

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ С ПОГРАНИЧНЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЯИЧНИКОВ

Е.Г. Новикова, А.С. Шевчук

ФГБУ Московский научно-исследовательский онкологический институт
им. П.А. Герцена Минздрава России

В статье рассмотрены современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения пограничных опухолей яичников. Проанализированы мировые данные, касающиеся частоты рецидивов и показателей фертильности после различных вариантов консервативных хирургических вмешательств, проведена оценка значимости прогностических факторов при заболеваниях данной нозологической группы. Представлен опыт выполнения ультраконсервативных операций у больных с билатеральными пограничными опухолями яичников в онкогинекологической клинике МНИОИ им. П.А. Герцена.

Ключевые слова: пограничные опухоли яичников, органосохраняющее лечение, ультраконсервативные операции, фертильность, рецидивы.

MODERN APPROACHES TO THE TREATMENT OF PATIENTS WITH BORDERLINE OVARIAN TUMORS

E.G. Novikova, A.S. Shevchyuk

Federal State Budgetary Institution «Moscow P.A.Gertsen Research Oncology Institute»
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

The article considers the modern aspects of pathogenesis, diagnosis and treatment of borderline ovarian tumors. It analyzes the worldwide data related to the incidence of recurrence and fertility indicators after using different strategies of conservative surgery, it provides an overview of the evaluation of the relevance of prognostic factors for the diseases of this particular nosological group. The article also presents the experience of performing ultra-conservative surgeries in patients with bilateral borderline ovarian tumors in the Gynecologic Oncology Clinic of Moscow P.A.Gertsen Research Oncology Institute.

Key words: borderline ovarian tumors, organ-sparing treatment, ultra-conservative surgeries, fertility, recurrences.

История изучения пограничных опухолей яичников (ПОЯ) насчитывает уже около 100 лет, однако многие вопросы, касающиеся этой патологии, до настоящего времени не находят своего ответа. Впервые пограничные опухоли яичников были описаны в 1929 году гинекологом из США Говардом Тэйлором [57]. Он назвал эти опухоли «полузлокачественными», подчеркивая тем самым особенности их клинического течения, существенно отличающегося как от классического рака яичников, так и от доброкачественных образований. В 1973 году пограничные опухоли были признаны Международной федерацией акушеров-гинекологов и Всемирной организацией здравоохранения как независимая группа заболеваний яичников [8].

Термин «пограничные опухоли яичников» опубликован в классификации ВОЗ в 2003 году и в настоящее время используется наиболее часто. В качестве синонима применяется обозначение «опухоль яичников низкой степени злокачественности». Другие варианты названий, такие как пограничная карцинома, пролиферирующая цистаденома без стромальной инвазии, высокодифференцированная неинвазивная карцинома и опухоли пограничной злокачественности, в настоящее время исключены из медицинской терминологии, поскольку они не соответствуют современным представлениям о природе данных новообразований [62].

В структуре неоплазий яичников доля пограничных опухолей составляет около 10–15%,

показатели заболеваемости варьируют в различных странах от 1,8 до 4,8%. По возрастным характеристикам пограничные опухоли существенно отличаются от рака яичников, так как обычно поражают молодых женщин. Средний возраст больных на момент постановки диагноза составляет 40 лет, при этом более чем в 30% наблюдений ПОЯ выявляют у пациенток в возрастном интервале 15–29 лет [51, 61].

По мнению некоторых авторов, одним из наиболее значимых факторов риска развития пограничных опухолей яичников является бесплодие. Беременности и лактация, напротив, обладают протективным эффектом. Четких корреляций между наличием мутаций генов *BRCA* и риском развития ПОЯ в настоящее время не установлено [25, 30, 48].

С морфологических позиций пограничные опухоли характеризуются умеренно выраженными пролиферативной и митотической активностью, стратификацией эпителия, ядерной и клеточной атипией. Принципиальное отличие пограничных новообразований от рака яичников — отсутствие стромальной инвазии и характерного для аденокарцином инфильтративного деструктивного роста [2, 51, 54]. Соответственно различным видам эпителия, представленного в женской половой системе, выделяют следующие гистологические подтипы пограничных опухолей: серозные, муцинозные, эндометриоидные, опухоли Бреннера, светлоклеточные и смешанные. Наиболее ча-

сто встречаются серозная (50–55%) и муцинозная (40–45%) формы, на долю остальных типов ПОЯ приходится 4–5% наблюдений [1, 4, 62]. Интересен тот факт, что при раке яичников, в отличие от ПОЯ, муцинозный вариант аденокарциномы имеет место не более чем в 2–3% случаев. Муцинозные новообразования яичников, ассоциированные с псевдомиксомой брюшины и первичными опухолями аппендикса, в настоящее время не рассматриваются как пограничные опухоли [62, 68].

Молекулярно-генетические исследования последних лет, направленные на изучение овариального канцерогенеза, позволили существенно изменить представления о происхождении пограничных опухолей и, в какой-то степени, приблизиться к ответу на вопрос: почему в одних ситуациях заболевание протекает достаточно доброкачественно, в других — по сценарию, более характерному для рака яичников. На основании изучения мутаций протоонкогенов *p53*, *K-ras* и *B-raf* в доброкачественных серозных цистаденомах, пограничных опухолях и высокодифференцированных серозных аденокарциномах, Shih и Kurman (2005) высказали предположение, что перечисленные выше формы овариальных образований представляют собой не что иное, как последовательные этапы малигнизации, происходящей по «пути высокой дифференцировки клеток» (рис. 1). Более того, было обнаружено, что пограничные опухоли могут быть представлены

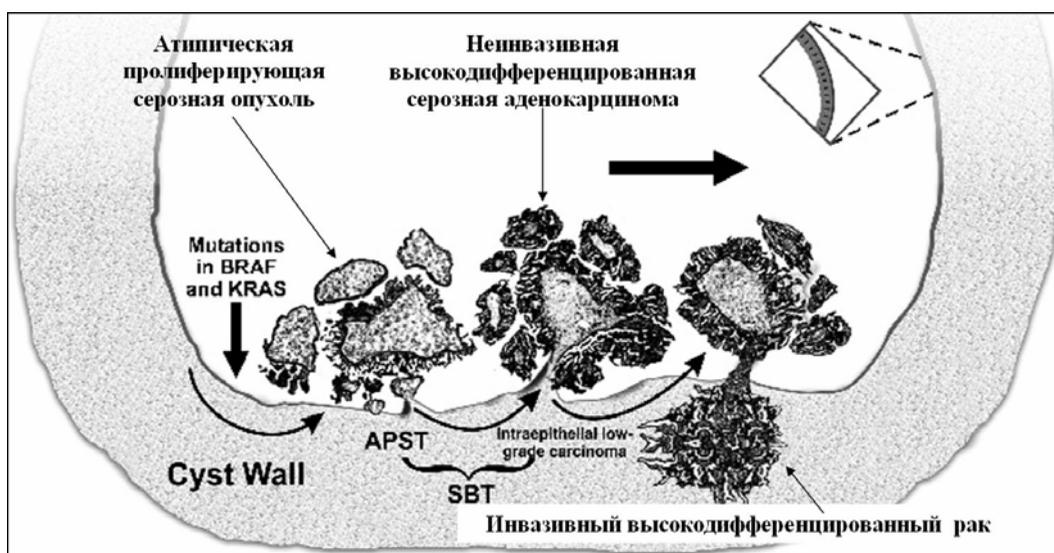


Рис. 1. Этапы овариального канцерогенеза (по Shin I., Kurman R., 2005)

