

УДК 618.11-006:616-018

DOI 10.19163/1994-9480-2021-3(79)-8-14

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ, ГЕНЕТИЧЕСКИЕ, ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПОГРАНИЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ

Е.С. Гозман, Н.А. Макарова

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Киров

Аннотация. Актуальность работы состоит в том, что впервые обобщены сведения по отличительным маркерам пограничных опухолей яичников. Исходя из анализа данных литературы, были выделены три группы маркеров: гистологические, генетические, иммуногистохимические. В статье описаны особенности гистологической структуры данных опухолей и приведены различные информативные критерии пограничных опухолей яичников: генетические – BRAF, KRAS, PTEN, p53, иммуногистохимические – ITGA2, OPN и TSP1. Также были описаны иммуногистохимические маркеры пролиферативной активности – Ki-67, CK-20. Использование данных маркеров в клинической практике позволяет проводить дифференциальную диагностику опухолей, а также прогнозировать течение заболевания.

Ключевые слова: опухоль яичника, пограничная опухоль яичника, гистология, генетика, иммуногистохимия.

HISTOLOGICAL, GENETIC, IMMUNOHISTOCHEMICAL MARKERS OF BORDERLINE OVARIAN TUMORS

E.S. Gozman, N.A. Makarova

FSBEI HE "Kirov State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kirov

Abstract. The relevance of the work lies in the fact that for the first time the information on the distinctive markers of borderline ovarian tumors has been generalized. Based on the analysis of literature data, three groups of markers were identified: histological, genetic, immunohistochemical. The article describes the features of the histological structure of these tumors and presents various informative criteria for borderline ovarian tumors: genetic – BRAF, KRAS, PTEN, p53, immunohistochemical – ITGA2, OPN, and TSP1. Were also described immunohistochemical markers of proliferative activity – Ki-67, CK-20. The use of these markers in clinical practice makes it possible to carry out differential diagnostics of tumors, as well as to predict the course of the disease.

Keywords: ovarian tumor, borderline ovarian tumor, histology, genetics, immunohistochemistry.

Среди опухолей женской репродуктивной системы наиболее часто встречаются новообразования яичников [6, 25]. Прицельного внимания заслуживает отдельная группа опухолей, отличающаяся хорошим прогнозом в большинстве случаев [7, 27]. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения от 2013 г. данная группа опухолей именуется термином «пограничные опухоли яичников» [19]. Пограничные опухоли яичников составляют от 10 до 15 % среди всех новообразований яичников [14]. К данной разновидности опухолей относятся образования яичников, для которых отличительными признаками являются

атипичная форма клеток и их ядер, в структуре опухоли наблюдаются сосочковые образования, случаи инвазии в строму органа не описываются [20]. В ряде случаев пограничные опухоли яичников могут перерождаться в злокачественные новообразования. Злокачественные новообразования яичников отличаются агрессивным течением, с большой частотой данный вид опухолей сопровождается метастазированием [5]. Среди всех умерших от злокачественных процессов в организме злокачественные новообразования яичников стоят на 5-м месте, при этом летальность в течение первого года от постановки диагноза равняется

примерно 35 % [2]. В отличие от злокачественных новообразований яичников пограничные опухоли яичников приходятся на возраст около 40 лет, причем половина случаев выявляется в диапазоне от 15 до 29 лет [28, 29]. Выживаемость больных пограничными опухолями яичников составляет 90 %, что является высоким показателем [8, 30].

К перечню проводимых диагностических мероприятий при пограничной опухоли яичников относятся: объективный осмотр, гинекологический осмотр, ультразвуковое исследование органов малого таза, МРТ/КТ органов малого таза, органов брюшной полости, определение уровня онкомаркеров в крови, таких как СА-125, НЕ-4. Но ни один диагностический метод до оперативного вмешательства не позволяет поставить точный диагноз пограничной опухоли яичника [12].

На современном этапе продолжается изучение имеющихся маркеров заболевания и поиск новых, которые могут помочь сделать прогноз заболевания. Выделение отличительных маркеров заболевания может повлиять на выбор тактики лечения, например, для органосохраняющей терапии у женщин репродуктивного возраста, которые планируют иметь детей. Среди основных прогностических критериев выделяют стадию процесса развития опухоли, наличие имплантов опухоли в брюшине. Если данные импланты носят инвазивный характер, то этот факт расценивается как трансформация пограничной опухоли в злокачественную опухоль яичника. Исходя из последних исследований, инвазивный характер имплантов является одним из манифестных признаков злокачественного перерождения пограничной опухоли [10]. Помимо этого, на прогноз заболевания оказывает значение гистологическая структура опухоли.

