На правах рукописи

БАЙРАМОВА

Нурана Назим кызы

КЛИНИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭНДОМЕТРИОЗ-АССОЦИИРОВАННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКА

14.01.12 – онкология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2019

Работа выполнена на кафедре онкологии медицинского факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет».

Научный руководитель:

Протасова Анна Эдуардовна – доктор медицинских наук.

Научный консультант:

Раскин Григорий Александрович – доктор медицинских наук.

Официальные оппоненты:

Паяниди Юлия Геннадьевна – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, старший научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения № 8 (онкогинекология) НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова.

Хаджимба Анжелла Славиковна – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доцент кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии.

Ведущее научное учреждение: Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Защита состоится «25» декабря 2019 г. в 12.00 часов на заседании Диссертационного Совета Д 208.116.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70, зал заседаний Ученого совета.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России и на сайте центра: https://rrcrst.ru/dissertaczionnyij-sovet/dissertaczionnyie-issledovaniya.

Автореферат разослан «____»_____ 2019 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук ***Генералов Михаил Игоревич***

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Эксперты Всемирной организации здравоохранения в 2016 г. предложили новую классификацию опухолей яичника с учетом результатов доказательной медицины. Согласно обновленной классификации выделены группы опухолей яичника, такие как эндометриоз-ассоциированные, которые включают как эндометриоидные, светлоклеточные, серомуцинозные опухоли, так и псевдоэндометриоидные (железисто-сосочковый серозный рак яичника высокой степени злокачественности, опухоли SET-типа) (Kurman R.J. et al., 2016). Данные ряда исследований демонстрируют, что обнаруженные мутации генов *ARID1A, PIK3CA, PTEN, CTNNB1,* микросателлитная нестабильность (MSI) могут являться ранним событием в канцерогенезе эндометриоз-ассоциированных опухолей яичника (Sato N. et al., 2000; Yamamoto S. et al., 2006; Jones S. et al., 2008; Wiegand K.C. et al., 2010; Ayhan A. et al., 2012; Anglesio M.S. et al., 2017). Однако проблема поиска факторов злокачественной трансформации эндометриоза до сих пор не решена.

Эндометриоз – одно из наиболее часто встречающихся гинекологических заболеваний, поражающее приблизительно 256 миллионов женщин в мире (Адамян Л.В., 2013; Giudice L.C. et al., 2006; Dunselman G.A. et al., 2014; Rogers P.A.W. et al., 2017). По данным статистики Российской Федерации, с 1999 г. отмечен неуклонный рост показателей заболеваемости эндометриозом женщин старше 18 лет: с 218 в 1999 г. до 435,1 на 100 000 в 2013 г. и сохранение тенденции к ежегодному увеличению частоты эндометриоза на 1,2% (Росстат, 2014). Однако точное количество случаев эндометриоза неизвестно, поскольку диагноз верифицируется только после хирургических вмешательств, а в настоящее время может устанавливаться эмпирически (Zondervan K.T. et al., 2018).

Эндометриоз представляет многокомпонентное, многофакторное, прогрессирующее и рецидивирующее заболевание, ухудшающее качество

жизни женщины. Хотя эндометриоз считается доброкачественным заболеванием, он имеет черты злокачественного процесса, такие как потеря контроля клеточной пролиферации, инфильтративный рост, локальное и отдаленное расположение очагов, характерное для процесса метастазирования (Somigliana E. et al., 2006; Wei J.J. et al., 2011).

Несмотря на более чем столетнюю историю изучения эндометриоза, вопросы малигнизации до настоящего времени остаются предметом исследований и дискуссий. Согласно данным литературы, рак яичника развивается у 0,3-1,6% женщин, страдающих эндометриозом (Pearce C.L. et al., 2012; Brown J. et al., 2014), в то время как эндометриоз наблюдается у 4-29% больных раком яичника (Somigliana E. et al., 2006; Kim H.S. et al., 2014).

Атипический эндометриоз рассматривается как морфологическая форма предрака для большинства эндометриоидных, светлоклеточных и серомуцинозных опухолей (Fukunaga M. et al., 1997; Ogawa S. et al., 1997; Wei J.J. et al., 2011; Stamp J.P. et al., 2016). Эта форма заболевания может быть установлена только при гистологическом исследовании и не имеет характерных клинических признаков. Считается, что у 2-8% больных наружным генитальным эндометриозом выявляют очаги атипического эндометриоза, в то время как частота обнаружения атипического эндометриоза в эндометриоз-ассоциированных опухолях варьирует в пределах 20-80% (Stamp J.P. et al., 2016). Причиной такого разброса данных является отсутствие четких диагностических критериев атипического эндометриоза.

Вопрос сохранения фертильности у больных эндометриоз-ассоциированными опухолями яичника и необходимость правильной диагностики этой редкой патологии является одной из наиболее сложных научно-практических задач (Новикова Е.Г. и др., 2014; Fischerova D. et al., 2012; Bentivegna E. et al., 2016). Это обусловлено преобладанием женщин репродуктивного возраста в структуре эндометриоз-ассоциированных опухолей яичника, малым числом наблюдений данных новообразований,

мультифакториальной природой нарушения репродуктивной функции при эндометриозе, прогрессирующим и рецидивирующим течением заболевания.

Таким образом, с учетом вышесказанного, представляется актуальным изучение клинических и морфологических особенностей эндометриоз-ассоциированных опухолей яичника.

Цель исследования

На основании результатов анализа клинических, гистологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических показателей повысить эффективность диагностики эндометриоз-ассоциированных опухолей яичника.

