ПОГРАНИЧНЫЕ ОПУХОЛИ ЯИЧНИКОВ У БЕРЕМЕННЫХ

А. А. Герасимова1, М. В. Шамаракова2, П. А. Клименко2

1 Центр планирования семьи и репродукции, Москва, Россия
2 Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия

Пограничные опухоли яичников характерны для женщин репродуктивного периода, более чем у трети больных опухоли выявляются в возрасте 15–29 лет, средний возраст при первичной постановке диагноза составляет 40 лет. Целью исследования было усовершенствовать методы диагностики пограничных опухолей яичников на фоне беременности и определить возможности выполнения органосохраняющего лечения. Обследовано 300 беременных с различными опухолевидными образованиями (ООЯ) и опухолями яичников (ОЯ), из которых 25 имели пограничные эпителиальные опухоли: 22 — серозные, три — муцинозные. До операции проводили УЗИ, определяли концентрацию в сыворотке крови CA-125, sFas, VEGF и IL6. Полученные результаты сопоставляли с морфологическими исследованиями. Проводили органосохраняющее и радикальное хирургическое лечение, при необходимости — химиотерапию. При перекрестном сравнении изучали перинатальные исходы. Обнаружено, что различить доброкачественные опухоли яичников от пограничных (ПОЯ) и злокачественных (ЗОЯ) возможно с помощью УЗИ и погрессионных моделей. Уровни VEGF выше 500 пг/мл, IL6 выше 8,1 пг/мл и CA-125 выше 300 ЕД/мл свидетельствуют о высокой вероятности ЗОЯ у беременных. И только морфологическое исследование тканей яичников, полученных независимо от хирургических способов, давало истинное представление о характере опухоли яичников у беременных. Вместе с тем у трех беременных с ОЯ при морфологическом исследовании выявлены участки ткани, характерные как для ПОЯ, так и для ЗОЯ. Таким образом, преобладание начальных форм опухолевого процесса, относительно благоприятное течение и прогноз при ПОЯ позволяют достаточно широко использовать хирургическое лечение щадящего характера с сохранением менструальной функции и фертильности.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование, морфологическое исследование, опухоли яичников, беременность, CD31

Вклад авторов: все авторы внесли равноценный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочитали и одобрили ее финальную версию перед публикацией.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрило этическим комитетом РНИМУ имени Н. И. Пирогова (протокол № 176 от 25 июня 2018 г.). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Для корреспондирования: Петр Афанасьевич Клименко
Севастопольский проспект, д. 24а, г. Москва, 117298; pa.klimenko@lmail.ru

Статья получена: 07.04.2020 Статья принята к печати: 21.04.2020 Опубликована онлайн: 26.04.2020
DOI: 10.24075/vrgmu.2020.023

BORDERLINE OVARIAN TUMORS IN PREGNANCY

Gerasimova AA1, Shamarakova MV2, Klimenko PA1

1 Center of Family Planning of Moscow Department of Health, Moscow, Russia
2 Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Borderline ovarian tumors (BOTs) are common in women in their reproductive years. In more than one-third of patients tumors are detected at the age of 15–29, the average age at initial diagnosis is 40. The study was aimed to improve methods for BOTs diagnosis in pregnancy and to determine the possibilities of organ preservation treatment. A group of 300 pregnant women with various tumor-like formations and ovarian tumors was examined. Of them, 25 patients had borderline epithelial tumors (22 patients had serous and 3 patients had mucinous tumors). Ultrasound examination together with blood serum CA-125, sFas, VEGF and IL6 level assessment were performed prior to surgery. The results obtained were compared with the results of morphological studies. Organ preservation and radical surgical treatment were carried out, and chemotherapy, if necessary. Perinatal outcomes were studied when performing the cross-comparison. It was discovered, that ultrasonography and logistic regression analysis made it possible to distinguish between benign ovarian tumors, BOTs and malignant ovarian tumors. The levels of VEGF above the 500 pg/ml, IL6 above the 8.1 pg/ml and CA-125 above the 300 U/ml indicated the high probability of malignant ovarian tumors in pregnant women. Only the morphological examination of ovarian tissue, obtained regardless of surgical methods, ensured understanding of the ovarian tumor’s true nature during pregnancy. At the same time, in three pregnant women with ovarian tumors, the morphological examination revealed some tissue areas common both for BOTs and malignant ovarian tumors. Thus, the predominance of the tumor early stages, relatively mild course and, favorable prognosis in patients with BOTs make it possible to use gentle surgical treatment making it possible to preserve menstrual function and fertility.

