

ЦИТОГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ В ДИАГНОСТИКЕ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ МАТОЧНОЙ ТРУБЫ

**А.В. Асатурова¹, Л.В. Адамян¹, Н.И. Кондриков², Г.Н. Хабас¹,
М.В. Санникова¹, Н.М. Файзуллина¹**

¹ ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова»
Минздрава России, Москва

² ФГБУ «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», Москва

Цель исследования. Определить возможность диагностики доброкачественных и предраковых поражений эпителия маточной трубы цитологическим методом с помощью сопоставления особенностей цитологических мазков жидкостной цитологии и гистологических препаратов.

Материалы и методы. Исследованы 23 маточные трубы от 14 пациенток с серозной карциномой яичника высокой степени злокачественности (СКЯВСЗ) ($n = 6$), серозными пограничными опухолями яичника (СПОЯ) ($n = 7$), доброкачественными опухолями яичника ($n = 10$) (средний возраст $47,3 \pm 13,3$ лет) методом жидкостной цитологии, гистологическим, иммуноцитохимическим (ИЦХ) (экспрессия *bcl-2*) и иммуногистохимическим (ИГХ) (экспрессия *p16* и *Ki-67*) методами. Для статистической обработки полученных результатов использован критерий χ^2 для произвольных таблиц.

Результаты. Малоклеточные мазки были выявлены в 48% случаях, средноклеточные — в 32%, гиперклеточные — в 20%. Анизонуклеоз был сильно выражен в 16%, умеренно — в 24%, слабо — в 40%. Выраженная неровность ядерной мембраны отмечена в 8%, умеренная — в 16%, слабая — в 40%, отсутствовала — в 28%. Ядерный хроматин был гиперхромным в 32%, смешанным — в 44%, гипохромным — в 24%. Разная форма ядер встречалась во всех группах, однако наиболее часто она регистрировалась в группе СКЯВСЗ (в 83%), реже всего — в группе доброкачественных опухолей (в 30%). Ядрышки были множественными в 48%, единичными — в 24%, не визуализировались — в 28% случаев. Статистически значимые различия были определены только в отношении двух изучаемых параметров — ядерный полиморфизм и неровность ядерной мембраны, которые в группе СКЯВСЗ выявлялись достоверно чаще ($p < 0,05$). При гистологическом исследовании удаленных маточных труб в группе СКЯВСЗ во всех случаях была выявлена СТИК (в 43% в сочетании с инвазивной карциномой маточной трубы), во всех случаях отмечалось более 10 SCOUT (более 30 подряд расположенных секреторных клеток). В группе пограничных опухолей в 72% отмечалось наличие папиллярной гиперплазии маточной трубы, в 28% — неизменный эпителий маточной трубы, более 10 SCOUT зарегистрировано в 60% случаев. В группе доброкачественных опухолей яичника отмечено наличие более 10 SCOUT в 20% случаев, в остальных случаях выявлен неизменный эпителий маточной трубы. Таким образом, СТИК и более 10 SCOUT достоверно чаще выявлялись при СКЯВСЗ, а папиллярная гиперплазия маточной трубы — при пограничных опухолях яичника ($p < 0,01$).

Заключение. Таким образом, наше исследование продемонстрировало, что с помощью цитологического метода можно верифицировать злокачественные и доброкачественные клетки эпителия маточной трубы, а также диагностировать такие предраковые поражения, как СТИК. Это дает возможность предположить, что метод жидкостной цитологии может быть использован для скринингового исследования интраэпителиальных поражений маточной трубы.

Ключевые слова: СТИК, серозная карцинома яичника, жидкостная цитология.

CYTOHISTOLOGICAL CORRELATION IN THE DIAGNOSIS OF INTRAEPITHELIAL FALLOPIAN TUBE LESIONS

**A.V. Asaturova¹, L.V. Adamyan¹, N.I. Kondrikov², G.N. Khabas¹,
M.V. Sannikova¹, N.M. Faizullina¹**

¹ Federal State Budgetary Institution «V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow)

² Federal State Budgetary Institution «Moscow Regional Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynecology» (Moscow)

Objective of the study is to identify the possibility of the diagnosis of benign and precancerous lesions of fallopian tube epithelium using cytological technique by comparing the specific features of liquid-based cytology smears and histological preparations.

Materials and Methods: 23 fallopian tubes of 14 patients with high-grade serous ovarian carcinoma ($n=6$), serous borderline ovarian tumors ($n=7$), benign ovarian tumors ($n=10$) (the mean age of patients was $47,3 \pm 13,3$ years) were examined using liquid-based cytology, histological, immunocytochemical (bcl-2 expression) and immunohistochemical (p16 and Ki-67 expression) techniques. Criterion χ^2 for random number tables was used for statistical processing of the results obtained.

Results. Scanty cellular smears were identified in 48% of cases, moderately cellular smears — in 32%, hypercellular — in 20%. Anisonucleosis was severe in 16% of cases, moderately expressed — в 24%, mildly expressed — in 40%. The distinct roughness of nuclear membrane is observed in 8% of cases, moderate roughness — in 16%, weak — in 40%, roughness was not observed — in 28%. Nuclear chromatin was hyperchromic in 32% of cases, mixed type — in 44%, hypochromic — in 24%. Different types of nuclei was observed in all groups, however, they were more often seen in the group with high-grade serous ovarian carcinoma (in 83%), less often — in the group with benign tumors (in 30%).

