

КАРЦИНОМЫ ЯИЧНИКА С ПЕРЕХОДНОКЛЕТОЧНЫМ ФЕНОТИПОМ: ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, ПАТОГЕНЕЗ И МЕСТО В КЛАССИФИКАЦИИ

А.В. Асатурова, Л.В. Адамян, Л.С. Ежова, Н.М. Файзуллина

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

Цель: изучение гистологических особенностей и иммунофенотипа доброкачественной и злокачественной опухолей Бреннера и переходноклеточного варианта серозной карциномы яичника высокой степени злокачественности; описание сочетания серозной трубной интраэпителиальной карциномы с последней.

Материалы и методы: морфологически исследованы доброкачественная и злокачественная опухоли Бреннера и переходноклеточный вариант серозной карциномы яичника высокой степени злокачественности. Применялись иммуногистохимический метод (анализ экспрессии p53, p16, CK 5/6, Ki-67, ER) и мутационный анализ (анализ мутации в гене TP53 и PI3CA).

Результаты: при переходноклеточном варианте серозной карциномы яичника высокой степени злокачественности выявлена выраженная экспрессия p53 > чем в 75% опухолевых клеток, выраженная экспрессия p16 в 80% опухолевых клеток, экспрессия Ki-67 в 30% клеток, экспрессия цитокератина 5/6 и эстрогеновых рецепторов отрицательная. В злокачественной опухоли Бреннера слабое окрашивание p53 в 40% клеток, отрицательная экспрессия p16, экспрессия Ki-67 в 50% опухолевых клеток, отрицательная экспрессия цитокератина 5/6, слабая экспрессия эстрогеновых рецепторов (30 баллов), в доброкачественной опухоли Бреннера слабое окрашивание p53 в 90% клеток, сильная экспрессия p16 в 30% клеток, отрицательная экспрессия Ki-67, отрицательная экспрессия цитокератина 5/6 слабая экспрессия эстрогеновых рецепторов (20 баллов). Экспрессия изученных маркеров в области серозной трубной интраэпителиальной карциномы и переходноклеточной карциноме яичника идентична.

Заключение: переходноклеточный вариант серозной карциномы яичника высокой степени злокачественности является опухолью, иммунофенотипически более близкой к серозной карциноме яичника высокой степени злокачественности, чем к злокачественной опухоли Бреннера. В качестве одного из потенциальных источников развития как опухолей Бреннера, так и переходноклеточного варианта серозной карциномы яичника высокой степени злокачественности мы предлагаем рассматривать трубно-перитонеальную переходную зону.

Ключевые слова: опухоль Бреннера, переходноклеточный вариант серозной карциномы яичника.

OVARIAN CANCER WITH TRANSITIONAL CELL PHENOTYPE: IMMUNOHISTOCHEMICAL CHARACTERISTICS, PATHOGENESIS AND ITS PLACE IN THE CLASSIFICATION

A.V. Asaturova, L.V. Adamyan, L.S. Ezhova, N.M. Faizullina

Federal State Budgetary Institution «V.I. Kulakov Research Center for Obstetrics,
Gynecology and Perinatology» of the Ministry of the Russian Federation

Objective: the study of histological features and immunophenotype of benign and malignant Brenner tumors and poorly differentiated high grade transitional cell serous ovarian carcinoma as well as the description of concurrent serous tubal intraepithelial carcinoma with the latter.

Materials and Methods: morphological analyses of benign and malignant Brenner tumors as well as poorly differentiated high grade transitional cell serous ovarian carcinoma were performed. Immunohistochemical method (analysis of p53, p16, CK 5/6, ki-67, ER expression) and mutational method (analysis of mutation in gene TP53 and PI3CA) were used.

Results: an apparent p53 expression was revealed in more than 75% of tumor cells, apparent p16 expression — in 80% of tumor cells, Ki-67 expression — in 30% of tumor cells in high grade transitional cell serous ovarian carcinoma, and cytokeratin 5/6 and estrogen receptor expression in it was negative. Weak p53 staining was observed in 40% of cells of malignant Brenner tumor; negative p16 expression, Ki-67 expression — in 50% of cells, cytokeratin 5/6 was negative and estrogen expression was weak (score 30), in benign Brenner tumour weak p53 staining was seen in 90% of cells, strong p16 expression — in 30% of cells, Ki-67 expression was negative, cytokeratin 5/6 expression was negative and estrogen receptor expression was weak (score 20). The expression of examined markers in the area of serous tubal intraepithelial carcinoma and in transitional cell ovarian carcinoma was identical.