Keywords: ultrasound, morphological examination, ovarian tumors in pregnant women, CD31

Author contribution: all authors contributed to the research and manuscript preparation equally, read the approved the final version of the article before publishing.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of Pirogov Russian National Research Medical University (protocol № 176 dates June 25, 2018). The informed consent was submitted by all study participants.

Correspondence should be addressed: Piotr A. Klimenko
Sevastopol斯基 prospect, 24а, Moscow, 117298; pa.klimenko@lmail.ru

Received: 07.04.2020 Accepted: 21.04.2020 Published online: 26.04.2020
DOI: 10.24075/brsmu.2020.023
доброкачественных и злокачественных видов неоплазий яичников. Поэтому диагноз пограничной опухоли может быть достоверно установлен только по итогам послеоперационного морфологического исследования [9–10]. Более чем у 70% беременных опухоли выявляют при проведении ультразвукового исследования (УЗИ) на ранних сроках гестации и они соответствуют начальным стадиям по классификации FIGO. Хирургическое лечение ЗОЯ и ПОЯ у беременных выполняют, как правило, в первом и втором триместрах беременности, что ведет к росту перинатальной заболеваемости и ранней детской смертности.

Целью исследования было усовершенствовать методы диагностики ПОЯ на фоне беременности и определить возможности выполнения органосохраняющего лечения.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

За период с 2000 по 2017 г. были проспективно обследованы 300 беременных с различными опухолевидными образованиями (ООЯ) и опухолями яичников (ОЯ). Критерии включения пациенток в исследование: беременные с ООЯ/ОЯ в I–III триместрах. Критерии исключения: отказ беременной от участия в исследовании; беременные с установленным до начала исследования онкологическим заболеванием; пациентки с угрозой прерывания беременности, внутриутробным инфицированием, пренатальными повреждениями плода, установленными до проведения исследования. Результаты исследования оценивали при перекрестном анализе.

Распределение их в зависимости от морфологической структуры, стадий опухолевого процесса и степени дифференцировки представлено на рис. 1.

У 76 из 300 беременных с новообразованиями яичников были выявлены пограничные (ПОЯ) и злокачественные (ЗОЯ) опухоли. Среди 25 ПОЯ серозная форма зарегистрирована в 22 наблюдениях, муцинозная в трех. Следует отметить, что исследование проводило в течение длительное время и набор пациентов носил случайный, не популяционный характер.

УЗИ проводили на аппарате Voluson 530 MT (Kretztechnik; Австрия) и Voluson E8 (General Electric; США) с использованием датчиков: RIC5-9-D (4–9 МГц), C1-5-D (2–5 МГц), RAB4-8-D (2–8 МГц). Комплексное УЗИ выполняли в режиме 2D и 3D в комбинации с использованием допплерографических методик в режиме цветового и энергетического картирования (ЦДК и ЭДК), а также трехмерной ангиографии. При ЦДК исследовали ряд параметров: характер сосудистого рисунка (по периферии, в центральной части опухоли, в перегородках, в папиллярных разрастаниях), анализ кривой скорости кровотока (КСК) с определением показателя сосудистого сопротивления — индекса резистентности (resistance index, RI) и максимальной систолической скорости кровотока (МСС, см/с). Из 30 соматографических признаков ООЯ, доброкачественных образований (ДОЯ), ПОЯ и ЗОЯ информативными оказались 17. Для УЗ-диагностики использовали предложенную нами модель, разделяющую ДОЯ от ПОЯ и ЗОЯ [13]. В предыдущих наших исследованиях [14] было показано, что опухоли яичников у беременных имеют УЗ-признаки, с помощью которых их можно с довольно высокой точностью дифференцировать на ДОЯ и ЗОЯ. В ходе исследования было обнаружено, что УЗ-особенности различных ООЯ имеют статистически значимые различия. При изучении эхографических признаков злокачественных эпителиальных опухолей яичников (рака яичников, или РЯ) выделено четыре типа строения, и что самое важное — своеобразие гемодинамических показателей. Одновременно была создана экспертная шкала на основании анализа УЗ-показателей. Для оценки точности модели помимо собственно процента верных отнесений учитывали параметры чувствительности (Sen) и специфичности (Sp).