Nuclei were multiple in 48% of cases, single — in 24%, were not visualized — in 28% of cases. Statistically significant differences were determined in respect of two examined parameters — nuclear polymorphism and the roughness of nuclear membrane which were identified significantly more often in the group with high-grade serous ovarian carcinoma ($p < 0,05$). Serous tubal intraepithelial carcinoma was detected in all cases in the histological examination of the removed fallopian tubes in the group of patients with high-grade serous ovarian carcinoma (in 43% of cases — in combination with invasive fallopian tube carcinoma), in all cases more than 10 secretory cell outgrowths (SCOUTs) (linear arrays of more than 30 consecutive cells) were detected. In the group of patients with borderline tumors the presence of papillary tubal hyperplasia was revealed in 72% of cases, in 28% of cases — tubal epithelium was unchanged, more than 10 secretory cell outgrowths (SCOUT) were identified in 60% of cases. In the group of patients with benign ovarian tumors the presence of more than 10 SCOUT (secretory cell outgrowths) was found in 20% of cases, in all other cases unchanged tubal epithelium was identified. Therefore, serous tubal intraepithelial carcinomas (STIC) and more than 10 SCOUT (secretory cell outgrowths) were discovered significantly more often in cases of high grade serous ovarian carcinoma, and papillary tubal hyperplasia — in cases of borderline ovarian tumors ($p < 0,01$).

Conclusion: Thus, our research demonstrated that malignant and benign cells of fallopian tube epithelium can be verified using cytological method, and such precancerous lesions as serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC) can be diagnosed as well. This suggests that liquid-based cytology technique can be used for the screening examination of intraepithelial lesions of fallopian tube.

Keywords: serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC), serous ovarian carcinoma, liquid-based cytology.

Введение. Накопленные в последнее десятилетие данные подтверждают теорию происхождения серозной карциномы яичника высокой степени злокачественности из эпителия маточной трубы [1, 8, 15, 17]. Также получены доказательства возможности «трубного» происхождения серозной карциномы яичника низкой степени злокачественности [2, 11, 12]. В связи с этим на патологию маточной трубы патоморфологи всего мира обращают все большее и большее внимание. Точная и своевременная диагностика изменений эпителия маточной трубы могла бы позволить модифицировать алгоритм хирургической тактики при серозных опухолях яичника, а также уточнить малоизученные звенья патогенеза трубной интраэпителиальной патологии и ее связи с серозными карциномами яичника.

Несмотря на то, что уже получены убедительные доказательства основной роли эпителия фимбриального отдела маточной трубы в развитии СКЯВСЗ, последние выявляют на ранних стадиях в небольшом проценте случаев (1,5%) [4]. Это связано с тем, что существующие в настоящее время стратегии скрининга (программа по скринингу рака простаты, легких, толстого кишечника и яичника (PLCO), программа по скринингу рака яичников Великобритании (UKSTOCS), программа скрининга рака яичников когорты Shizuoka, скрининговое исследование Кентукки) не привели к существенному улучшению диагностики и повышению выживаемости больных [6]. Следовательно, если предраковые поражения, дающие в последующем рост СКЯВСЗ, локализуются в маточной трубе, непосредственное

исследование эпителия маточной трубы может стать одной из главных стратегий ранней детекции серозных опухолей. Ранее уже предпринимались попытки изучения клеточного состава маточной трубы. Однако преимущественно эти исследования планировались без учета патогенетической связи изменений эпителия маточной трубы с развитием серозной карциномы яичника. В частности, такие исследования были направлены на разработку цитологической диагностики доброкачественных заболеваний маточных труб, ведущих к бесплодию, хламидийного сальпингита и эндометриоза маточной трубы, а также на анализ распространения по маточной трубе злокачественных клеток при раке эндометрия [7, 9, 10, 13, 16]. Большинство исследований было проведено с использованием традиционной цитологии, и только два коллектива авторов использовали метод жидкостной цитологии. Целью одной из таких работ было снизить количество ложноположительных результатов цитологического исследования маточных труб, удаленных при профилактической сальпингоооариэктомии [21], другой — разработать скрининговый тест для верификации злокачественного поражения придатков матки [14]. Главной причиной того, что цитологический метод для диагностики интраэпителиальных изменений маточной трубы остается в тени других методов, возможно, является очень короткий промежуток времени для реализации карциногенеза серозных раков тазовой области (маточной трубы, яичника и брюшины), которые, как было показано, являются разновидностями одного заболевания [20]. Однако при правильном алгоритме диагностики данный метод может внести большой вклад в комплекс диагностических инструментов для раннего обнаружения серозного рака яичников и для определения хирургической тактики у пациенток с наследственной предрасположенностью к раку яичников (мутациями *BRCA 1/2*) и доброкачественными поражениями органов малого таза, требующих оперативного вмешательства.

Таким образом, целью нашего исследования стало *определение возможности диагностики доброкачественных и предраковых поражений эпителия маточной трубы цитологическим методом с помощью сопоставления особенно-*

стей цитологических мазков жидкостной цитологии и гистологических препаратов.