Conclusion: high grade transitional cell serous ovarian carcinoma is a type of tumor which is immunophenotypically closer to high grade serous ovarian carcinoma than to Brenner tumor. We suggest that fallopian tube – peritoneal transitional zone should be considered as one of the potential sources of the development of both Brenner tumors and high grade transitional cell serous ovarian carcinoma.

Key words: Brenner tumor; transitional cell serous ovarian carcinoma.

Введение. Переходноклеточный вариант серозной карциномы яичника высокой степени злокачественности (ПВСКЯ) (в более ранних классификациях — переходноклеточная карцинома яичника) является эпителиальной злокачественной опухолью, для которой характерен уротелиальный фенотип, однако, в отличие от злокачественной опухоли Бреннера, не отмечается наличия сопутствующих фокусов доброкачественной и/или пограничной опухоли Бреннера. Впервые данная опухоль была описана в 1987 году [5], когда были выявлены первые отличия ПВСКЯ от злокачественной опухоли Бреннера, которые, кроме вышеперечисленных, включают в себя отсутствие выраженной стромальной кальцификации и более агрессивное течение заболевания [5, 14, 24].

Истинная распространенность ПВСКЯ остается неизвестной. Злокачественные опухоли яичника с переходноклеточным фенотипом составляют около 2% всех карцином яичника [10]. Низкодифференцированные формы ПВСКЯ насчитывают около 1% поверхностных эпителиальных опухолей яичника, смешанные карциномы с небольшой долей клеток с переходноклеточным фенотипом составляют около 3%, с преобладающей долей — до 5% [22].

Первооткрыватели ПВСКЯ R. Austin и H. Norris предположили, что переходноклеточный вариант (ПВ) развивается из поверхностного эпителия яичника [5], также существует теория происхождения ПВСКЯ из мультипотентных целомических эпителиальных клеток и эпителиальных инклюзионных кист яичника коркового слоя, которые могут дифференцироваться в различные клетки Мюллера типа [18]. Кроме того, было высказано предположение о том,

что источниками происхождения ПВСКЯ могут выступать округлые скопления клеток с уротелиальным фенотипом (гнезда Вальтхарда) [11, 20]. Однако у этой теории есть некоторые недостатки: во-первых, большинство гнезд Вальтхарда обнаруживается за пределами яичника, кроме того, в них редко экспрессируется уроплакин, что не характерно для ПВ. Таким образом, гистогенез ПВСКЯ до настоящего времени остается не до конца ясным. В то же время определение новых звеньев патогенеза и дифференциальная диагностика ПВСКЯ и злокачественных опухолей Бреннера имеют большое значение, поскольку данный тип опухоли лучше подвергается химиотерапии и имеет лучший прогноз, чем злокачественные опухоли Бреннера [9, 22]. Особенное значение данный факт приобретает при лечении женщин репродуктивного возраста и беременных [3].

Целью нашего исследования стало изучение гистологических особенностей и иммунофенотипа доброкачественной и злокачественной опухолей Бреннера и переходноклеточного варианта серозной карциномы высокой степени злокачественности, а также описание сочетания серозной трубной интраэпителиальной карциномы с последней.

Материал и методы. Для исследования были отобраны доброкачественная и злокачественная опухоли Бреннера и ПВСКЯ. Использовали моноклональные антитела к p53 (клон DO-7, RTU, Dako), CK 5/6 (клон D5/16B4, 1:100, Dako), ER alpha (клон 1D5, RTU, Dako), p16INK4a (клон E6H4, RTU) и Ki-67 (клон 274-11AC3, RTU) в виде набора CINtec PLUS (Roche). Для визуализации мест связывания антител с антигенами использовали 3,3-диаминобензидин

(ДАБ). В качестве отрицательных контролей проводили реакции без добавления первичных антител. Положительные контроли выбирали в соответствии с рекомендациями фирм производителей (препарат плоскоклеточного рака шейки матки — для p16, миндалины — для Ki-67 и СК5/6, рака молочной железы — для p53, эндометрия стадии пролиферации — для эстрогеновых рецепторов). После проведения ИГХ реакции срезы докрашивали гематоксилином. Оценку результатов ИГХ реакций осуществляли следующим образом: экспрессию Ki-67 подсчитывали в процентах положительно окрашенных эпителиальных клеток, экспрессию p53 считали отрицательной при полном отсутствии экспрессии и положительной (слабо, умеренно, сильно окрашенные ядра клеток). Экспрессию эстрогеновых рецепторов оценивали в баллах по шкале H-score (по формуле $3a + 2b + 3c$, где a — % сильно окрашенных клеток, b — % умеренно окрашенных клеток, c — % слабо окрашенных клеток). Для цитокератинов использовали оценку в баллах: 0 — нет окрашивания, 1 — слабое окрашивание, 2 — умеренное окрашивание, 3 — сильное окрашивание. Гиперэкспрессией p16INK4a считалась ядерная/цитоплазматическая окраска маркером более 80% клеток.

