

## **ПЕРВИЧНЫЕ И МЕТАСТАТИЧЕСКИЕ МУЦИНОЗНЫЕ ОПУХОЛИ ЯИЧНИКОВ. ТРУДНОСТИ В ДИАГНОСТИКЕ И НОВЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ЛЕЧЕНИИ**

Кедрова А.Г.<sup>1</sup>, Шабловский О.Р.<sup>1</sup>, Забозлаев Ф.Г.<sup>1</sup>, Нечаева О.Е.<sup>1</sup>,  
Красильников С.Э.<sup>2</sup>, Герасимов А.А.<sup>2</sup>, Максименко Т.А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи  
и медицинских технологий ФМБА России*

<sup>2</sup>*Новосибирский областной онкологический диспансер*

<sup>3</sup>*Алтайский краевой онкологический диспансер*

С целью улучшения результатов лечения больных злокачественными опухолями яичников произведен анализ клинико-морфологических и генетических особенностей муцинозных опухолей яичников (МОЯ) с оценкой факторов, влияющих на подбор индивидуального лечения. На примере 4-х клинических случаев представлены особенности диагностики первичного муцинозного рака яичников, метастатического рака яичников при колоректальном раке, метастатического муцинозного рака яичников при мезотелиоме брюшины, прогрессирование муцинозной карциномы аппендикса с метастазированием в яичник.

*Ключевые слова:* муцинозный рак яичников; псевдомиксома брюшины; метастазы колоректального рака в яичник; муцинозная карцинома аппендикса; злокачественная мезотелиома брюшины.

### **PRIMARY AND METASTATIC MUCINOUS OVARIAN CANCER. DIAGNOSTIC DIFFICULTIES AND NEW DEVELOPMENTS IN TREATMENT**

Kedrova A.G., Shablovsky O.R., Zabozlaev F.G., Nechaeva O.E.,  
Krasilnikov S.E., Maksimenko T.A., Gerasimov A.A.

In order to improve the results of treatment of patients with malignant ovarian tumors the clinical, morphological and genetic characteristics of mucinous tumors were analyzed. There are 4 cases of mucinous ovarian tumors: the case of mucinous cystadenocarcinoma ovarian associated with dermoid cyst; the case of the giant metastases to ovarian from colorectal mucinous adenocarcinoma; the case of mucinous metastases to ovarian associated with malignant mesotheliomas; the case of the low-grade mucinous neoplasm (mucinous cystadenocarcinoma of the appendix) presented with pseudomyxoma peritonei and mucinous ovarian tumor.

*Key words:* mucinous cystadenocarcinoma ovarian; metastases to ovarian from colorectal carcinoma; pseudomyxoma peritonei; malignant peritoneal mesotheliomas.

## Введение

Муцинозный тип новообразований яичников составляет около 15% от всех первичных опухолей придатков матки, а метастазы других муцинозных опухолей наблюдаются в яичниках в 8% наблюдений [1]. Злокачественные муцинозные опухоли обычно состоят из клеток желудочно-кишечного типа, содержащих цитоплазматический муцин и первично располагаются в желудочно-кишечном тракте [2]. Дифференциальная диагностика первичного и метастатического поражения яичников, даже при применении гистоиммунохимических методов, представляет значительные трудности, так как имеется ряд общих признаков, а первичный очаг не всегда удается выявить одновременно с метастазами. Чаще муцинозные метастатические опухоли яичников могут быть ассоциированы с раком кишечника, поджелудочной железы, миксомой брюшины, могут быть связаны с наследственным синдромом, в частности с синдромом Линча 2. Наличие «гигантских» яичников иногда имеет внешнюю картину первичного рака, а гистопатологически соответствует метастазам, источник которых может проявиться спустя 4-6 мес. [3]. Метастатические опухоли из желудочно-кишечного тракта часто имитируют рак яичников у женщин в пре- и постменопаузе и имеют худший прогноз в сравнении с немучинозной аденокарциномой кишечника [4]. Еще одной проблемой муцинозного рака, выявляемого из разных первичных очагов, является его низкая чувствительность к стандартным схемам химиотерапии, что, несмотря на медленный рост таких опухолей, приводит к низкой выживаемости [4]. В этой связи многие клиницисты лечат таких пациентов в контексте плохого прогноза, особенно при перитонеальном распространении [5]. Таким образом, несмотря на хорошо известную проблему сочетания муцинозного поражения яичников с колоректальной карциномой, вопросы диагностики и тактики лечения остаются до конца не определенными.

**Материалы и методы:** Мы представляем анализ 4-х случаев больных: с колоректальным раком и метастатическим поражением яичников, с первичным муцинозным раком яичников, мезотелиомой брюшины с поражением яичников и первично-множественного поражения толстой кишки и яичников. Все па-

циентки были пременопаузального возраста, имели сходные предоперационные данные диагностики и визуальные операционные находки, однако в дальнейшем их гистопатологические диагнозы и течение болезни значительно различались. Всем пациенткам проводилось гистоиммунохимическое исследование и тестирование экспрессии генов опухолей (ПЦР в режиме реального времени), используя фиксированные формалином парафиновые образцы. Предварительно проводился экспертный морфологический анализ образцов опухолей, окрашенных гематоксилином-эозином. Иммуногистохимическое окрашивание опухоли было выполнено на парафиновых блоках, с использованием авидин-биотин-иммунопероксидазного метода, с 3-амино-9-этил карбазолом в качестве хромогена и гематоксилином в виде контраста. Срезы окрашивали моноклональными антителами к CK7, CK20, PЭА, ER/PR, WT, Dpc4, PAX8.