Материалы и методы. В исследование были включены 14 пациенток (средний возраст $47,3 \pm 13,3$ лет), у которых были взяты 23 мазка из 23 маточных труб, все трубы были впоследствии исследованы гистологически. Критерии включения — возраст 35–80 лет, наличие клинически верифицированных опухолей яичников. Критерии исключения — воспалительные заболевания матки и придатков на момент операции, беременность, злокачественные новообразования другой локализации, проведенная неоадьювантная химиотерапия. Диагноз опухолей яичников был установлен на основании стандартного клинического обследования. Материал для приготовления мазков был получен с помощью интраоперационного забора ткани (эпителия) фимбриального отдела маточных труб с помощью урогенитального зонда. Для этого в стерильных условиях при лапароскопии или лапаротомии рабочая часть урогенитального зонда с напылением из сложных эфиров целлюлозы помещалась в контейнер, расположенный в полой ручке зонда, вводилась в брюшную полость, где конструкция разбиралась, производился забор материала, рабочая часть вновь помещалась в контейнер и извлекалась из брюшной полости.

После забора материал немедленно переносился в контейнер с запатентованным концентрирующим раствором (BD SurePath™). Мазки готовили на аппарате фирмы BD. Метод приготовления включал в себя: 1) перемешивание с использованием шейкера для изоляции отдельных клеток; 2) помещение части пробы в центрифужную пробирку для центрифугирования в градиенте плотности (это приводило к разделению клеток на фракции в зависимости от их веса и позволяло удалить из мазка гранулоциты, эритроциты и обломки клеток); 3) перенос осадка, содержащего популяцию клеточных элементов, пригодных для диагностической оценки, в камеру для осаждения; 4) осаждение клеток в тонких слоях на предметном стекле с последующим удалением остатка жидкости; 5) окрашивание клеточного материала по методу Папаниколау.

Всего исследовано 6 мазков от пациенток с серозной карциномой яичника (в 2-х случаях

исследованы мазки из обеих маточных труб, в 2-х — мазок из 1-й маточной трубы), 7 мазков — от пациенток с серозной пограничной опухолью (в 3-х случаях исследованы мазки из обеих маточных труб, в 1 — мазок из 1-й маточной трубы), 10 — от пациенток с доброкачественными опухолями яичника (в 4-х случаях исследованы мазки из обеих маточных труб, в 2-х — мазок из 1-й маточной трубы).

Все мазки имели достаточное количество клеток для оценки, среди них были выделены малоклеточные (< 200 клеток), средnekлеточные (> 200–2000 клеток) и гиперклеточные (> 2000 клеток). При выявлении атипических железистых клеток проводилось иммуноцитохимическое исследование с помощью антител к p16INK4a (клон E6H4, RTU) и Ki67 (клон 274–11AC3, RTU) в виде набора CINTec PLUS (Roche). Также в 8 случаях при верификации более 10 участков более 30 расположенных подряд секреторных клеток (SCOUT) в гистологических препаратах проводилось исследование мазка на bcl-2. Оценка проводилась следующим образом: экспрессия Ki-67 считалась положительной при красной ядерной окраске, экспрессия p16 считалась положительной при сильной ядерной и/или цитоплазматической коричневой окраске, экспрессия bcl-2 считалась положительной при выраженной коричневой цитоплазматической окраске. Статистическая обработка данных проводилась с Statsoft Statistica 8.0.725, IBM SPSS Statistics 19.0 for Windows. После проведения теста на нормальность распределения данных для определения статистической значимости различий средних показателей применялся критерий χ^2 для произвольных таблиц.

Результаты. Средний возраст пациенток составил $47,2 \pm 14,3$ лет (в группе СКЯВСЗ — $51,5 \pm 6,0$, в группе СПОЯ — $44 \pm 19,6$, в группе доброкачественных опухолей — $46,7 \pm 15,9$). Все мазки имели достаточно клеток для оценки. Малоклеточные мазки были выявлены в 48% случаев, средnekлеточные — в 32%, гиперклеточные — в 20%. Среди мазков при доброкачественных и пограничных опухолях яичника чаще всего регистрировались малоклеточные мазки (в 50% и 43% случаев соответственно), при СКЯВСЗ все типы мазков выявлялись с одинаковой частотой (по 33%). Статистически значимых различий в типе мазка между группами исследования не выявлено ($p > 0,05$).

Фон мазков был чистым в 50%, с наличием аморфного бесструктурного вещества — в 42%, с наличием бесструктурного вещества и примесью эритроцитов — в 12%. В 25% мазков выявлялись плоские клетки и/или «чешуйки», которые, возможно были привнесены во время взятия мазка (рис. 1).

Также были подробно исследованы характеристики ядер клеток. Сильный ядерный полиморфизм выявлен в 12% случаев, умеренный — в 28%, слабый — в 32%, отсутствовал — в 20%. Наиболее выраженный ядерный полиморфизм был отмечен при СКЯВСЗ (умеренный (50%) и сильный (50%)). Выраженная неровность ядерной мембраны отмечена в 8%, умеренная — в 16%, слабая — в 40%, отсутствовала — в 28%. При этом выраженная неровность была выявлена только при СКЯВСЗ (в 33%), а при доброкачественных опухолях в 90% была слабой или отсутствовала (в 40% и 50% соответственно). Ядерный хроматин был гиперхромным в 32%, смешанным — в 44%, гипохромным — в 24%,