Задачи исследования

1. Выявить частоту рака яичника у пациенток морфологически-верифицированным диагнозом эндометриоз.
2. Определить клинико-анамнестические особенности эндометриоз-ассоциированных опухолей яичника.
3. Сравнить показатели выживаемости больных эндометриоз-ассоциированных и псевдоэндометриоидных опухолей яичника.
4. Оценить возможность выполнения органосохраняющего лечения у пациенток репродуктивного возраста эндометриоз-ассоциированными опухолями яичника.
5. Определить морфологические критерии атипического эндометриоза.
6. Изучить иммуногистохимические особенности атипического эндометриоза и эндометриоз-ассоциированных опухолей яичника по экспрессии BAF250a (*ARID1A*), β-катенина, PTEN, MSH6, PMS2, Ki-67, p53, WT-1, микросателлитной нестабильности (MSI).

Научная новизна исследования

1. Впервые установлены гистологические и иммуногистохимические критерии атипического эндометриоза.

2. Выявлены клинико-анамнестические и морфологические особенности эндометриоз-ассоциированных опухолей яичника.
3. Показана целесообразность выполнения органосохраняющего лечения у пациенток репродуктивного возраста эндометриоз-ассоциированными опухолями яичника с целью сохранения фертильности.

Практическая значимость исследования

Разработана панель иммуногистохимических маркеров – BAF250a (*ARID1A*), β-катенина, PTEN, MSH6, PMS2, p53, WT-1, Ki-67 для диагностики атипического эндометриоза и эндометриоз-ассоциированных опухолей яичника.

Доказана необходимость проведения иммуногистохимического исследования с оценкой экспрессии p53 и WT-1, позволяющего дифференцировать эндометриоз-ассоциированный рак и железисто-сосочковый (псевдоэндометриоидный) серозный рак яичника высокой степени злокачественности.

Показана целесообразность выполнения органосохраняющего лечения эндометриоз-ассоциированных опухолей яичника у пациенток репродуктивного возраста с целью сохранения фертильности.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Особенностями эндометриоз-ассоциированных опухолей яичника являются выявление на ранних стадиях, латентное течение и благоприятный прогноз.
2. Комплексная оценка экспрессии панели маркеров BAF250a (*ARID1A*), β-катенина, PTEN, MSH6, PMS2, p53, WT-1, Ki-67 усовершенствует диагностику атипического эндометриоза и эндометриоз-ассоциированных опухолей яичника.

Апробация и внедрение результатов в практику

Материалы диссертационной работы доложены на I Национальном конгрессе «Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению» (Москва, 2016); II Петербургском онкологическом форуме «Белые Ночи» (Санкт-Петербург, 2016); VII Международном молодежном медицинском конгрессе «Санкт-Петербургские научные чтения» (Санкт-Петербург, 2017); XII Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2018); VI Российской научно-практической конференции «Снегиревские чтения» (Москва, 2018); III Национальном конгрессе «Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению» (Москва, 2018); XXXI Международном конгрессе «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (Москва, 2018); XXII Российском онкологическом конгрессе (Москва, 2018).

Результаты исследования внедрены в практическую и учебную деятельность ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России, ФГБУЗ Клиническая больница № 122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России и медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета.

По теме диссертации опубликовано 19 печатных работ, в том числе 5 статей в рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации.

Личный вклад автора в исследование

Автором самостоятельно произведено планирование, подготовка и проведение данной работы, что включало в себя: изучение зарубежной и отечественной литературы, подбор необходимых медицинских документов, клинического материала и гистологических препаратов. Изложение, анализ результатов морфологического и иммуногистохимического исследований,

статистическая обработка и интерпретация полученных данных, формулировка выводов и практических рекомендаций выполнены диссертантом также самостоятельно.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 112 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включившего 11 отечественных и 188 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 6 таблицами и 21 рисунком.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Настоящее исследование представляет собой ретроспективное когортное исследование и состоит из двух частей.

Эпидемиологическая часть исследования эндометриоза проведена на основании данных историй болезни 1 551 пациенток с морфологически-верифицированным диагнозом эндометриоз после хирургического этапа лечения за период с 1996 по 2006 гг., выполненного в Центре лечения эндометриоза ФГБУЗ Клиническая больница № 122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России, являющегося клинической базой Санкт-Петербургского государственного университета. Поиск случаев злокачественных новообразований у изучаемой группы пациенток осуществлялся по базе данных СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр» (популяционного ракового регистра Санкт-Петербурга) за период 1996-2016 гг.

Материалом для изучения эндометриоз-ассоциированных опухолей яичника (часть вторая) послужили клинико-анамнестические и морфологические данные 672 больных раком яичника, которые проходили

лечение в ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург, ФГБУЗ Клиническая больница № 122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России, Санкт-Петербург, в период с августа 2013 по сентябрь 2017 гг.

Критериям включения в исследование являлись эндометриоидные, светлоклеточные и серомуцинозные опухоли яичника. Согласно данным критериям, на первом этапе было найдено 65 опухолей. После реанализа гистологического материала морфологическое расхождение диагнозов выявлено в 19 случаях, что составило 29%. Таким образом, в работу были включены данные результатов только 55 больных: 28 – с диагнозом эндометриоидный рак яичника, 11 – светлоклеточный рак яичника, 9 – пограничные опухоли, из которых 6 – составили эндометриоидные пограничные опухоли и 3 – серомуцинозные пограничные опухоли и 7 – с опухолями SET-типа.

Для сравнения показателей выживаемости была выделена группа серозного рака яичника высокой степени злокачественности, которая включала 83 случая.

Морфологическое исследование опухолей яичника проводилось на основании критериев Всемирной организации здравоохранении 2014 года. По микропрепаратам определяли гистологический тип опухоли и степень злокачественности (для эндометриоидного типа).

Иммуногистохимическое исследование проведено по стандартному протоколу с определением рецепторного статуса опухоли (рецепторов эстрогена и прогестерона), экспрессии BAF250a (*ARID1A*), PTEN, β-катенина, MSH6, PMS2, p-53, WT-1, индекса пролиферации Ki-67.

Молекулярно-генетический анализ MSI оценивали по стандартному протоколу с использованием маркера BAT26. Позитивным считался образец, демонстрирующий изменение длины микросателлитной последовательности.