Клинические данные по больным представлены в таблице 1.

**Клинический случай 1.** Пациентка В., 48 лет, в анамнезе 2 родов, 2 аборта, 8 лет назад выполнялась лапароскопическая резекция правого яичника по поводу дермоидной кисты (стеклопрепаратов не представлено). В октябре 2012 г. обратилась в ФНКЦ ФМБА России с жалобами на увеличение живота в объеме и периодические схваткообразные боли в брюшной полости. Больная также отмечала частые запоры, которыми страдала последние 3 мес. При осмотре: состояние пациентки удовлетворительное, ECOG 0-1, живот увеличен в размерах за счет опухоли и раздутых петель кишечника (задержка стула 3 дня), кожные покровы нормальной окраски, признаков отеков и обезвоживания нет. После предварительной подготовки выполнено УЗИ органов брюшной полости, которое определило, что яичники представлены двусторонними гигантскими опухолями: справа 126 × 156 × 189 мм и слева 233 × 179 × 145 мм. По данным гастро- и колоноскопии патологии не выявлено. По данным маммографии состояние молочных желез соответствует возрастной норме. Результаты опухолево-ассоциированных маркеров крови: СА-125-275 МЕ/мл; СА 19-9 - 368 МЕ/мл; PЭА -12,3 нг/мл; HE4-24 пмоль/л. 22 октября 2012 года выполнена операция: экстирпация матки с придатками,

Таблица 1

## Клиническая характеристика больных

Гистологический тип опухоли и возраст больной	Стадия, первичная опухоль	Остат. опухоль	Исходные маркеры	Исход, от 24 мес. до 36 мес.
Клиническое наблюдение 1. Пациентка В. 48 лет, Муцинозная цистаденокарцинома яичников T26N0M0, G2, R0	Яичники: 126×156×189 мм и 233×179×145 мм Пб, яичники, Аппендикс – интактный, сальник – опухоли нет	ЭМП. Удаление большого сальника. Аппендэктомия. Ревизия забрюшинных лимфатических узлов.	СА 125-275МЕ/мл; СА 19-9-368 МЕ/мл; РЭА – 12,3нг/мл; HE4 – 24 пмоль/л	6 курсов паклитаксел 175 мг/м <sup>2</sup> и карбоплатин AUC 5 и 4 курса XELOX + бевацизумаб. Ремиссия.
Клиническое наблюдение 2. Пациентка К. 52 года, рак ободочной кишки с метастазами в яичники	Опухоль кишки – 4,6 см; Яичники: 168×279×273 мм и 123×114×182 мм	Гемиколэктомия с ЭМП, без остаточной опухоли	СА 125 - 485 МЕ/мл; СА 19-9 - 567 МЕ/мл; РЭА 63,5нг/мл; HE4 43 пмоль/л	XELOX 6 курсов, ПР без прогрессирования 26 мес.
Клиническое наблюдение 3 Пациентка М. 46 лет. Мезотелиома брюшины с поражением яичников, большого сальника	Яичник правый: 7×9×12 см + опухоль в брыжейке кишки до 4-5 см, утолщение брюшины с множеством мелких кист в забрюшинном пространстве размерами 6,5×9,0×3,5 см	Инфильтрация оставшейся части воронко-тазовых и круглых связок матки, участки утолщенной брюшины в латеральных каналах брюшной полости	СА 125-42МЕ/мл; СА 19-9 - 75 МЕ/мл; РЭА 6,3нг/мл; HE4 8 пмоль/л	цисплатин 75 мг/м <sup>2</sup> внутривенно каждые 21 день и гемцитабин 800 мг/м <sup>2</sup> 1 и 8 дни.
Клиническое наблюдение 4 Пациентка Н. 38 лет. Прогрессирование муцинозного рака слепой кишки T2N0M0, метастазы в яичник, миксома брюшины.	Удалена опухоль аппендикса, через 8 мес. Прогрессирование – многокамерная опухоль левого яичника, размерами до 6,7×5,6×11,4 см (правый удален ранее) и миксома брюшины.	Правосторонняя гемиколэктомия, экстирпация матки с придатками. Удаление большого сальника	СА 125-34 МЕ/мл; СА 19-9 – 61,2 МЕ/мл; РЭА – 15,1нг/мл; HE4 – 47,5 пмоль/л	Химиотерапия 6 курсов: оксалиплатин в сочетании с 24-часовыми ежедневными инфузиями 5-фторурацила и использованием лейковорина

удаление большого сальника. Аппендэктомия. Ревизия забрюшинных лимфатических узлов. Операция: опухоли яичников и матка удалены поэтапно, без вскрытия капсул, асцитическая жидкость до 3 литров была полностью эвакуирована. Визуальных данных за остаточную опухоль нет. Макропрепарат яичников представлен кистозно-солидными образованиями с интактной поверхностью и с множеством внутренних перегородок.