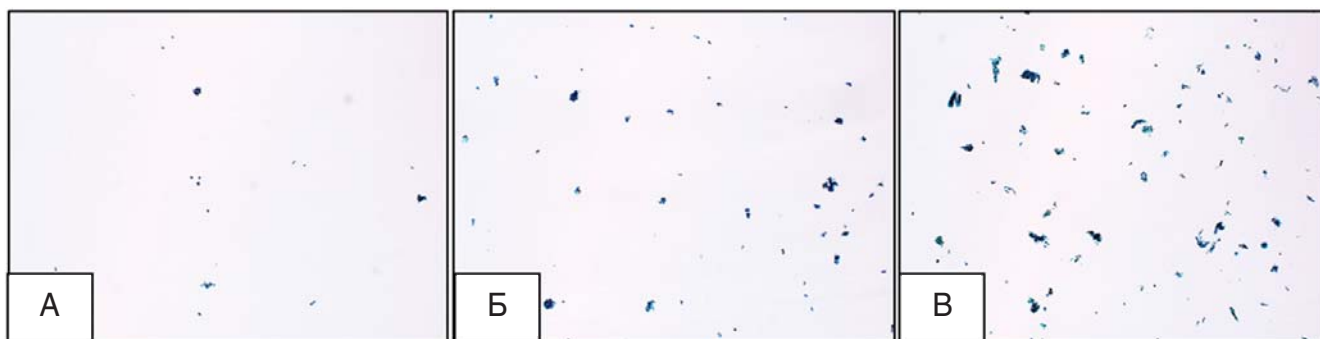


Рис. 1. Клеточность мазков: А) малоклеточный мазок; Б) средnekлеточный мазок; В) гиперклеточный мазок, $\times 100$ (окраска по Папаниколау)

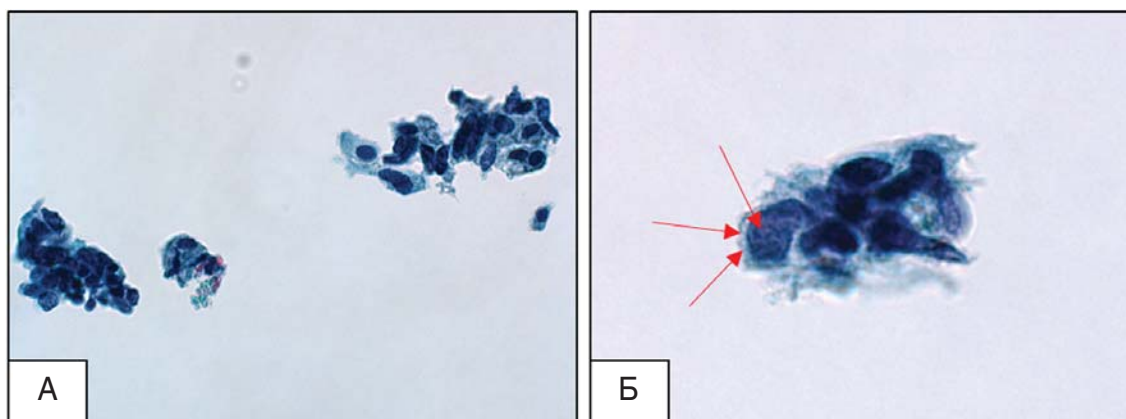


Рис. 2. Характеристики ядерного аппарата клеток: А) угловатые комплексы, отсутствие реснитчатых клеток, ядра разной формы и величины (x200); Б) неровные края ядерной мембраны, многочисленные ядрышки (указаны стрелкой), x400 (окраска по Папаниколау)

при этом гиперхромные ядра встречались как при СКЯВСЗ, так и при доброкачественных опухолях в значительном проценте случаев (50% и 40% соответственно). Разная форма ядер встречалась во всех группах, однако, наиболее выраженная была в группе СКЯВСЗ (встречалась в 83%), наименее выраженная — в группе доброкачественных опухолей (в 30%). Ядрышки были множественные в 48%, единичные — в 24%, не визуализировались — в 28% случаев, при этом распределение показателей данного параметра было примерно одинаковым во всех исследуемых группах. Статистически значимые различия были определены только в отношении двух изучаемых параметров — ядерный полиморфизм и неровность ядерной мембраны, которые в группе СКЯВСЗ выявлялись достоверно чаще ($p < 0,05$) (рис. 2).