Стадирование рака яичника проводилось согласно классификации TNM (7-ое издание, 2010г.) и FIGO (2012, 2014 гг).

Полученные собственные клинические результаты обрабатывались с использованием программной системы STATISTICA for Windows (версия 10). Описательные статистики количественных показателей рассчитывались по всему традиционному набору характеристик: рассчитывали медиану (Me), нижний (LQ) и верхний квартили (UQ) в формате Me (LQ;UQ) в соответствующих задачам работы. Для качественных параметров определяли абсолютные значения и процентные доли. Сопоставление частотных характеристик качественных показателей проводилось с помощью непараметрических методов χ^2 с поправкой Йетса (для малых групп). Критерием статистической достоверности получаемых выводов принимали величину $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эпидемиологическое исследование: частота эндометриоза при раке яичника

В структуре группы из 1 551 пациенток с морфологически-верифицированным диагнозом эндометриоз в анализ риска развития рака яичника были включены только женщины с сохраненной тканью яичника (n=1 067). Средний возраст больных эндометриозом в исследовании составил 42,2±8,7 года, больных раком яичника – 53,6±6,7 лет. Средний период наблюдения пациенток с момента постановки диагноза эндометриоз до возникновения рака яичника составил 12,2±6,0 лет.

У женщин с эндометриозом в данной выборке рак яичника обнаружен в 0,7% (7/1067) случаев. В структуре выявленных опухолей яичника – 0,3% (3/1067) представлены эндометриоидным типом, 0,4% (4/1067) – серозной карциномой.

При проведении гистологического исследования во всех случаях эндометриоидного рака присутствовали признаки эндометриоза и опухоли в пределах одного яичника (рисунок 1).

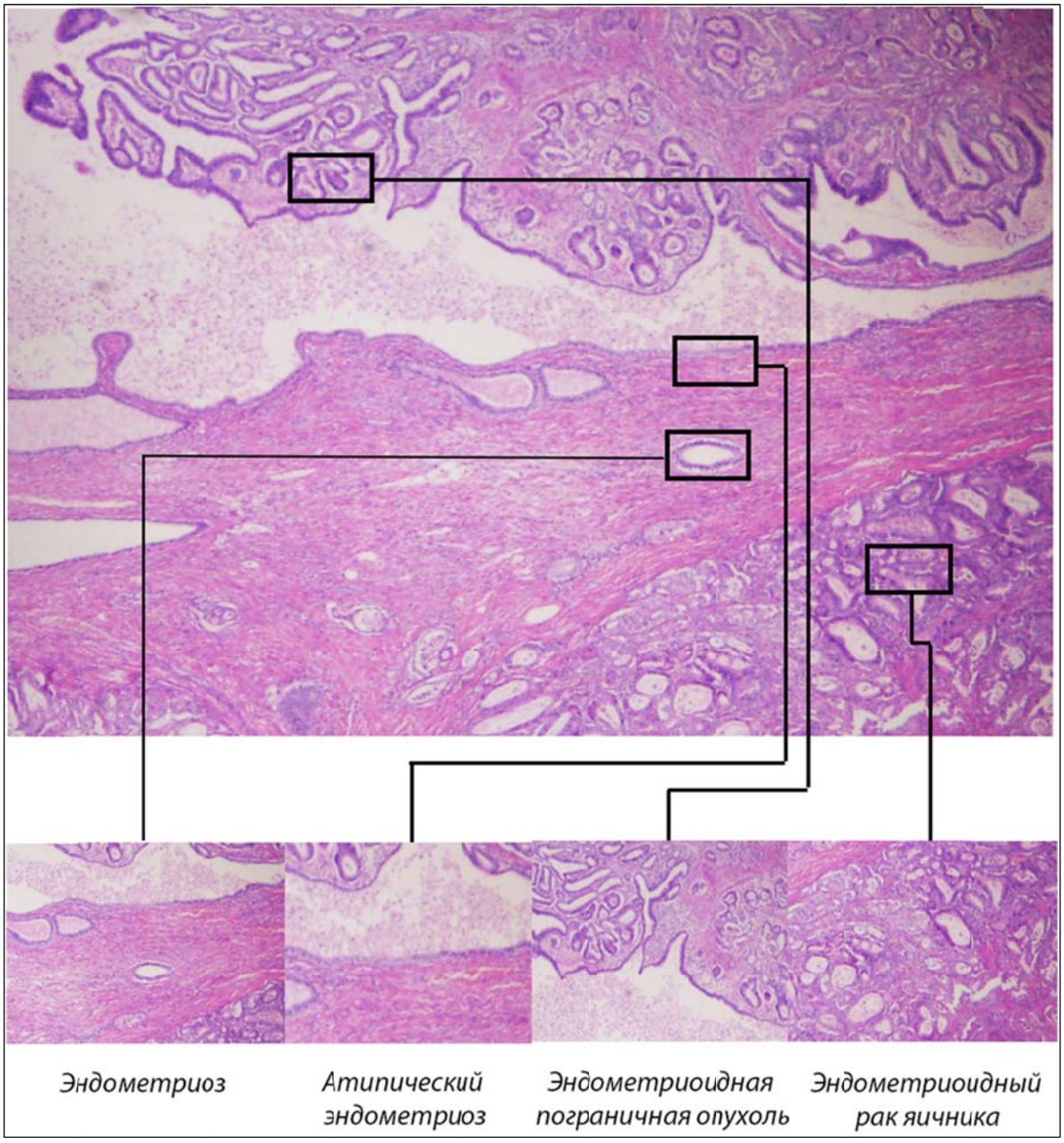


Рисунок 1 – Микропрепарат эндометриоидного рака яичника, окраска гематоксилином и эозином, ×200.

При проведении гистологического исследования ни в одном из препаратов серозного рака яичника не выявлены признаки эндометриоза (рисунок 2).