Молекулярно-биологические исследования проводили по следующей схеме. Концентрацию СА-125 определяли с помощью иммуноферментного анализа с использованием тест-системы (Siemens; Германия). В сыворотке крови измеряли концентрацию sFas с помощью метода иммуноферментного анализа с использованием моноклональных антител, а концентрацию VEGF — иммуноферментным методом при использовании наборов реактивов («R&D»; США). Определение концентрации IL6 производили иммуноферментным методом ELISA «сэндвичевого» типа с использованием наборов реактивов («R&D»; США).

Рис. 1. Распределение ООЯ/ОЯ в зависимости от гистологической структуры, стадий опухолевого процесса (ПОЯ/ЗОЯ) и степени дифференцировки (РЯ)
Гистологические препараты, окрашенные гематоксилин-эозином, оценивали разные патологи. При постановке морфологического диагноза использовали классификацию опухолей женской репродуктивной системы ВОЗ 2003 г., поскольку именно она была принята на территории РФ во время проведения исследования. Для иммуногистохимического исследования были отобраны парафиновые блоки у 15 беременных с ПОЯ и у 10 — с ЗОЯ. Ангиогенез анализировали с помощью антител к фактору роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) — главному сигнальному белку ангиогенеза (VENTANA, США) и эндотелиальному маркеру CD31 — молекуле межклеточной адгезии тромбоцитов и эндотелия типа 1 (клон JC70; VENTANA, США). При оценке экспрессии CD31 сначала при малом увеличении микроскопа были отобраны участки с наибольшим числом микрососудов. В дальнейшем в двух отдельных полях зрения с повышенной микрососудистой площадью при 200-кратном увеличении микроскопа подсчитывали число всех позитивных микрососудов. Уровень экспрессии VEGF оценивали полуколичественным методом в пяти полях зрения при 400-кратном увеличении микроскопа, включая приложение интенсивности окрашивания и числа позитивных клеток. При измерении интенсивности окрашивания неокрашенные клетки соответствовали 0 баллам, клетки со слабожелтым окрашиванием — 1 баллу, клетки с желто-коричневым окрашиванием — 2 баллам, клетки с коричневым окрашиванием — 3 баллам. Число позитивно окрашенных клеток варьировало: 0 баллов — менее 10% всех клеток, 1 балл — 10–49% окрашенных клеток, 2 балла — 50–74% окрашенных клеток, 3 балла — более 75% окрашенных клеток. Результаты обоих подсчетов складывали, значение более 2 баллов считали положительным.

Помимо этого, были изучены истории болезни и исходы беременностей и родов у 300 пациенток с новообразованиями яичников после проведенного лечения.