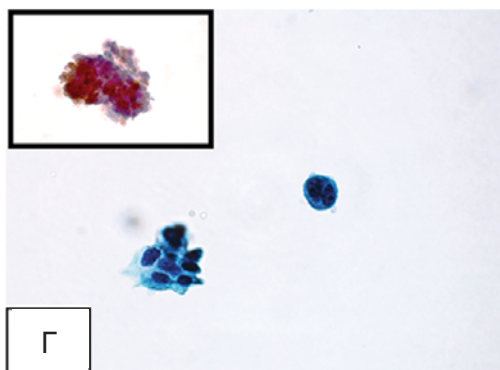
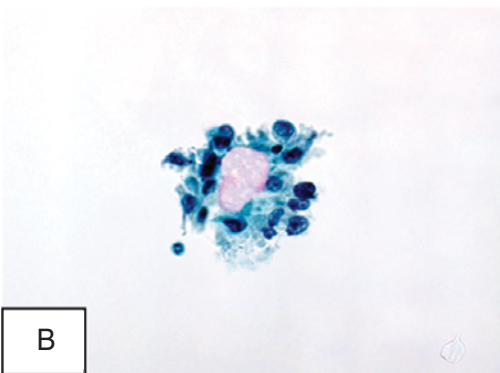
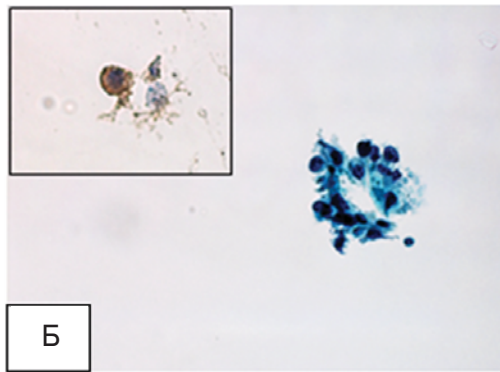
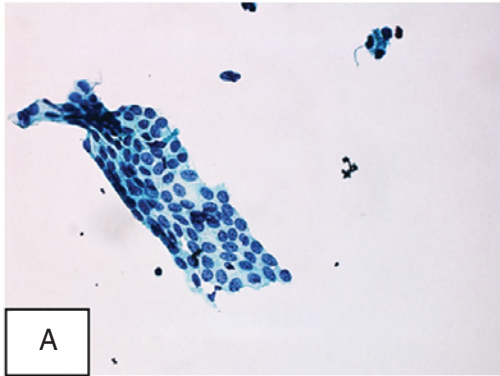
При гистологическом исследовании удаленных маточных труб в группе СКЯВСЗ во всех случаях была выявлена СТИК (в 43% в сочетании с инвазивной карциномой маточной трубы), во всех случаях отмечалось более 10 SCOUT (более 30 подряд расположенных секреторных клеток). В группе пограничных опухолей в 72% отмечалось наличие папиллярной гиперплазии маточной трубы, в 28% — неизменный эпителий маточной трубы, более 10 SCOUT зарегистрировано в 60% случаев. В группе доброкачественных опухолей яичника отмечено наличие более 10 SCOUT в 20% случаев, в остальных случаях выявлен неизменный эпителий маточной трубы. Таким образом, СТИК и более 10 SCOUT достоверно чаще выявлялись при

СКЯВСЗ, а папиллярная гиперплазия маточной трубы — при СПОЯ ($p < 0,01$) (рис. 3).

А), Б), В), Г) — цитологические мазки (окраска по Папаниколау). А) неизменный эпителий маточной трубы, x200; Б) SCOUT (во врезке ИЦХ экспрессия bcl-2), x400; В) папиллярная гиперплазия маточной трубы (сальпингит), x400; Г) СТИК (на врезке экспрессия p16 и Ki-67 (двойная метка), x400; Д), Е), Ж), З) — гистологические препараты (окраска г/э); Д) неизменный эпителий маточной трубы, x400; Е) SCOUT (препарат, окрашенный г/э и ИГХ экспрессия bcl-2), x400; Ж) папиллярная гиперплазия маточной трубы (псаммомное тельце), x400; З) СТИК (препарат, окрашенный г/э и ИГХ экспрессия p16 и Ki-67), x400.

Обсуждение. К моменту обнаружения более 90% пациенток с СКЯВСЗ уже имеют III–IV стадию заболевания [3]. Поэтому ранняя диагностика данных опухолей является проблемой номер один в области изучения рака яичников. В исследовании Otsuka и соавт. было показано, что цитологический метод оценки мазков из полости матки может быть использован для диагностики серозной карциномы тазовой области высокой степени злокачественности [19], однако, чувствительность данного метода оказалась очень низкой. Данные молекулярно-генетических, эпидемиологических и экспериментальных исследований, проведенных в последние десятилетия, показали ведущую роль маточной трубы в развитии СКЯВСЗ [8, 15, 17]. Таким образом, захват клеток СТИК непосредственно в маточной трубе может быть

Цитологическая картина



Гистологическая картина

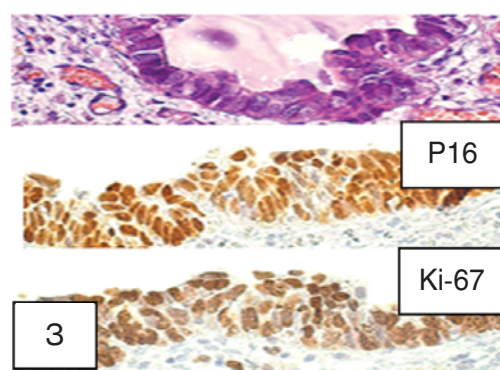
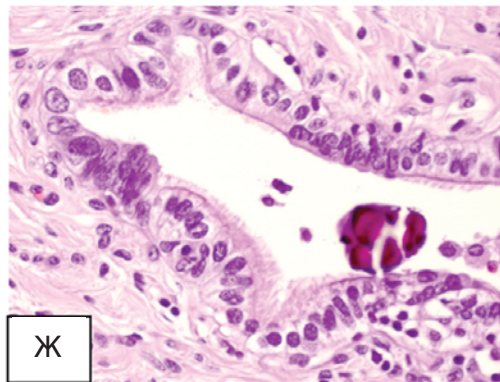
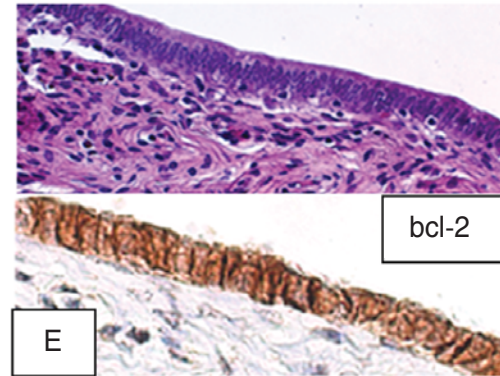
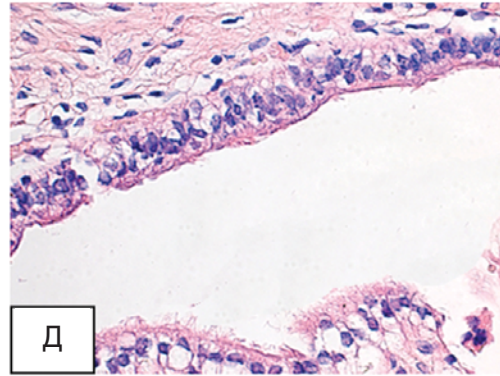