Также был проведен мутационный анализ генов PI3K и TP53. Поиск мутаций в 5-м, 6-м, 7-м, 8-м и 9-м экзонах гена TP53 и экзонах 9 и 20 гена PIK3CA (экзоны 9, 20) в ДНК проводился методом ПЦР с последующим секвенированием.

Результаты и их обсуждение. *Микроскопическая характеристика* исследуемых опухолей: ПВСКЯ представляла собой опухоль, построенную преимущественно из широких папилл, покрытых многослойным эпителием с признаками выраженной атипии клеток и имеющим уротелиальный фенотип (рис. 1А), хотя на некоторых участках она также имела островковое строение. Участок доброкачественной опухоли и/или пограничной переходноклеточной опухоли в соседних с ПВСКЯ участках отмечено не было. Злокачественная опухоль Бреннера характеризовалась наличием инвазивных гнезд клеток и очагами переходных клеток с явлениями выраженной цитологической атипии, при этом в опухоли были представлены также и доброкачественные, и пограничные участки

(рис. 1Б). Доброкачественная опухоль Бреннера отличалась наличием гнезд переходного эпителия, клетки которого не имели признаков неопластической трансформации, окруженных фиброзной стромой (рис. 1В). В некоторых таких гнездах отмечалось формирование центрального просвета. Клетки опухоли имели продолговатый ядерный желобок. На некоторых участках наблюдалась кальцификация в строме и в области эпителиальных гнезд.

Иммуногистохимическая характеристика: Выраженная экспрессия p53 в более чем 75% клеток наблюдалась только при ПВСКЯ (рис. 1Г), при злокачественной и доброкачественной опухолях Бреннера отмечалась слабая экспрессия p53, соответствующая «дикому» типу TP53, или фокальная сильная экспрессия (рис. 1 Д, Е). При применении кита p16/Ki-67 совместное окрашивание было выявлено только при ПВСКЯ (рис. 1Ж), в то время как при злокачественной опухоли Бреннера отмечалось только красное окрашивание, соответствующее Ki-67 (в 30% клеток), коричневое окрашивание, соответствующее p16, отсутствовало (рис. 1З). При доброкачественной опухоли Бреннера отмечалось фокальное окрашивание p16, при этом экспрессии Ki-67 не отмечалось (рис. 1И).

Особо стоит отметить наличие в маточной трубе пациентки с ПВСКЯ атипического эпителия, соответствующего критериям серозной трубной интраэпителиальной карциномы (СТИК) по алгоритму R. Vang и соавт. [25]. При иммуногистохимическом анализе была отмечена выраженная экспрессия p53 в более чем 75% атипических клеток, экспрессия Ki-67 отмечалась в более чем 10% атипических клеток. Данные признаки позволили нам диагностировать СТИК при ПВСКЯ, при других исследуемых опухолях данного поражения выявлено не было (рис. 1 К–М).

Экспрессии СК 5/6 не было отмечено ни в одном образце опухолевой ткани (рис. 2 А–В). При ПВСКЯ была отмечена отрицательная экспрессия эстрогеновых рецепторов, при злокачественной и доброкачественной опухолях Бреннера экспрессия данного маркера была слабой (рис. 2 Г–Е).

По результатам исследования методом ПЦР с последующим секвенированием в 5-й экзоне гена TP53 в ДНК образца ткани ПВСКЯ

Опухоли придатков матки

обнаружена мутация с. 401 Т → С (COSMIC ID 44506). Аллель с мутацией присутствовал в ДНК-образца опухоли наряду с аллелью «дикого типа». По результатам исследования методом ПЦР с последующим секвенированием изменений в 9-й и 20-й экзоне гена Р1К3СА в ДНК в исследуемых образцах ткани не обнаружено.