Первоначальное плановое гистологическое исследование предположило метастатический рак яичников (рис.1 и рис.2), вероятно происхождения из желудочно-кишечного тракта. Однако интактная ткань аппендикса, связь муцинозной опухоли с ранее удаленной дермоидной кистой и отсутствие находок при неоднократном исследовании желудочно-кишечного тракта в течение года исключает вторичный характер поражения яичников [7]. Препараты пересмотрены и выполнено ги-

стоиммунохимическое исследование: СК 7+; CDX2+; PAX8+, ER + (локально)/PR-, СК 20-, РЭА -, WT1 -. Заключение: иммуноморфотип опухоли соответствует первичной муцинозной цистаденокарциноме яичников. Стадия T26N0M0, G2, R0. В послеоперационном периоде маркеры нормализовались, всего проведено 6 курсов химиотерапии паклитаксел 175мг/м<sup>2</sup> и карбоплатин AUC 5 x21 день. Через 7 месяцев, после окончания химиотерапии, пациентка обратилась с жалобами на боли в животе и прибавку в весе 10 кг. При проведенном обследовании выявлено: повышение маркеров (СА-125-87МЕ/мл; СА 19-9 - 48МЕ/мл) и 2 кистозных образования до 4 см в области малого таза. Диагноз: Рецидив муцинозного рака яичников. Проведено обследование ЖКТ и выполнена повторная циторедуктивная операция. Дополнительно – генетическое исследование первичной опухоли. Выявлена KRAS-мутация. Учитывая тип опухоли и небольшой

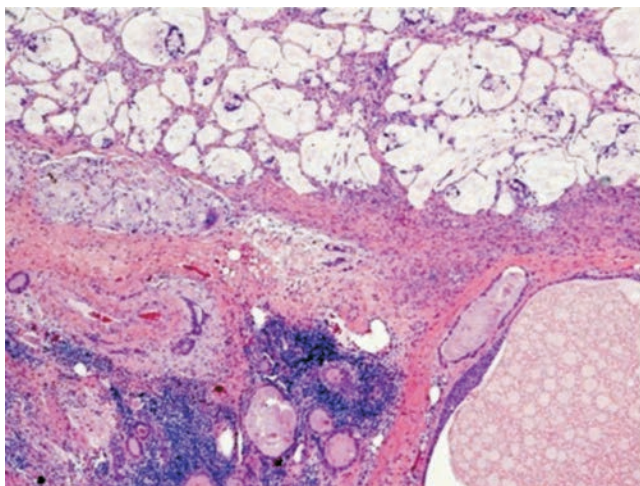


Рис. 1. ICD-0 код 8480/3. Первичный муцинозный рак яичника кишечного типа, клетки с эозинофильной цитоплазмой, нарушенная стратификация клеток с атипией ядер и редкими фигурами митоза. Наблюдаются скопления атипичных желез, в виде гнезд, располагающихся глубоко в строме.

Иммуногистохимический профиль первичной муцинозной цистаденокарциномы яичников: CK 7+, CDX2+, PAX8+, ER + (локально)/PR-, CK 20 -, PЭА -, WPI -, PЭА-; CA-125 +/-, бета-катенин отрицательный.

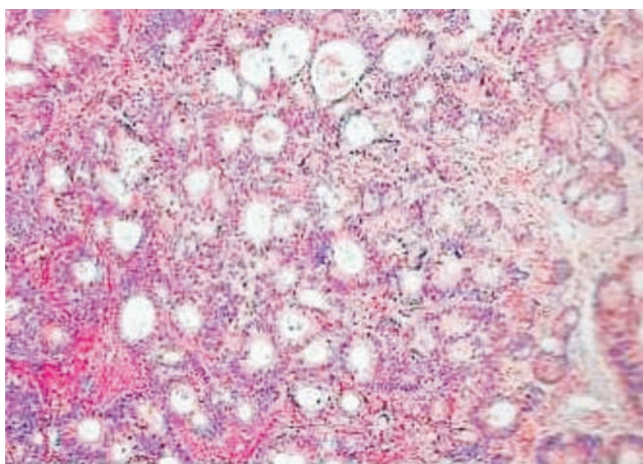


Рис. 2. Метастаз в яичник муцинозной аденокарциномы ободочной кишки. Метастазы муцинозных опухолей могут имитировать гистопатологические особенности первичных опухолей яичников в 5-10 % случаев. Обычно они хорошо дифференцированы, железы проникают в строму снаружи с наличием инфильтративных очагов на поверхности.

Иммуногистохимический профиль метастазов аденокарциномы муцинозного типа из толстой кишки: CK7-, CK20 +, PЭА +, CA + 125-, MUC2 +, CDX2 + и бета-катенин + (ядерное окрашивание)

промежуток времени без химиотерапии, принято решение изменить схему лечения: пациентке предложена терапия XELOX (оксалиплатин и капецитабин) и бевацизумаб, всего проведено 4 курса лечения, признаков рецидива нет. По данным маркеров и УЗИ – без признаков прогрессирования.