Рис. 3. Сопоставление цитологической и гистологической картин. Экспрессия белков bcl-2, p16 и Ki-67 указана на микрофотографиях, x 400.

чувствительным методом для выявления неопластических клеток, которые невозможно верифицировать макроскопически. Два предыдущих исследования продемонстрировали эффективность взятия цитологических мазков из маточной трубы лапароскопическим методом и представили многообещающие результаты [14, 22]. Основной целью нашего исследования было: сопоставление цитологической и гистологической картин при исследовании маточной трубы; характеристика цитологических изменений, соответствующих доброкачественным и предраковым поражениям; определение чувствительности цитологического метода для выявления СТИК и СКЯВСЗ. В нашем исследовании чувствительность и специфичность данного теста были равны 100%, однако, следует отметить, что все клинические случаи относились к II–IV стадии заболевания.

Фон анализируемых жидкостных мазков составляли отдельные клетки или небольшие кластеры (< 3 клеток). Также присутствовали рассеянные крупные клетки, содержащие 5–20% от всех клеток фона. Преимущественно эти клетки теряли цитоплазму при взятии мазка и были представлены большим «голым» ядром. Мы предполагаем, что данные клетки в основном представляли собой секреторные клетки, поскольку имели соответствующий размер ядра и характеристики цитоплазмы (в тех случаях, когда она была доступна для анализа). Кластеры доброкачественных эпителиоцитов обычно имели форму угловатых пластов, состоящих из клеток разного размера с минимальной клеточной атипией. Наличие ресничек по краю комплекса или мезотелиоподобных клеток внутри него также свидетельствовали о доброкачественной природе данного кластера.

В отличие от вышеперечисленных характеристик доброкачественных комплексов эпителиоцитов, неопластические клетки были организованы в трехмерные кластеры, а ядра злокачественных клеток имели ярко выраженные ядрышки. Следует особо отметить, что атипические клетки, организованные в комплексы, были выявлены как при наличии инвазивного поражения маточной трубы, так и при верификации только СТИК, что свидетельствует о потенциальной возможности ранней диагностики СКЯВСЗ цитологическим методом.

Также интересны наши наблюдения, касающиеся цитологических изменений при папиллярной гиперплазии маточной трубы, выявленной гистологически, а также при наличии протяженных участков подряд расположенных секреторных клеток (SCOUT) при исследовании удаленной маточной трубы. Следует отметить, что цитологически дифференцировать комплексы, соответствующие папиллярным структурам эндосальпинкса, при папиллярной гиперплазии маточной трубы довольно трудно. Исключение составляют те случаи, когда удается визуализировать псаммомные тельца или так называемые сальпингиты (псаммомные тельца, окруженные эпителиоцитами трубного типа), которые являются важным патогномичным признаком папиллярной гиперплазии маточной трубы. В данном случае наиболее важную диагностическую роль играет ИЦХ-исследование, так как для папиллярной гиперплазии маточной трубы не характерна выраженная экспрессия p16 и p53.

Что касается цитологической верификации SCOUT, то наличие большого количества крупных «голых» ядер и клеток с такими же ядрами и светлой цитоплазмой при отсутствии ресниччатых клеток может косвенно подтвердить такой диагноз. Более точным является, как и для папиллярной гиперплазии маточной трубы, ИЦХ-метод, позволяющий выявить позитивную экспрессию bcl-2 в цитологически неизменных клетках, что характерно для SCOUT. Для верификации данных поражений могут быть использованы такие маркеры, как PAX2 и IMP3 [5, 23, 24, 25]. Сравнение эффективности применения этих маркеров для верификации ранних интраэпителиальных поражений маточной трубы будет предметом наших будущих исследований. С теоретической точки зрения с помощью ИЦХ-исследования Ki-67 и p53 в одних и тех же комплексах можно будет выявлять и еще одно интраэпителиальное поражение — p53-signature, для которого характерен низкий пролиферативный индекс, но при этом отмечается накопление мутации в гене TP53 и выраженное окрашивание соответствующим маркером. Ядерная атипия для данного поражения не характерна. Для использования этих маркеров, однако, необходима разработка диагностического набора, позволяющего исследовать их экспрессию одновременно с помощью двойной метки. В то же время для верификации СТИК возможно

использование одновременного окрашивания p16 и Ki-67, поскольку p16, как было показано, также является чувствительным маркером для СТИК [18]. Для p53-signature таких данных пока не опубликовано.

