

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ИЗУЧЕНИЮ ПОГРАНИЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Н. А. Носов^{1,5}, И. Е. Зазерская¹, А. Э. Протасова¹⁻⁴, М. Ю. Шеремет⁴

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

⁴ ООО «АВА-ПЕТЕР», Санкт-Петербург

⁵ Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе», Санкт-Петербург

Цель исследования. Провести систематический анализ современных публикаций, посвящённых эпидемиологии, молекулярной биологии, клинической характеристике и методам лечения пограничных опухолей яичника (ПОЯ), чтобы обобщить текущие знания и определить направления дальнейших исследований.

Материалы и методы. В обзор включены данные отечественных и зарубежных работ, опубликованных в ведущих медицинских журналах и базах данных, включая PubMed, за последние 10 лет. Особое внимание уделено эпидемиологическим данным, молекулярным механизмам, хирургическим вариантам лечения и репродуктивным исходам у пациенток с ПОЯ.

Результаты. Эпидемиологические исследования сообщают, что заболеваемость ПОЯ составляет около 2,5 случаев на 100 000 женщин в год (данные из США), при этом структура опухолей и частота различных подтипов варьируют в зависимости от региона (например, в Дании доля муцинозных ПОЯ достигает 50 %, в Азии — до 75,2 %).

Молекулярные механизмы развития ПОЯ связаны с мутациями в генах KRAS и BRAF, которые способствуют переходу доброкачественных муцинозных кист в пограничные опухоли и их дальнейшую трансформацию в злокачественные новообразования. Особое внимание уделяется морфологическим особенностям муцинозной пограничной опухоли яичника (МПОЯ), включающей сложную архитектуру с эпителиальной пролиферацией и умеренной цитологической атипией.

Клинический подход к лечению определяется с учётом планов пациенток на сохранение репродуктивной функции. Для пациенток, не планирующих беременность, рекомендована экстирпация матки с придатками. Для женщин, планирующих беременность, рассматриваются органосохраняющие операции. Проведено несколько перспективных исследований, демонстрирующих успешность таких подходов и благоприятные исходы, включая возможность наступления беременности после хирургического лечения ПОЯ.

Важной частью контроля за заболеванием является регулярное ультразвуковое наблюдение для выявления рецидивов, что позволяет своевременно реагировать на прогресс заболевания.

Заключение. Современные данные свидетельствуют о значительных достижениях в понимании патогенеза и клиническом ведении ПОЯ, однако остаётся необходимость в дальнейших многоцентровых исследованиях для изучения молекулярных механизмов, оптимизации хирургических техник и улучшения показателей выживаемости и репродуктивного здоровья женщин с пограничными опухолями яичника.

Ключевые слова: пограничные опухоли яичника, муцинозная пограничная опухоль, KRAS, BRAF, молекулярная биология, органосохраняющая хирургия, сохранение фертильности, рецидив

MODERN APPROACHES TO LEARNING BORDERLINE OVARIAN TUMORS (LITERATURE REVIEW)

N. A. Nosov^{1,5}, I. E. Zazerskaya¹, A. E. Protasov¹⁻⁴, M. Y. Sheremet⁴

¹ Federal State Budgetary Institution «V. A. Almazov National Medical Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «I. I. Mechnikov Northwestern State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Saint Petersburg State University, Saint Petersburg

⁴ AVA-PETER LLC, Saint Petersburg

⁵ State Budgetary Institution «St. Petersburg Scientific Research Institute of Emergency Medicine named after I. I. Dzhanelidze», St. Petersburg

Objective of the study is to carry out a systematic analysis of current publications on the epidemiology, molecular biology, clinical characteristics, and treatment strategies for borderline ovarian tumors (BOTs) to summarize current knowledge and identify areas for future research.

Materials and Methods. The review includes the data from Russian and foreign studies published in leading medical journals and databases, including PubMed, over the past 10 years. Particular emphasis was placed on epidemiological data, molecular mechanisms, surgical treatment options, and reproductive outcomes in patients with borderline ovarian tumors (BOTs).

Results. Epidemiological studies report that the incidence of borderline ovarian tumors (BOTs) is approximately 2.5 cases per 100,000 of women per year (US data), with the tumor structure and the incidence of various subtypes varying by region (e.g., in Denmark, the proportion of mucinous borderline ovarian tumors (BOTs) reaches 50 %, in Asia — up to 75.2 %).

Molecular mechanisms of borderline ovarian tumor (BOT) development are associated with mutations in the KRAS and BRAF genes, which contribute to the transition of benign mucinous cysts into borderline tumors and their subsequent transformation into malignant neoplasms. Particular attention is paid to the morphological features of mucinous borderline ovarian tumor (MBOT), which includes a complex architectonics with epithelial proliferation and moderate cytologic atypia.