**Клинический случай 2.** Пациентка К., 52 лет, в июле 2013 г, обратилась в клинику с признаками частичной кишечной непроходимости,

которая формировалась около 2 месяцев: периодические боли, вздутие живота, нерегулярный стул. При ультразвуковом исследовании брюшной полости выявлены крупные многокамерные опухоли яичников, с перегородками различной толщины и экзогенными включениями, размеры образований: 168 × 279 × 273 мм и 123 × 114 × 182 мм. В области ободочной кишки найдено образование до 5 см, изменений печени, почек, селезенки, забрюшинных лимфатических узлов, асцитической жидкости не зафиксировано. При колоноскопии в средней трети ободочной кишки экзофитно кольцеобразное образование, сужающее просвет кишки до 0,7 см. Гистологическая верификация – умереннодифференцированная аденокарцинома кишечного типа. Маркеры: Са-19,9 – 567 МЕ/мл, Са-125 -485 МЕ/мл, РЭА –63,5 МЕ/мл, НЕ4-43 пмоль/л. Пациентке выполнена гемиколэктомия, экстирпация матки с придатками, удаление большого сальника. Визуальных признаков остаточной опухоли нет. Гистологическое заключение: метастазы в яичники высокодифференцированной аденокарциномы, муцинозного типа, вероятнее всего из ЖКТ (рис. 2) В послеоперационном периоде проведено 6 курсов химиотерапии режима XELOX (оксалиплатин и капецитабин). За 24 месяца наблюдений признаков прогрессирования болезни нет.

**Клинический случай 3.** Пациентка М. 46 лет, в анамнезе наружный эндометриоз, 1 роды в 22 года, затем вторичное бесплодие, по поводу которого 7 и 3 года назад перенесла две лапароскопические операции по удалению эндометриоидных кист яичников с резекцией эндометриоидных очагов по брюшине. В мае 2012 года больная поступила в гинекологическое отделение Новосибирского областного онкодиспансера из-за диффузных болей в животе, сопровождающихся тошнотой и рвотой. Также пациентка отмечала, что за 3мес. резко увеличился живот, до размеров 30-32 недельной беременности. При осмотре: живот болезненный в верхних отделах, напряжен, есть признаки начального обезвоживания, при сохранении всех функциональных проб, ЕГОС 0-1. Аскультативно в легких дыхание проводится во все отделы, отмечено высокое стояние диафрагмы, в животе выслушиваются звуки перестальтики. По картине обзорного снимка брюшной полости наблюдаются признаки

формирующейся многоуровневой кишечной непроходимости. Больная взята на операцию по «срочным показаниям». При выполнении срединной лапаротомии имелись трудности при вхождении в брюшную полость из-за подпаянных петель кишечника к утолщенной брюшине. После разделения спаек и удаления нескольких кистозных масс, ограниченных тонкими пленочными перегородками, удалось осмотреть малый таз. В малом тазу обнаружен увеличенный правый яичник, размерами 7×9×12 см (рис. 3), матка и левый яичник не изменены.

Дополнительно имелись кистозные образования в области брыжейки тонкой кишки (4 см в диаметре), в забрюшинном пространстве, размерами 6,5×9,0×3,5 см. С учетом выполнения операции по «срочным показаниям» и отсутствием хорошей плановой подготовки больной, была произведена максимально возможная циторедукция опухолевых новообразований, петли кишечника максимально освобождены от опухолевых спаек с ограниченным муцинозным содержимым. Дополнительно произведена резекция уплотненных участков брюшины. В брюшную полость установлен контрольный дренаж и порт для проведения внутривнутрибрюшинной химиотерапии. Остаточная опухоль оставалась в виде утолщенного инфильтрата брюшины в малом тазу, в области культи воронко-тазовых и круглых связок матки. В послеоперационном периоде обследован ЖКТ, патологии не выявлено, результаты опухолево-ассоциированных маркеров крови на 9 сутки после операции: СА-125-42МЕ/мл; СА 19-9 - 75 МЕ/мл; РЭА - 6,3нг/мл; НЕ4 - 8 пмоль/л. Первичное гистологическое заключение: атипичная муцинозная пролиферирующая цистаденома яичников (муцинозная пограничная опухоль яичников с имплантационными метастазами по брюшине). При пересмотре препаратов и выполнении гистоиммунохимического исследования диагноз изменился: мезотелиома брюшины с метастазами в яичник. Макроскопические данные показали перитонеальную опухоль с поверхностным поражением яичников, сальника, кишечника. При микроскопии: есть очаги муцинозной папиллярной опухоли на мезотелиальной поверхности, умеренная или начальная ядерная атипия с множественными мембранными нарушениями по типу анизону-

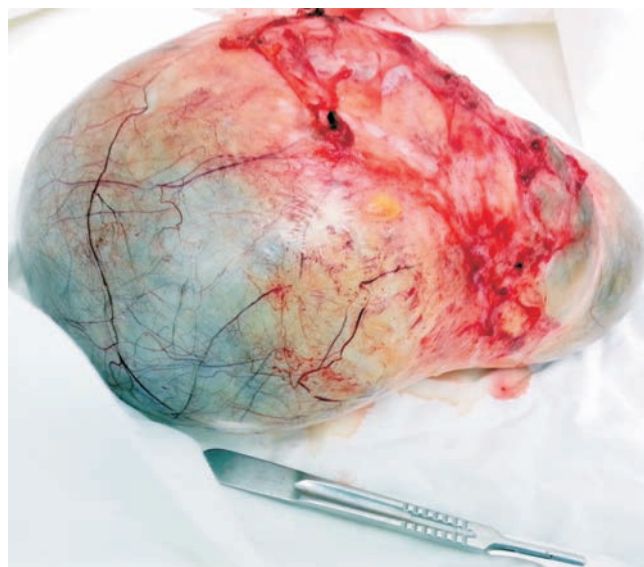


Рис. 3 А. Увеличенный правый яичник, размерами 7×9×12 см. мезотелиома брюшины с метастазами в яичник.