двумя разными вариантами, находящимися на разных этапах прогрессии: атипичской пролиферирующей серозной опухолью, которая встречается у большинства больных и имеет доброкачественное течение, и интраэпителиальной высококодифференцированной серозной карциномой, выявляемой в меньшем проценте случаев, характеризующейся более агрессивным течением и являющейся непосредственным предшественником инвазивной высококодифференцированной аденокарциномы. Концептуально эти варианты пограничной опухоли могут быть рассмотрены как аналоги тяжелой дисплазии и карциномы *in situ* в канцерогенезе рака шейки матки [54].

При пограничных опухолях, как и при раке яичников, обсуждаются два потенциальных пути метастазирования — имплантационный и лимфогенный. Перитонеальная диссеминация на момент установки диагноза определяется у 35–38% больных с серозными ПОЯ и у 10–15% с муцинозными. Частота поражения лимфатических узлов варьирует от 7 до 29%, отдаленные метастазы наблюдаются достаточно редко [18, 53].

Экстраовариальные очаги пограничных опухолей на париетальной и висцеральной брюшине получили название «имплантов». Это обозначение сформировалось исторически и не отражает реальной сути рассматриваемых патологических изменений, но, тем не менее, используется и в настоящее время. Вопрос о происхождении имплантов продолжает активно дискутироваться. В частности, одни авторы считают, что импланты — истинные метастазы пограничной опухоли, другие придерживаются мнения о независимом их развитии из мультицентричных зачатков опухоли *in situ* на брюшине (карцинома брюшины). Результаты молекулярно-генетического анализа первичных пограничных опухолей яичников и их имплантов противоречивы. С одной стороны, в ряде наблюдений было обнаружено очевидное сходство молекулярно-генетического статуса опухоли яичника и очагов на брюшине, но, в то же время, в некоторых ситуациях выявлены и существенные различия, что не позволяет сделать однозначные выводы. Возможно, последующие исследования помогут понять истинную природу имплантов.

При пограничных опухолях выделяют две категории перитонеальных имплантов: неинвазивные и инвазивные. Чаще выявляют неинвазивные импланты (75%), характеризующиеся торпидным доброкачественным течением. К особенностям этих имплантов следует отнести возможность злокачественной трансформации, способность формировать обширные очаги фиброза в брюшной полости в результате десмоплазии, нередко приводящие к развитию кишечной непроходимости и, как это ни парадоксально, возможность спонтанной регрессии после удаления первичного очага. Инвазивные импланты обнаруживаются в 25% наблюдений и только при серозном варианте ПОЯ. Клинические и морфологические особенности инвазивных имплантов аналогичны таковым при метастазах рака яичников. Учитывая эти обстоятельства, многие патоморфологи предлагают рассматривать серозные пограничные опухоли с инвазивными имплантами как высококодифференцированные серозные аденокарциномы. Именно наличие инвазивных имплантов при ПОЯ оказывает существенное влияние на выживаемость больных. Так, 10-летняя выживаемость пациенток с неинвазивными имплантами пограничных опухолей составляет 90–95%, с инвазивными — 60–70% [18, 62, 68].

Для пограничных опухолей яичников характерно отсутствие специфических клинических проявлений и диагностических критериев, в том числе серологических. В частности, в исследовании К. Ochiai (1998), включавшем 1 069 женщин с пограничными опухолями, 49% имели нормальный уровень СА-125 и только у 25% больных показатели маркера превышали 100 Ед/мл [38]. Диагноз ПОЯ может быть установлен только при гистологическом исследовании удаленного новообразования [40, 61, 64].

Данные мировой литературы об особенностях развития и клинического течения редких вариантов пограничных опухолей яичников крайне ограничены. В большинстве случаев эти опухоли односторонние и редко метастазируют.

ПОЯ классифицируются по тем же принципам, что и злокачественные овариальные новообразования, с использованием систем TNM и FIGO. Благодаря длительному торпидному течению пограничные опухоли яичников

в большинстве случаев (60–85%) диагностируют на I стадии процесса. Частота выявления III стадии заболевания составляет 10–35%, в отличие от рака яичников, при котором аналогичный показатель соответствует 60–70%. Особенности биологии пограничных опухолей яичников и преобладание начальных форм заболевания предопределяют благоприятный прогноз для больных. Если в течение последних десятилетий в результате использования новейших схем лечения удалось приблизить показатели общей пятилетней выживаемости больных раком яичников к рубежу в 50%, то выживаемость пациенток с пограничными опухолями остается достаточно стабильной и превышает 90% (табл. 1) [61, 63].

Несмотря на высокие показатели выживаемости, поиск новых и оценка существующих прогностических факторов при пограничных опухолях яичников имеют существенное значение, особенно при планировании органосохраняющего лечения у молодых пациенток, доля которых преобладает в структуре заболеваемости ПОЯ.

Как и при раке яичников, стадия опухолевого процесса — наиболее важный прогностический фактор. Известно, что у больных с начальными формами болезни рецидивы развиваются в среднем у 5% больных, при распространенных стадиях — в 25% случаев, а пятилетняя выживаемость при I–II и III–IV стадиях составляет 98 и 82–90% соответственно [18, 64].

Наличие перитонеальных имплантов, особенно инвазивных, — второй по значимости прогностический фактор. По своему строению и клиническому течению инвазивные импланты очень схожи с метастазами рака яичников и могут служить маркером злокачественной трансформации пограничной опухоли. По дан-

ным Р. Morice (2003), рецидивы при инвазивных имплантах наблюдаются в 2 (45% против 24%) раза чаще, чем при неинвазивных [34].

В литературе активно обсуждается прогностическое значение некоторых морфологических особенностей пограничных опухолей. В частности, данные исследований свидетельствуют об увеличении частоты рецидивов (до 36%) при микрососочковой структуре пограничной опухоли, выявляемой у 12–18% больных. В данных ситуациях часто сочетаются микрососочки и инвазивные импланты [24, 62].

Некоторые авторы связывают высокий процент рецидивов с наличием микроинвазии у 10–13% пациенток. В ряде работ фокусы микроинвазии рассматриваются в качестве мелких очагов инвазивного серозного рака, развивающегося на фоне пограничной опухоли, и указывают, что это обстоятельство должно служить поводом к изменению диагноза в пользу рака яичников с применением более агрессивной лечебной тактики [11, 18].