The clinical approach to treatment is determined based on the patient's intention to preserve reproductive function. For patients who do not plan pregnancy, hysterectomy with bilateral salpingo — oophorectomy is recommended. For women planning pregnancy, organ-preserving surgeries are considered. Several promising studies, which highlighted the success of these organ-preserving strategies and demonstrated favorable outcomes, including the possibility of pregnancy after surgical treatment of borderline ovarian tumors (BOTs), have been conducted.

Consistent ultrasound examination to detect relapses, which would enable timely intervention in response to disease progression, is a crucial aspect of disease management and follow-up.

Conclusion. Current data certify significant advances in understanding the pathogenesis and clinical management of borderline ovarian tumors (BOTs); however, further multicenter studies to investigate molecular mechanisms, optimize surgical techniques, and improve survival rates and reproductive health in women with borderline ovarian tumors, are required.

Keywords: borderline ovarian tumors, mucinous borderline ovarian tumor, KRAS, BRAF, molecular biology, organ-preserving surgery, fertility preservation, recurrence

Определение

Пограничные опухоли яичников (ПОЯ), или атипически пролиферирующие опухоли, — новообразования с атипичной пролиферацией эпителия без деструктивной стромальной инвазии. Они представляют группу заболеваний между доброкачественными цистаденомами и инвазивными карциномами [1–5].

Пограничные опухоли яичника выявляются в 10–20 % случаев диагностированных эпителиальных опухолей яичника и в большинстве случаев характеризуются благоприятным

прогнозом даже при распространении опухоли по брюшине [6, 1].

Эпидемиология

В последние десятилетия наблюдается неуклонный рост показателей онкологической заболеваемости, включая увеличение уровня заболеваемости среди женщин репродуктивного возраста. Средний возраст впервые заболевших пограничными опухолями яичников (ПОЯ) — 42 года и находится в диапазоне от 38 до 53 лет [6, 7]. Е. С. Гозман в обзорной статье упоминает,

что ПОЯ в половине случаев выявляются в возрасте от 15 до 29 лет [8].

Исследование, проведенное в Дании, показало, что с 1997 по 2018 гг. заболеваемость серозной пограничной опухолью яичника (СПОЯ) осталась на прежнем уровне, тогда как заболеваемость муцинозной формой пограничной опухоли яичника (МПОЯ) снизилась. Наибольший риск развития данной патологии был выявлен у женщин с низким уровнем образования [9].

Эпидемиологические данные о ПОЯ ограничены. Согласно исследованию, проведенному в США, заболеваемость ПОЯ составляет 2,5 случая на 100 000 женщин в год [10].

В европейских странах в последние десятилетия отмечается рост заболеваемости ПОЯ, в то время как заболеваемость инвазивным раком яичников снижается [11]. Долгосрочные наблюдения за пациентками с ПОЯ показывают, что пятилетняя выживаемость больных достигает 98 %, а десятилетняя — 95 % [9, 12, 13].

У некоторых пациенток наблюдаются рецидивы, включая развитие инвазивной карциномы [14, 15]. Учитывая, что ПОЯ чаще возникают у женщин репродуктивного возраста, сохранение фертильности является важной задачей лечения [6]. Органосохраняющие операции рассматриваются как один из возможных вариантов лечения для этой группы больных [16]. Женщины с диагностированным бесплодием относятся к группе риска развития ПОЯ, тогда как беременность и лактация в анамнезе значительно снижают риск развития заболевания. Выявление факторов риска развития рецидива играет ключевую роль в обеспечении успешного лечения больных ПОЯ [17].

Согласно исследованию О. Birge и соавторов [18], средний индекс массы тела (ИМТ) пациенток с ПОЯ составляет $27,2 \pm 3,7$. В группе пациентов с рецидивом болезни ИМТ был выше ($28,3 \pm 5,8$), чем у безрецидивных больных ($27,0 \pm 3,2$), с $p = 0,037$. Это превышает нормальный диапазон ИМТ (18,5–24,9), что позволяет предположить влияние избыточного веса на риск развития рецидива ПОЯ, хотя данные требуют дальнейшего подтверждения. Исследование Y. He и соавторов [19] показало, что пациентки с родоразрешенным кесаревым сечением после органосохраняющей операции по поводу ПОЯ имели более высокий риск развития рецидива заболевания ($p = 0,003$). Согласно данным D. Ye

и соавторов [20], пациентки с I стадией заболевания по классификации TNM после стандартной хирургической операции демонстрировали лучшую безрецидивную выживаемость. При этом у пациенток, перенесших органосохраняющую операцию, риск развития рецидива не увеличивался, что противоречит данным других исследований [4, 8].

Гетерогенность пограничных опухолей

Пограничные опухоли яичников классифицируются на шесть гистологических подтипов в зависимости от типа эпителиальных клеток, аналогично инвазивным карциномам. По литературным данным, наиболее распространенным подтипом ПОЯ в мире являются серозные пограничные опухоли яичников (СПОЯ), составляющие 50–53 % всех случаев. На втором месте по частоте встречаемости муцинозные пограничные опухоли яичников (МПОЯ), на долю которых приходится 43–45 % случаев [9]. Реже встречаются эндометриоидные, светлоклеточные, опухоли Бреннера и серомуцинозные подтипы ПОЯ, которые составляют около 4 % [6].