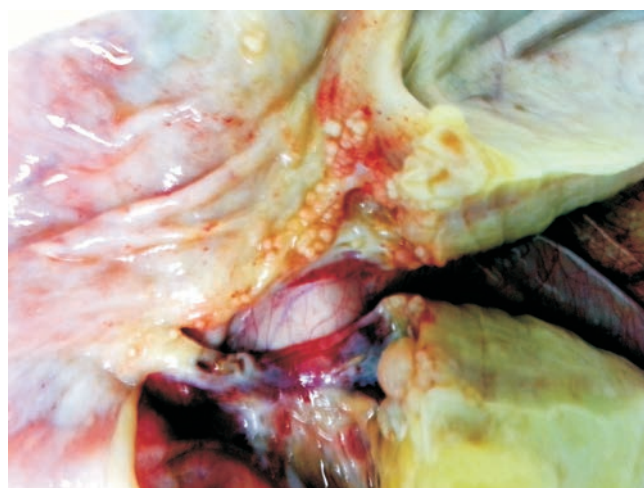


Рис. 3 Б. Видны очаги солидно-папиллярных сосочков на поверхности, утолщенные участки капсулы.

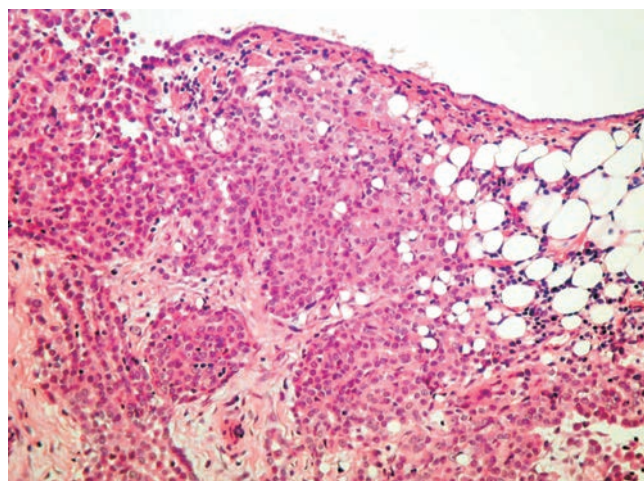


Рис. 3В. Уплотненные участки брюшины. Микроскопия.

клеоза и редкими фигурами митозов,  $<1/10$  в поле зрения. Также просматривается очаговая стромальная инвазия больших групп клеток без десмопластического ответа и некрозов. Во всех срезах – атипичная мезотелиальная пролиферация с единичными псаммомными телами на фоне хронической воспалительной реакции стромы. Иммуногистохимическое исследование: СК 20+, ЕМА+, НВМЕ-1+, САМ5.2+, ER+, PR+, Vimentine +, РЭА -, WT1 -, СК 7- и PAX8-. При кариотипировании у больной выявлена потеря 14 хромосомы. В дальнейшем проведено 6 курсов химиотерапии: цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> внутривенно каждые 21 день и гемцитабин 800 мг/м<sup>2</sup> 1, 8, 15 дни. В настоящий момент признаков прогрессирования болезни нет.

**Клинический случай 4.** Больная Н., 38 лет, поступила в областную больницу г. Барнаула в мае 2013 года с симптомами «острого живота», ей был выставлен диагноз острый аппендицит, и выполнена лапароскопическая аппендектомия. Ранее больная отмечала менее интенсивные боли в животе, в основном связывая их с началом менструального цикла. Из анамнеза: роды в 20 лет, в последующем – вторичное бесплодие, ассоциированное с наружным эндометриозом, в 26 лет удален правый яичник (гистологически – эндометриоидная киста 6x8 см). Генетическая семейная история наследственного рака не имеет. При гистологическом исследовании удаленного материала выставлен диагноз: муцинозная цистаденома аппендикса. Через 5 недель после операции выполнена колоноскопия, во время которой выявлены и удалены 3 полипа толстой кишки без признаков малигнизации. Через 8 месяцев больная обратилась к гинекологу с жалобами на увеличение живота в объеме, боли в брюшной полости и нарушения мочеиспускания. При ультразвуковом исследовании обнаружен выраженный асцит и подвижная многокамерная опухоль левого яичника, размерами до 6,7x5,6x11,4 см, имеющая умеренный кровоток по перегородкам. Предварительный дооперационный диагноз: цистаденома левого яичника. Результаты опухолево-ассоциированных маркеров: СА-125- 34МЕ/мл; СА 19-9 – 61,2 МЕ/мл; РЭА -15,1нг/мл; НЕ4- 47,5 пмоль/л. В феврале 2014 года выполнена срединная лапаротомия, после эвакуации 8 литров асцитической жидкости с муциносо-

держащими компонентами, произведена ревизия органов брюшной полости и забрюшинного пространства. В рану выведен левый яичник, представленный опухолью до 12 см, произведена аднексэктомия. Капсула новообразования не повреждена. Правый яичник ранее удален, матка без внешних изменений. При срочном гистологическом исследовании: в удаленном левом яичнике – атипичная пролиферирующая муцинозная цистаденома. Далее выполнена экстирпация большого сальника и матки, взята множественная биопсия брюшины в местах ее уплотнений и утолщения. При дальнейшей ревизии забрюшинного пространства и всех отделов толстой кишки, печени и поджелудочной железы признаков опухоли не выявлено. Плановое гистологическое заключение с пересмотром стеклопрепаратов после аппендектомии: В препаратах ранее удаленного аппендикса хорошо прослеживаются неравномерные включения муцина, проникающие в стенку кишки на фоне атипичного железистого эпителия, расположенного в виде полосок и неправильных фигур, что может соответствовать муцинозной аденокарциноме низкого потенциала злокачественности (LaMn). Иммуногистохимическое исследование: СК7-, ER-, локально-положительны: СК20+; диффузно-положительны: РЭА +,  $\beta$ -катенин, CDX-2+). В удаленном левом яичнике – кистозная опухоль, имеет 6 камер, с муцинозным содержимым, перегородки плотные, с грубыми папиллярными разрастаниями внутри.