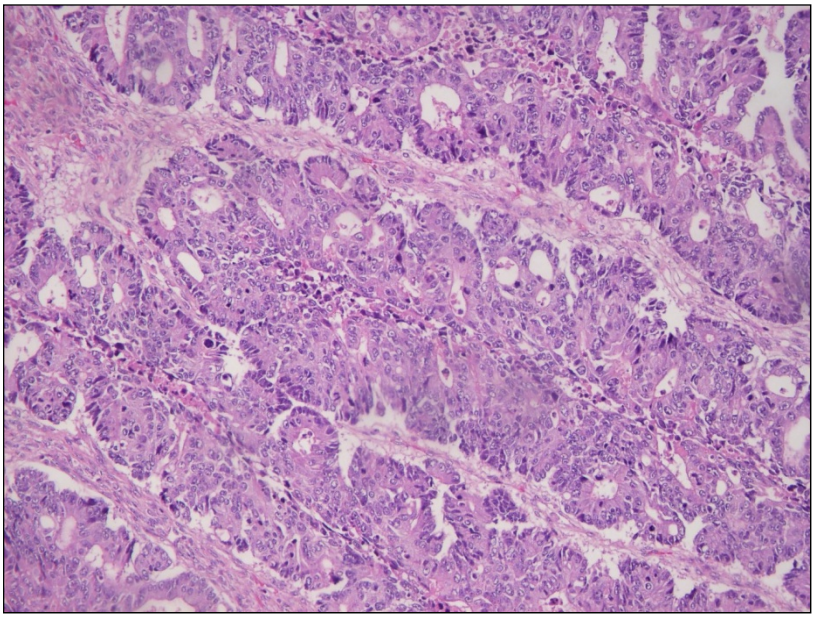


Рисунок 2 – Микропрепарат серозного рака яичника,
окраска гематоксилином и эозином, ×200.

Таким образом, частота развития эндометриоз-ассоциированного рака яичника в группе 1 067 пациенток с морфологически верифицированным диагнозом эндометриоз составила 0,3% (0,05-0,69%).

Учитывая невысокую частоту малигнизации эндометриоза, была выполнена вторая часть работы по изучению особенностей эндометриоз-ассоциированных опухолей.

Клинико-анамнестические и морфологические характеристики эндометриоз-ассоциированных и псевдоэндометриоидных опухолей яичника. В данной части исследования представлены случаи эндометриоидного рака (n=28) и светлоклеточного рака яичника (n=11), эндометриоидных и серомуцинозных пограничных опухолей (n=9), которые отнесены к эндометриоз-ассоциированным опухолям; случаи железисто-сосочкового (псевдоэндометриоидного) типа серозного рака яичника высокой степени злокачественности (n=7) и серозного рака яичника высокой степени злокачественности (n= 83).

В таблице представлены наиболее значимые клинико-анамнестические особенности исследуемых групп больных (таблица 1).

Таблица 1 – Клинико-анамнестические особенности исследуемых групп больных

Всего (n=55)	**Характеристика**	**Эндометриоз-ассоциированные опухоли яичника**			**SET-тип (n=7)**
		ЭРЯ (n=28)	**СРЯ (n=11)**	**ПОЯ (n=9)**	
Средний возраст, года		53,3±13,2	57,8±8,7	30,3±8,2	50,3±12,8
Симптом дисменореи		86%	91%	100 %	57%
Число беременностей		2 (0;5)	3 (1;4)	0 (0;1)	1 (0;4)
Число родов		1 (0;2)	1 (1;2)	0 (0;1)	1 (0;1)
Период лактации, мес.		3 (0;8)	6,5 (3;10)	0 (0;3)	0 (0;3)
Бесплодие		54%	27%	33%	43%
Примечание – ЭРЯ – эндометриоидный рак яичника; СРЯ – светлоклеточный рак яичника; ПОЯ – пограничная опухоль яичника; SET - тип - псевдоэндометриоидный рак					

Как видно из таблицы 1, у больных эндометриоз-ассоциированными опухолями яичника наблюдается высокая частота симптома дисменореи (90%, 43/48), бесплодия (44%, 21/48), одних родов в анамнезе – медиана 1 (0;2) и короткий период лактации – медиана 3,8 (0;6) месяцев.

При сравнении клинической стадии заболевания у больных эндометриоз-ассоциированным раком яичника статистически достоверно ($p<0,01$) преобладали ранние стадии болезни, чем у пациенток псевдоэндометриоидным и серозным раком яичника высокой степени злокачественности (таблица 2).

Таблица 2 – Распределение больных раком яичника в зависимости от клинической стадии заболевания

Всего (n=46)	**Стадия**	**Эндометриоз-ассоциированные опухоли яичника**		**SET-тип (n=7)**	**Серозный РЯ (n=83)**
		ЭРЯ (n=28)	**СРЯ (n=11)**		
I-II		82%	82%	29%	36%
III-IV		18%	18%	71%	64%

При оценке показателей однолетней наблюдаемой выживаемости, выживаемость больных эндометриоз-ассоциированным раком статистически достоверно была выше ($p<0,001$), чем выживаемость больных псевдоэндометриоидными и серозными карциномами яичника высокой степени злокачественности (таблица 3).

Таблица 3 – Показатели наблюдаемой выживаемости больных раком яичника

Всего (n=46)		**Эндометриоз-ассоциированные опухоли яичника**		**SET-тип (n=7)**	**Серозный РЯ (n=83)**
		ЭРЯ (n=28)	**СРЯ (n=11)**		
Время наблюдения, месяцы		32 (20;48)	30 (15;33)	11 (8;36)	28 (12;34)
Однолетняя наблюдаемая выживаемость		100%	100%	57%	65%

Таким образом, эндометриоз-ассоциированные опухоли яичника имеют более благоприятное клиническое течение. Данные опухоли в сравнении с железисто-сосочковым (псевдоэндометриоидным) и серозным раком яичника высокой степени злокачественности чаще ($p<0,01$) диагностируются на начальных стадиях (I-II) заболевания и характеризуются высоким показателем однолетней наблюдаемой выживаемости ($p<0,001$).