Определенное прогностическое значение при ПОЯ может иметь ДНК-плоидность опухоли. Так, в работах J. Kaern (1993, 2009) было показано, что при анеуплоидии риск умереть от пограничной опухоли в 19 раз выше, чем при диплоидных образованиях [64].

Убедительных данных о том, что гистологический тип опухоли или вовлечение в опухолевый процесс лимфатических узлов — независимые прогностические факторы, получено не было. Так, проведенный метаанализ 97 исследований, включавший более 4 000 больных с ПОЯ, показал, что шестилетняя выживаемость больных с поражением лимфатических узлов составила 98% [28, 52].

Не выделено молекулярно-биологических факторов, достоверно влияющих на прогноз

Таблица 1

Пяти- и десятилетняя выживаемость больных с пограничными опухолями яичников в зависимости от стадии заболевания

Стадия (FIGO)	5-летняя выживаемость (%)	10-летняя выживаемость (%)
I	99	97
II	98	90
III	96	88
IV	77	69

пограничных опухолей яичников. Проводятся многочисленные исследования этих факторов для всех вариантов данных неоплазий. Большое внимание уделяется изучению мутации важных регуляторных генов B-Raf, K-ras, p53, PTEN и исследованию микросателлитной нестабильности [9]. Исследуется экспрессия белка p53, так как сейчас доказана широкая вовлеченность p53 в развитие разных типов опухолей, поскольку выполнение этим белком ряда функций ведет к предотвращению и/или ингибированию опухолевого роста. В то же время прогностическая роль p53 для разных опухолей неравнозначна [3]. Изучается прогностическая значимость экспрессии белков p21 и p27 (ингибиторы циклин-зависимых киназ), являющихся важнейшими медиаторами ингибирующего эффекта p53 на клеточный цикл. В качестве прогностических критериев проводится исследование экспрессии белков, участвующих в регуляции пролиферации (K167, циклины и др.) и апоптоза (bcl-2, bcl-x, bak, bax, сурвивин).

Важными прогностическими факторами для пограничных опухолей яичников, возможно, могут быть некоторые металлопротеиназы (протеазы, участвующие в ремоделировании внеклеточного матрикса и определяющие инвазивный и метастатический потенциал неопластических клеток) и их тканевые ингибиторы. Необходимо изучать мутации гена бета-катенина (CTNNB1), играющего ключевую роль в особом Wnt-пути сигнальной трансдукции, а также ядерной экспрессии белка бета-катенина, связанного с биологической агрессивностью различных опухолей [39]. Таким образом, требуется дальнейшее исследование молекулярно-биологических характеристик пограничных опухолей на большом количестве материала с тщательным сопоставлением полученных результатов и клинических данных. Возможно, полученные результаты позволят выделить совокупность факторов, определяющих биологическую агрессивность этих опухолей, и окажут существенную помощь клиницистам в принятии решений.

Хирургический метод — основной в лечении ПОЯ. В зависимости от возраста больной и распространенности опухолевого процесса в каждом конкретном случае могут быть реализованы либо органосохраняющий, либо ради-

кальный подходы. Помимо этого, в ходе операции должны быть соблюдены те же принципы хирургического стадирования, которые используются при раке яичников, а именно: тщательная ревизия органов брюшной полости и малого таза, цитологическое исследование жидкости (или смывов) из брюшной полости, оментэктомия, мультифокальная биопсия брюшины. При муцинозных опухолях рекомендуется аппендэктомия для исключения овариальных метастазов первичных опухолей аппендикса [1, 4, 62, 68]. В отличие от рака яичников, забрюшинная лимфаденэктомия при пограничных опухолях не рассматривается как обязательный компонент хирургического стадирования. Лимфодиссекция может быть предпринята при распространенных формах заболевания с наличием увеличенных или явно метастатических лимфоузлов [14, 18, 60].

Стандартным объемом оперативных вмешательств, выполняемых при пограничных опухолях яичников, является экстирпация матки с придатками (или двустороннее удаление придатков матки) с хирургическим стадированием и удалением всех визуализируемых опухолевых очагов. Частота рецидивов при этих операциях у больных с начальными стадиями пограничных опухолей не превышает 5–6%, пятилетняя выживаемость — 95–98%. У пациенток с наличием диссеминации характер циторедукции предопределяет эффективность лечения в целом. Известно, что среди больных без остаточной опухоли после хирургического вмешательства отмечаются более низкий процент рецидивов, чем у пациенток с остаточной опухолевой тканью (19% и 66% соответственно), и более высокие показатели пятилетней выживаемости (92% и 69% соответственно) [18, 62, 64].

К сожалению, хирургическое лечение пограничных опухолей, как правило, проводится в два этапа. В большинстве случаев эти больные первично оперируются в гинекологических стационарах по поводу предполагаемого доброкачественного образования яичника и диагноз пограничной опухоли устанавливается только при послеоперационном гистологическом исследовании. В России адекватное стадирование пограничных опухолей при первичных операциях осуществляется менее чем в 10% случаев, за рубежом — не более чем в 50% наблюдений.

В результате пациенткам выполняется нерадикальная операция, а врач-онколог сталкивается с отсутствием данных о распространенности опухолевого процесса [7, 12].

Вопрос о дальнейшей лечебной тактике в отношении нерадикально оперированных больных с пограничными опухолями яичников активно обсуждается в мировой литературе. В публикациях представлены аргументированные данные об уменьшении частоты возникновения рецидивов в два раза в результате рестадирующих операций и об отсутствии существенного влияния этих хирургических вмешательств на показатели общей выживаемости больных. Более того, указывая на сомнительную эффективность адъювантного лечения, многие авторы сообщают о возможности своевременного применения адекватных мер лечебного воздействия при выявлении рецидива, без отрицательного влияния на прогноз заболевания. Возможно, подобная точка зрения связана с тем, что исследуемые группы больных были слишком малы для адекватной оценки уровней выживаемости. Но при наличии инвазивных имплантов целесообразность повторных оперативных вмешательств не оспаривается [13, 21, 67].

По данным проведенных исследований, увеличение стадии болезни при рестадирующих операциях варьирует от 12 до 47%. МНИОИ им. П.А. Герцена располагает опытом оперативного рестадирования у 134 больных с пограничными опухолями яичников, перенесших нерадикальные операции в гинекологических клиниках. В результате этих вмешательств у 29% пациенток были выявлены различные опухолевые изменения (остаточная опухоль, имплантационные метастазы, опухолевые клетки в жидкости из брюшной полости) и у 25% из них стадия опухолевого процесса была изменена в сторону увеличения [5]. Учитывая полученные результаты, мы считаем целесообразной и необходимой реализацию подобного подхода у нерадикально оперированных больных с пограничными опухолями яичников.