К гистологическим маркерам пограничной опухоли яичника, например, относится, наличие микрососочков, папиллярных разрастаний и ветвящихся железистых комплексов [1]. Также отличительными признаками является удвоение наборов хромосом опухолевой клетки, увеличение числа митозов клеток, пролиферирующий многослойный эпителий, неоднородность ядер клеток по величине и форме [22].

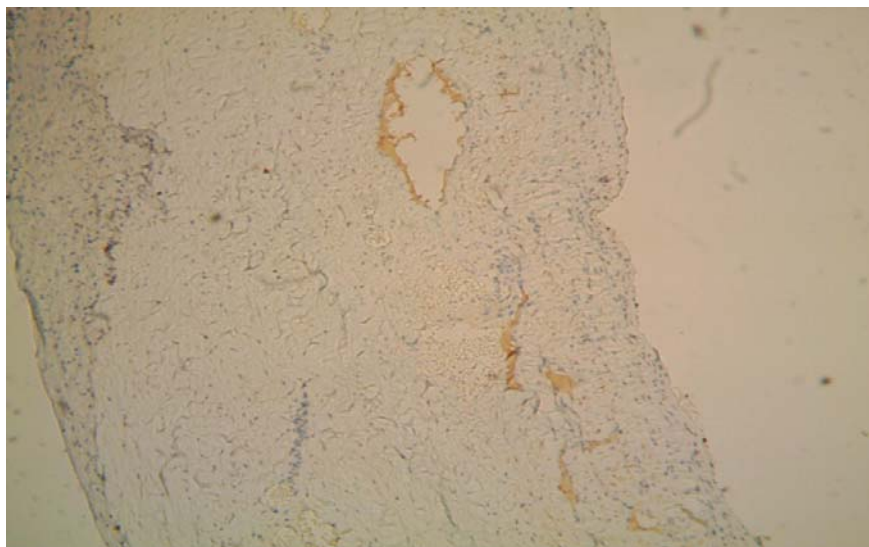
Чтобы обеспечить дифференциальную диагностику опухолей, определить вероятность перерождения пограничной опухоли в злокачественное новообразование, в практику активно внедряются и исследуются генетические и иммуногистохимические маркеры опухолей яичников.

Генетические маркеры имеют особое значение в диагностике и определении прогноза пограничных опухолей яичников. В настоящее время активно изучается влияние мутационных изменений в генах,

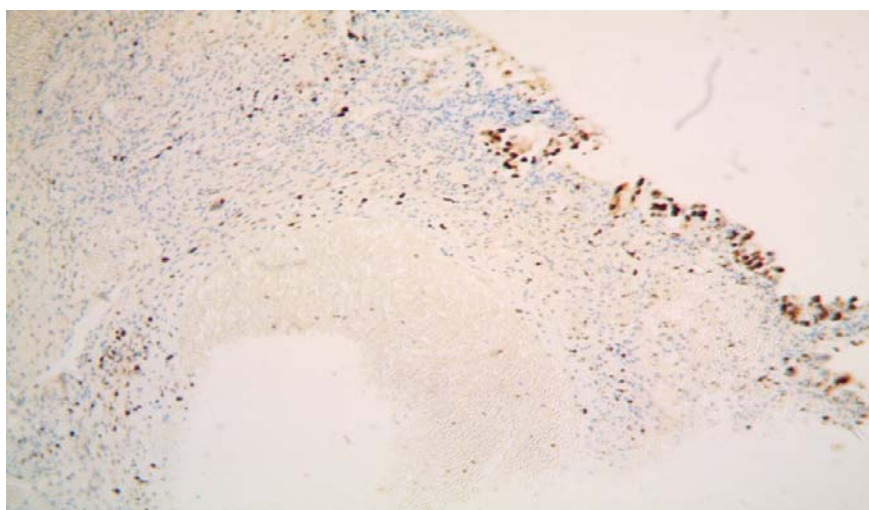
которые кодируют составляющие сигнальных путей. Сигнальный путь представляет собой определенную последовательность молекул. Таким образом, информация от клеточного рецептора передается внутрь клетки. Мутационные изменения в этих генах могут влиять на степень агрессивности опухолевых клеток. В настоящее время они активно изучаются и рассматриваются как факторы прогноза опухоли. Наибольший интерес представляют такие гены, как BRAF, KRAS, PTEN, p53. Исходя из данных различных исследований, в результате мутационных изменений в генах KRAS, BRAF опухолевых клеток осуществляется переход доброкачественного образования яичника в пограничную опухоль, а также пограничной опухоли яичника в злокачественное образование. KRAS – протоонкоген, отвечает за синтез белков семейства Ras, которые активно участвуют в регуляции клеточного роста. Соответственно, если возникает мутация этого гена, то возникает бесконтрольное размножение и рост клеток, в результате того, что мутированный белок находится в состоянии перманентной активности. Ген BRAF – ген, кодирующий белок B-raf, ответственный за синтез цитозольной серин/треониновой протеинкиназы. Данный белок обеспечивает деление клеток. Мутация этого гена обеспечивает образование атипичных клеток. Ген PTEN является супрессорным геном. Он подавляет рост опухоли, он расположен на длинном плече 10-й хромосомы и кодирует определенный фермент – липидную фосфатазу. Этот фермент, в свою очередь, угнетает синтез серин/треонинкиназы и подавляет активацию фосфоинозитид-3-киназного пути. Таким образом, при отсутствии мутаций ген *PTEN* отвечает за контроль процессов пролиферации клеток, катализирует их апоптоз, путем блокировки неконтролируемого деления [31]. Мутации в данном гене нарушают привычную работу белка, в итоге обеспечивается бесконтрольное деление и рост клеток.

