
ОБЗОРЫ

УДК: 618.1-006.6-02-07-08-037

МЕЗОНЕФРОИДНЫЙ (СВЕТЛОКЛЕТОЧНЫЙ) РАК ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Д.И. Халимбекова^{1,2}, Е.А. Ульрих^{1,2,3}

*НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, г. Санкт-Петербург¹,
Северо-Западный государственный медицинский университет
им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург²,*

*Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, г. Санкт-Петербург³
197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68,
e-mail: dzhamilya05@mail.ru¹*

Мезонефроидный рак женских половых органов – редкое опухолевое заболевание, на долю которого приходится примерно 5 % от всех новообразований яичников, около 4 % от всех новообразований тела матки, около 1,1 % от всех опухолей шейки матки и около 5–10 % всех опухолей влагалища. Представлены современные клинико-морфологические представления о мезонефроидном (светлоклеточном) раке женских половых органов, особенности этиологии, диагностики, иммуногистохимического профиля, лечения и прогноза заболевания.

Ключевые слова: мезонефроидный рак, светлоклеточная аденокарцинома, рак яичника, рак тела матки, рак шейки матки, иммуногистохимия, этиология, лечение, прогноз.

MESONEPHROID (CLEAR CELL) CARCINOMA OF THE FEMALE GENITAL TRACT (LITERATURE REVIEW)

D.I. Khalimbekova^{1,2}, E.A. Ulrikh^{2,3}

*N.N. Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg¹,
North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St Petersburg²
68, Leningradskaya Street, Russia, 197758-St. Petersburg,
e-mail: dzhamilya05@mail.ru¹*

Mesonephroid cancer of the female genital tract is a rare tumor accounting for 5 % of all ovarian cancers, 4 % of all cancers of the corpus uteri, 1,1 % of all cervical cancers and about 5–10 % of all vaginal cancers. The current clinical-morphological parameters of mesonephroid cancer of the female genital tract, etiology, diagnostics, immunohistochemical profile, treatment and disease prognosis have been presented.

Key words: vesonephroid cancer, clear cell adenocarcinoma, ovarian cancer, cancers of the corpus uteri, cancer of the uterine cervix, immunohistochemistry, etiology, treatment, prognosis.

Светлоклеточный рак почки – наиболее распространенный тип (до 80 %) почечно-клеточных опухолей, впервые был описан Гравитцем в 1883 г. [41]. Понятие светлоклеточной карциномы женских половых органов как структуры мезонефроидного происхождения и определенного как мезонефрома впервые было представлено в работе Шиллера в 1939 г. [47], который подробно описал клиническую и морфологическую картину новообразований яичников, состоящих из светлых клеток в виде

«шляпок гвоздя» с недоразвитой гломерулярной частью. Автор обнаружил гистологическое сходство структур светлоклеточной карциномы яичников с мезонефральными трубочками и предположил, что она происходит из остатков первичной почки (или мезонефроса). Впоследствии оказалось, что Шиллер описал два типа опухолей: высокомалигнизированный эмбриональный рак, развивающийся в молодом возрасте, и другое новообразование эпителиальной природы, менее агрессивное кли-

тически, которое в 1973 г. ВОЗ определила как светлоклеточную аденокарциному яичников [49, 50, 66].

Мезонефроидный рак (светлоклеточная аденокарцинома) яичника, тела матки, шейки матки и влагалища имеет очень схожее гистологическое строение и представляет собой инвазивное новообразование с эпителиальным компонентом, состоящее из одного или нескольких типов: чаще всего светлых клеток и/или клеток с ядрами в виде шляпок обойных гвоздей, среди которых могут преобладать плоские или эозинофильные клетки [65].

Мезонефроидный (светлоклеточный) рак яичника

Рак яичников является шестой по распространенности формой рака и занимает седьмое среди причин смертности от рака среди женщин во всем мире [43]. Сложность проблемы рака яичников заключается в особенностях этиологии и патогенеза опухолей этого органа, в уникальности самой природы яичника и его роли в жизнедеятельности женского организма. Многокомпонентное строение гонад, сочетание структур самых разных функциональных направлений обуславливают широчайший спектр гистологических форм новообразований этого органа [1, 2].