Органосохраняющее лечение с применением лапароскопического доступа выполнено 11 пациенткам. В структуре изучаемой группы двум пациенткам установлен диагноз высокодифференцированный эндометриоидный рак яичника IA стадии, 6 пациенткам – эндометриоидная пограничная опухоль яичника, 3 – серомуцинозная пограничная опухоль яичника. Средний возраст пациенток составил 28,4±5,2 лет. На момент постановки диагноза все женщины желали сохранить репродуктивную функцию.

Шести пациенткам была выполнена органосохраняющая операция в объеме сальпингоовариоэктомии на стороне поражения и биопсии/резекции контралатерального яичника, пяти женщинам с пограничными опухолями произведено лечение в объеме овариоцистэктомии с сохранением визуально неизмененной ткани яичника.

При медиане наблюдения 18 (17;36) месяцев среди данной группы больных не обнаружено признаков прогрессирования заболевания. У одной женщины эндометриоидным раком яичника через 26 месяцев после окончания лечения наступила спонтанная беременность, закончившаяся срочными родами.

По результатам гистологического исследования во всех случаях эндометриоидного рака яичника присутствовали признаки эндометриоза и опухоли в пределах одного яичника (рисунок 1, рисунок 3).

Иммуногистохимическое исследование эндометриоидного рака выявило позитивную реакцию к рецепторам стероидных гормонов – ER (63,5±19,1%) и PR (51,8±15,4%), индекс Ki-67 составил 68,2±13,7%, потеря экспрессии

BAF250a (*ARID1A*) выявлена в 14% (4/28), PTEN – 29% (8/28), ядерная экспрессия β-катенина – в 32% (9/28) случаев, негативная реакция на WT-1 и «мутантный тип» p53 – во всех случаях (28/28).

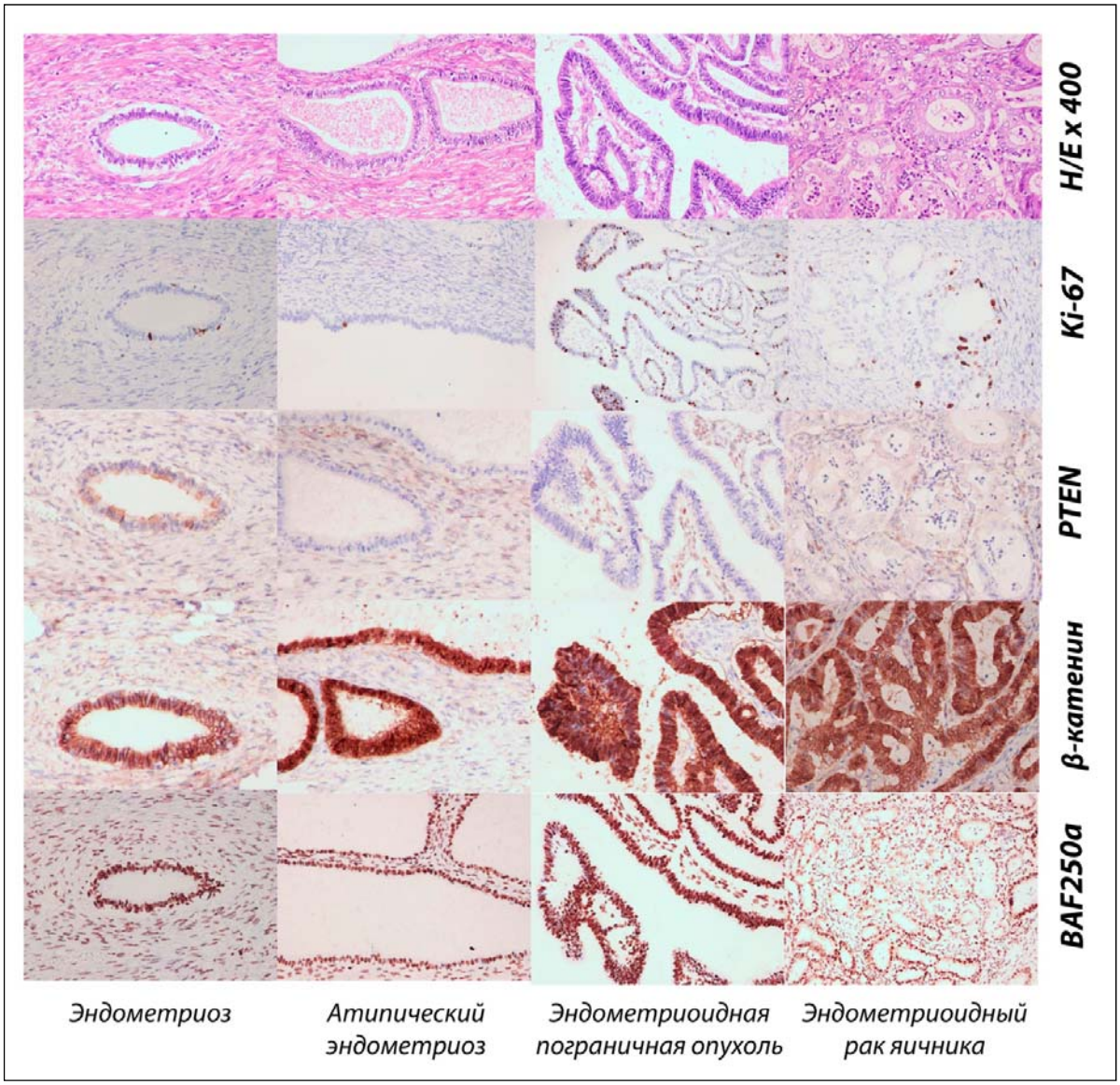


Рисунок 3 – Микропрепарат эндометриоидного рака яичника, ×400, окраска гематоксилином и эозином, экспрессия Ki-67, PTEN, β- катенина, BAF250a (*ARID1A*) в компонентах опухоли.