В когортном исследовании, проведенном в Дании, было выявлено, что доля МПОЯ достигает 50 % случаев, тогда как СПОЯ составляли 44 % [21]. Подобная тенденция наблюдается и в Азии, где относительная доля МПОЯ по ряду данных составляет 75,2 %, что значительно отличается от данных других регионов [22].

ПОЯ характеризуются более высокой эпителиальной пролиферацией по сравнению с доброкачественными опухолями яичников, а также наличием различной степени ядерной атипии, но без деструктивной инвазии стромы, что отличает их от инвазивных карцином [23, 24].

К морфологическим признакам пограничной опухоли яичника относятся: наличие микросочков, папиллярных разрастаний и разветвленных железистых структур. Также характерными особенностями являются удвоение хромосомного набора в опухолевых клетках, увеличение числа митозов, многослойный пролиферирующий эпителий и неоднородность ядер клеток по размеру и форме. Для улучшения дифференциальной диагностики опухолей и оценки риска злокачественной трансформации, в клиническую практику активно внедряются и изучаются

генетические и иммуногистохимические маркеры [25].

Развитие молекулярной биологии значительно расширило понимание механизмов возникновения и прогрессирования ПОЯ. Как опухоли яичников с низким злокачественным потенциалом, ПОЯ могут сопровождаться распространением имплантов по брюшине. Однако в отличие от злокачественных опухолей, имплантаты при ПОЯ могут спонтанно регрессировать. Тем не менее причины регрессии метастатических очагов или злокачественной прогрессии ПОЯ остаются неизвестными [26].

Согласно данным различных исследований [25, 27], мутации в генах *KRAS* и *BRAF* в опухолевых клетках способствуют переходу доброкачественных новообразований яичников в пограничные опухоли, а также трансформации пограничных опухолей в злокачественные.

KRAS — это протоонкоген, который отвечает за синтез белков семейства Ras. Эти белки играют важную роль в регуляции клеточного роста. Если в гене *KRAS* происходит мутация, это приводит к постоянной активности белка и вызывает неконтролируемое размножение и рост клеток.

BRAF — это ген, кодирующий белок B-raf и относящийся к цитозольным серин/треониновым протеинкиназам. Этот белок регулирует процесс деления клеток. Мутация в гене *BRAF* способствует образованию атипичных клеток, что также может способствовать развитию злокачественных процессов.

Таким образом, мутации в этих генах играют ключевую роль в трансформации доброкачественных новообразований яичника в злокачественные [25].

СПОЯ

Серозная пограничная опухоль яичника (СПОЯ) представляет собой эпителиальное новообразование низкой степени злокачественности, которое чаще встречается у молодых женщин и имеет благоприятный прогноз. СПОЯ считается возможным, но не обязательным предшественником серозной карциномы яичников низкой степени злокачественности. Как пограничная опухоль, СПОЯ может приводить к образованию внеяичниковых имплантатов в брюшной полости или поражению лимфатических узлов [28].

Согласно классификации ВОЗ 2020 г., СПОЯ подразделяются на два подтипа: классический и микропапиллярный [29, 30]. При генетическом исследовании СПОЯ демонстрируют изменения, схожие с серозной карциномой яичников низкой степени злокачественности: мутации *KRAS* и *BRAF* обнаруживаются примерно в 30 % случаев, обычно во взаимоисключающем варианте [31]. Другие исследования указывают, что 88 % СПОЯ содержат мутации *BRAF* или *KRAS* [32, 33]. Противоречивые данные исследований являются основанием для дальнейшего изучения молекулярно-генетических особенностей ПОЯ и возможности их практического применения.

Гистологически выделяют два морфологических фенотипа СПОЯ [34]. Типичные СПОЯ, которые ведут себя доброкачественно, характеризуются пахицеллюлярной, отечной или гиалинизированной стромой и сложными иерархически разветвленными сосочками, покрытыми многослойными эпителиальными клетками [35]. Микропапиллярный вариант (неинвазивная серозная карцинома низкой степени злокачественности) отличается неиерархическим рисунком, при котором микрососочки растут непосредственно из крупных фиброзных сосочков [36]. Этот вариант чаще бывает двусторонним, имеет экзофитный рост и диагностируется на поздних стадиях заболевания с менее благоприятным прогнозом [34, 35].

МПОЯ

Муцинозная пограничная опухоль яичника (МПОЯ) представляет собой неинвазивное муцинозное новообразование, характеризующееся сложной архитектурой и дифференцировкой по гастроинтестинальному типу. Основные особенности включают наличие муцинозного эпителия желудочно-кишечного типа с эпителиальной пролиферацией (ворсинчатость, расслоение и формирование ворсинок), которая охватывает более 10 % опухоли, а также умеренную цитологическую атипию, схожую с дисплазией кишечного эпителия низкой степени.