На сегодняшний день описано до 100 вариантов гистологических форм опухолей яичника. Среди злокачественных форм опухолей яичника наиболее часто встречаются эпителиальные (около 75–80 %), реже – опухоли стромы полового тяжа, липидо-клеточные и герминогенные. Согласно морфологической классификации ВОЗ от 2003 г. [65] светлоклеточная (мезонефроидная) аденокарцинома относится к редким эпителиальным опухолям яичника, составляя не более 5 % от всех новообразований яичников и 3,7–12,1 % от всех злокачественных эпителиальных опухолей яичников [10, 14, 29, 42, 60].

Основными факторами риска развития злокачественных опухолей яичника являются бесплодие, хронические воспалительные заболевания, эндометриоз, также не вызывает сомнений наследственный фактор, а именно мутация генов BRCA1 и BRCA2. В 1967 г. R.E. Scully и J.F. Barlow установили частую связь развития этой опухоли с эндометриозом и нередкое сочетание с эндометриоидным раком. Обнаруженное сходство

ряда клинических особенностей светлоклеточной аденокарциномы яичников (САЯ) и эндометриоидного рака яичников позволило сделать вывод, что, возможно, САЯ происходит также из очагов эндометриоза [48].

Углубленное изучение светлоклеточной аденокарциномы яичника в последние два десятилетия привело к осознанию значительной роли эндометриоза в возникновении рака. В 5–10 % развитие рака яичника, в том числе и САЯ, происходит на фоне эндометриоза. В некоторых исследованиях показано, что рост опухоли может происходить из зоны, пораженной эндометриозом, но работ, изучающих эту проблему на высокотехнологичном уровне, очень мало. Доказано влияние hepatocyte nuclear factor-1 beta (HNF-1 β) на регуляцию роста светлоклеточной аденокарциномы яичника [69]. N. Kato et al. (2006) исследовали 30 светлоклеточных опухолей (26 злокачественных, 3 пограничных и одну доброкачественную) и 40 очагов эндометриоза. Был проведен иммуногистохимический анализ экспрессии в ядре HNF-1 β , которая зарегистрирована во всех образцах светлоклеточного рака, в то время как при других формах эпителиальноклеточного рака подобное явление определялось достаточно редко. Можно отметить, что экспрессия HNF-1 β в ядре выявляется при эндометриозе, который ассоциирован со светлоклеточным раком. Таким образом, наличие экспрессии HNF-1 β в ядре при эндометриозе может служить плохим прогностическим признаком [28].

По мнению некоторых исследователей, гормональный фон не влияет на развитие светлоклеточной аденокарциномы яичника, однако высокая экспрессия стероидной сульфатазы (фермента, играющего важную роль в синтезе эстрогенов) заставляет задуматься о влиянии гормонального фона на онкогенез. Скорее всего, высокая частота патологии матки при САЯ также свидетельствует в пользу теории гормонозависимой природы этого типа опухолей. Однако детального исследования рецепторного статуса опухоли (рецепторы эстрогенов и прогестерона) пока не проведено [30, 33, 39, 70].

Иммуногистохимические исследования светлоклеточной аденокарциномы яичника немногочисленны и противоречивы. В ряде работ показана сверхэкспрессия проапоптотического протеина Bcl-2, ассоциированного с протеином BAX, p21

и циклином Е и низкая экспрессия р53, циклина А и HER-2 по сравнению с другими типами эпителиального рака яичников [26, 53, 57]. В других исследованиях отмечается повышенный уровень экспрессии р53, р-гликопротеина, циклина А и низкий уровень или отсутствие экспрессии циклина Е, E-cadherin, рецепторов к прогестерону А и В [9]. Возможно, что такой разброс данных связан с немногочисленными выборками и исследовании САЯ на разных стадиях заболевания.