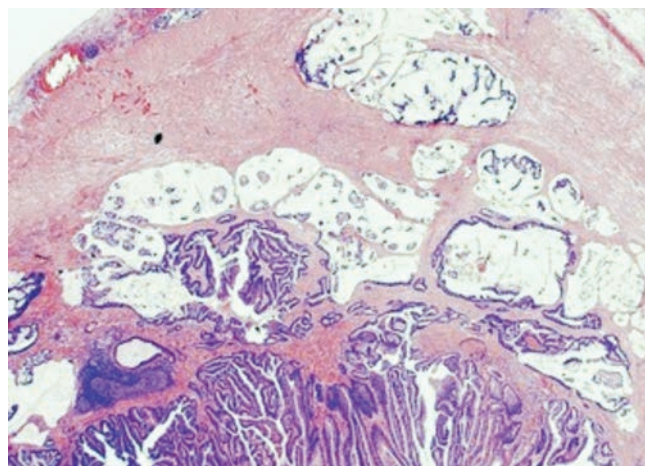


Рис. 4. Микроописание: эпителий расположен в виде папиллярных структур, напоминает эпителий цервикального канала шейки матки с атипичными клетками, содержащими муцин, четко прослеживается инвазия в строму  $>5$ мм, инфильтрированную нейтрофилами.

Иммуногистохимическое исследование: CK7+ (диффузно положительное окрашивание), нет окрашивания: PЭА-, β-катенин-, CDX-2-, CK20-, CDX-2-. Определен дикий тип KRAS-мутации в опухоли яичника и аппендиксе. Таким образом, у пациентки имеется прогрессирование рака слепой кишки с метастазом в яичник и развитием злокачественной миксомы брюшины. После получения гистологического заключения пациентке предложена правосторонняя гемиколэктомия, которая выполнена спустя 2 месяца после операции экстирпации матки с придатками. Элементов опухолевого роста не обнаружено. Проведена химиотерапия – 6 курсов: оксалиплатин в сочетании с 24-часовыми еженедельными инфузиями 5-фторурацила и использованием лейковорина. Пациентка находится под динамическим контролем.

### Обсуждение

Современный алгоритм дифференциальной диагностики муцинозных поражений яичников классифицирует все двусторонние изменения, как метастатические, а при одностороннем поражении к метастатическим чаще относятся образования до 12 см [6]. С помощью такого простого правила можно определить до 84% метастатических опухолей и 100% первичных. Однако трудности первичной диагностики существуют и связаны не только с внешними сходствами муцинозных опухолей, а часто с неправильно собранным анамнезом. В целом, метастазы муцинозных опухолей в яичник могут имитировать первичные новообразования, что несет 25% клинических, и 15% морфологических ошибок [7].

Мы представили четыре случая муцинозного повреждения яичников. В первом наблюдении – у больной первичный муцинозный рак яичников. Диагноз установлен несмотря на двустороннее поражение придатков, т.к. прослеживается гистогенез опухоли, ассоциированный с дермоидной кистой, удаленной ранее, при гистологическом исследовании отсутствуют изменения в аппендиксе, и при 4-кратном контроле в течение года признаков других опухолей ЖКТ нет. Второе наблюдение примечательно тем, что *метастатические опухоли имели гигантские размеры*, подразумевая проведение более тщательной дифференциальной диагностики. Третий случай связан с развитием злокачественной миксомы брюшины с

метастатическим поражением только одного яичника и множественными кистами по брюшине. Четвертая больная имела первичную ошибку в диагнозе, муцинозная опухоль аппендикса была расценена как доброкачественная, что привело к быстрому ее прогрессированию (метастаз в яичник и миксома брюшины) и отсроченной радикальной операции.

Все опухоли имели разный патогенез, но проявляли некоторые морфологические сходства, что требовало экспертного мнения онкоморфолога с выполнением гистоиммунохимического исследования. С учетом установленных разных диагнозов, проводили специфическое лечение, которое во всех случаях оказалось эффективным.

Анализ гистогенеза первичных и метастатических муцинозных опухолей показал, что многие авторы связывают их развитие с наружным эндометриозом. Такое мнение основано на фактах, что определенный тип эндометриоидной ткани может пройти через муцинозную метаплазию, которая последовательно разовьется в кистозную опухоль [8]. Ассоциация муцинозной цистаденомы и цистаденокарциномы с дермоидными кистами может указывать на их зародышевое происхождение, а обнаружение мутаций гена KRAS в кодонах 12 и 13 – свидетельствовать об общих путях канцерогенеза с серозной цистаденомой [9]. При этом муцинозные опухоли экспрессируют гены MUC2, MUC3 и MUC17, что нетипично для серозного, эндометриоидного и светлоклеточного рака [10].