Еще один ген, обладающий функцией супрессии образования злокачественных клеток, – это ген p53 (рис.). Данный ген синтезирует белок, регулирующий клеточный цикл. Основная его функция – это подавление образования атипичных клеток. Соответственно, мутации гена p53 обнаруживаются в половине атипичных клеток пограничных и злокачественных опухолей яичников [18].

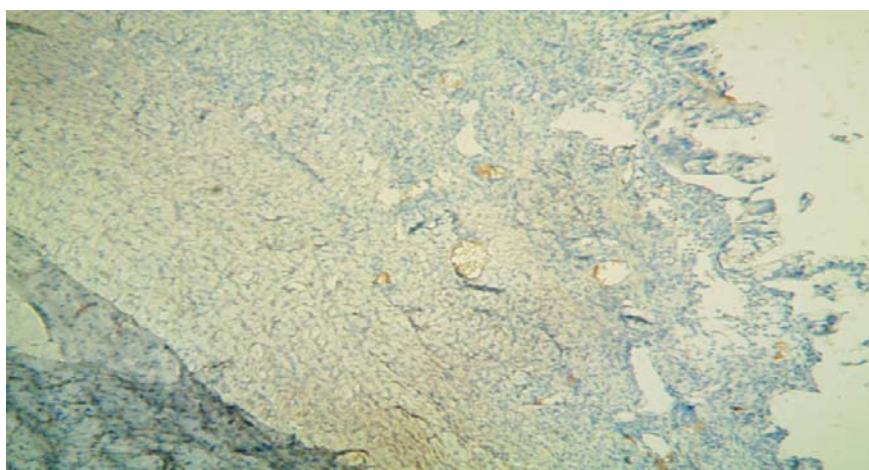
Различные химические компоненты клетки, отвечающие за регуляцию пролиферации, также изменяющие свойства внеклеточного матрикса, связывающиеся со специфическими рецепторами, влияющие на процессы адгезии клеток, могут являться иммуногистохимическими маркерами в диагностике новообразований.



a



б



в

Рис. Муцинозная пограничная опухоль яичника. Гистологические препараты срезов муцинозной пограничной опухоли яичника после проведенного иммуногистохимического исследования: определения p53, Ki-67, CK-20. Увеличение x40 (*a*), x40 (*б*), x40 (*в*);
a – определение p53, *б* – определение Ki-67, *в* – определение CK-20

На современном этапе изучение иммуногистохимических маркеров является одним из главных направлений диагностики пограничных опухолей яичников, так как они способны обеспечивать дифференциальную диагностику и имеют прогностическое значение для пограничных опухолей яичников. В основном, исследования иммуногистохимических маркеров направлены на изучение канцерогенеза эпителиальных новообразований яичников [15].