Для статистической обработки данных применяли прикладной пакет программ SPSS 15.0 (IBM; США). Данное подтверждали частотному анализу путем построения кросс-таблиц. Различия считали статистически значимыми при значении p < 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенные исследования показали, что клинические характеристики обследованных беременных существенно не различались по группам. Так, возраст у 76 беременных с ПОЯ и ЗОЯ варьировал в широком диапазоне, от 18 до 48 лет. Более чем в 60% наблюдений он составлял 30 лет. У беременных с ПОЯ/ЗОЯ были отмечены боли внизу живота и нарушение функций соседних органов — в 9% случаев, увеличение объема живота — в 10,9%, в анамнезе были выявлены нарушение менструального цикла в 10,9% и бесплодие — в 2,7%. Структура сопутствующих экстрагенитальной, гинекологической патологии и перенесенные гинекологические операции до настоящей беременности у пациентов с ООЯ/ОЯ в большей степени коррелировали с возрастом и не зависели от морфологической структуры опухолей.

Среди гистологических форм ПОЯ преобладали серозные — у 22 (88%) пациенток, муцинозные типы встречались у 3(12%) беременных. Билатеральное поражение яичников было установлено в 28% наблюдений. Большинство ПОЯ на фоне беременности диагностированы в I стадии опухолевого процесса — у 19 (76%) пациенток, II стадия выявлена у 5 (20%) больных и только в одном наблюдении верифицирована III стадия. УЗ-признаки у беременных с пограничными опухолями яичников соответствовали нескольким вариантам строения: в 32,6% наблюдений констатирован смешанный тип строения опухоли с преобладанием солидного компонента, в 28,6% — опухоль с преобладанием кистозного компонента, в 13,6% — опухоль с преобладанием солидного компонента с кистозными включениями, в 12,6% — опухоль с преобладанием кистозного компонента, в 12,6% — опухоль с преобладанием солидного компонента с кистозными включениями, в 12,6% — опухоль с преобладанием кистозного компонента, в 12,6% — опухоль с преобладанием солидного компонента с кистозными включениями.

Рис. 2. Морфологическая картина ПОЯ и ЗОЯ яичников у беременных. А. Серозная пограничная цистаденома яичника (×10, окраска гематоксилинов-эозином). Б. Серозная низкодифференцированная карцинома яичника (×10, окраска гематоксилинов-эозином). В. Муцинозная пограничная цистаденома яичника (×10, окраска гематоксилинов-эозином). Г. Муцинозная карцинома яичника (×10, окраска гематоксилинов-эозином).
была выявлена центральная и периферическая гипераскуляризация с низкими значениями RI (меньше или равно 0,4) и высокими показателями МСС (более 15 см/с) на фоне обнаружения СКС, с наличием мозаичного типа кровотока, свидетельствующего о присутствии артериовенозного шунтирования в сосудистой сети опухоли.

Использование предложенной нами модели для дифференциальной диагностики ОЯ у беременных позволило отличать ОЯ и ДОЯ от ПОЯ и ЗОЯ (чувствительность составила 100%, специфичность 92,3% при суммарной точности модели 92,8%). Из-за выраженной схожести изображения и гемодинамических показателей при проведении комплексной эхографии не удалось дифференцировать ПОЯ и ЗОЯ. Вместе с тем при этих неоплазиях по всем наблюдениях были выявлены центральное расположение сосудов с развителенной сетью в перегородах, сходным компонентом, папиллярных разрастаний и низкорезистентный кровоток.

При ПОЯ концентрация СА-125 в крови беременных варьировала от 24,4 до 361 ЕД/мл и от 24,1 до 223 ЕД/мл — во II триместре беременности. Уровень sFas составлял 40–200 нг/мл в I триместре и 46–180 нг/мл во II триместре беременности. Концентрация VEGF колебалась от 89 до 286 пг/мл в I триместре и от 92 до 480 пг/мл — во II триместре беременности. IL6 достигали 3,6–12 пг/мл в I триместре и 8–40,9 пг/мл во II триместре беременности.

При ЗОЯ было отмечено достоверное повышение сопоставимо с ПОЯ с вовлечением в кровь как СА-125, так и других маркеров канцерогенеза — sFas, VEGF, IL6 в любые сроки беременности. В крови трех пациенток с аденокарциномой яичников СА-125 составили 540–1224,6 нг/мл, sFas — 180–312,6 нг/мл, VEGF — 510–1028 пг/мл, IL6 — 361–923,4 пг/мл.