Метастатические очаги, как правило, двусторонние, хорошо дифференцированы, производят муцин, имеют кровоизлияния и некрозы. При их длительном развитии может происходить лютеинизация стромы яичника и внешняя мускулинизация женщины [11].

В разбираемых нами случаях сложности морфологической диагностики связывались со схожими внешними картинками муцинозных неоплазий, состоящих из множественных кист и желез, высланных муцинозным эпителием. Основное отличие определялось отношением атипической ткани к поверхности яичника, т.к. при первичном развитии опухоли в яичнике процесс начинается изнутри, а при метастазах – с поверхности, с очагами инфильтративного роста в строму. Этот критерий мало поможет при неудачной вырезке

препарата или при тотальном поражении стромы. Многие морфологи, описывая первичные муцинозные опухоли, выделяют секреторный эпителий кишечного (однослойный – призматический или бокаловидный, содержит слизь) или эндоцервикального (высокий, цилиндрический со светлой цитоплазмой, образует крипты) типов. Однако, выраженная гетерогенность таких новообразований часто не позволяет выделить преимущественный тип эпителиоцитов, поэтому в новой классификации опухолей яичников [12] такое разделение не проводится, указывается лишь, что все муцинозные опухоли яичников с высокой пролиферацией и атипической картиной чаще напоминают эпителиальные опухоли желудочно-кишечного тракта. Определение степени дифференцировки злокачественных муцинозных опухолей опирается на два показателя: строение и степень ядерной атипичности, как укрупнение ядер, агрегация и конденсация хроматина, появление эозинофильных ядрышек. Такие критерии часто субъективны, а необходимый учет митозов бывает крайне затруднительным, из-за вариабельности митотической активности в выбранных участках опухоли. В этой связи становится понятным, почему изучение генетического профиля муцинозных опухолей является необходимым. При этом нужно учитывать, что многие муцинопродукующие неоплазии имеют KRAS мутацию, например, присутствующую в опухолях кишки у 75% больных, или в муцинозной цистаденокарциноме яичника – в 85% [13]. Также

крайне полезны иммуногистохимические маркеры: CK7, CK20, Dpc4, CDX2 (таблица 2) и опухолево-ассоциированные маркеры крови: СА19.9, СА-125 и РЭА, повышающийся при опухолях яичников и ЖКТ.

Комментируя третий и четвертый случаи с развитием «псевдемиксомы брюшины» необходимо уточнить, что термин «псевдомиксома» используется лишь в клиническом аспекте, и не применяется в качестве патологического диагноза [14]. Наиболее вероятной причиной атипической гиперплазии мезотелия является муцинозная опухоль аппендикса или поджелудочной железы, а изменения в яичнике будут носить вторичный или третичный характер в результате включения или имплантации слизи и эпителия на его поверхности [15, 16]. Интересно, что в этих случаях также характерны идентичные KRAS мутации в аппендикулярной опухоли и синхронных яичниках [17].

С учетом анализа патогенеза муцинозных опухолей и клинического опыта, указывающего на слабую чувствительность этих новообразований к стандартной химиотерапии [18], многие авторы предлагают включать в схемы таргетные препараты или оксалиплатин, иринотекан, пеметриксед [19]. Результаты клинических исследований по применению оксалиплатина, капецитабина, бевацизумаба, иринотекана, пеметриксада при муцинозных опухолях яичников пока неизвестны, однако предварительные данные индивидуального лечения показывают лучшие результаты перед стандартом. В наших наблюдениях также индивидуальный подход

Таблица 2

## Дифференциальный диагноз муцинозных опухолей

Маркеры опухоли	Муцинозный РЯ	Серозный РЯ	толстая кишка	аппендикс	желудок	поджелудочная железа
CK7	+	+	-	-	+	+
CK20	+/-	-	+	+	+	+
CA-125	-	+	-	-	-	-
РЭА	+	-	+	+	+	+/-
ER/PR	-	+	-	-	-	-
WT	-	+	-	-	-	-
Dpc4	+	-	+	+	-	-/+
PAH8	+/-	+	-/+	-/+	-	-

+ диффузно присутствует; +/- локально может присутствовать в менее 50% наблюдений, - отсутствует.



показал хорошие результаты лечения, что может применяться в будущем.

Таким образом, муцинозные опухоли, с одной стороны – крайне разнообразны, с другой – имеют отличительные свойства группы: минимальный полиморфизм, низкую митотическую активность (индекс пролиферации не превышает 10%), агрессивное течение связывают с интестинальным типом и дикой мутацией гена KRAS (СК20). В яичниках развиваются из инклюзионных кист при дикой мутации гена KRAS; проходят стадии развития через опухоль пограничного типа с исходом в карциному различной степени дифференцировки. Это должно учитываться при дифференциаль-

ной диагностике и выборе тактики лечения.

Подход к хирургическому лечению муцинозных опухолей яичников должен быть радикальным, включая аппендэктомия, и малотравматичным, выполняться из срединного разреза, для снижения риска вскрытия капсулы образования, и соответствовать всем правилам онкологических операций.

Положительная роль адъювантной химиотерапии препаратами платины была доказана в исследованиях ICON 1, EORTC-ACTION – 2002, для групп больных с высоким риском развития рецидива, а опыт новых схем, в зависимости от генетического профиля опухоли, продолжает накапливаться [20].