Причины «двухэтапности» хирургического лечения ПОЯ нередко заключаются в пренебрежении необходимостью проведения интраоперационного гистологического исследования удаляемой опухоли яичника или в отсутствии технической возможности для этого. С другой

стороны, установка диагноза пограничной опухоли в ходе операции — непростая задача для патоморфолога, требует от него высокой квалификации и определенного практического опыта. Значительные трудности в интерпретации морфологической картины могут иметь место при опухолях больших размеров, когда выполняются множественные срезы, и при муцинозных образованиях с характерным для них переменным строением. Примерно у трети больных необходимо уточнить характер опухолевого процесса с помощью планового гистологического исследования, особенно при дифференциальном диагнозе между пограничной опухолью и высокодифференцированной аденокарциномой. Эти обстоятельства — еще одна причина нерадикальных операций, поскольку обуславливают достаточно осторожное отношение хирургов к результатам срочных гистологических исследований у молодых женщин, когда заключение патоморфолога может существенно повлиять на объем хирургического вмешательства и дальнейшую судьбу больной [7, 10].

Определенной концепции относительно целесообразности адъювантной химиотерапии при пограничных опухолях яичников не сформулировано в связи с отсутствием репрезентативных рандомизированных исследований. Большинство авторов считают нецелесообразной послеоперационную химиотерапию (ХТ) при начальных стадиях заболевания и даже при наличии неинвазивных имплантов при условии их полного хирургического удаления, аргументируя свою точку зрения данными об отсутствии существенного влияния адъювантной ХТ на общую и безрецидивную выживаемость у этой категории больных [37, 56]. Есть предположение, что низкая эффективность адъювантной терапии при пограничных опухолях яичников обусловлена их невысокой пролиферативной активностью [12, 29]. Назначение адъювантного лекарственного лечения считается оправданным только при выявлении инвазивных имплантов [37].

Поскольку удельный вес женщин репродуктивного возраста в структуре заболеваемости ПОЯ достаточно высок (>30%), вопросы сохранения фертильности занимают центральное место в лечении этой категории больных. Благоприятный прогноз, низкая частота реци-

дивирования и впечатляющие показатели выживаемости, безусловно, создают предпосылки для более широкого применения органосохраняющих и репродуктивных технологий при пограничных опухолях, в отличие от рака яичников [62].

Органосохраняющие операции при пограничных опухолях заключаются в проведении хирургического стадирования с сохранением матки и, как минимум, части одного из яичников. Типичный вариант консервативных операций при односторонних пограничных опухолях — аднексэктомия на стороне поражения с резекцией контрлатерального яичника в сочетании со стабилизирующими процедурами. Существующее мнение о необходимости обязательной биопсии визуально неизмененного противоположного яичника в настоящее время активно пересматривается. Это связано с потенциальным отрицательным влиянием травматизации ткани сохраняемого яичника на фертильность вследствие снижения овариального резерва и развития спаечного процесса в зонах хирургического интереса. Материалы ряда исследований, посвященных пограничным опухолям, свидетельствуют, что в макроскопически неизмененном яичнике скрытые очаги болезни обнаруживаются крайне редко, что ставит под сомнение целесообразность рутинного выполнения резекции сохраняемого яичника. Тем не менее, при наличии визуальных изменений противоположного яичника биопсия последнего с проведением срочного гистологического исследования вполне оправдана [4, 62].

Эффективность стандартных органосохраняющих операций при начальных стадиях опухолевого процесса высока как с онкологических позиций, так и с точки зрения сохранения репродуктивной функции и качества жизни. Показатели пятилетней выживаемости больных приближаются к 100% [27]. Однако рецидивы после органосохраняющего лечения пограничных опухолей наблюдаются в 2–4 раза чаще, чем после радикальных операций (10–20% против 5%), при этом наиболее характерная локализация рецидива (75%) — сохраненный яичник. В отличие от рака яичников, при ПОЯ около 60% рецидивов возникают через два и более лет после лечения. Некоторые исследователи справедливо полагают, что поздние рецидивы

пограничных опухолей не являются истинными рецидивами, а представляют собой пограничную опухоль, развившуюся *de novo* [32, 40]. Большинство рецидивов имеют неинвазивный характер, риск злокачественной трансформации опухоли при возникновении рецидива составляет 3–20% и лечение в этих ситуациях должно соответствовать таковому при раке яичников. По данным проведенных исследований, рецидивы пограничных опухолей яичников после стандартных органосохраняющих операций не оказывают существенного отрицательного влияния на общую выживаемость больных (кроме рецидивов в виде инвазивных имплантов) при условии их своевременного и полного хирургического удаления [18, 62, 64].

Различные исследования сообщают, что органосохраняющие операции позволяют сохранить менструальную функцию у 95–100% больных, а возможность спонтанных беременностей — у 40–72% женщин. В литературе нет достоверных сведений о негативном влиянии беременности на прогрессирование опухолевого процесса. Контрацепция в течение двух лет, рекомендуемая после лечения злокачественных опухолей, при ПОЯ нецелесообразна, учитывая, что для этих заболеваний более характерны поздние рецидивы. Вопрос о возможности беременности может быть решен через 3–6 месяцев после органосохраняющего лечения [22, 60].

Определенный интерес вызывают немногочисленные сообщения о выполнении органосохраняющих оперативных вмешательств у больных с распространенными стадиями (II–III) пограничных опухолей яичников с наличием неинвазивных имплантов. Наиболее крупное исследование, посвященное этой проблеме, опубликовано французскими авторами (С. Uzan et al., 2010). Среди 41 женщины с ПОЯ II–III стадии, подвергшихся органосохраняющим операциям, рецидивы отмечены в 56% случаев при медиане наблюдения в 57 мес. В то же время общая выживаемость больных составила 100% в течение 5 лет и 92% в течение 10 лет. Одна пациентка умерла в результате рецидива, развившегося уже в форме инвазивного рака. В исследуемой группе было отмечено 18 беременностей, из них 9 спонтанных, рождено 14 здоровых детей [65].

Тем не менее, при наличии инвазивных метастазов абсолютное большинство специалистов считают нецелесообразным применение органосохраняющих подходов в связи с высокой частотой рецидивов [33]. Подобные исследования имеют экспериментальный характер и, как правило, ограничены небольшим числом наблюдений. Необходимо дальнейшее накопление материала для четкой оценки целесообразности и онкологической безопасности органосохраняющих операций при диссеминированных формах пограничных опухолей яичников.

Частота билатерального поражения яичников при серьезных пограничных опухолях достаточно высока и варьирует от 28 до 66%. Это обстоятельство может создавать существенные трудности при планировании консервативного лечения у молодых женщин с двусторонними ПОЯ. Возможности сохранения неизменной части яичника, пораженного пограничной опухолью, путем резекции яичника или цистэктомии в настоящее время активно дискутируются в мировой литературе. Онкогинекологи с большой осторожностью относятся к подобным ультраконсервативным вмешательствам. Это обусловлено существенно более высокой частотой рецидивов по сравнению с типичными органосохраняющими операциями (табл. 2) [5, 42, 55].