Изменение характера экспрессии маркеров наблюдалось уже на стадии атипического эндометриоза и атипической пролиферативной (пограничной) опухоли (рисунок 3).

Атипический эндометриоз обнаружен в 39% (11/28) случаев эндометриоидного рака яичника и только после проведения иммуногистохимического исследования. При гистологическом исследовании из 11 выявленных случаев, атипический эндометриоз определялся лишь в 6 препаратах и характеризовался клеточной атипией и стратификацией эпителия (рисунок 4), в остальных случаях он не имел выраженных признаков и не отличался от типичного эндометриоза. Иммуногистохимическое исследование атипического эндометриоза в эндометриоидном раке яичника выявило повышение индекса Ki-67 до 15,7±7,4%, потерю экспрессии BAF250a (*ARID1A*) (2/11), PTEN (3/11), ядерную экспрессию β-катенина (4/11) (рисунок 3).

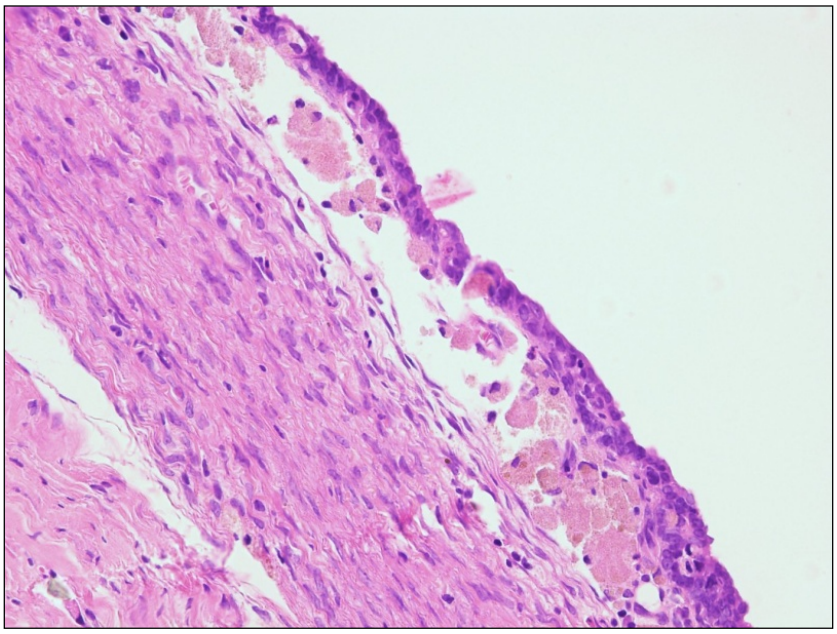


Рисунок 4 – Микропрепарат атипического эндометриоза в эндометриоидном раке яичника, окраска гематоксилином и эозином, ×400.

Потеря экспрессии белков системы репарации неспаренных нуклеотидов MMR выявлена в 7% (2/28) случаев. Негативная реакция на PMS2 (1/28) и MSH6 (1/28) наблюдалась от пограничной опухоли только в тех случаях, когда определялась потеря экспрессии BAF250a (*ARID1A*).

MSI выявлена только у одной пациентки, в опухоли которой наблюдалась потеря экспрессии BAF250a (*ARID1A*) и MSH6. Стоит отметить, что тест на MSI оказался положительным как в эндометриозе, так и в эндометриоидном раке яичника.

В случаях светлоклеточного рака яичника, несмотря на то, что были выявлены гистологические критерии эндометриоза, не были обнаружены изменения экспрессии иммуногистохимических маркеров, характерные для эндометриоз-ассоциированных опухолей.

При проведении гистологического исследования ни в одном из препаратов опухолей SET-типа не выявлены признаки эндометриоза. При морфологическом исследовании псевдоэндометриоидные опухоли состояли из крупных клеток с полиморфными ядрами, формирующие папиллярные и железисто-подобные структуры (псевдоэндометриоидные) (рисунок 5).

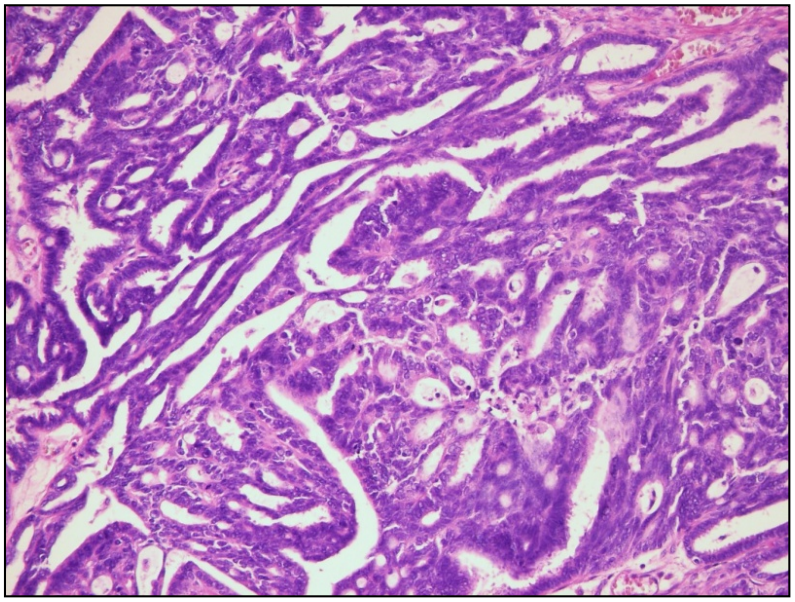
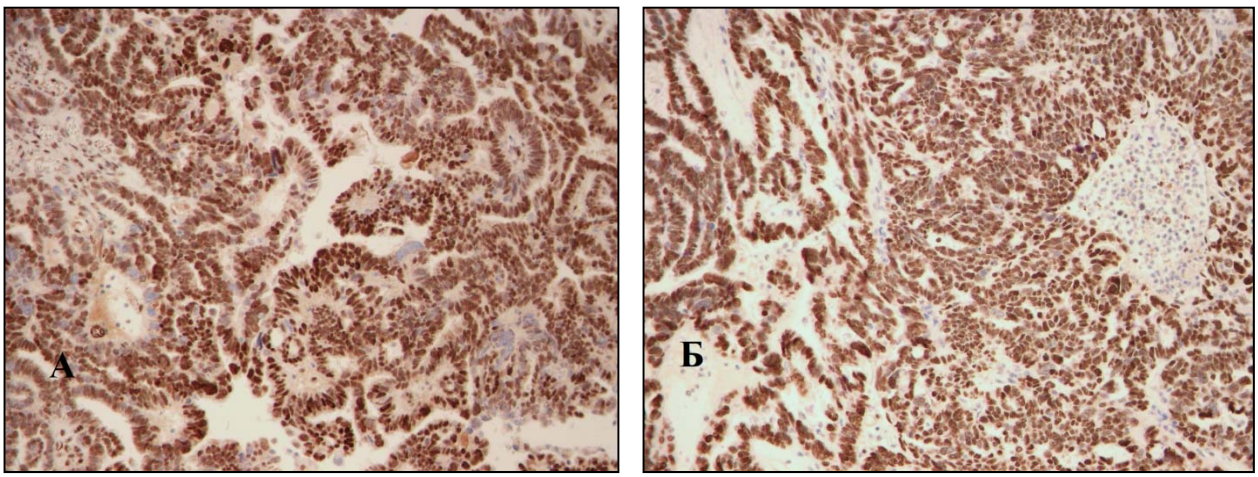