В качестве прогностических аспектов заслуживает внимание экспрессия белков, которые принимают участие в регулятивных процессах пролиферации. Среди них выделяют Ki67, p53, циклины. За регуляцию процессов апоптоза отвечают белки Bcl-2, Bcl-x, Bax, Бах, сурвивин [16, 21]. Например, Bcl-2 является регулятором апоптоза, представляет собой внутриклеточный белковый фактор. Сурвивин относится к ингибиторам апоптоза, является белком, кодируемым у человека геном BIRC5.

Также исследуется возможность использования в виде предикторных факторов матриксных металлопротеиназ, которые являются группой внеклеточных цинк-зависимых эндопептидаз, способных разрушать все типы белков внеклеточного матрикса. Эти ферменты играют роль в remodelировании внеклеточного матрикса, в образовании сосудистой сети, пролиферации, движении и дифференциации клеток, апоптозе, сдерживании роста опухолей. Таким образом, определяются инвазивные и метастатические характеристики клеток опухолей [3, 9, 11]. Еще один белковый комплекс, имеющий свойства разрушать белки, это циркулирующие протеасомы. Они обладают протеолитической активностью и принимают участие в патогенезе опухолей яичников [23].

Остеопонтин представляет собой гликопротеин внеклеточного матрикса, связывающийся с интегриновыми рецепторами $\alpha V\beta 1$ и $\alpha 9\beta 1$. Экспрессия остеопонтина OPN и его производных при пограничных опухолях яичников свидетельствует о том, что этот белок является маркером данной опухоли. Выделение остеопонтина в большей степени выражено именно в пограничных опухолях яичников, его экспрессия примерно в 3 раза выше по сравнению со злокачественными образованиями яичников [17].

Применение иммуногистохимического анализа позволяет выявить отличия в проявлении генов интегринового рецептора ITGA2, остеопонтина и его изоформ: OPNa, OPNb, OPNc и тромбоспондина-1 TSP1 в опухолевых образованиях, различающихся степенью злокачественности.

Тромбоспондин-1 (TSP1) представляет собой белок, осуществляющий адгезию – он регулирует

взаимодействие клеток между собой и с внеклеточным пространством. В большей степени тромбоспондин TSP1 обнаруживается в доброкачественных образованиях, минимально – проявляется в злокачественных новообразованиях яичников. Тем самым он является потенциальным признаком злокачественного перерождения доброкачественной опухоли.

Цитокератин – это белок, из которого состоят промежуточные филаменты цитоскелета внутри эпителиальных клеток. Цитокератин 20 (CK20) CK-20 (рис.), его экспрессия, исследуется как маркер пролиферации клеток [13].

Еще одной важной молекулой, которая отвечает за взаимодействие опухолевых клеток между собой и с внеклеточным матриксом, является интегрин. Как и тромбоспондин TSP1, данный трансмембранный рецептор отвечает за адгезию клеток, передает различные сигналы между клетками. Интегрины участвуют в регуляции цикла клеток, от них зависит форма, подвижность клетки. Интегринам уделяется повышенное внимание, так как в последнее время они рассматриваются как маркеры опухолей яичников, а также в качестве прогностических факторов новообразований [24].

Пролиферативная активность – это основной фактор, как в патогенезе злокачественного перерождения клеток, так и при росте возникших опухолей. Иммуногистохимическим методом определяется индекс пролиферации при помощи Ki-67: это вещество белковой природы, которое появляется в клетках во время их деления, во все активные фазы клеточного цикла (рис.).

Индекс пролиферации – это процент клеток с окрашиванием ядра от общего количества опухолевых клеток. Индекс пролиферативной активности показывает наиболее вероятные варианты течения заболевания, с его помощью можно предсказать прогноз заболевания. Его определяют, чтобы оценить, какой процент клеток активно делится. Ki-67 используется для адекватного анализа пролиферативного потенциала клетки, оценки злокачественности опухоли. Ki-67 является маркером пролиферации клеток. Экспрессия Ki-67 позволяет увидеть опухолевые клетки, которые пребывают в активной фазе цикла деления клетки [4]. Для окрашивания ядра опухолевой клетки в лабораториях применяют моноклональные антитела к Ki-67 клонов MIB-1 (пероксидазный метод, авидин-биотиновый метод). При значении Ki-67 менее 15 % новообразование бывает менее агрессивным, при показателе, равном более 30 %, опухоль относится к разряду высоко агрессивных опухолей [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современной научной литературе описаны различные гистологические, генетические, иммуногистохимические маркеры пограничных опухолей яичников. Немало случаев, когда при постановке окончательного диагноза пограничной опухоли яичников исследование только гистологической структуры опухоли бывает недостаточным. Перечисленные в статье генетические и иммуногистохимические маркеры BRAF, KRAS, PTEN, p53, а также такие, как ITGA2, OPN и TSP1, и в дополнение, иммуногистохимические маркеры пролиферативной активности Ki-67, CK-20, представляют собой многообещающие маркеры для проведения дифференциальной диагностики опухолей, также играют несомненную роль в прогнозе пограничных опухолей яичников.