Настоящее исследование демонстрирует иммунофенотипические различия между злокачественной опухолью Бреннера и ПВСКЯ, а также антигенную близость между ПВСКЯ и классическим вариантом серозной карциномы высокой степени злокачественности. Злокачественные опухоли Бреннера и ПВСКЯ, включенные в данное исследование, были

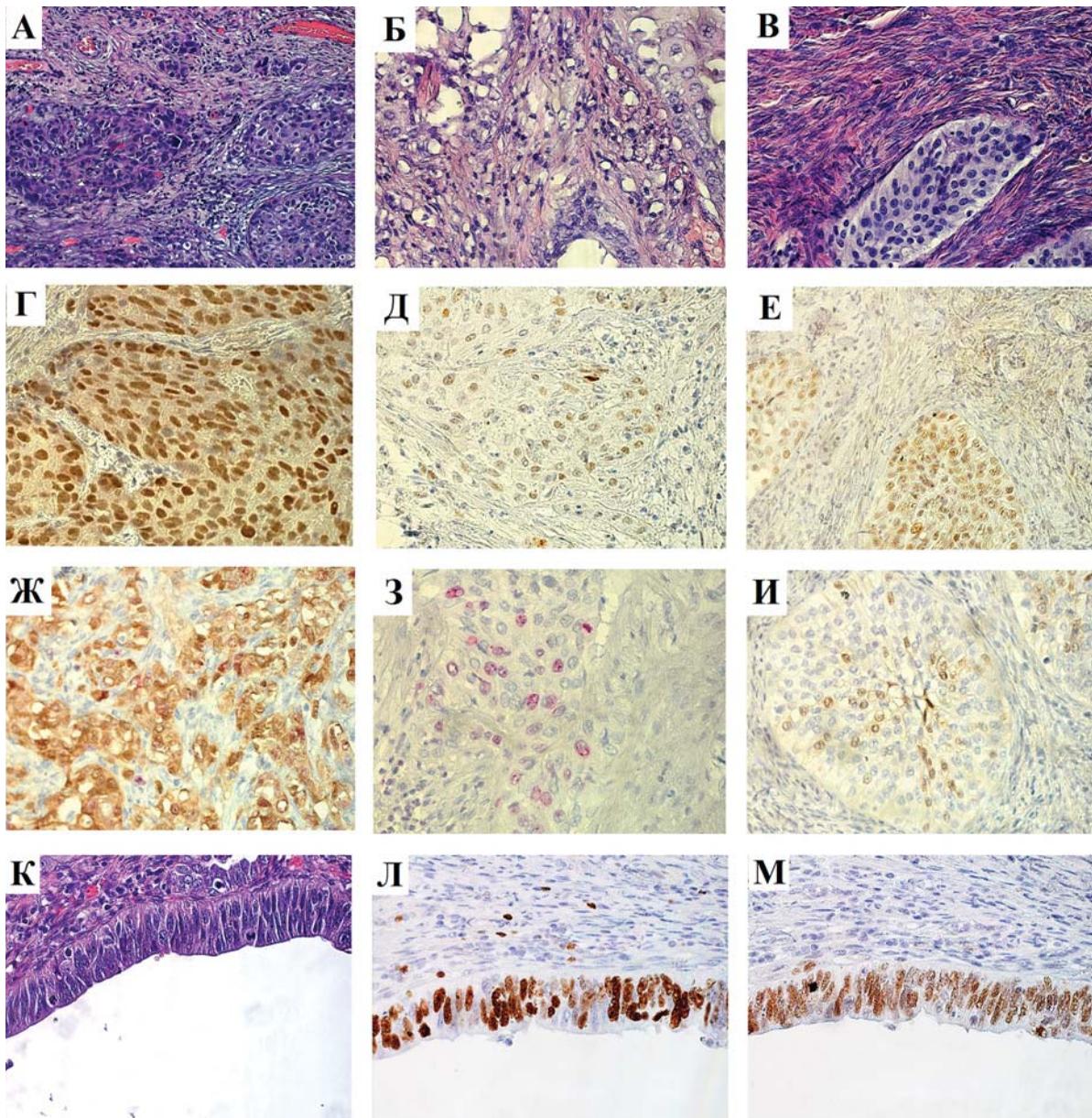


Рис. 1. Микроскопическая картина и экспрессия p53, Ki-67 и p16 в исследуемых опухолях. А, Г, Ж — переходноклеточный вариант серозной карциномы яичника (окраска г/э, p53, p16/Ki-67 соответственно); Б, Д, З — злокачественная опухоль Бреннера (окраска г/э, p53, p16/Ki-67 соответственно), В, Е, И — доброкачественная опухоль Бреннера (окраска г/э, p53, p16/Ki-67 соответственно), К, Л, М — серозная трубная интраэпителиальная карцинома (окраска г/э, p53, Ki-67 соответственно), x400.