В ряде случаев на фоне МПОЯ может быть обнаружена интраэпителиальная карцинома (с очагами высокой цитологической атипии) и микроинвазией, при которой наблюдается проникновение в строму одиночных клеток или небольших гнезд размером менее 5 мм [37].

МПОЯ может развиваться из муцинозной цистаденомы, а также часто ассоциируется с другими типами опухолей, такими как опухоль Бреннера и зрелая кистозная тератома, что подтверждается современными исследованиями (Mod Pathol 2020;33:722) [38].

МПОЯ чаще всего (более 90 % случаев) являются односторонними и характеризуются наличием мутаций в гене *KRAS*, которые представляют собой наиболее распространенные молекулярные изменения. Средний возраст пациенток с таким диагнозом — 45 лет [22, 37].

Диагностические сложности на дооперационном этапе

Пограничные опухоли яичников (ПОЯ) не имеют специфической клинической картины. Опухоли могут быть выявлены случайно, как крупные новообразования в малом тазу, обнаруженные самими пациентами. Нередко ПОЯ протекают бессимптомно и диагностируются во время профилактических осмотров или хирургических вмешательств по другим причинам [39].

Для установления диагноза обязательна морфологическая верификация новообразования. Специфических серологических маркеров для ПОЯ нет, однако уровень СА125 у пациенток с ПОЯ часто превышает норму в два раза [39].

УЗИ является чувствительным методом диагностики, позволяющим с высокой вероятностью заподозрить эпителиальную опухоль яичников [4, 6, 39]. Этот метод высокоинформативен и помогает выявить изменения на ранних стадиях. Хотя изображения ПОЯ на КТ и МРТ могут быть схожи с серозным раком яичников, эти методы играют важную роль в дифференциальной диагностике.

Диагностический процесс включает сбор анамнеза, оценку клинических симптомов (боли внизу живота, увеличение объема живота, пальпируемая опухоль, нарушения менструального цикла, бесплодие), физикальное и гинекологическое обследование, лабораторные показатели (включая определение опухолевых маркеров СА125, НЕ4, РЭА, СА19–9), рентгенографию органов грудной клетки, УЗИ (трансабдоминальное и трансвагинальное), а также выполнение МРТ/КТ органов брюшной полости и органов малого таза. Дополнительно может потребоваться обследование желудочно-кишечного тракта (гастроскопия и колоноскопия) [6, 39].

Для оценки признаков новообразований яичника разработан калькулятор IOTAADNEX (The International Ovarian Tumor Analysis Assessment of Different Neoplasias in the Adnexa) [40]. Модель IOTA-ADNEX использует параметры, включающие не только специфические ультразвуковые признаки новообразования, но и данные лабораторного и физикального обследований пациентки [41]. Данный метод зарекомендовал себя как хороший инструмент для прогнозирования характера новообразований придатков матки в предоперационном периоде [40, 41].

Возможности органосохраняющего лечения пограничных опухолей

Хирургическое вмешательство является основным методом как для установления диагноза, так и лечения пациенток с (ПОЯ). Химиотерапия в данном случае неэффективна [6, 24]. Рекомендуется выполнение ревизии органов брюшной полости и хирургического стадирования для определения распространенности опухолевого процесса и планирования дальнейшего лечения [6]. Всем пациенткам показана резекция большого сальника, биопсия брюшины и взятие смывов из брюшной полости [4, 39].

У женщин репродуктивного возраста, у которых часто развиваются ПОЯ, возможно проведение органосохраняющих операций. Малоинвазивные методы, такие как лапароскопия, могут применяться при условии соблюдения принципов абластики. Однако при наличии признаков диссеминации опухоли по брюшине (по данным УЗИ, КТ или МРТ) рекомендуется лапаротомный доступ [6]. Пациенткам, желающим сохранить фертильность и гормональную функцию яичника, проводятся органосохраняющие операции, такие как резекция пораженного яичника или аднексэктомия.

Пациенткам, не планирующим сохранять репродуктивную и гормональную функции, рекомендуется экстирпация матки с придатками [39].

Рестадирование не рекомендуется, если интраоперационное стадирование изначально не было выполнено и отсутствуют данные о наличии остаточной опухоли в брюшной полости [6]. Биопсия или клиновидная резекция контралатерального яичника при отсутствии видимой патологии не показана для сохранения овариального резерва [6, 39]. По данным исследования

D. Raimondo et al. [42], выполненная гистерэктомия не оказывала влияния на выживаемость пациенток с ПОЯ, однако авторы признают, что для подтверждения этой информации необходимы дальнейшие исследования.

Рецидивы серозных пограничных опухолей яичников (СПОЯ) в яичнике наблюдаются в 35–50 % случаев [6, 39]. Пациенткам репродуктивного возраста с рецидивом СПОЯ, желающим сохранить фертильность, рекомендуется повторная органосохраняющая операция в объеме резекции яичника. При отсутствии здоровой ткани яичника выполняется аднексэктомия или экстирпация матки с придатками. Пациенткам в постменопаузе рекомендуется экстирпация матки с придатками [6].