В различных публикациях частота рецидивов после цистэктомий варьирует от 12 до 64% (в среднем 30–35%). Наиболее часто рецидив возникает в ипсилатеральном яичнике и по морфологической структуре соответствует пограничной опухоли, однако описаны случаи вы-

явления в рецидивных образованиях участков высокодифференцированной аденокарциномы. В качестве основных причин продолженного роста рассматриваются мультицентричность опухолевых зачатков, разрыв капсулы кистозных образований с имплантацией опухолевых клеток на поверхности сохраняемого яичника и наличие элементов опухоли в крае резекции, в связи с чем некоторые авторы рекомендуют проводить интраоперационную морфологическую оценку этой зоны [31, 33, 42, 45, 55, 66].

Рецидивы после экономных операций характеризуются более ранним развитием по сравнению с таковыми после полного удаления яичника. Так, De Iaco et al. (2009) сообщают, что в группе больных после одностороннего удаления придатков матки средний безрецидивный интервал составил 41 месяц, в группе пациенток после цистэктомии — 23,6 месяца. Авторы приводят показатели пятилетней безрецидивной выживаемости: после резекций яичников — 59,6%, после односторонней аднексэктомии — 78,6%, после радикальных операций — 93,5% [15].

В 2009 году A. du Bois представил результаты метаанализа 27 исследований, включавших 435 больных с пограничными опухолями, подвергшихся цистэктомии, и 1 718 больных, которым была выполнена аднексэктомия. Рецидивы в обеих группах составили 31,4% и 7,7% соответственно [18]. Учитывая эти данные, большинство онкогинекологов склоняются к мнению, что экономные операции по типу цистэктомий и резекций яичников оправданы только у больных с билатеральным поражением или у пациенток

Таблица 2

Сравнительная характеристика частоты рецидивов пограничных опухолей при различных объемах органосохраняющих хирургических вмешательств

Авторы	Количество больных	Частота рецидивов, %	
		Цистэктомия	Односторонняя аднексэктомия
Zanetta et al. (2001)	189	28	15,1
Morice et al. (2006)	49	36,3	13,1
Poncelet et al. (2006)	313	30,3	11
Yinon et al. (2007)	64	27,5	22,7
De Iaco et al. (2009)	168	34	20
Song et al. (2011)	155	13,2	5,9

с пограничной опухолью единственного яичника, поскольку сохранение репродуктивной функции у этой категории больных возможно только путем выполнения подобных оперативных вмешательств. Все эти пациентки должны быть информированы о высоком риске рецидива заболевания и обеспечиваться строгим динамическим наблюдением [27, 33, 41, 47].

Онкогинекологическая клиника МНИОИ им. П.А. Герцена располагает собственным опытом выполнения ультраконсервативных операций у 41 больной с двусторонними серозными пограничными опухолями яичников в возрасте от 18 до 40 лет (средний возраст $25,2 \pm 1,1$ лет) [34]. До лечения ни у одной пациентки репродуктивная функция не была реализована. Первично большинству больных ($n=36$ — 87,8%) были произведены лапароскопические операции (резекции яичников, аднексэктомии) в гинекологических стационарах общего профиля по поводу кистозных образований яичников, а диагноз пограничной опухоли установлен только при плановом гистологическом исследовании удаленных препаратов. В дальнейшем всем пациенткам исследуемой группы в МНИОИ им. П.А. Герцена выполнены экономные органосохраняющие операции с сохранением одного или двух яичников, а при наличии имплантов ($n=8$) последние были полностью иссечены.

При медиане наблюдения в 31 месяц рецидивы выявлены в восьми случаях (19,5%), у двух пациенток рецидивная опухоль в яичнике сочеталась с наличием неинвазивных имплантов по брюшине малого таза, у двух женщин отмечен продолженный рост пограничной опухоли в двух яичниках и у четырех — в одном из сохраненных яичников. Всем этим пациенткам были предприняты оперативные вмешательства, при этом у пяти больных они имели радикальный характер, а трем женщинам повторно выполнены органосохраняющие операции. Двоим из восьми вышеописанных больных успели реализовать репродуктивную функцию — рецидив опухоли был выявлен в ходе кесарева сечения, в связи с чем пациенткам одномоментно были предприняты радикальные операции. При дальнейшем тщательном наблюдении в течение 20 и 22 месяцев у этих больных рецидив заболевания не отмечен.

Менструации сохранены у всех пациенток обсуждаемой группы, у 10 (24,4%) больных наступило 10 беременностей (8 — спонтанных и 2 — с применением экстракорпорального оплодотворения с получением яйцеклеток в естественном цикле). В восьми случаях беременности завершились срочными родами, у одной больной была трубная беременность и у одной женщины беременность продолжается. У остальных больных беременности до настоящего времени не возникли, что связано с небольшими сроками наблюдения у большинства из них. Исследование не закончено, однако уже ближайшие его результаты представляются достаточно перспективными.

Нет единого мнения относительно дальнейшей тактики лечения больных, которые реализовали репродуктивную функцию после ультраконсервативных операций. Одни онкогинекологи рекомендуют в данных ситуациях выполнять радикальные хирургические вмешательства даже при отсутствии данных о продолженном росте опухоли в сохраненном яичнике, другие рекомендуют динамическое наблюдение и применение радикальных мер лечебного воздействия только в случаях выявления рецидивов [33, 42]. Решение о выполнении радикальной операции или динамическом наблюдении в этих ситуациях может быть принято только совместно с пациенткой, после ее полного информирования о возможных негативных последствиях двух предлагаемых подходов.

Литературные данные свидетельствуют, что органосохраняющие операции могут быть предприняты не только у больных с первичными пограничными опухолями яичников, но и при выявлении продолженного роста опухоли в яичнике, ранее подвергшемся резекции. В частности, P. Morice et al. (2006) сообщают о восьми больных, у которых возникло шесть беременностей после повторных органосохраняющих операций по поводу рецидивов пограничной опухоли. Авторы считают, что этот подход возможен только у пациенток, репродуктивная функция которых не была реализована после первичного хирургического лечения, и только при условии тщательного динамического наблюдения больных. В качестве противопоказания к органосохраняющим операциям рассматривается наличие признаков

злокачественной трансформации пограничной опухоли при выявлении рецидива [33].

Обсуждая результаты органосохраняющих операций у больных с пограничными опухолями яичников, можно выделить несколько факторов, влияющих на показатели фертильности:

Вид органосохраняющей операции — отражает количество сохраненной функционирующей яичниковой ткани (овариальный резерв). Так, S. Palomba et al. (2010) показали, что частота наступления беременностей в группе больных после двусторонних резекций яичников составила 93%, а в контрольной группе (после аднексэктомии и резекции противоположного яичника) — 47%.

Возраст. Многочисленными исследованиями доказано значительное снижение показателей фертильности у больных старше 40 лет. Так, в наиболее значимом исследовании P. Morice et al. (2006), посвященном изучению фертильности после органосохраняющего лечения при пограничных опухолях, беременности зафиксированы у 42% больных в возрасте до 35 лет, у 22% в возрастной категории от 35 до 40 лет и ни у одной пациентки старше 40 лет.