диагностированы на основании классических морфологических критериев. J. Eichhorn и R. Young выявили ряд гистологических признаков, которые в совокупности позволяют дать определенный «портрет» ПВСКЯ, описанный выше. Как уже упоминалось, для злокачественной опухоли Бреннера характерно наличие прилежащих фокусов доброкачественной и пограничной опухолей того же гистотипа. Кроме того, полагают, что для них более характерны плоскоклеточная дифференцировка и выраженная кальцификация в стро-
ме [8].

В предыдущих исследованиях уже были сделаны попытки оценить иммунофенотип ПВСКЯ и опухолей Бреннера. В большинстве исследований было показано, что экспрессия СК20 не выявляется при злокачественных опухолях Бреннера и ПВСКЯ [4, 15], кроме работы I. Riedel и соавт., в которой отмечалась позитивная экспрессия СК20 в доброкачественных и злокачественных опухолях Бреннера [19]. Многие исследователи отмечали экспрессию уротелиальных маркеров в опухолях Бреннера (такие как uroplakin III и thrombomodulin [13, 15, 17, 19]). Была выявлена положительная экспрессия uroplakin в доброкачественных опухо-

лях Бреннера, которая не выявлялась ни в пограничных, ни в злокачественных опухолях Бреннера, ни в ПВСКЯ, ни в гнездах Вальтхарда [15, 16, 19]. В соответствии с этими данными можно предположить, что уротелиальная дифференцировка характерна для опухолей Бреннера, но не для ПВСКЯ. В нашем исследовании не преследовалась цель установить уротелиальную принадлежность опухолевого эпителия, опираясь на убедительные литературные данные.

В то же время в нашей работе мы применили панель, в которую включили p53, Ki-67/ p16, ER и СК5/6. При планировании исследования полагали, что экспрессия этих маркеров выявит существенные различия, прежде всего между ПВСКЯ и злокачественной опухолью Бреннера. Экспрессия p53, соответствующая наличию мутации в гене TP53, была выявлена только при ПВСКЯ (сильное коричневое окрашивание в более чем 75% опухолевых клеток), при злокачественной и доброкачественной опухолях Бреннера отмечалась слабая экспрессия p53 или фокальное сильное окрашивание, соответствующее «дикому» типу TP53. В исследовании R.D. Ali и соавт. [4] в ПВСКЯ также были выявлены типы окрашивания p53,