Органосохраняющая операция (Fertility-sparing surgery, FSS) является предпочтительным методом лечения [4, 41, 43]. Согласно проспективному популяционному исследованию, проведенному в Швеции [44], естественная фертильность сохранялась у большинства пациенток после такой операции. Только у 9 % женщин потребовалось применение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). При этом общая выживаемость после органосохраняющих и радикальных операций оказалась сопоставимой [44].

Из 213 женщин, перенесших органосохраняющую операцию, 50 пациентов реализовали репродуктивную функцию. Встречались и повторные беременности. В общей сложности родилось 62 здоровых ребенка, из которых только 8 % появились на свет преждевременно, но все после 32 недели гестации. В одном случае родилась двойня [44]. Суммарный процент наступления беременности составил 23 %. Однако информация о том, пытались ли забеременеть остальные пациентки, перенесшие органосохраняющую операцию, отсутствует [44]. Таким образом, в настоящее время нет объективной возможности оценить фертильность пациенток, которые перенесли органосохраняющую операцию, но не имели беременности и родов после её выполнения.

В мировой литературе встречаются случаи использования вспомогательных репродуктивных технологий при данной патологии. Shotaro

Higuchi et al. [45] представляют клинический случай успешной беременности и родов у пациентки с рецидивирующей ПОЯ. Пациентка отказалась от радикальной операции и стандартной органосохраняющей операции, в итоге была выполнена процедура ОТО-IVM с последующим ЭКО ИКСИ. Беременность протекала благоприятно, роды на 36-й неделе беременности путем операции кесарева сечения в связи с развитием острой хирургической патологии. Ребенок рожден без осложнений.

По данным некоторых исследований [46, 47], отсутствует статистически значимая разница в проценте наступления беременности как при цистэктомии, так и при односторонней аднексэктомии, что противоречит данным других исследований [48]. Данная информация требует дальнейшего изучения и уточнения.

Заключение

Пограничные опухоли яичников (ПОЯ) — промежуточные новообразования с атипичной пролиферацией эпителия без инвазии стромы, которые чаще встречаются у женщин репродуктивного возраста и имеют благоприятный прогноз. Однако гетерогенность опухолей диктует необходимость индивидуального подхода. Хирургическое вмешательство остается основным методом эффективного лечения пациенток с данной патологией. Органосохраняющие операции рекомендуются женщинам, желающим сохранить фертильность, но могут повышать риск рецидива. Химиотерапия является неэффективным и нецелесообразным методом лечения заболевания. На сегодняшний день нет специфических методов диагностики ПОЯ на дооперационном этапе, окончательный диагноз требует морфологической верификации.