Например, выявление мутационных изменений в генах BRAF, KRAS, P53, PTEN, p53 может с большей вероятностью предсказать развитие рецидивов пограничной опухоли яичников, либо ее озлокачествление. Чем выше индекс пролиферации Ki-67, тем больше процент активно делящихся клеток. Соответственно, опухоль развивается быстрее, а значит, повышается риск трансформации пограничной опухоли яичников в злокачественное новообразование.

С другой стороны, экспрессия остеопонтина в большей степени выражена именно в пограничных опухолях яичников, обнаружение тромбоспондина-1 также свидетельствует в пользу диагноза пограничной опухоли яичников. Анализ экспрессии вышеперечисленных молекулярных факторов с учетом клинических проявлений заболевания, а также с клиническими признаками факторов риска обеспечивает возможность комплексного подхода к выбору тактики лечения заболевания и делает возможным выработку определенной модели для осуществления прогнозирования риска неблагоприятного течения заболевания или риска рецидива пограничной опухоли яичников. Комплексное исследование гистологических, генетических, иммуногистохимических маркеров пограничных опухолей яичников позволит стандартизировать и объективизировать гистологические исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гозман Е.С., Макарова Н.А. Патогистологические особенности муцинозной пограничной опухоли яичника и большого сальника на примере клинического случая // Вятский медицинский вестник. – 2021. – № 1. – С. 112–116.
2. Давыдова И.Ю., Кузнецов В.В., Карселадзе А.И. Серозные пограничные опухоли яичников (клиническое течение, морфология, лечение) // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2012. – № 3–4. – С. 165–168.
3. Кедрова А.Г. и др. Клинико-молекулярные аспекты муцинозных опухолей яичников: этиопатогенез, индивидуализация лечения // Клиническая практика. – 2010. – № 3. – С. 20–31.
4. Мартынов С.А. Современные онкомаркеры в дифференциальной диагностике опухолей яичников вне и во время беременности (обзор литературы) // Гинекология. – 2014. – № 4. – С. 63–67.
5. Новикова Е.Г., Андреева Ю.Ю., Шевчук А.С. Пограничные опухоли яичников // Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. – 2013. – № 1. – С. 84–91.
6. Новикова Е.Г., Баталова Г.Ю. Пограничные опухоли яичников. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – 151 с.
7. Новикова Е.Г., Шевчук А.С. Современные подходы к лечению больных спограничными опухолями яичников // Онкогинекология. – 2014. – № 4. – С. 45–58.
8. Ожиганова И.Н. Морфология рака яичников в классификации ВОЗ 2013 года. – 2014. – Т. 15, № 4. – С. 143–152.
9. Шваладзе З.Н. и др. Пограничная серозная папиллярная опухоль яичников: собственное наблюдение и краткий обзор литературы // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2012. – № 1. – С. 117–120.
10. Покатаев И. А. Мифы о лекарственном лечении пограничных опухолей яичников // Рак яичников: тезисы 3-й международной междисциплинарной конф. – Москва, 2016. – С. 18–21.
11. Юнусова Н.В., Кондакова И.В., Коломиец Л.А. Протеасомы и экзосомы при раке яичников: связь с особенностями клинического течения и прогнозом // Сибирский онкологический журнал. – 2014. – № 4. – С. 53–59.
12. Шелкович С.Е. и др. Результаты органосохраняющих операций при пограничных злокачественных опухолях яичников // Злокачественные опухоли. – 2012. – № 2. – С. 29–34.
13. Сергеева Н.С. Общие представления о серологических биомаркерах и их месте в онкологии // Практическая онкология. – 2011. – Т. 12, № 4. – С. 147–154.
14. Урманчеева А.Ф. Опухоли яичника (клиника, диагностика и лечение). – СПб.: ООО «Н-Л», 2012. – 67 с.
15. Герштейн Е.С. и др. Фактор роста эндотелия сосудов и опухоли женской репродуктивной системы. Ч. 2. Рак яичника и рак эндометрия // Онкогинекология. – 2015. – № 2. – С. 4–11.
16. Абакумова Т.В. и др. Эпителиально-стромальные взаимоотношения и уровень стромальной матриксной металлопротеиназы при распространенных стадиях серозного рака яичников // Сибирский онкологический журнал. – 2013. – Приложение № 1: материалы конференции. – С. 7.
17. Ahmed M., et al. Osteopontin: a potentially important therapeutic target in cancer // Expert Opin. Ther Targets. – 2011. – Vol. 15 (9). – P. 1113–1126.
18. Hefler-Frischmuth K., et al. Plasma fibrinogen levels in patients with benign and malignant ovarian tumors // Gynecol Oncol. – 2015. – Vol. 136 (3). – P. 567–570.
19. Kroeger P. T. Jr, Drapkin R. Pathogenesis and heterogeneity of ovarian cancer // Curr Opin Obstet Gynecol. – 2017. – Vol. 29 (1). – P. 26–34.