Заключение. Таким образом, наше исследование продемонстрировало, что с помощью цитологического метода можно верифицировать злокачественные и доброкачественные клетки эпителия маточной трубы, а также диагностировать такие предраковые поражения, как серозная трубная интраэпителиальная карцинома. Дальнейшее исследование цитогистологических параллелей необходимо для того, чтобы

определить цитологические и иммуноцитохимические критерии интраэпителиальных поражений маточной трубы, которые являются более ранними этапами патогенеза серозных карцином тазовой области (маточной трубы, яичника и брюшины). Полученные данные также позволяют предположить, что цитологический метод может стать одним из методов скрининга рака яичников у пациенток с наличием показаний к оперативному лечению в связи с доброкачественной патологией органов малого таза или при выявлении наследственной предрасположенности к раку яичников/молочных желез (мутациями генов *BRCA 1/2*).

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В., Жордания К.И., Мартынов С.А., Данилов А.Ю., Козаченко А.В., Зурабиани З.Р., Ляшко Е.С., Николаева А.В., Литатенкова Ю.И., Кулабухова Е.А. Хирургическое лечение беременных с опухолями и опухолевидными образованиями яичников // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2011; (1):76–79.
2. Адамян Л.В., Мурашко Л.Е., Романова Е.Л., Зурабиани З.Р. Хирургическое лечение опухолей и опухолевидных образований яичников у беременных с использованием современных технологий // Проблемы репродукции. — 2005. — № 3. — С. 60–64.
3. Асатурова А.В., Ежова Л.С., Файзуллина Н.М., Адамян Л.В., Хабас Г.Н. Трубно-перитонеальная переходная зона: морфологические и иммуногистохимические особенности, роль в патогенезе серозных карцином тазовой области // КЭМ — 2016. — № 1. — С. 11–18.
4. Асатурова А.В., Адамян Л.В., Ежова Л.С. Морфологические особенности эндосальпинкса при пограничных серозных опухолях яичника // КЭМ. — 2016. — № 3. — С. 9–15.
5. Cannistra SA. Cancer of the ovary. N Engl J Med. — 1993;329:1550–1559.
6. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. Nature. — 2011;474:609–615.
7. Chen E.Y., Mehra K., Mehrad M., Ning G., Miron A., Mutter G.L. et al. Secretory cell outgrowth, PAX2 and serous carcinogenesis in the fallopian tube.
8. Committee on the State of the Science in Ovarian Cancer Research; Board on Health Care Services; Institute of Medicine; National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Ovarian Cancers: Evolving Paradigms in Research and Care. Washington, DC: The National Academies Press. — P. 396, doi: 10.17226/21841.
9. Dhanani M., Nassar A., Dinh T. Classification of fallopian tube cytology sampling to develop a model for future peritoneal and ovarian cancer screening. J Am Soc Cytopathol. — 2014;3:S35–S36. doi: 10.1016/j.jasc.2014.09.076.
10. Diel J. Revisiting the pathogenesis of ovarian cancer: the central role of the fallopian tube. Arch Gynecol Obstet. — 2014. Feb;289(2):241–6.
11. Dudkiewicz J. Quantitative and qualitative changes of epithelial cells of fallopian tubes in women according to the phase of menstrual cycle. A cytologic study. Acta Cytol. — 1970; 14(8): 531–7.
12. Haesler G., Tempfer C., Lehner R. et al. Fallopian tissue sampling with a cytobrush during hysteroscopy: a new approach for detecting tubal infection. Fertil Steril. — 1997. — Mar;67(3):580–2.
13. Huang W.C., Tsai C.C., Wei M.C., Kuo K.T. Mutation analysis of papillary tubal hyperplasia associated with ovarian atypical proliferative serous tumor and low-grade serous carcinoma. Am J Obstet Gynecol. 2013 Aug;209(2):e6–8.
14. Kurman R.J., Vang R., Junge J., Hannibal C.G., Kjaer S.K., Shih Ie.M. Papillary tubal hyperplasia: the putative precursor of ovarian atypical proliferative (borderline) serous tumors, noninvasive implants, and endosalpingiosis. Am J Surg Pathol. — 2011. — Nov; 35(11):1605–14.
15. Matsushima T., Kaseki H., Ishihara K. et al. Assessment of fallopian tube cytology for the diagnosis of endometriosis and hydrosalpinx. Nippon Med Sch. — 2002; 69(5):445–50.
16. Maya Dhanani AN, Tri Dinh N. Classification of fallopian tube cytology sampling to develop a model for future peritoneal and ovarian cancer screening. J Am Soc Cytopathol. — 2014; 3:35–36.
17. Meserve E.E., Brouwer J., Crum C.P. Serous tubal intraepithelial neoplasia: the concept and its application. Mod Pathol. — 2017 doi: 10.1038/modpathol.2016.238.