Гистологический тип пограничной опухоли. Показатели фертильности существенно выше у больных с муцинозными пограничными опухолями яичников, поскольку при серозных пограничных опухолях чаще наблюдается билатеральное поражение яичников, перитонеальная диссеминация и предшествующее бесплодие, то есть возможности органосохраняющего лечения более ограничены [9, 62].

Вариант выполнения операции (лапароскопия/лапаротомия) и количество этапов в хирургическом лечении (первичная операция, рестадирование, «second-look» — могут быть рассмотрены как потенциальные факторы, влияющие на фертильность, однако специальных исследований по этому поводу не проводилось.

На момент установления диагноза пограничной опухоли яичников 30–35% больных имеют в анамнезе бесплодие. Принимая во внимание тот факт, что еще в 10–20% случаев бесплодие развивается в результате органосохраняющего лечения, становится понятной востребованность вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у больных с погра-

ничными опухолями яичников. До настоящего времени в литературе не представлены четкие рекомендации относительно возможности применения ВРТ у женщин, подвергшихся лечению по поводу ПОЯ. Это связано с ограниченным числом исследований, посвященных этой проблеме, и небольшим количеством наблюдений. В качестве основных рисков факторов рассматривается стимуляция овуляции, как индуктор прогрессирования опухолевого процесса, и сама методика забора яйцеклеток для ЭКО путем пункции яичника. Тем не менее убедительных данных об отрицательном влиянии использования ВРТ при пограничных опухолях не получено.

Авторы сообщают о целесообразности сокращения количества циклов стимуляции яичников, но в целом высказываются о потенциальной возможности применения ВРТ у больных с пограничными опухолями. Помимо этого ведется активный поиск путей повышения онкологической безопасности ВРТ, в частности, путем использования технологии дозревания ооцитов *in vitro* и получение яйцеклеток *ex vivo*. Изучается целесообразность использования криоконсервации ткани яичников, яйцеклеток и эмбрионов [23], однако для окончательных выводов требуется проведение дальнейших исследований.

Еще один предмет дискуссии — возможность применения оперативной лапароскопии в хирургическом лечении пограничных опухолей яичников в качестве адекватной альтернативы традиционным лапаротомным вмешательствам. В контексте органосохраняющего лечения такие преимущества лапароскопии, как малая травматичность, быстрая реабилитация и низкая частота развития спаечного процесса, безусловно, более предпочтительны для больных по сравнению с «открытыми» оперативными вмешательствами. Однако сообщения о более частых разрывах капсулы кистозных образований при лапароскопии, повышающих вероятность рецидива, а также потенциальный риск онкологических осложнений лапароскопии (индукция диссеминации, port-site метастазы) и сообщения о недостаточной состоятельности этого подхода для полноценной ревизии брюшной полости, обусловили достаточно настороженное и сдержанное отношение к применению лапароскопической хирургии у больных с ПОЯ.

Тем не менее исследования последних лет подтвердили отсутствие существенных различий в частоте рецидивов после лапароскопических и лапаротомных операций (см. табл. 3), в связи с чем оперативная лапароскопия начинает более широко применяться в лечении ПОЯ.

Общая частота развития рецидивов при пограничных опухолях яичников варьирует от 3 до 10%. По данным F. Trillsch (2010), только у 37% больных рецидивы диагностируются в первые два года после лечения, у 32% — через пять и более лет после лечения, у 10% — через 10 лет после лечения. Описаны случаи рецидивов пограничных опухолей через 15, 20 и даже 39 лет после лечения. В 20% случаев при рецидивах может быть злокачественная трансформация пограничной опухоли. Обычно в этих ситуациях злокачественный компонент опухоли представлен высококодифференцированной аденокарциномой, возникающей через несколько лет после лечения. Почти у всех больных с пограничными опухолями рецидивы возникают в брюшной полости. Отдаленные метастазы наблюдались только в единичных случаях.

Тщательное и длительное наблюдение пациенток с пограничными опухолями — наиболее оптимальный способ раннего выявления рецидивов. Согласно рекомендациям Общества гинекологов-онкологов (SGO), регулярные обследования больных, включающие бимануальное и трансвагинальное ультразвуковое исследование, определение уровня СА-125, должны проводиться один раз в 3–6 месяцев в течение первых пяти лет, далее — ежегодно. Регулярное выполнение компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии для наблюдения после лечения не имеет преимуществ по сравнению с ультразвуковым методом. Учитывая, что для пограничных опухолей характерны поздние рецидивы, регулярное наблюдение должно осуществляться длительное время [36, 49].

Таким образом, несмотря на значительный научный и практический интерес к пограничным опухолям яичников как к особому классу овариальных неоплазий, многие проблемы изучения патогенеза, совершенствования диагностики, определения прогностических факторов и внедрения новых методов лечения ПОЯ

Таблица 3

Сравнительный анализ частоты рецидивов, возникающих после лапаротомных и лапароскопических операций при пограничных опухолях яичников

Автор	Вариант операции	Количество больных	Рецидивы (абс./%)
Donnez et al. (2003)	Лапароскопия	3	3 / 100%
	Лапаротомия	13	0 / 0
Maneo et al. (2004)	Лапароскопия	30	11 / 36,7%
	Лапаротомия	32	7 / 21,9%
Fauvet et al. (2005)	Лапароскопия	149	18 / 12,1%
	Лапаротомия	209	19 / 9,1%
Boran et al. (2005)	Лапароскопия	56	4 / 4,7%
	Лапаротомия	6	0 / 0
Romagnolo et al. (2006)	Лапароскопия	53	7 / 13,2%
	Лапаротомия	61	6 / 9,8%
Park et al. (2009)	Лапароскопия	48	2 / 4,2%
	Лапаротомия	136	7 / 5,1%
Всего:	Лапароскопия	399	45 / 11,3%
	Лапаротомия	457	39 / 8,5%

далеки от своего решения. Совершенно очевидно, что только молекулярно-генетический анализ в совокупности с многоцентровыми рандомизированными исследованиями, которые уже