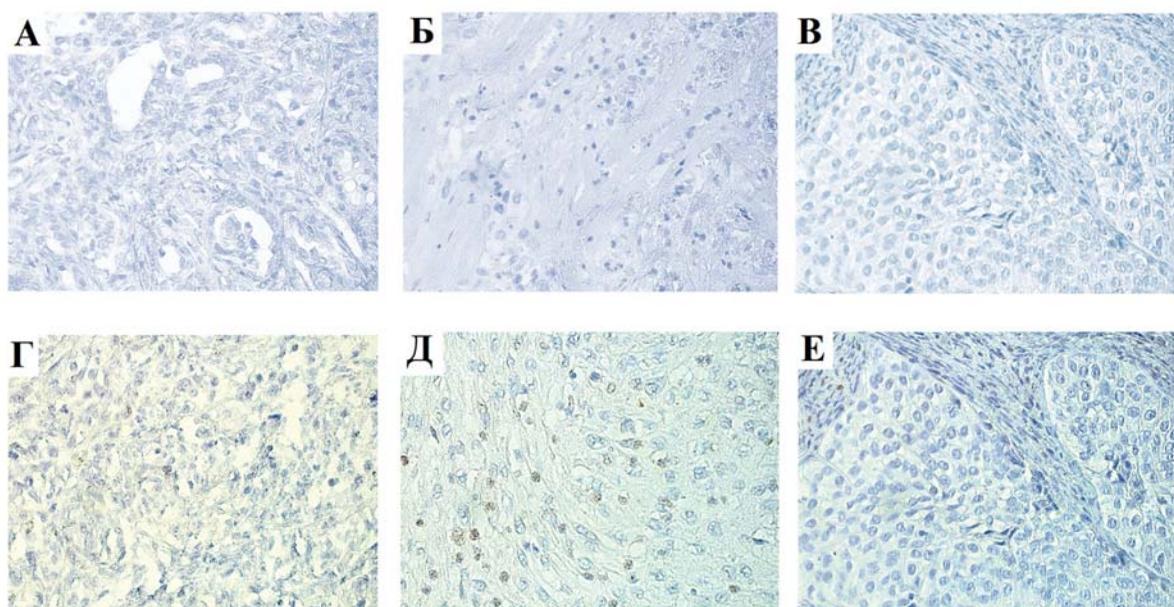


Рис. 2. Экспрессия цитокератина 5/6 и эстрогеновых рецепторов в исследуемых опухолях. А, Б — переходноклеточный вариант серозной карциномы яичника (экспрессия СК 5/6 и ER соответственно); В, Г — злокачественная опухоль Бреннера (экспрессия СК 5 и ER соответственно), Д, Е — доброкачественная опухоль Бреннера (экспрессия СК 5/6 и ER соответственно), x400.

соответствующие мутации в гене TP53. Однако в данной работе преобладали опухоли с тотально негативной экспрессией p53, соответствующей нонсенс-мутациям, в то время как в нашем исследовании имела место миссенс-мутация, что было подтверждено мутационным анализом. В то же время в исследовании R.D. Ali в злокачественной опухоли Бреннера преобладала экспрессия p53, соответствующая «дикому» типу, что было выявлено и в нашем исследовании, хотя в работе этих зарубежных коллег встречались и случаи тотально негативной окраски злокачественных опухолей Бреннера на p53. В работе M. Cuatrecasas и соавт. была отмечена гиперэкспрессия p53 в ПВСКЯ и ее отсутствие в злокачественной опухоли Бреннера [7].

При применении набора для одновременного исследования экспрессии p16 и Ki-67 совместное выраженное окрашивание данных маркеров было выявлено только при ПВСКЯ, при злокачественной и доброкачественной опухолях Бреннера отмечалась только одна из окрасок: красная (на Ki-67) при злокачественной и коричневая (на p16) — при доброкачественной опухоли Бреннера. Стоит отметить, что окраска ПВСКЯ в отношении p16 была гораздо более интенсивная и отмечалась почти во всех клетках, в то время как при доброкачественной опухоли Бреннера выявлялись лишь фокусы окрашенных клеток. Схожие результаты в отношении p16 выявлены и в исследовании R.D. Ali и соавт. [4] и M. Cuatrecasas и соавт. [7].

Экспрессии СК 5/6 не было отмечено ни в одном образце опухолевой ткани. Анализ этого маркера существенно отличает наше исследование от аналогичных работ зарубежных коллег, так как в большинстве проведенных ими исследований отмечалась гиперэкспрессия низкомолекулярных цитокератинов как в ПВСКЯ, так и в злокачественной опухоли Бреннера [4, 7, 15]. Однако в этих исследованиях использовался цитокератин 7, в то время как мы изучили экспрессию цитокератина СК 5/6, поскольку в отношении данного маркера были получены дифференцированные результаты для уротелиальных опухолей мочевого пузыря (положительная экспрессия в 62%) и аденокарцином яичника (положительная экспрессия в 25%) [6]. В нашем исследовании отрицательный резуль-

тат в отношении экспрессии СК 5/6 скорее всего связан с малым объемом выборки.

Кроме того, нами была изучена экспрессия эстрогеновых рецепторов: данный показатель был отрицательным при ПВСКЯ (0 баллов), при злокачественной и доброкачественной опухолях Бреннера окрашивание было слабым (30–40 баллов). В исследовании R.D. Ali и соавт. [4] встречались ПВСКЯ как с положительной окраской на эстрогеновые рецепторы — 3+ и 2+ (применялась трехбалльная оценка экспрессии эстрогеновых рецепторов), так и с отрицательной; опухоли Бреннера были преимущественно негативные в отношении данного маркера.

Опираясь на полученные данные, можно сделать и предположение о возможных механизмах развития изученных опухолей. Во введении уже упоминались предложенные теории их происхождения (мультипотентные клетки поверхностного эпителия яичников и инклюзионных кист коркового слоя, гнезда Вальтхарда и серозная трубная интраэпителиальная карцинома, которая, как было показано, может иметь переходноклеточноподобный фенотип. Однако мы предполагаем, что источником и тех и других карцином яичника могут являться клетки трубно-перитонеальной переходной зоны. В предыдущих исследованиях было выявлено, что в данной зоне часто локализуется переходноклеточная метаплазия, а также большая часть серозных интраэпителиальных карцином маточной трубы [1, 21]. В настоящем исследовании СТИК была выявлена только в случае ПВСКЯ. Ткань опухоли и СТИК демонстрировали идентичную экспрессию маркеров (p53, p16, Ki-67, СК5), что косвенно свидетельствует о клональном происхождении ПВСКЯ и СТИК. Кроме того, было выявлено, что фокусы переходноклеточной метаплазии маточной трубы пациенток с опухолями Бреннера имеют сходный иммунофенотип с опухолевой тканью, что также может свидетельствовать об их общем происхождении.