Таким образом, для формирования актуального метода ведения пациенток с данной нозологией требуется повысить чувствительность существующих методов диагностики, а также разработать новые диагностические критерии. Дальнейшие исследования должны быть направлены на изучение молекулярных механизмов и разработку персонализированных подходов к лечению для улучшения прогноза и качества жизни пациенток.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Shazly S., Laughlin-Tommaso S. K. *Gynecology: A CREOG and Board Exam Review*. Springer International Publishing; Cham, Switzerland: 2020. Ovarian Tumors; pp. 489–519.
2. Dedushi K., Shatri J., Hyseni F., et al. Borderline ovarian tumor and MRI evaluation of a case report. *Radiol Case Rep*. 2022 Jul 18;17(9):3360–3366. doi: 10.1016/j.radcr.2022.05.075. PMID: 35874872; PMCID: PMC9304877.
3. Cang W., Liang C., Wang D., et al. Oncological and Reproductive Outcomes after Fertility-Sparing Surgery in Patients with Advanced-Stage Serous Borderline Ovarian Tumor: A Single-Center Retrospective Study. *J Clin Med*. 2023 Sep 7;12(18):5827. doi: 10.3390/jcm12185827. PMID: 37762767; PMCID: PMC10531562.
4. Lazurko C., Feigenberg T., Murphy J., et al. Identifying Borderline Ovarian Tumor Recurrence Using Routine Ultrasound Follow-Up. *Cancers (Basel)*. 2022 Dec 22;15(1):73. doi: 10.3390/cancers15010073. PMID: 36612070; PMCID: PMC9817930.
5. Chen S., Huang L., Liang M., et al. Advances in understanding the molecular mechanisms of borderline ovarian tumors. *Front Mol Biosci*. 2024 Aug 30;11:1429852. doi: 10.3389/fmolb.2024.1429852. PMID: 39281319; PMCID: PMC11392903.
6. Клинические рекомендации. Пограничные опухоли яичников. Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России», Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», Общероссийская общественная организация «Российское общество специалистов по профилактике и лечению опухолей репродуктивной системы», 2020 г.
7. Tanaka Y. O., Okada S., Satoh T., et al. Ovarian serous surface papillary borderline tumors form sea anemone-like masses. *J Magn Reson Imaging* 2011; 33: 633–40. doi: 10.1002/jmri.22430
8. Della Corte L., Cafasso V., Mercorio A., et al. Editorial: Management of borderline ovarian tumor: The best treatment is a real challenge in the era of precision medicine. *Front Surg*. 2023 Mar 7;10:1167561. doi: 10.3389/fsurg.2023.1167561. PMID: 36960214; PMCID: PMC10028246.
9. Baandrup L., Faber M. T., Aalborg G. L., Kjaer S. K. Borderline ovarian tumors in Denmark 1997–2018: Time trends in incidence by histology, age and educational level. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021 Mar;100(3):436–443. doi: 10.1111/aogs.14013. Epub 2020 Oct 21. PMID: 33010027.
10. Mink P. J., Sherman M. E., Devesa S. S. Incidence patterns of invasive and borderline ovarian tumors among white women and black women in the United States. Results from the SEER Program, 1978–1998. *Cancer*. 2002 Dec 1;95(11):2380–9. doi: 10.1002/cncr.10935. PMID: 12436446.
11. Skírnisdóttir I., Garmo H., Wilander E., Holmberg L. Borderline ovarian tumors in Sweden 1960–2005: trends in incidence and age at diagnosis compared to ovarian cancer. *Int J Cancer*. 2008 Oct 15;123(8):1897–901. doi: 10.1002/ijc.23724. PMID: 18661518.
12. Sobiczewski P., Kupryjanczyk J., Michalski W., Śpiwankiewicz B. The evaluation of risk factors associated with relapse and recurrence of borderline ovarian tumors with long-term follow-up. *Int J Gynecol Cancer*. 2016;26(6):1053–1061. doi: 10.1097/IGC.0000000000000722
13. Sharami S. R. Y., Farhadifar F., Tabatabaei R. Recurrence and 5-year survival rate in patients with borderline ovarian tumors and related factors in Kurdistan. *Eur J Transl Myol*. 2022 Sep 29;33(1):10779. doi: 10.4081/ejtm.2022.10779. PMID: 36173319; PMCID: PMC10141740.
14. Ouh YT, Kang D, Kim H, Lee JK, Hong JH. Nationwide population-based study of prevalence and trend of borderline ovarian tumors in the Republic of Korea. *Sci Rep*. 2021 May 27;11(1):11158. doi: 10.1038/s41598-021-90757-8. PMID: 34045639; PMCID: PMC8160013.
15. Berek J. S., Kehoe S. T., Kumar L., Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;143(Suppl 2):59–78. doi: 10.1002/ijgo.12614
16. Morotti M., Menada M. V., Gillott D. J., et al. The preoperative diagnosis of borderline ovarian tumors: a review of current literature. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 285: 1103–12. doi: 10.1007/s00404-011-2194-1
17. Morice P., Uzan C., Fauvet R., et al. Borderline ovarian tumour: pathological diagnostic dilemma and risk factors for invasive or lethal recurrence. *Lancet Oncol*. 2012;13(3):e103–e115. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70288-1
18. Birge O., Bakır M. S., Karadag C., et al. Risk factors that increase recurrence in borderline ovarian cancers. *Am J Transl Res*. 2021 Jul 15;13(7):8438–8449. PMID: 34377341; PMCID: PMC8340170.
19. He Y., Zhong J., Yang H., et al. Clinical Characteristics Predict Recurrence in Borderline Ovarian Tumor Patients with Fertility-Preserving Surgery. *Int J Gen Med*. 2022 Feb 26;15:2197–2206. doi: 10.2147/IJGM.S349451. PMID: 35250297; PMCID: PMC8892716.
20. Ye D., Shen H., Huang W., Yao L. A retrospective analysis of relapse-related factors for ovarian borderline tumors. *Am J Transl Res*. 2022 Aug 15;14(8):5712–5718. PMID: 36105008; PMCID: PMC9452353.