### Литература

1. Горелова И.А. Муцинозные опухоли яичников различного потенциала злокачественности. Автореф. дис. ... канд.мед.наук. М., 2008.
2. Yamao K, Yanagisawa A, Takahashi K et al. Clinicopathological features and prognosis of mucinous cystic neoplasm with ovarian-type stroma: A Multi-Institutional Study of the Japan Pancreas Society. *Pancreas*. 2011 Jan;40(1):67-71. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181f749d3.
3. Ongom P.A., Odida M., Lukande R., et.al. Metastatic colorectal carcinoma mimicking primary ovarian carcinoma presenting as 'Giant' ovarian tumors in an individual with probable Lynch syndrome. *J Med Case Rep*. 2013; 7 (158).
4. Benedix F, Kube R, Meyer F, et al. Colon/Rectum Carcinomas (Primary Tumor) Study Group. Comparison of 17,641 patients with right- and left-sided colon cancer: differences in epidemiology, perioperative course, histology, and survival. *Dis Colon Rectum*. 2010;53(1):57-64.
5. Fujiwara A, Noura S, Ohue M, Shingai T, et.al. Significance of the resection of ovarian metastasis from colorectal cancers. *J Surg Oncol* 2010, 102(6):582–87.
6. Kanemitsu Y, Kato T, Hirai T et al. Survival after curative resection for mucinous adenocarcinoma of the colorectum. *Dis Colon Rectum* 2003;46:160-67.
7. NCCN Guidelines Mucinous tumors of ovaries. Version 3.2014 www.nccn.org/patients
8. Rouzbahman M., Runjan Chetty R. Mucinous tumours of appendix and ovary: an overview and evaluation of current practice. *J Clin Pathol* 2014;67:193-97.
9. Tang L, Yang J, Ng SK, Rodriguez N. Autoantibody profiling to identify biomarkers of key pathogenic pathways in mucinous ovarian cancer. *Eur J Cancer*. 2010 Jan; 46(1): 170-9.
10. Morice P., et al. Borderline ovarian tumors: pathological diagnostic dilemma and risk factors for invasive or lethal recurrence *The Lancet Oncol*. 2012; 13; p e103-e115.
11. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, (Eds.) WHO Classification of Tumours of the Digestive System. 4th Edition, International Agency for Research on Cancer, Lyon 2010.
12. Longacre T.A., Prat J., Bell D.A., et.al. Mucinous tumours. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4th Edition, Edited by Robert J. Kurman. Lyon 2014, pp. 25-29.
13. Verhulst J, Ferdinand L, Demetter P, et. al. Mucinous subtype as prognostic factor in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Pathol*. 2012; 65(5): 381–88.
14. Bridda A, Padoan I, Mencarelli R, et.al.// Peritoneal mesothelioma: a review. *Med Gen Med* 2007, 9:32.
15. Feldman AL, Libutti SK, PingPank JF, et.al. Analysis of factors associated with outcome in patients with malignant peritoneal mesothelioma undergoing surgical debulking and intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol* 2003, 21:4560-66.

16. Enomoto T, Weghorst CM, Inoue M, (1991). K-ras activation occurs frequently in mucinous adenocarcinomas and rarely in other common epithelial tumors of the human ovary. *Am J Pathol* 139: 777-85.
17. Garrett AP, Lee KR, Colitti CR, Muto MG, Berkowitz RS, Mok SC. K-ras mutation may be an early event in mucinous ovarian tumorigenesis. *Int J Gynecol Pathol* 2001; 20: 244-51.
18. Kondi-Pafiti A, Kairi-Vasilatou E, Iavazzo C, et.al. Metastatic neo-plasms of the ovaries: a clinicopathological study of 97 cases. *Arch Gynecol Obstet* 2011, 284:1283-88.
19. Trial GOG 241. GCIIG Intergroup multicentre trial of open label carboplatin and paclitaxel +/-bevacizumab compared with oxaliplatin and capecitabine +/-bevacizumab as first line chemotherapy in patients with mucinous Epithelial Ovarian Cancer (mEOC); Japanese Gynecologic Oncology Group 3017. Carboplatin/ paclitaxel versus carboplatin/ irinotecan.
20. Randomized clinical trials of intraperitoneal chemotherapy for advanced stage epithelial ovarian cancer GOG 104/Alberts, 1996 GOG 114/Markman, 2001 GOG 172/Armstrong, 2006 GOG 252.

*Информация об авторах:*

*ФНКЦ ФМБА России: Москва, Ореховый бульвар, 28.*

*Кедрова Анна Генриховна – д.м.н., профессор, зав. онкологическим отделением ФНКЦ ФМБА России  
Тел.: 8(916)135-96-00, e-mail: kedrova.anna@gmail.com*

*Шабловский Олег Радомирович – зав. главного врача по хирургии ФНКЦ ФМБА России*

*Забозлаев Федор Георгиевич – зав. патологоанатомическим отделением ФНКЦ ФМБА России*

*Нечаева Ольга Евгеньевна – врач ультразвуковой диагностики ФНКЦ ФМБА России*

*Красильников Сергей Эдуардович – зав. отделением онкогинекологии  
Новосибирского областного клинического онкологического диспансера  
Адрес: г. Новосибирск ул. Плеханова 2*

*Герасимов Алексей Владимирович – врач Новосибирского областного клинического онкологического диспансера*

*Максименко Татьяна Анатольевна – зав. отделением гинекологии Алтайского краевого онкологического диспансера*