Рисунок 5 – Микропрепарат псевдоэндометриоидного рака яичника (опухоли SET-типа), окраска гематоксилином и эозином, ×200.

При иммуногистохимическом исследовании во всех случаях (7/7) выявлена позитивная реакция на WT-1 (рисунок 6, А) и яркое окрашивание, характерное для «мутантного» типа p53 (рисунок 6, Б).



А – экспрессия WT-1, ×200; Б – экспрессия p53, «мутантный» тип, ×200.

Рисунок 6 – Микропрепарат псевдоэндометриоидного рака яичника (опухоли SET-типа).

Таким образом, в данном исследовании продемонстрированы на основе комплексного подхода клинические и морфологические особенности эндометриоз-ассоциированных опухолей яичника, а также роль эндометриоза в развитии данных новообразований яичника.

ВЫВОДЫ

1. Частота развития эндометриоз-ассоциированного рака яичника в группе 1 067 пациенток с морфологически-верифицированным диагнозом эндометриоз составила 0,3% (0,05-0,69%).
2. Больные эндометриоз-ассоциированными опухолями яичника имеют высокую частоту дисменореи (90%, 43/48), бесплодия (44%, 21/48), одни роды в анамнезе – медиана 1 (0;2), короткий период лактации – медиана 3,8 (0;6) месяцев.
3. Эндометриоз-ассоциированные опухоли яичника в сравнении с железисто-сосочковым (псевдоэндометриоидным) и серозным раком яичника высокой степени злокачественности чаще ($p<0,01$) диагностируются на начальных стадиях (I-II) заболевания и характеризуются высоким показателем однолетней наблюдаемой выживаемости ($p<0,001$).

4. Органосохраняющее лечение в репродуктивном возрасте лапароскопическим доступом (сальпингоовариоэктомия на стороне поражения и биопсия/резекция контралатерального яичника или овариоцистэктомия) эндометриоз-ассоциированных пограничных опухолей яичника и высокодифференцированного эндометриоидного рака яичника IA стадии не повышает риск развития рецидива заболевания.
5. Атипический эндометриоз выявляется в 39% (11/28) случаев эндометриоз-ассоциированного рака, является морфологической формой предрака эндометриоз-ассоциированных опухолей яичника и характеризуется клеточной атипией и стратификацией эпителия.
6. Потеря экспрессии BAF250a (*ARID1A*), PTEN, PMS2, MSH6, ядерная экспрессия β-катенина, высокая пролиферативная активность по антигену Ki-67, микросателлитная нестабильность в эндометриоз-ассоциированном раке яичника выявляются на стадии атипического эндометриоза и атипической пролиферативной опухоли.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью повышения эффективности диагностики атипической формы эндометриоза рекомендуется комплексная оценка панели иммуногистохимических маркёров BAF250a (*ARID1A*), PTEN, β-катенина, MSH6, PMS2, Ki-67.
2. Для дифференциальной диагностики эндометриоз-ассоциированных опухолей яичника и железисто-сосочкового (псевдоэндометриоидного, SET-типа) серозного рака яичника высокой степени злокачественности необходимо проведение иммуногистохимического исследования с определением экспрессии p53 и WT-1.
3. Пациенткам репродуктивного возраста эндометриоз-ассоциированными пограничными опухолями яичника и высокодифференцированным эндометриоидным раком яичника IA стадии целесообразно выполнение

органосохраняющего лечения в объеме сальпингоовариоэктомии на стороне поражения и биопсии/резекции контралатерального яичника или овариоцистэктомии с последующим динамическим наблюдением с целью сохранения фертильности.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Список статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК

1. **Байрамова, Н.Н.** Атипический эндометриоз мочевого пузыря: описание клинического наблюдения / **Н.Н. Байрамова**, А.Э. Протасова, Г.А. Раскин, М.И. Ярмолинская, Х.Н. Байрамов, А.А. Дроздов // Доктор.Ру. – 2018. – Т. 6, № 150. – С. 61-66.