18. *Mulavany N., Arnstein M., Ostor A. et al.* Fallopian tube cytology: a histocorrelative study of 150 washings. *Diagn. Cytopathol.* — 1997; 16(6): 483–8.
19. *Nik N.N., Vang R., Shih Ie.M., Kurman R.J.* Origin and pathogenesis of pelvic (ovarian, tubal, and primary peritoneal) serous carcinoma. *Annu Rev Pathol.* — 2014 9:27–45.
20. *Novak M., Lester J., Karst A.M., Parkash V., Hirsch M.S., Crum C.P. et al.* Stathmin 1 and p16^{INK4A} are sensitive adjunct biomarkers for serous tubal intraepithelial carcinoma *Gynecol Oncol.* — 2015. Oct; 139(1): 104–111.
21. *Otsuka I., Kameda S., Hoshi K.* Early detection of ovarian and fallopian tube cancer by examination of cytological samples from the endometrial cavity. *Br J Cancer.* — 2013;109:603–609. doi: 10.1038/bjc.2013.402. *Pathol. J Pathol.* — 2010 Sep; 222(1): 110–116.
22. *Prat J.* FIGO's staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: abridged republication. *J Gynecol Oncol.* — 2015 Apr; 26(2): 87–89.
23. *Rodriguez E.F., Lum D., Guido R., Austin R.M.* Cytologic findings in experimental in vivo fallopian tube brush specimens. *Acta Cytol.* — 2013;57:611–618. doi: 10.1159/000353825.
24. *Rodriguez E.F., Lum D., Guido R., Austin R.M.* Cytologic findings in experimental in vivo fallopian tube brush specimens. *Acta Cytol.* — 2013;57:611–618.
25. *Wang Y., Wang Y., Li D., Li L., Zhang W., Yao G. et al.* IMP3 signatures of fallopian tube: a risk for pelvic serous cancers. *J Hematol Oncol.* — 2014;7:49.
26. *Wang Y., Li L., Wang Y., Ngocvi S., Zheng W.* Fallopian tube secretory cell expansion: a sensitive biomarker for ovarian serous carcinogenesis *Am J Transl Res.* — 2015; 7(10): 2082–2090.
27. *Wang Y., Li L., Wang Y., Yuan Z., Zhang W., Hatch K.D. et al.* IMP3 as a cytoplasmic biomarker for early serous tubal carcinogenesis. *J Exp Clin Cancer Res.* — 2014;33:60. doi: 10.1186/s13046-014-0060-2.

АВТОРЫ

Асатурова Александра Вячеславовна, кандидат медицинских наук, ФГБУ «НЦАГиП имени В.И. Кулакова» Минздрава России, старший научный сотрудник 1-го патологоанатомического отделения. 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, e-mail: a_asaturova@oparina4.ru

Asaturova A.V., PhD, Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of V.I. Kulakov, senior scientific researcher of department 1-st anatomic pathology, 117997, Moscow, Street Academician Oparin, 4, e-mail: a_asaturova@oparina4.ru

Адамян Лейла Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН; заместитель директора по науке, руководитель отделения оперативной гинекологии ФГБУ «НЦАГиП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России; зав. кафедрой репродуктивной медицины и хирургии ФПДО, МГМСУ. 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, e-mail: l_adamyan@oparina4.ru

Adamyan L.V., MD, professor, academician of RAS; deputy director on science, head of department of operative gynecology, Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of V.I. Kulakov; head of department of reproductive medicine and surgery, faculty of postgraduate education, Moscow State University. 117997, Moscow, Street Academician Oparin, 4, e-mail: l_adamyan@oparina4.ru

Кондриков Н.И., доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», консультант. 105062, Москва, ул. Чистопрудный бульвар, 2, e-mail: n.kondrikov@yandex.ru

Kondrikov N.I., MD, PhD, professor, consultant, Moscow Region scientific and researcher institution of Obstetrics and Gynecology, 105062, Chistoprudniy bulvar st., 2, 8 (495) 6219700, e-mail: n.kondrikov@yandex.ru

Хабас Г.Н., кандидат медицинских наук, ФГБУ «НЦАГиП имени В.И. Кулакова» Минздрава России, руководитель отделения инновационной онкогинекологии и хирургии. 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д.4, e-mail: g_khabas@oparina4.ru

Khabas G.N., Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of V.I. Kulakov, Head of the Department of innovative oncogynecology and surgery, 117997, Moscow, Street Academician Oparin, 4, e-mail: g_khabas@oparina4.ru

Санникова Майя Викторовна, кандидат медицинских наук, ФГБУ «НЦАГиП имени В.И. Кулакова» Минздрава России, научный сотрудник отделения инновационной онкогинекологии и хирургии. 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, e-mail: m_sannikova@oparina4.ru

Sannikova M.V., Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of V.I. Kulakov, scientific researcher of the Department of innovative oncogynecology and surgery, 117997, Moscow, Street Academician Oparin, 4, e-mail: m_sannikova@oparina4.ru

Файзуллина Н.М., кандидат химических наук, ФГБУ «НЦАГиП имени В.И. Кулакова» Минздрава России, старший научный сотрудник 1-го патологоанатомического отделения. 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, e-mail: n_faizullina@oparina4.ru

Fayzullina N.M. PhD, Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of V.I. Kulakov, senior scientific researcher of department 1-st anatomic pathology, 117997, Moscow, Street Academician Oparin, 4, e-mail: n_faizullina@oparina4.ru