О принадлежности ПВСКЯ к серозным карциномам свидетельствуют и данные о том, что метастазы этой опухоли в других органах могут иметь отличный от первичного очага фенотип (чаще всего — серозной карциномы яичника высокой степени злокачественности) [22].

Приняв во внимание полученные в предыдущих исследованиях результаты, авторы последней классификации ВОЗ уже исключили наименование переходноклеточной карциномы яичника и рассматривают ее в качестве подтипа серозной карциномы яичника высокой степени злокачественности, злокачественные опухоли Бреннера рассматриваются отдельно [12], в то время как выделяли злокачественные переходноклеточные карциномы типа Бреннера и небреннеровского типа) [23].

Заключение. Таким образом, полученные нами данные подтверждают, что переходноклеточный вариант серозной карциномы яичника высокой степени злокачественности является опухолью, иммунофенотипически более близкой к серозной карциноме яичника высокой

степени злокачественности, чем к злокачественной опухоли Бреннера (высокая экспрессия p53 и p16 в первых двух, низкая — в последней). В качестве одного из потенциальных источников развития как опухолей Бреннера, так и переходноклеточного варианта серозной карциномы яичника высокой степени злокачественности мы предлагаем рассматривать трубно-перитонеальную переходную зону, поскольку в данной области имеет место стык двух типов эпителия, клетки ее менее детерминированы, в ней часто выявляется переходноклеточная метаплазия, а также серозные трубные интраэпителиальные карциномы (у женщин с наследственными/спорадическими серозными карциномами высокой степени злокачественности).

ЛИТЕРАТУРА

1. 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 // Клиническая и экспериментальная морфология. — 2016. — № 1. — С. 16–20.
2. Жордания К.И., Паяниди Ю.Г., Калинин Е.В. Парадигма этиологии серозного рака яичников // Акушерство и гинекология. — 2014. — № 9. — С. 10–15.
3. Мартынов С.А., Адамян Л.В., Жордания К.И., Данилов А.Ю. Особенности тактики ведения беременных с опухолями и опухолевидными образованиями яичников // Гинекология. — 2013 4:45–7.
4. Ali R.D., Seidman J.D., Luk M., Kalloger S., Gilks C.B. Transitional Cell Carcinoma of the Ovary is Related to High-grade Serous Carcinoma and is Distinct From Malignant Brenner Tumor // Int J Gynecol Pathol. — 2012 Nov. 31(6):499–506.
5. Austin R. and Norris H. Malignant Brenner tumor and transitional cell carcinoma of the ovary: A comparison. Int J Gynecol Pathol. — 1987. 6:29–39.
6. Chu P.G., Weiss L.M. Expression of cytokeratin 5/6 in epithelial neoplasms: an immunohistochemical study of 509 cases Mod Pathol. — 2002. 15(1):6–10.
7. Cuatrecasas M., Catasus L., Palacios J. et al. Transitional cell tumors of the ovary: a comparative clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic analysis of Brenner tumors and transitional cell carcinomas. Am J Surg Pathol. — 2009. 33:556–67.
8. Eichhorn J.H., Young R.H. Transitional cell carcinoma of the ovary: a morphologic study of 100 cases with emphasis on differential diagnosis. Am J Surg Pathol. — 2004. 28:453–63.
9. Gershenson D.M., Silva E.G., Mitchell M.F., Atkinson E.N., Wharton J.T. Transitional cell carcinoma of the ovary: a matched control study of advanced-stage patients treated with cisplatin based chemotherapy. Am J Obstet Gynecol. — 1993. 168:1178–85.
10. Ichigo C., Takagi H., Maatsunami T., Murase T., Ikeda T. Atsushi I.M. Transitional cell carcinoma of the ovary (Review). Oncology letters. — 2012. 3:3–6.
11. Kuhn E., Ayhan A., Shih Ie M., Seidman J.D., Kurman R.J. Ovarian Brenner tumour: a morphologic and immunohistochemical analysis suggesting an origin from fallopian tube epithelium. Eur J Cancer. 2013;49(18):3839–49.
12. Kurman R.J., Carcangiu M.L., Herrington C.S., Young R.H. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Fourth Edition. WHO Classification of Tumours, Volume 6. WHO press. — 2014. — P. 317.
13. Liao X.Y., Xue W.C., Shen D.H. et al. p63 expression in ovarian tumours: a marker for Brenner tumours but not transitional cell carcinomas. Histopathology. — 2007. 51:477–83.
14. Lin C., Liu F. and Ho E. Transitional cell carcinoma of the ovary. Taiwan J Obstet Gynecol. — 2006. 45: 268–271.
15. Logani S., Oliva E., Amin M.B. et al. Immunoprofile of ovarian tumors with putative transitional cell (urothelial) differentiation using novel urothelial markers: histogenetic and diagnostic implications. Am J Surg Pathol. — 2003. 27:1434–41.