20. Kurman R.J., et al. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Fourth Edition. – IARS : Lyon, 2014. – 307 p.

21. Luo Z., et al. Tumor microenvironment: The culprit for ovarian cancer metastasis? // *Cancer Lett.* – 2016. – Vol. 4. – P. 174–182.

22. Paul N.R., et al. $\alpha 5\beta 1$ integrin recycling promotes Arp2/3-independent cancer cell invasion via the formin FHOD3 // *J. Cell Biol.* – 2015. – Vol. 210 (6). – P. 1013–1031.

23. Peyghambari Fatemeh, et al. Assessment of $\alpha 4$, $\alpha 5$, $\beta 1$ and $\beta 3$ integrins expression throughout the implantation window phase in endometrium of a mouse model of polycystic ovarian syndromes // *Iran J. Reprod Med.* – 2014. – Vol. 12 (10). – P. 687–694.

24. Pinassi D. Expression of thrombospondin-1 by tumor cells in patient-derived ovarian carcinoma xenografts // *Connect Tissue Res.* – 2015. – Vol. 56 (5). – P. 355–363.

25. Rojas V., et al. Molecular characterization of epithelial ovarian cancer: implications for diagnosis and treatment // *Int J Mol Sci.* – 2016. – Vol. 17 (12). – P. E2113.

26. Seckin K.D., et al. The utility of tumor markers and neutrophil lymphocyte ratio in patients with an intraoperative diagnosis of mucinous borderline ovarian tumor // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2016. – Vol. 196. – P. 60–63.

27. Stewart C.J., et al. Value of Pathology Review in a Population-based Series of Ovarian Tumors // *Int J Gynecol Pathol.* – 2016. – Epub ahead of print.

28. Trillsch F., et al. Surgical staging and prognosis in serous borderline ovarian tumours (BOT): A subanalysis of the AGO ROBOT study // *British Journal of Cancer.* – 2015. – Vol. 112. – P. 660–666.

29. Trope G. G., Karen J., Davidson B. Borderline ovarian tumours // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology.* – 2012. – Vol. 26. – P. 325–336.

30. Ureyen I., et al. The factors predicting recurrence in patients with serous borderline ovarian tumor // *Int J Gynecol Cancer.* – 2016. – Vol. 26 (1). – P. 66–72.

31. Zeppernick F., et al. BRAF mutation is associated with a specific cell type with features suggestive of senescence in ovarian serous borderline (atypical proliferative) Tumors // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2014. – Vol. 38 (12). – P. 1603–1611.

REFERENCES

1. Gozman E.S., Makarova N.A., Patogistologicheskie osobennosti mucinoznoj pograničnoj opuholi yaichnika i bol'shogo sal'nika na primere klinicheskogo sluchaya [Pathohistological features of mucinous borderline tumor of the ovary and greater omentum on the example of a clinical case]. *Vyatskij medicinskij vestnik* [Vyatka medical bulletin], 2021, no. 1, pp. 112–116. (In Russ.; abstr. in Engl.).