При ПОЯ локальная цистаденома представляла собой кистозную опухоль с рыхлой стенкой и выраженным папиллярным строением, которые занимали всю внутреннюю поверхность и в 70% случаев определялись на наружной поверхности. ПОЯ отличались атипическим строением, отсутствием ресничек на поверхности клеток, гиперхромными ядрами, глыбчатым ядерным хроматином и повышенным метаболическим апогенезом эпителия. ПОЯ имели папиллярное с очагами солидного строения, увеличенные округлые клетки с полиоморфными, гиперхромными ядрами, крайним ядерным хроматином и увеличенным ядерно-цитоплазматическим соотношением, пневмогеноградиент эпителия, характеризовались потерей полярности, отсутствием ростков на поверхности клеток, повышенной митотической активностью.

Пограничная муцинозная цистаденома яичника была, как правило, многокамерной, диаметром до 30 см, содержала соломенного цвета жидкость или слизь. Морфологическое изучение препаратов этих опухолей включало участки, выстилающие многорядный муцинозный эпителий кишечного типа с образованием ворсинчато-железистых и папиллярных структур с ледяной степенью атипии ядер клеток.

Муцинозная карцинома отличалась от пограничной муцинозной цистаденомы наличием очагов с комплексным расположением желез, выстланных клетками с умеренной и тяжелой атипие ядер, метаномы, а также присутствием очагов некроза в опухоли.

Экспрессия CD31 в ЗОЯ (рис. 3–4) была выявлена в кровеносных сосудах в любых случаях. Среднее число CD31 позитивных сосудов в ЗОЯ, как правило, было в 2–3 раза меньше, чем в ПОЯ, что позволяло отличать ЗОЯ от ПОЯ и ДОЯ.

Анализ истории болезни беременных с ПОЯ и ЗОЯ показал, что часть из них при распространенном опухолевом процессе впервые диагностировали на стадии II-I триместра беременности при распространенном процессе, что способствовало раннему началу лечения. Другим пациенткам циторедуктивное лечение проводили в послеоперационном периоде.
У всех пациенток с признаками озлокачествления опухолей яичников проводили срединную лапаротомию с обходом пупка слева. В шести наблюдениях была выполнена сначала диагностическая лапароскопия, а затем в связи с подозрением на РЯ — лапаротомия и удаление первичного очага.

Объем хирургического вмешательства определяли интраоперационно в соответствии с данными клинической картины заболевания, репродуктивного анализа и возрастом пациентки, результатами УЗИ, уровнями онкомаркеров в сыворотке крови и результатами срочного гистологического исследования. В ходе операций проводили хирургическое стадирование ОП и колоноскопию, ревизию органов брюшной полости и малого таза, резекцию/удаление большого сальника, множественные биопсии брюшины, взятие смывов или асцитической жидкости из брюшиной полости. При мутационном типе опухоли проводили аппендэктомию. У больных, не заинтересованных в сохранении беременности и фертильности, выполняли радикальные операции — в семи из 76 наблюдений. На первом этапе во время беременности 20 пациенток с ПОЯ было выполнено органосохраняющее оперативное вмешательство с сохранением матки и части здорового яичника. В двух случаях проводили двухстворчатую аднексэктомию. В одном из них пограничная опухоль стала находкой после гистологического исследования резецированной части визуально неизмененного контрлатерального яичника (IВ стадия).