D. DeLair et al. (2011) [15] в ходе иммуногистохимического анализа 155 светлоклеточных карцином яичника выделили две группы: первая (138 образцов) со стандартными морфологическими параметрами и вторая (17 образцов) с редко встречающимися морфологическими особенностями (диффузный рост светлых клеток, наличие клеточных элементов, встречающихся при эпителиальных опухолях яичников). В результате 89 % опухолей из первой группы показали положительную реакцию к ЭР (эстрогеновые рецепторы) и ПР (прогестероновые рецепторы) и отрицательную – к р53. Не выявлены рецепторы к гормонам в 7 % случаев первой группы и во второй группе. Основным недостатком представленной работы является отсутствие подробного клинического анализа и исследования корреляции между иммуногистохимическими результатами, характером течения заболевания, резистентности к проводимой терапии и степени выживаемости.

Несмотря на то, что исследования носили статистически незначимый характер, группой авторов из Японии проведено изучение р53 при светлоклеточной аденокарциноме яичника [9]. Положительная реакция на р53 выявлялась в 76,9 %, а labeling index (индекс определяется как доля позитивно окрашенных клеток, по крайней мере, к 1200 клеткам) составил $46,4 \pm 24,3$ %. Russell Vang et al. при изучении иммуногистохимического статуса светлоклеточной карциномы гинекологического тракта на малой выборке выявили 100 % мутацию в гене р53 у 11 больных раком яичника, HER-2/neu был обнаружен в 64% случаев, СА-125 – 91 %; 27 % опухолей показали положительную реакцию к ER (эстрогеновым рецепторам) и отрицательную к PR (прогестероновым рецепторам) [71].

HER-2/neu – тирозинкиназный трансмембранный рецептор из семейства эпидермального фактора роста, состоящего из четырех функционально

связанных рецепторных молекул, играющих важную роль в клеточной дифференцировке, пролиферации, апоптозе [22, 32, 58]. Влияние экспрессии HER-2/neu на эффективность химиотерапии при раке яичника находится на стадии изучения [51].

В литературе имеется ограниченное число работ, отражающих связь между уровнем пролиферации Ki67 и мезонефроидным раком. Ki67 – антиген, который экспрессируется на всех стадиях клеточного цикла и используется в качестве маркера клеточной пролиферации [20]. Индекс пролиферации Ki67 коррелирует с гистологической градацией опухоли [59]. Установлено, что уровень Ki-67 при светлоклеточной аденокарциноме яичника значительно ниже, чем при серозной цистаденокарциноме [25].

Наибольшая часть светлоклеточной аденокарциномы яичника представлена достаточно большим по объему новообразованием в малом тазу, поэтому может быть диагностирована на ранних (I–II) стадиях [11]. Повысить диагностику заболевания помогают частые тромботические осложнения и гиперкальциемия [27, 29], отмечена достаточно высокая частота метастазирования в региональные лимфатические узлы [63].

Как и при других злокачественных заболеваниях, при светлоклеточной карциноме яичника стандартным методом лечения является экстирпация матки с придатками с хирургическим стадированием, включающим оментэктомию, цитологическое исследование выпота из брюшной полости, биопсию подозрительных на метастазы участков брюшины и увеличенных лимфатических узлов, с последующей химиотерапией. Радикальность вмешательства диктуется высокой злокачественностью и агрессивным течением опухоли. Вопрос химиочувствительности светлоклеточной аденокарциномы яичника подробно представлен в работе S. Pather и M.A. Quinn (2004) [44]. По данным этого исследования, САЯ на поздних стадиях является высокорезистентной к химиотерапии опухолью, а морфологические исследования показали, что очаги эндометриоза не влияют на прогноз и устойчивость к проводимой терапии.

Согласно данным мировой литературы, плохой прогноз заболевания имеют женщины старше 60 лет с III–IV стадиями заболевания, ввиду неэффективности химиотерапии, обусловленной высокой химиорезистентностью данной опухоли [14, 18, 40, 45, 60]. Более ранние стадии заболева-

ния имеют более благоприятный прогноз, нежели другие эпителиальные опухоли яичников, ввиду достаточной эффективности только хирургического лечения. М. Takano et al. (2006) при ретроспективном анализе данных от 245 пациенток с IA стадией светлоклеточной аденокарциномы яичника отметили у них более благоприятный прогноз, чем при аналогичной стадии серозного рака яичников. По данным этих же авторов, представленных в 2010 г., при III–IV стадии сравниваемых гистотипов опухолей яичников наблюдалась обратная картина [61, 62].