16. *Ogawa K., Johansson S.L., Cohen S.M.* Immunohistochemical analysis of uroplakins, urothelial specific proteins, in ovarian Brenner tumors, normal tissues, and benign and neoplastic lesions of the female genital tract. *Am J Pathol.* — 1999. 155:1047–50.
17. *Ordóñez N.G.* Transitional cell carcinomas of the ovary and bladder are immunophenotypically different. *Histopathology.* — 2000. 36:433–8.
18. *Ramalingam P.* Morphologic, Immunophenotypic, and Molecular Features of Epithelial Ovarian Cancer. *Oncology (Williston Park).* — 2016 Feb. 30(2):166–76.
19. *Riedel I., Czernobilsky B., Lifschitz-Mercer B.* et al. Brenner tumors but not transitional cell carcinomas of the ovary show urothelial differentiation: immunohistochemical staining of urothelial markers, including cytokeratins and uroplakins. *Virchows Arch.* — 2001. 438:181–91.
20. *Roma A.A., Masand R.P.* Ovarian Brenner tumors and Walthard nests: a histologic and immunohistochemical study. *Hum Pathol.* — 2014. 45(12):2417–22.
21. *Seidman J.D.* Serous tubal intraepithelial carcinoma localizes to the tubal-peritoneal junction: a pivotal clue to the site of origin of extrauterine high-grade serous carcinoma (ovarian cancer). *Int. J. Gynecol. Pathol.* — 2015. 34(2):112–20.
22. *Silva E.G., Robey-Cafferty S.S., Smith T.L., Gershenson D.M.* Ovarian carcinomas with transitional cell carcinoma pattern. *Am J Clin Pathol.* — 1990. 93: 457–65.
23. *Tavassoéli F.A., Devilee,* Pathology and Genetics Tumours of the Breast and Female Genital Organs. IARC WHO Classification of Tumours, No 4. WHO press. — 2003. — P. 432.
24. *Tazi E., Lalya I., Tazi M., Ahellal Y., M'rabti H. and Errihani H.* Transitional cell carcinoma of the ovary: a rare case and review of literature. *World J Surg Oncol.* — 2010. 14(8): 98.
25. *Vang R., Visvanathan K., Gross A., Maambo E., Gupta M., Kuhn E.* et al. Validation of an algorithm for the diagnosis of serous tubal intraepithelial carcinoma. *Int J Gynecol Pathol.* — 2012. 31(3):243–53.

АВТОРЫ

Асатурова Александра Вячеславовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения оперативной гинекологии ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России Адрес: 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: a.asaturova@gmail.com

Asaturova Alexandra Vyacheslavovna, M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Senior Research Associate of the Department of Operative Gynecology, Federal State Budgetary Institution «V.I.Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Address: 117997, Moscow, Academician Oparin st., 4. E-mail: a.asaturova@gmail.com

Адамян Лейла Владимировна, академик РАН, профессор, руководитель отделения оперативной гинекологии ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России Адрес: 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Adamyán Leyla Vladimirovna, Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Chief of the Department of Operative Gynecology, Federal State Budgetary Institution «V.I. Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Address: 117997, Moscow, Academician Oparin st., 4.

Ежова Лариса Сергеевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник 1-го патологоанатомического отделения ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России Адрес: 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Ezhova Larissa Sergeevna, Ph.D. in Medical Sciences, Senior Research Associate of the Department I of Pathology, Federal State Budgetary Institution «V.I. Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Address: 117997, Moscow, Academician Oparin st., 4.

Файзуллина Н.М., кандидат химических наук, старший научный сотрудник 1-го патологоанатомического отделения ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России Адрес: 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Faizullina N.M., Ph.D. in Chemical Sciences., Senior Research Associate of the Department I of Pathology, Federal State Budgetary Institution «V.I. Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Address: 117997, Moscow, Academician Oparin st., 4.