Следует отметить, что при гистологическом исследовании биопсийного материала или препаратов опухоли могут возникать ошибки и неточности. Так, в работе [16] при морфологическом исследовании смывов из брюшной полости выявлены раковые эмболы в просвете сосудов большого сальника, развивающиеся на фоне серозной пограничной опухоли IA стадии в ткани резецированного яичника после лечения рецидивом (атипически пролиферирующая опухоль серозного типа). При проведении операций в объеме пангистерэктомии из-за наличия РЯ, у двух беременных произошли выкидыши, 10 пациенток родили самостоятельно в срок, шесть беременных родоразрешены раньше срока путем операции кесарева сечения при появлении акушерских показаний, в четырех случаях повторные операции проведены с целью рестадирования. Рекомендации становятся показателем для ПОЯ, так и для ЗОЯ. Был установлен диагноз высокоаллергической опухоли аденокарциномы обоих яичников на фоне серозной пограничной опухоли. У одной из них в сроки 11–12 недель беременности клинически определены двухстворчатые изменения опухоли яичников с признаками озлокачествления, асцит. В онкологическом стационаре после проведения диагностики лапароскопии, правостворочной аднексэктомии с экспресс-гистологическим исследованием было сделано заключение: пограничная аденокарцинома. Выполнена конверсия лапароскопического доступа на лапаротомический. При морфологическом исследовании опухоли был установлен диагноз высокоаллергической аденокарциномы, развивающейся на фоне серозной пограничной опухоли большого сальника у трех пациенток Т3cN0M0. Прекращено лечение и в два года после операции пациентка осталась в неразвитом состоянии.

В настоящее время не выделено молекулярно-биологических факторов, достоверно характеризующих ПОЯ [2, 15]. Применение большинства онкомаркеров ограничено из-за низкой вариабельности их показателей, а также из-за недостаточной специфичности. Данные литературы свидетельствуют об отсутствии специфических клинических проявлений ПОЯ при беременности. Комплексная сонография с использованием допплерометрических методик, включенных в модели для дифференциальной диагностики, имеет высокую специфичность. В настоящем времени не выделено молекулярно-биологических факторов, достоверно характеризующих ПОЯ [2, 15]. Применение большинства онкомаркеров ограничено из-за высокой вариабельности их показателей, а также из-за недостаточной специфичности.
в том числе и в зависимости от срока гестации. В проведенном исследовании значительное повышение уровней маркеров канцерогенеза выше пороговых (VEGF — выше 500 пг/мл, IL6 — 8,1 пг/мл) выявлено при наличии злокачественных неоплазий яичников у беременных. При этом специфичность теста составила 91,5%, чувствительность — 75%. Концентрация CA-125 при ЗОЯ у беременных превышала 300 ЕД/мл. Эти результаты согласовываются с данными других авторов [16].

При оценке уровня экспрессии VEGF в паразионных блоках полуколичественным методом повышение иммунореактивности в отношении данного маркера, биомаркера, маркера 5–7 баллов было зарегистрировано в карцинокарциномах яичников, Ассоциация экспрессии VEGF и овариального рака подтверждена многими работниками. Доказано повышение иммуноактивности VEGF в карциноме яичника по сравнению с ПОЯ, при этом высокий уровень экспрессии VEGF свидетельствует о прогрессировании заболевания [17]. Повышенная иммуноактивность CD31 в препаратах ЗОЯ по сравнению с образами ПОЯ указывает на усиленный кровоток в опухолевой ткани, обусловленный неорганизированной, регистрируемой в злокачественных опухолях [18].

Основным методом лечения ПОЯ с органосохраняющим или радикальным подходом остается хирургический метод. В мировой литературе активно обсуждают вопрос о возможности ультраконсервативных вмешательств как органосохраняющего варианта с сохранением инкутной функции и фертильности. Необходимо тщательное исследование множественных неоплазий. Диагноз ПОЯ является прерогативой диагностического алгоритма обследования беременных. Онкология. 2013; (1): 84–91.

ВЫВОДЫ

Несмотря на значительный научный и практический интерес к ПОЯ многие проблемы, касающиеся совершенствования диагностик и методов лечения больных во время беременности, далеки от своего решения. Преобладание начальных форм опухолевого процесса, отсутствие благоприятное течение и прогноз при ПОЯ позволяют достаточно широко использовать щадящий характер хирургического лечения с сохранением менструальной функции и фертильности.