2. Davydova I.Yu., Kuznecov V.V., Karseladze A.I. Seroznye pograničnye opuholi yaichnikov (klinicheskoe techenie, morfologiya, lechenie) [Serous borderline ovarian tumors (clinical course, morphology, treatment)]. *Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy* [Tumors of the female reproductive system], 2012, no. 3-4, pp. 165–168. (In Russ.; abstr. in Engl.).

3. Kedrova A.G., et al. Kliniko-molekulyarnye aspekty mucinoznyh opuholej yaichnikov: etiopatogenez, individualizaciya lecheniya [Clinical and molecular aspects of mucinous ovarian tumors: etiopathogenesis, individualization of treatment]. *Klinicheskaya praktika* [Clinical practice], 2010, no. 3, p. 20–31. (In Russ.; abstr. in Engl.).

4. Martynov S.A. Sovremennye onkomarkery v differencial'noj diagnostike opuholej yaichnikov vne i vo vremya beremennosti (obzor literatury) [Modern tumor markers in the differential diagnosis of ovarian tumors outside and during pregnancy (literature review)]. *Ginekologiya* [Gynecology], 2014, no. 4, pp. 63–67. (In Russ.; abstr. in Engl.).

5. Novikova E.G., Andreeva Yu.Yu., Shevchuk A.S. Pogranichnye opuholi yaichnikov [Borderline ovarian tumors]. *Onkologiya. Zhurnal im. P. A. Gercena* [Oncology. Journal them. P. A. Herzen], 2013, no. 1, pp. 84–91. (In Russ.; abstr. in Engl.).

6. Novikova E.G., Batalova G.Yu. Pogranichnye opuholi yaichnikov [Borderline ovarian tumors]. Moscow, LLC "Medical Information Agency" Publ., 2007. 151 p. (In Russ.; abstr. in Engl.).

7. Novikova E.G., Shevchuk A.S. Sovremennye podhody k lecheniyu bol'nyh spogranichnymi opuholyami yaichnikov [Modern approaches to the treatment of patients with borderline ovarian tumors]. *Onkoginekologiya* [Oncogynecology], 2014, no. 4, pp. 45–58. (In Russ.; abstr. in Engl.).

8. Ozhiganova I.N. Morfologiya raka yaichnikov v klassifikacii VOZ 2013 goda [Ovarian cancer morphology in the 2013 WHO classification], 2014, vol. 15, no. 4, pp. 143–152. (In Russ.; abstr. in Engl.).

9. Shvaladze Z.N. et al. Pogranichnaya seroznaya papilyarnaya opuhol' yaichnikov: sobstvennoe nablyudenie i kratkij obzor literatury [Borderline serous papillary ovarian tumor: own observation and a brief review of the literature]. *Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy* [Tumors of the female reproductive system], 2012, no. 1, pp. 117–120. (In Russ.; abstr. in Engl.).

10. Pokataev, I. A. Mify o lekarstvennom lechenii pograničnyh opuholej yaichnikov [Myths about the drug treatment of borderline ovarian tumors]. *Rak yaichnikov: tezisy 3-j mezhdunarodnoj mezhdisciplinarnoj konf.* [Ovarian cancer: abstracts of the third international interdisciplinary conference]. Moscow, 2016. Pp. 18–21. (In Russ.; abstr. in Engl.).

11. Yunusova N.V. Kondakova, I.V., Kolomic L.A. Proteasomy i ekzosomy pri rake yaichnikov: svyaz' s osobennostyami klinicheskogo techeniya i prognozom [Proteasomes and exosomes in ovarian cancer: relationship with the characteristics of the clinical course and prognosis]. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal* [Siberian Journal of Oncology], 2014, no. 4, pp. 53–59. (In Russ.; abstr. in Engl.).

12. Shelkovich S.E. et al. Rezul'taty organosohranyayushchih operacij pri pograničnyh zlokachestvennyh opuholyah yaichnikov [Results of organ-preserving operations in borderline malignant ovarian tumors]. *Zlokachestvennye opuholi* [Malignant tumors], 2012, no. 2, pp. 29–34. (In Russ.; abstr. in Engl.).

13. Sergeeva N.S. Obshchie predstavleniya o serologicheskikh biomarkerah i ih meste v onkologii [General concepts of serological biomarkers and their place in oncology]. *Prakticheskaya onkologiya* [Practical Oncology], 2011, vol. 12, no. 4, pp. 147–154. (In Russ.; abstr. in Engl.).