21. Hannibal C. G., Huusom L. D., Kjaerbye-Thygesen A., et al. Trends in incidence of borderline ovarian tumors in Denmark 1978–2006. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011;90(4):305–312. doi: 10.1111/j.1600-0412.2010.01060.x
22. Yokoyama Y., Moriya T., Takano T., et al. Clinical outcome and risk factors for recurrence in borderline ovarian tumours. *Br J Cancer.* 2006;94(11):1586–1591. doi: 10.1038/sj.bjc.6603139
23. Prat J. Pathology of borderline and invasive cancers. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017; 41: 15–30. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.08.
24. Kipp B., Vidal A., Lenick D., Christmann-Schmid C. Management of Borderline ovarian tumors (BOT): results of a retrospective, single center study in Switzerland. *J Ovarian Res.* 2023 Jan 23;16(1):20. doi: 10.1186/s13048-023-01107-3. PMID: 36691070; PMCID: PMC9869527.
25. Гозман, Е. С. Гистологические, генетические, иммуногистохимические маркеры пограничных опухолей яичников / Е. С. Гозман, Н. А. Макарова // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2021. — № 3 (79). — С. 8–14. — DOI 10.19163/1994-9480-2021-3(79)-8-14. — EDN KQTQDL.
26. Sun Y., Xu J., Jia X. The Diagnosis, Treatment, Prognosis and Molecular Pathology of Borderline Ovarian Tumors: Current Status and Perspectives. *Cancer Manag Res.* 2020 May 19;12:3651–3659. doi: 10.2147/CMAR.S250394. PMID: 32547202; PMCID: PMC7246309.]
27. Sadlecki P., Walentowicz-Sadlecka M. Molecular landscape of borderline ovarian tumours: A systematic review. *Open Med (Wars).* 2024 Jun 7;19(1):20240976. doi: 10.1515/med-2024-0976. PMID: 38859878; PMCID: PMC11163159.
28. McKenney J. K., Balzer B. L., Longacre T. A. Lymph Node Involvement in Ovarian Serous Tumors of Low Malignant Potential (Borderline Tumors): Pathology, Prognosis, and Proposed Classification. *Am. J. Surg. Pathol.* 2006;30:614–624. doi: 10.1097/01.pas.0000194743.33540.e6.
29. WHO Classification of Tumours Editorial Board. World Health Organization Classification of Soft Tissue and Bone Tumours. 5th ed. IARC Press; Lyon, France: 2020.
30. Sharma A, Lastra R. R. Serous borderline tumor. PathologyOutlines.com website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/ovarytumorserousborderline.html>. Accessed December 12th, 2024.]
31. Shih I.-M., Kurman R. J. Ovarian Tumorigenesis: A Proposed Model Based on Morphological and Molecular Genetic Analysis. *Am. J. Pathol.* 2004;164:1511–1518. doi: 10.1016/S0002-9440(10)63708-X.
32. Mayr D., Hirschmann A., Löhns U., Diebold J. KRAS and BRAF mutations in ovarian tumors: a comprehensive study of invasive carcinomas, borderline tumors and extraovarian implants. *Gynecol Oncol.* 2006;103(1):883–887. doi: 10.1016/j.ygyno.2006.05.029
33. Ho C. L., Kurman R. J., Dehari R., et al. Mutations of BRAF and KRAS precede the development of ovarian serous borderline tumors. *Cancer Res.* 2004;64(19):6915–6918. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-2067
34. Kurman R. J., Shih I-M, IeM S. Pathogenesis of ovarian cancer: lessons from morphology and molecular biology and their clinical implications. *Int J Gynecol Pathol* 2008; 27: 151–60. doi: 10.1097/PGP.0b013e318161e4f5
35. Hart W. R. Borderline epithelial tumors of the ovary. *Mod Pathol* 2005; 18(S2): S33–50. doi: 10.1038/modpathol.3800307
36. Cheung A. N., Ellenson L. K., Gillks C. B., et al. eds. WHO Classification of Female Genital tumors. 5th ed. Lyon, France: Edited by the WHO Classification of Tumors Editorial Board, International Agency for Research on Cancer (IARC); 2020.
37. Nilforoushan N., Vang R. Mucinous borderline tumor. PathologyOutlines.com website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/ovarytumorborderlinemucinous.html>. Accessed December 12th, 2024.]
38. Simons M., Simmer F., Bulten J., et al. Two types of primary mucinous ovarian tumors can be distinguished based on their origin. *Mod Pathol.* 2020 Apr;33(4):722–733. doi: 10.1038/s41379-019-0401-y. Epub 2019 Nov 6. PMID: 31695154.]
39. Давыдова И. Ю., Ашрафян Л. А., Валиев Р. К. [и др.] Практические рекомендации по лечению пограничных опухолей яичников. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2):124–135.
40. He P., Wang J. J., Duan W., et al. Estimating the risk of malignancy of adnexal masses: validation of the ADNEX model in the hands of nonexpert ultrasonographers in a gynaecological oncology centre in China. *J Ovarian Res.* 2021 Dec 2;14(1):169. doi: 10.1186/s13048-021-00922-w. PMID: 34857005; PMCID: PMC8638097.
41. Cherukuri S., Jajoo S., Dewani D. The International Ovarian Tumor Analysis-Assessment of Different Neoplasias in the Adnexa (IOTA-ADNEX) Model Assessment for Risk of Ovarian Malignancy in Adnexal Masses. *Cureus.* 2022 Nov 7;14(11):e31194. doi: 10.7759/cureus.31194. PMID: 36505142; PMCID: PMC9728190.
42. Raimondo D., Raffone A., Scambia G., et al. The impact of hysterectomy on oncological outcomes in postmenopausal patients with borderline ovarian tumors: A multicenter retrospective study. *Front Oncol.* 2022 Oct 27;12:1009341. doi: 10.3389/fonc.2022.1009341. PMID: 36387131; PMCID: PMC9647053.
43. Kumari S., Kumar S., Bhatla N., et al. Oncologic and reproductive outcomes of borderline ovarian tumors in Indian population. *Gynecol Oncol Rep.* 2021 Mar 23;36:100756. doi: 10.1016/j.gore.2021.100756. PMID: 33889704; PMCID: PMC8050374.