Литература

1. Батталова Г. Ю. Пограничные опухоли яичников (оптимизация методов лечения и медико-социальной реабилитации больной) [диссертация]. М., 2005.

2. Новяжева Е. Г., Андреева Ю. Ю., Шевчик А. С. Пограничные опухоли яичников. Онкология, 2013; (1): 84–91.

3. Давыдова И. Ю. Серозные пограничные опухоли яичников (клинико-морфологические особенности, лечение, прогноз) [диссертация]. М., 2018.

4. Giuntoli RL, Vang RS, Bristow RE. Evaluation and management of adnexal masses during pregnancy. Clin Obstet Gynecol. 2006; 49(2): 125-133.
References

1. Battalova G. Ju. Pogranichnye opuholi jaichnikov (optimizatsiya metodov lechenija i mediko-social'noj reabilitacii bol'nyh) [dissertation]. M., 2005. Russian.

2. Novikova EG, Andreeva YuYu, Shevchuk AS. Fertility sparing surgery for borderline ovarian tumors: a review. Gynecol Oncol. 2006; 100 (1): 185–91.

3. Manukhin I. B., Vysockij MM, Kushlinskij NE. Molekul'nye-biologicheskie faktory v patogeneze i hirurgicheskom lechenii opuholi jaichnikov. M.: Izd-vo «Dinastija», 2007; 208 s. Russian.

4. Bryzgalov KZ, Mitra MG, Fatemeh G, Azamsadat M, Fahimeh G. Ovarian carcinoma with pregnancy: a clinicopathologic analysis of 23 cases and review of the literature. BMC Pregnancy Childbirth. 2008; 8: 3. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2266699/.

5. Am J Obstet Gynecol. 2008; 199 (3): 241–7.

6. Zagouri F, Dimitrakis C, Marinopoulos S, Tsigginou A, Vassilaki C, Houroupis P, Dimopoulos MA. Cancer in pregnancy: disentangling treatment modalities. ESMO. 2016; 1 (3). Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5070264/.

7. Yong-Soon K, Jung-Eun M, Kyung-Taek L, In-Ho L, Tae-Jin K, Ki-Heon L, et al. Ovarian cancer during pregnancy clinical and pregnancy outcome. Korean Med Sci. 2010; 25 (2): 230–4.

8. Am J Obstet Gynecol. 2008; 199 (3): 241–7.

9. Trope C, Davidson B, Paulsen T, Abeler VM, Kaern J. Diagnosis and treatment of borderline ovarian neoplasms «the state of the art». Eur J Gynecol Oncol. 2009; 30 (5): 471–82.

10. Viallard C, Larrivet C, Larrivet YC. Clinical analysis of intra-operatively frozen section proven borderline tumors of the ovary. J Gynecol Oncol. 2009; 20 (3): 176–80.

11. Fauvet R, Brzakowski M, Morice P, Resch B, Marret H, Graesslin O, et al. Borderline ovarian tumors diagnosed during pregnancy exhibit a high incidence of aggressive features: results of a French multicenter study. Ann Oncol. 2012; 23 (8): 1481–7.

12. Zagouri F, Dimitrakis C, Marinopoulos S, Tsigginou A, Dimopoulos MA. Cancer in pregnancy: disentangling treatment modalities. ESMO. 2016; 1 (3). Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5070264/.

13. Novikova EG, Andreeva YuYu, Shevchuk AS. Fertility sparing surgery for borderline ovarian tumors: a review. Gynecol Oncol. 2006; 100 (1): 185–91.

14. Manukhin I. B., Vysockij MM, Kushlinskij NE. Molekul'nye-biologicheskie faktory v patogeneze i hirurgicheskom lechenii opuholi jaichnikov. M.: Izd-vo «Dinastija», 2007; 208 s. Russian.

