишь 2 (14 %) не сохраняющие фертильность операции, $p < 0,05$), а с другой – с назначением противоопухолевой химиотерапии.

Сохраняющие фертильность операции являются значительным фактором риска рецидива, что было показано в многочисленных исследованиях [14]. По нашим данным, такие операции были выполнены в 54 (49 %) случаях: в группе ПОЯ с рецидивами – у 12 (86 %) пациенток из 14, а в группе ПОЯ без рецидивов – у 42 (56 %) пациенток. При этом зафиксировано статистически значимое различие между исследуемыми группами ($p < 0,05$). Вероятность рецидива ПОЯ у пациенток, которым проводились сохраняющие фертильность операции, в 7,7 раза выше, чем у больных, которым проводились операции, не сохраняющие фертильность. Сохраняющие фертильность операции в репродуктивном возрасте были проведены в 47 (65 %) случаях, что отличается от тактики в постменопаузальный период (8 (21 %) случаев). При этом нами было отмечено статистически значимое различие между исследуемыми группами ($p < 0,05$). В структуре

самих рецидивов 13 (93 %) случаев пришлось на средний репродуктивный возраст.

Нарушение целостности кист является фактором, увеличивающим риск рецидива и приводящим к повышению стадии опухоли по классификации FIGO. В нашем исследовании целостность кисты была нарушена в 50 (45 %) случаях из 110. И хотя повреждение капсулы кисты в группе с рецидивами ПОЯ наблюдалось в 9 (64 %) случаях против 40 (41 %) случаев в группе без рецидивов, данный факт остался статистически недостоверным ($p > 0,05$).

Выводы

Результаты исследования показали, что рецидив ПОЯ достоверно чаще случается у женщин репродуктивного возраста, что связано с большой долей сохраняющих фертильность операций в этой группе пациенток. В группе больных с неблагоприятным фактором в виде очагов малигнизации ПОЯ не было ни одного случая рецидива, что указывает на протекторное действие более радикальных операций и, возможно, назначения химиотерапии на рецидив ПОЯ. Основываясь на том, что опасность сохраняющих фертильность операций не является основанием для отказа от них, так как радикальная хирургическая тактика приводит к инвалидизации пациенток и ухудшению качества их жизни, в нашем исследовании доказано, что рецидив сам по себе приводит к инвалидизации женщины из-за последующего оперативного вмешательства, которое является более радикальным, чем предыдущее. Поэтому требуется поиск методов профилактики рецидивов после сохраняющих фертильность операций у пациенток, страдающих ПОЯ. Также было показано, что такие клиничко-патологические факторы, как неинвазивные имплантаты и двустороннее поражение яичников, не имеют прогностической ценности, в то время как псаммомные тельца достоверно чаще встречаются в ПОЯ, которые дают рецидивы. Таким образом, противоречивые данные о значимости различных клиничко-патологических факторов в прогнозе рецидива ПОЯ требуют большего внимания лечащих врачей и патоморфологов к постановке диагноза и выработке верной тактики лечения пациенток с ПОЯ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Makarewicz H., Emerich J., Olszewski J. Comparison of two groups of patients with serous and mucinous types of borderline ovarian tumors. *Ginekol Pol* 2003;74(1):24–31.
2. Hauptmann S., Friedrich K., Redline R. et al. Ovarian borderline tumors in the 2014 WHO classification: evolving concepts and diagnostic criteria. *Virchows Arch* 2017;470(2):125–42. DOI: 10.1007/s00428-016-2040-8.
3. Trillsch F., Ruetzel J.D., Herwig U. et al. Surgical management and perioperative morbidity of patients with primary borderline ovarian tumor (borderline ovarian tumor). *J Ovar Res* 2013;6(1):48. DOI: 10.1186/1757-2215-6-48.
4. Akeson M., Zetterqvist B.M., Dahllof K. et al. Population-based cohort follow-up study of all patients operated for borderline ovarian tumor in western Sweden during an 11-year period. *Int J Gynecol Obstet* 2008;18(3): 453–9. DOI: 10.1111/j.1525-1438.2007.01051.x.

5. Heintz A.P., Odicino F., Maisonneuve P. et al. Carcinoma of the ovary. FIGO 26th annual report on the results of treatment in gynecological cancer. *Int J Gynecol Obstet* 2006;95(suppl 1):S161–92. DOI: 10.1016/S0020-7292(06)60033-7.
6. Ureyen I., Karalok A., Tasci T. et al. The factors predicting recurrence in patients with serous borderline ovarian tumor. *Int J Gynecol cancer* 2016;26(1):66–72. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000568.
7. Helpman L., Beiner M.E., Aviel-Ronen S. et al. Safety of ovarian conservation and fertility preservation in advanced borderline ovarian tumors. *Fertil Steril* 2015;104:138–44. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.03.038.
8. Levine J., Canada A., Stern C.J. Fertility preservation in adolescents and young adults with cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:4831–41. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.8312.
9. Uzan C., Nikpayam M., Ribassin-Majed L. et al. Influence of histological subtypes on the risk of an invasive recurrence in a large series of stage I borderline ovarian tumor including 191 conservative treatments. *Ann Oncol* 2014;25:1312–9. DOI: 10.1093/annonc/mdl139.
10. Давыдова И.Ю., Карселадзе А.И., Кузнецов В.В. и др. Практические рекомендации по лечению пограничных опухолей яичников. Злокачественные опухоли: практические рекомендации RUSSCO № 3s2, 2018. Том 8. С. 171–177. Доступно по: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-11.pdf>. [Davydova I.Yu., Karseladze A.I., Kuznetsov V.V. et al. Practical recommendations for the treatment of borderline ovarian tumors. Malignant tumors: practical recommendations RUSSCO № 3s2, 2018. Vol. 8. Pp. 171–177. Available at: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-11.pdf>. (In Russ.)].
11. 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(5): 539–57.
12. Виноградов И.И., Андреева Ю.Ю., Новикова Е.Г. и др. Клинико-морфологические факторы прогноза при пограничных опухолях яичников. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена* 2014;3:22–5. [Vinogradov I.I., Andreeva Yu.Yu., Novikova E.G. et al. Clinical and morphological prognostic factors in borderline ovarian tumors. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = P.A. Herzen Journal of Oncology* 2014;3:22–5. (In Russ.)].
13. Cheng E.J., Kurman R.J., Wang M. et al. Molecular genetic analysis of ovarian serous cystadenomas. *Lab Invest* 2004;84(6):778–84. DOI: 10.1038/labinvest.3700103.
14. Новикова, Е.Г., Андреев Ю.Ю., Шевчук А.С. Пограничные опухоли яичников. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена* 2013;1:84–91. [Novikova, E.G., Andreev Yu.Yu., Shevchuk A.S. Borderline ovarian tumors. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = P.A. Herzen Journal of Oncology* 2013;1:84–91. (In Russ.)].

Вклад авторов

Ф.В. Новиков: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
В.П. Бондарев: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, научное редактирование рукописи;
Е.С. Мишина: анализ полученных данных, научное редактирование рукописи;
М.В. Мнихович: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

F.V. Novikov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
V.P. Bondarev: developing the research design, analysis of the obtained data, scientific editing;
E.S. Mishina: analysis of the obtained data, scientific editing;
M.V. Mnikhovich: reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов/ORCID of authors

Е.С. Мишина/E.S. Mishina: <https://orcid.org/0000-0003-3835-0594>
М.В. Мнихович/M.V. Mnikhovich: <https://orcid.org/0000-0001-7147-7912>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.