2. **Байрамова, Н.Н.** Серомуцинозные пограничные опухоли яичника на фоне эндометриоза у пациенток репродуктивного возраста (клинические наблюдения и современный обзор литературы) / **Н.Н. Байрамова**, А.Э. Протасова, Г.А. Раскин, М.И. Ярмолинская, Е.Н. Вандеева, Н.С. Кузьмина, Р.В. Орлова, Б.Л. Цивьян // Онкогинекология. – 2018. – Т. 26, № 2. – С. 32-41.

3. **Байрамова, Н.Н.** Структура злокачественных новообразований у больных эндометриозом – данные эпидемиологического исследования / **Н.Н. Байрамова**, А.Э. Протасова, Г.А. Раскин, М.И. Ярмолинская, А.А. Цыпурдеева, М.Д. Гаврилова // Журн. акушерства и женских болезней. – 2018. – Т. 67, № 6. – С. 5-12.

4. **Байрамова, Н.Н.** Эндометриоидная пограничная опухоль яичника на фоне эндометриоза / **Н.Н. Байрамова**, А.Э. Протасова, Г.А. Раскин, Е.Н. Вандеева, Н.С. Кузьмина, М.И. Ярмолинская, Р.В. Орлова, Д.Л. Оводенко // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 2. – С. 140-144.

5. **Байрамова, Н.Н.** Эндометриоз-ассоциированные опухоли яичника: морфологические и иммуногистохимические особенности / **Н.Н. Байрамова**, А.Э. Протасова, Г.А. Раскин, М.И. Ярмолинская // Злокачественные опухоли. – 2019. – Т. 9, № 2. – С. 12-19.

Список публикаций в других изданиях

1. **Байрамова, Н.Н**. Взаимосвязь эндометриоидного рака яичника и эндометриоза / **Н.Н. Байрамова** // Журн. акушерства и женских болезней. – 2016. – № 5. – С. 32-36.

2. **Байрамова, Н.Н.** Значимость эндометриоза как предиктора развития эндометриоидного рака яичника / **Н.Н. Байрамова**, А.Э. Протасова // Исследования и практика в медицине. – 2016. – № S1. – С. 36.

3. Протасова, А.Э. Эндометриодный рак яичника и эндометриоз: связь, риски, неразрешенные вопросы / А.Э. Протасова, **Н.Н. Байрамова,** С.Я. Максимов, Г.А. Раскин, И.Е. Зазерская // Белые Ночи – 2016 : II Петербургский онкологический форум. Сб. тез. – М., 2016. – С. 191-192.

4. **Байрамова, Н.Н.** Значение эндометриоза как морфологического предшественника эндометриоидного рака яичника / **Н.Н. Байрамова,** М.Д. Гаврилова // Санкт-Петербургские научные чтения – 2017 : VII междунар. молодежный мед. конгр. Сб. тез. – СПб., 2017. – С.5.

5. **Байрамова, Н.Н.** Атипическая форма эндометриоза как морфологический предшественник эндометриоидного рака яичника / **Н.Н. Байрамова**, А.Э. Протасова, Г.А. Раскин // XII Международный конгресс по репродуктивной медицине : материалы конгр. – М., 2018. – С. 193-194.

6. **Байрамова, Н.Н.** Клинико-морфологическая характеристика светлоклеточного рака яичника / **Н.Н. Байрамова**, Р.В. Орлова, Г.А. Раскин, А.Э. Протасова // Белые ночи – 2018 : материалы IV Петербургского междунар. онкологического форума. Тез. – СПб., 2018. – С. 33.

7. **Байрамова, Н.Н**. Морфологические особенности опухолей яичника SET-типа (псевдоэндометриоидных) / **Н.Н. Байрамова**, Г.А. Раскин, А.Э. Протасова // Исследования и практика в медицине. – 2018. – Т. 5, № S1. – С. 17.

8. **Байрамова, Н.Н**. Особенности экспрессии *ARID1A* (BAF250A) в эндометриоз-ассоциированных опухолях яичника / **Н.Н. Байрамова**,

Г.А. Раскин, А.Э. Протасова // Исследования и практика в медицине. – 2018. – Т. 5, № S1. – С. 16.

9. **Байрамова, Н.Н.** Преимущество органосохраняющего лечения эндометриоз-ассоциированных опухолей яичника / **Н.Н. Байрамова**, А.Э. Протасова, Г.А. Раскин // Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний : материалы конгр. – М., 2018. – С. 98-99.

10. **Байрамова, Н.Н.** Ультраконсервативное органосохраняющее лечение пациенток эндометриоз-ассоциированными пограничными опухолями яичника / **Н.Н. Байрамова**, А.Э. Протасова, Г.А. Раскин // XII Международный конгресс по репродуктивной медицине : материалы конгр. – М., 2018 – С. 193- 194.

11. **Байрамова, Н.Н.** Частота развития злокачественных новообразований яичника у пациенток с эндометриозом / **Н.Н. Байрамова**, А.Э. Протасова, Г.А. Раскин, М.И. Ярмолинская, А.А. Цыпурдеева // Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья : материалы XXIV Всерос. конгр. Сб. тез. – М., 2018. – С. 9-10.

12. **Байрамова, Н.Н.** Экспрессия маркера классического пути канцерогенеза бета-катенина в эндометриоз-ассоциированных опухолях яичника / **Н.Н. Байрамова,** М.Д. Гаврилова // Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье : XXI Междунар. мед.-биол. конф. молодых исследователей. Сб. тез. – СПб., 2018. – С. 46.

13. Протасова, А.Э. Рак яичника: практические рекомендации по диагностике, лечению и наблюдению : учеб.-метод. пособие / А.Э. Протасова, Р.В. Орлова, Г.А. Раскин, **Н.Н. Байрамова. –** СПб.: «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», 2018. – 28 с.

14. Protasova, A. Endometrioid Borderline Tumor Related to Ovarian Endometriosis / A. Protasova, A. Tsypurdeeva, G. Raskin, **N. Bairamova** // Gynecol Res Women's Health. – 2018. – Vol. 1, № 4. – P. 1-2.