начинают проводиться, помогут понять истинную природу этих новообразований и найти ответы на множество вопросов, связанных с пограничными опухолями яичников.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. — СПб., 2002. — 542 с.
2. Губина О.В. Особенности клинического течения и лечения пограничных опухолей яичников: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1995.
3. Копнин Б.П., Копнин П.Б., Хромова Н.В., Агапова Л.С. Многоликий p53: разнообразие форм, функций, опухолюсупрессирующих и онкогенных активностей // Клиническая онкогематология. — 2008. — № 1. — С. 2–9.
4. Новикова Е.Г., Баталова Г.Ю. Пограничные опухоли яичников. — М., 2007. — 159 с.
5. Новикова Е.Г., Шевчук А.С., Завалишина Л.Э. Некоторые аспекты органосохраняющего лечения пограничных опухолей яичников // Российский онкологический журнал. — 2010. — № 4. — С. 15–20.
6. Ронина Е.А. Лечение и медико-социальная реабилитация больных злокачественными опухолями яичников I стадии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1997.
7. Шевчук А.С. Повторные лапароскопические операции у больных со злокачественными опухолями яичников: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2005.
8. Acs G. Serous and mucinous borderline (low malignant potential) tumors of the ovary // Am. J. Clin. Pathol. — 2005. — 123 (Suppl.). — S. 13–57.
9. Bonome T., Lee J.Y., Park D.C., Radonovich M., Pise-Masison C., Brady J. Expression profiling of serous low malignant potential, low-grade, and high-grade tumors of the ovary // Cancer Res. — 2005. — 65 (22). — P.10602–10612.
10. Brun J.L., Cortez A., Rouzier R. Factors influencing the use and accuracy of frozen section diagnosis of epithelial ovarian tumors // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2008. — 199 (3). — P. 241–247.
11. Buttin B.M., Herzog T.J., Powell M.A., Rader J.S., Mutch D.G. Epithelial ovarian tumors of low malignant potential: the role of microinvasion // Obstet Gynecol. — 2002. — 99:11.
12. Cadron I., Leunen K., Van Gorp T., Amant F., Neven P., Vergote I. Management of borderline ovarian neoplasms // J. Clin. Oncol. — 2007. — 25 (20). — P. 2928–2937.
13. Camatte S., Morice P., Thoury A. Impact of surgical staging in patients with macroscopic 'stage I' ovarian borderline tumours: analysis of a continuous series of 101 cases // Eur. J. Cancer. — 2004. — 40 (12). — P. 1842–1849.
14. Coumbos A., Sehouli J., Chekerov R. Clinical management of borderline tumours of the ovary: results of a multicentre survey of 323 clinics in Germany // Br. J. Cancer. — 2009. — 100 (11). — P. 1731–1738.
15. De Iaco P., Ferrero A., Rosati F. Behaviour of ovarian tumors of low malignant potential treated with conservative surgery // Eur J Surg Oncol. — 2009. — 35 (6). — P. 643–648.
16. Desfeux P., Camatte S., Chatellier G. Impact of surgical approach on the management of macroscopic early ovarian borderline tumors // Gynecol Oncol. — 2005. — 98. — P. 390.
17. Donnez J., Munschke A., Berliere M. Safety of conservative management and fertility outcome in women with borderline tumors of the ovary // Fertil. Steril. — 2003. — 79. — P. 1216.
18. Du Bois A., Ewald-Riegler N., du Bois O., Harter P. Borderline tumors of the ovary — a systematic review // Geburtsh Frauenheilk. — 2009. — 69. — P. 807–833.
19. Fasouliotis S.J., Davis O., Schattman G. Safety and efficacy of infertility treatment after conservative management of borderline ovarian tumors: a preliminary report // Fertil. Steril. — 2004. — 82. — P. 568.
20. Fauvet R., Boccarda J., Dufournet C. Laparoscopic management of borderline ovarian tumors: results of a French multicenter study // Ann Oncol. — 2005. — 16. — P. 403.
21. Fauvet R., Boccarda J., Dufournet C., David-Montefiore E., Poncelet C., Darai E. Restaging surgery for women with borderline ovarian tumors: results of a French multicenter study // Cancer. — 2004. — 100 (6). — P. 1145–1151.
22. Fauvet R., Poncelet C., Boccarda J. Fertility after conservative treatment for borderline ovarian tumors: a French multicenter study // Fertil Steril. — 2005. — 83. — P. 284.
23. Fortin A., Morice P., Thoury A. Impact of infertility drugs after treatment of borderline ovarian tumors: results of a retrospective multicenter study // Fertil Steril. — 2007. — 87. — P. 591.
24. Gershenson D.M. Is micropapillary serous carcinoma for real? // Cancer. — 2002. — 95. — P. 677.

25. *Gotlieb W.H., Chetrit A., Menczer J., Hirsh-Yechezkel G., Lubin F., Friedman E.* et al. Demographic and genetic characteristics of patients with borderline ovarian tumors as compared to early stage invasive ovarian cancer // *Gynecol Oncol.* — 2005. — 97. — P. 780.
26. *Kim J.H., Kim T.J., Park Y.G.* Clinical analysis of intra-operative frozen section proven borderline tumors of the ovary // *J. Gynecol. Oncol.* — 2009. — 20 (3). — P. 176–180.
27. *Koutlaki N., Dimitraki M., Zervoudis S., Sofiadou V., Grapsas X., Psillaki A.* et al. Conservative surgery for borderline ovarian tumors-emphasis on fertility preservation // A review. *Chirurgia (Bucur).* — 2011. — 106 (6). — P. 715–722.
28. *Lesieur B., Kane A., Duvillard P., Gouy S., Pautier P., Lhomme C.* Prognostic value of lymph node involvement in ovarian serous borderline tumors // *Am J Obstet Gynecol.* — 2011. — 204. — P. 438.
29. *Longacre T.A., McKenney J.K., Tazelaar H.D., Kempson R.L., Hendrickson M.R.* 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 (6). — P. 707–723.
30. *Lu K.H., Cramer D.W., Muto M.G., Li E.Y., Niloff J., Mok S.C.* A population-based study of BRCA1 and BRCA2 mutations in Jewish women with epithelial ovarian cancer // *Obstet Gynecol.* — 1999. — 93. — P. 34.
31. *Maneo A., Vignali M., Chiari S., Colombo A.* Are borderline tumors of the ovary safely treated by laparoscopy? // *Gynecol. Oncol.* — 2004. — 94 (2). — P. 387–392.
32. *Mantzavinos T., Kanakas N., Genatas C., Papadias K., Zourlas P.A.* Five years' follow-up in two patients with borderline tumours of the ovary hyperstimulated by gonadotrophin therapy for in-vitro fertilization // *Hum. Reprod.* — 1994. — 9 (11). — P. 2032–2033.
33. *Morice P.* Borderline tumours of the ovary and fertility // *Eur J Cancer.* — 2006. — 42 (2). — P. 149–158.
34. *Morice P., Camatte S., Rey A.* Prognostic factors for patients with advanced stage serous borderline tumours of the ovary // *Ann Oncol.* — 2003. — 14. — P. 592.
35. *Morice P., Camatte S., Wicart-Poque F., Atallah D., Rouzier R., Pautier P.* et al. Results of conservative management of epithelial malignant and borderline ovarian tumours // *Hum Reprod Update.* — 2003. — 9 (2). — P. 185–192.
36. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines. URL. 2011 www.nccn.org.
37. NIH consensus conference. Ovarian cancer. Screening, treatment, and follow-up. NIH Consensus Development Panel on Ovarian Cancer. *JAMA* 1995. — 273:491.
38. *Ochiai K., Shinozaki H., Takada A.* A retrospective study of 1069 epithelial borderline malignancies of the ovary treated in Japan: Proceedings of the Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, 1998. — 17:A1429.
39. *Oliva E., Sarrió D., Brachtel E.F., Sánchez-Estévez C., Soslow R.A., Moreno-Bueno G.* et al. High frequency of beta-catenin mutations in borderline endometrioid tumours of the ovary // *J Pathol.* — 2006. — 208 (5). — P. 708–713.
40. *Ortiz B.H., Ailawadi M., Colitti C.* et al. Second primary or recurrence? Comparative patterns of p53 and K-ras mutations suggest that serous borderline ovarian tumors and subsequent serous carcinomas are unrelated tumors // *Cancer Res.* — 2001. — 61 (19). — P. 7264–7267.
41. *Palomba S., Zupi E., Russo T.* Comparison of two fertility-sparing approaches for bilateral borderline ovarian tumours: a randomized controlled study // *Hum. Reprod.* — 2007. — 22 (2). — P. 578–585.
42. *Palomba S., Falbo A., Del Negro S., Rocca M., Russo T., Cariati F.* et al. Ultra-conservative fertility-sparing strategy for bilateral borderline ovarian tumours: an 11-year follow-up // *Hum Reprod.* — 2010. — 25 (8). — P. 1966–1972.
43. *Parker R.L., Clement P.B., Chercover D.J., Sornarajah T., Gilks C.B.* Early recurrence of ovarian serous borderline tumor as high-grade carcinoma: a report of two cases // *Int. J. Gynecol. Pathol.* — 2004. — 23 (3). — P. 265–272.
44. *Pauter P., Atallah D., Duvillard P.* Fertility results after conservative management of advanced stage serous borderline tumour of the ovary // *BJOG.* — 2002. — 109 (4). — P. 376–380.
45. *Poncelet C., Fauvet R., Boccarda J.* Recurrence after cystectomy for borderline ovarian tumors: Results of a French Multicenter study // *Ann. Surg. Oncol.* — 2006. — 13 (4). — P. 565–571.
46. *Prat J., De Nictolis M.* Serous borderline tumors of the ovary: a long-term follow-up study of 137 cases, including 18 with a micropapillary pattern and 20 with microinvasion // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2002. — 26 (9). — P. 1111–1128.
47. *Querleu D., Papageorgiou T., Lambaudie E.* Laparoscopic restaging of borderline ovarian tumours: results of 30 cases initially presumed as stage IA borderline ovarian tumours // *BJOG.* — 2003. — 110 (2). — P. 201–204.
48. *Riman T., Dickman P.W., Nilsson S.* Risk factors for epithelial borderline ovarian tumors: results of a Swedish case-control study // *Gynecol Oncol.* — 2001. — 83. — P. 575.
49. *Salani R., Backes F.J., Fung M.F.* Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations // *Am J Obstet Gynecol.* — 2011. — 204. — P. 466.