14. Urmancheeva A.F. Opuholi yaichnika (klinika, diagnostika i lechenie) [Ovarian tumors (clinical picture, diagnosis and treatment)]. St. Petersburg : LLC "N-L" Publ., 2012. 67 p. (In Russ.; abstr. in Engl.).
15. Gershtejn E.S. et al. Faktor rosta endoteliya sosudov i opuholi zhenskoy reproduktivnoj sistemy. Chast' 2. Rak yaichnika i rak endometriya [Growth factor of vascular endothelium and tumors of the female reproductive system. Part 2. Ovarian cancer and endometrial cancer]. *Onkoginekologiya* [Oncogynecology], 2015, no. 2, pp. 4–11. (In Russ.; abstr. in Engl.).
16. Abakumova T.V. et al. Epitelial'no-stromal'nye vzaimootnosheniya i uroven' stromal'noj matriksnoj metalloproteinazy pri rasprostranennyh stadiyah seroznogo raka yaichnikov [Epithelial-stromal relationships and the level of stromal matrix metalloproteinase in advanced stages of serous ovarian cancer]. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal* [Siberian Journal of Oncology], 2013. Prilozhenie № 1: materialy konferencii [Appendix No. 1: conference proceedings]. P. 7. (In Russ.; abstr. in Engl.).
17. Ahmed M., et al. Osteopontin: a potentially important therapeutic target in cancer. *Expert Opin. Ther Targets*, 2011, vol. 15 (9), pp. 1113–1126.
18. Hefler-Frischmuth K., et al. Plasma fibrinogen levels in patients with benign and malignant ovarian tumors. *Gynecol Oncol*, 2015, vol. 136 (3), pp. 567–570.
19. Kroeger P. T. Jr, Drapkin R. Pathogenesis and heterogeneity of ovarian cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2017, vol. 29 (1), pp. 26–34.
20. Kurman R.J., et al. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Fourth Edition. IARS, Lyon, 2014. 307 p.
21. Luo Z., et al. Tumor microenvironment: The culprit for ovarian cancer metastasis? *Cancer Lett*, 2016, vol. 4, pp. 174–182.
22. Paul N.R., et al. $\alpha 5\beta 1$ integrin recycling promotes Arp2/3-independent cancer cell invasion via the formin FHOD3. *J. Cell Biol*, 2015, vol. 210 (6), pp. 1013–1031.
23. Peyghambari Fatemeh, et al. Assessment of $\alpha 4$, αv , $\beta 1$ and $\beta 3$ integrins expression throughout the implantation window phase in endometrium of a mouse model of polycystic ovarian syndromes. *Iran J. Reprod Med*, 2014, vol. 12 (10), pp. 687–694.
24. Pinessi D. Expression of thrombospondin-1 by tumor cells in patient-derived ovarian carcinoma xenografts. *Connect Tissue Res*, 2015, vol. 56 (5), pp. 355–363.
25. Rojas V., et al. Molecular characterization of epithelial ovarian cancer: implications for diagnosis and treatment. *Int J Mol Sci*, 2016, vol. 17 (12), pp. E2113.
26. Seckin K.D., et al. The utility of tumor markers and neutrophil lymphocyte ratio in patients with an intraoperative diagnosis of mucinous borderline ovarian tumor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2016, vol. 196, pp. 60–63.
27. Stewart C.J., et al. Value of Pathology Review in a Population-based Series of Ovarian Tumors. *Int J Gynecol Pathol*, 2016. Epub ahead of print.
28. Trillsch F., et al. Surgical staging and prognosis in serous borderline ovarian tumours (BOT): A subanalysis of the AGO ROBOT study. *British Journal of Cancer*, 2015, vol. 112, pp. 660–666.
29. Trope G. G., Karen J., Davidson B. Borderline ovarian tumours. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 2012, vol. 26, pp. 325–336.
30. Ureyen I., et al. The factors predicting recurrence in patients with serous borderline ovarian tumor. *Int J Gynecol Cancer*, 2016, vol. 26 (1), pp. 66–72.
31. Zeppernick F., et al. BRAF mutation is associated with a specific cell type with features suggestive of senescence in ovarian serous borderline (atypical proliferative) Tumors. *Am. J. Surg. Pathol*, 2014, vol. 38 (12), pp. 1603–1611.

Контактная информация

Гозман Елена Сергеевна – аспирант кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России, e-mail: alenablumari@yandex.ru