15. Bryzgalov KZ, Mitra MG, Fatemeh G, Azamsadat M, Fahimeh G. Ovarian carcinoma with pregnancy: a clinicopathologic analysis of 23 cases and review of the literature. BMC Pregnancy Childbirth. 2008; 8: 3. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2266699/.

16. Am J Obstet Gynecol. 2008; 199 (3): 241–7.

17. Fauvet R, Poncelet C, Boccara J. Fertility after conservative treatment for borderline ovarian tumors a French multicenter study. Fertil Steril. 2005; 83: 284.

18. ESMO. 2016; 1 (3). Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5070264/.

19. Viallard C, Larrivet C, Larrivet YC. Clinical analysis of intra-operative frozen section proven borderline tumors of the ovary. J Gynecol Oncol. 2009; 20 (3): 176–80.

20. Trope C, Davidson B, Paulsen T, Abeler VM, Kaern J. Diagnosis and treatment of borderline ovarian neoplasms «the state of the art». Eur J Gynecol Oncol. 2009; 30 (5): 471–82.

21. Fauvet R, Poncelet C, Boccara J. Fertility after conservative treatment for borderline ovarian tumors a French multicenter study. Fertil Steril. 2005; 83: 284.

22. Fauvet R, Poncelet C, Boccara J. Fertility after conservative treatment for borderline ovarian tumors a French multicenter study. Fertil Steril. 2005; 83: 284.

23. Fauvet R, Poncelet C, Boccara J. Fertility after conservative treatment for borderline ovarian tumors a French multicenter study. Fertil Steril. 2005; 83: 284.
dissemination of ovarian cancer. Cancer Metastasis Rev. 2012; 31 (1–2): 143–62. DOI: 10.1007/s10555-011-9337-5.
18. Viallard C, Larrivée B. Tumor angiogenesis and vascular normalization: alternative therapeutic targets. Angiogenesis. 2017; 20 (4): 409–26. DOI: 10.1007/s10456-017-9682-9.
19. Novikova EG, Shevchuk AS. Organ-preserving treatment of patients with borderline ovarian tumors. Oncology issues. 2014; 60 (3): 267–73.
20. Fauvet R, Brzakowski M, Morice P, Resch B, Marret H, Graesslin O, et al. Borderline ovarian tumors diagnosed during pregnancy exhibit a high incidence of aggressive features: results of a French multicenter study. Ann Oncol. 2012; 23 (6): 1481–7.
21. Zagouri F, Dimitrakakis C, Marinopoulos S, Tsigginou A, Dimopoulos MA. Cancer in pregnancy: disentangling treatment modalities. ESMO. 2016; 1 (3). Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5070264/
22. Shevchuk AS. Repeated laparoscopic operations in patients with malignant ovarian tumors [dissertation]. M., 2005.
23. Kim JH, Kim TJ, Park YG. Clinical analysis of intra — operative frozen section proven borderline tumors of the ovary. J Gynecol Oncol. 2009; 20 (3): 176–80.
24. Brun JL, Cortez A, Rouzier R. Factors influencing the use and accuracy of frozen section diagnosis of epithelial ovarian tumors. Am J Obstet Gynecol. 2008; 199 (3): 241–7.
25. Du Bois A, Ewald-Riegler N, du Bois O, Harter P. Borderline tumors of the ovary — a systematic review. Geburtsh Frauenheilk. 2009; 69: 807–33.
26. Trope C, Davidson B, Paulsen T, Abeler VM, Kaern J. Diagnosis and treatment of borderline ovarian neoplasms «the state of the art». Eur J Gynecol Oncol. 2009; 30 (5): 471–82.
27. Fauvet R, Poncelet C, Boccara J. Fertility after conservative treatment for borderline ovarian tumors a French multicenter study. Fertil Steril. 2005; 83: 284.
28. Tinell F, Tinelli R, La Grotta F. Pregnancy outcome and recurrence after conservative laparoscopic surgery for borderline ovarian tumors. Acta Obstet Gynecol Scand. 2007; 86: 81.