44. Reproductive and obstetrical outcomes with the overall survival of fertile-age women treated with fertility-sparing surgery for borderline ovarian tumors in Sweden: a prospective nationwide population-based study. Johansen, Gry et al. *Fertility and Sterility*, Volume 115, Issue 1, 157 — 163.
45. Johansen G., Dahm-Kähler P., Staf C., et al. Reproductive and obstetrical outcomes with the overall survival of fertile-age women treated with fertility-sparing surgery for borderline ovarian tumors in Sweden: a prospective nationwide population-based study. *Fertil Steril*. 2021 Jan;115(1):157–163. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.07.043. Epub 2020 Sep 22. PMID: 32977941.
46. Higuchi S., Miyamoto T., Oka K., et al. Successful pregnancy using immature oocytes retrieved from resected borderline ovarian tumor: a case report and literature review. *Contracept Reprod Med*. 2024 May 16;9(1):24. doi: 10.1186/s40834-024-00285-9. PMID: 38755650; PMCID: PMC11097572.
47. Wang L., Zhong Q., Tang Q., Wang H. Second fertility-sparing surgery and fertility-outcomes in patients with recurrent borderline ovarian tumors. *Arch Gynecol Obstet*. 2022 Oct;306(4):1177–1183. doi: 10.1007/s00404-022-06431-5. Epub 2022 Mar 23. PMID: 35396974; PMCID: PMC9470715.
48. Wang P., Fang L. Salpingo-oophorectomy versus cystectomy in patients with borderline ovarian tumors: a systemic review and meta-analysis on postoperative recurrence and fertility. *World J Surg Oncol*. 2021 Apr 21;19(1):132. doi: 10.1186/s12957-021-02241-2. PMID: 33882931; PMCID: PMC8061226.
49. Новикова Е. Г., Шевчук А. С. Современные подходы к лечению больных с пограничными опухолями яичников // Онкогинекология. — 2014. — № 4. — С. 45–58.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Носов Никита Андреевич, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; врач-гинеколог ГБУ СПб НИИ СП им. И. И. Джанелидзе, 192242, Россия, Санкт-Петербург, Будапештская ул, д. 3 литера а, e-mail: nikita-nosov-1999-1@mail.ru

Nosov Nikita A., PhD student at the Department of Obstetrics and Gynecology with Clinic, Federal State Budgetary Institution «V. A. Almazov National Medical Research Centre» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 197341, Russia, Saint Petersburg, 2 Akkuratova St. Gynecologist at the State Budgetary Institution Saint-Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, 192242, Russia, Saint Petersburg, 3a Budapestskaya St., e-mail: nikita-nosov-1999-1@mail.ru

Зазерская Ирина Евгеньевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, e-mail: zazera@mail.ru

Zazerskaya Irina E., Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology with Clinic, Federal State Budgetary Institution «V. A. Almazov National Medical Research Centre» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 197341, Russia, Saint Petersburg, 2 Akkuratova St., e-mail: zazera@mail.ru

Протасова Анна Эдуардовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии СПбГУ, 199034 Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; профессор кафедры акушерства и гинекологии с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, 191015 Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; главный врач онкологической клиники ООО «АВА-ПЕТЕР», 197372 Россия, Санкт-Петербург, ул. Ильюшина д. 4, к. 1, e-mail: protasova1966@yandex.ru

Protasova Anna Eduardovna, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Oncology, Saint Petersburg State University, Russia 199034, Saint Petersburg, 7–9 Universitetskaya Emb., Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with Clinic, Federal State Budgetary Institution «V. A. Almazov National Medical Research Centre» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 197341 Russia, Saint Petersburg, 2 Akkuratova St., Professor of the Department of Oncology, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov of the Ministry of Health of the Russian Federation, 191015 Russia, Saint Petersburg, 41 Kirochnaya St., Chief Physician of the Oncology Clinic LLC «AVA-PETER», 197372 Russia, Saint Petersburg, 4/1 Ilyushina St. e-mail: protasova1966@yandex.ru

Шеремет Марина Юрьевна, врач-онкогинеколог клиники онкологии ООО «АВА-ПЕТЕР», 197372 Россия, Санкт-Петербург, ул. Ильюшина, д. 4 к. 1, e-mail: marina2339@mail.ru

Sheremet Marina Yuryevna, Oncogynecologist at the Oncology Clinic LLC «AVA-PETER», 197372 Russia, Saint Petersburg, 4/1, Ilyushina St. e-mail: marina2339@mail.ru