50. *Schmalfeldt B., Pfisterer J.* Interdisziplinäre S2k-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie maligner Ovarialtumoren. — Verlag, Z. 2007. Germany.
51. *Scully R.E.* International histological classification of tumors: histological typing of ovarian tumors. — Geneva: WHO, 1999.
52. *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. — P. 539.
53. *Seidman J.D., Horkayne-Szakaly I., Haiba M., Boice C.R., Kurman R.J., Ronnett B.M.* The histologic type and stage distribution of ovarian carcinomas of surface epithelial origin // *Int. J. Gynecol. Pathol.* — 2004. — 23 (1). — P. 41–44.
54. *Shih Ie.M., Kurman R.J.* Molecular pathogenesis of ovarian borderline tumors: new insights and old challenges // *Clin Cancer Res.* — 2005. — 11 (20). — P. 7273–7279.
55. *Song T., Hun Choi C., Lee Y.Y., Kim T.J., Lee J.W., Bae D.S. et al.* Oncologic and reproductive outcomes of cystectomy compared with oophorectomy as a treatment for borderline ovarian tumours // *Hum Reprod.* — 2011. — 26 (8). — P. 2008–2014.
56. *Sutton G.P., Bundy B.N., Omura G.A.* Stage III ovarian tumors of low malignant potential treated with cisplatin combination therapy (a Gynecologic Oncology Group study) // *Gynecol Oncol.* — 1991. — 41. — P. 230.
57. *Taylor H.C. Jr.* Malignant and semi-malignant tumors of the ovary // *Surg. Gynecol. Obstet.* — 1929. — 48. — P. 204–230.
58. *Tazelaar H.D., Bostwick D.G., Ballon S.C., Hendrickson M.R., Kempson R.L.* Conservative treatment of borderline ovarian tumors // *Obstet Gynecol.* — 1985. — 66 (3). — P. 417–422.
59. *Tempfer C.B., Polterauer S., Bentz E.K., Reinthaller A., Hefler L.A.* Accuracy of intraoperative frozen section analysis in borderline tumors of the ovary: a retrospective analysis of 96 cases and review of the literature // *Gynecol. Oncol.* — 2007. — 107 (2). — P. 248–252.
60. *Tinelli F., Tinelli R., La Grotta F.* Pregnancy outcome and recurrence after conservative laparoscopic surgery for borderline ovarian tumors // *Acta Obstet Gynecol Scand.* — 2007. — 86. — P. 81.
61. *Tinelli R., Tinelli A., Tinelli F.G., Cicinelli E., Malvasi A.* Conservative surgery for borderline ovarian tumors: a review // *Gynecol. Oncol.* — 2006. — 100 (1). — P. 185–191.
62. *Trillsch F., Mahner S., Ruetzel J.D., Harter P., Ewald-Riegler D., Jaenicke J. et al.* Clinical management of borderline ovarian tumors // *Expert Rev. Anticancer Ther.* — 2010. — 10 (7). — P. 1115–1124.
63. *Trimble C.L., Kosary C., Trimble E.L.* Long-term survival and patterns of care in women with ovarian tumors of low malignant potential // *Gynecol Oncol.* — 2002. — 86. — P. 34.
64. *Tropé C., Davidson B., Paulsen T., Abeler V.M., Kaern J.* Diagnosis and treatment of borderline ovarian neoplasms «the state of the art» // *Eur J Gynaecol Oncol.* — 2009. — 30 (5). — P. 471–482.
65. *Uzan C., Kanei C., Rey A., Gouy A., Duvillard P., Morice P.* Outcomes after conservative treatment of advanced stage serous borderline tumors of the ovary // *Ann. Oncol.* — 2010. — 21. — P. 55–60.
66. *Yinon Y., Beiner M., Gotlieb W.* Clinical outcome of cystectomy compared with unilateral salpingo-oophorectomy as fertility-sparing treatment of borderline ovarian tumors // *Fertil Steril.* — 2007. — 88 (2). — P. 479–484.
67. *Yokoyama Y., Moriya T., Takano T.* Clinical outcome and risk factors for recurrence in borderline ovarian tumours // *Br. J. Cancer.* — 2006. — 94 (11). — P. 1586–1591.
68. *Zanetta G., Rota S., Chiari S., Bonazzi C., Bratina G., Mangioni C.* Behavior of borderline tumors with particular interest to persistence, recurrence, and progression to invasive carcinoma: a prospective study // *J Clin Oncol.* — 2001. — 19. — P. 2658.