В работах P.J. Timmers et al. (2009) [67] и Н.Г. Mackay et al. (2010) [38] проведен сравнительный анализ выживаемости больных со светлоклеточной аденокарциномой яичника с другими злокачественными эпителиальными опухолями яичника, на ранних и на поздних стадиях заболевания, после адьювантной химиотерапии. Пятилетняя безрецидивная выживаемость была выше в группе с серозной аденокарциномой яичника – 78 %, по отношению в группе со светлоклеточной аденокарциномой яичника – 60 %. Рецидивы заболевания были отмечены у 25 % женщин в обеих группах. При диссеминированном раке яичника (III–IV стадий FIGO) прогноз заболевания значительно хуже при САЯ, чем при серозной аденокарциноме яичника.

Высокий индекс васкуляризации, преобладание (более 75 %) железистой (papillary or tubulocystic) части над солидной, а также наличие мезонефроидных опухолей с низкой степенью дифференцировки повышают относительную частоту рецидивирования и метастазирования. Несмотря на проведенные исследования, вопрос влияния морфологических особенностей мезонефроидного рака на течение заболевания до сих пор остается открытым [12, 24, 54].

До настоящего времени злокачественные светлоклеточные опухоли яичника остаются одной из самых малоизученных морфологических форм рака яичников из-за редкой встречаемости этой патологии. До конца не изучены морфологические параметры светлоклеточной аденокарциномы яичников, которые в той или иной степени могут оказать влияние на методы лечения и исход заболевания. В связи с этим необходимы работы, посвященные изучению морфологических особенностей строения различных типов рака яичников.

Мезонефроидный (светлоклеточный) рак тела матки

Рак тела матки занимает 1-е место в структуре онкогинекологической заболеваемости в странах Европы, в том числе и в России. Ежегодно в мире выявляется около 199 000 новых случаев рака тела матки, а смертность составляет до 50 000 случаев [43]. В Российской Федерации ежегодно заболевает более 18 тыс. женщин, при этом стандартизованный показатель составляет 15,15 на 100 000 населения [7].

Самой распространенной формой рака тела матки является эндометриоидная карцинома, удельный вес которой составляет около 80 %. На долю редких форм рака эндометрия (неэндометриоидных) приходится 15–20 %, однако именно эти карциномы ответственны за более агрессивное течение с неблагоприятным прогнозом, когда 5-летняя выживаемость не превышает 40 % [68]. К ним можно отнести: муцинозную аденокарциному, серозную аденокарциному, светлоклеточную (мезонефроидную) аденокарциному, смешанно-клеточную аденокарциному, плоскоклеточный рак, переходноклеточный рак, недифференцированный рак [65].

Частота встречаемости светлоклеточного рака (СР), по литературным данным, колеблется от 1 до 6 %, в среднем составляя 4,0 % в исследованиях с наибольшим количеством наблюдений [55]. Существуют 2 патогенетических варианта рака эндометрия, которые описал Я.В. Бохман в 1983 г. Первый тип, именуемый гормонозависимым, связан с опухолями низкой степени злокачественности и с эстрогенной стимуляцией, чаще отмечается в репродуктивном периоде и менопаузе и возникает на фоне атипической гиперплазии эндометрия. Второй – гормононезависимый, ассоциирован с наиболее злокачественными опухолями и не связан с влиянием эстрогенов, развивается в постменопаузе на фоне атрофии эндометрия [13].

R.J. Kurman, S.J. Norris (1986) [34], P.J. Di Saia, W.T. Creasman (1992) [16], а позже М.Е. Sherman et al. (1995) [56] дополнили концепцию Я.В. Бохмана о патогенетической неоднородности рака эндометрия морфологическими данными. По их мнению, эндометриоидная аденокарцинома относится к первому типу и развивается на фоне атипической гиперплазии в результате эстрогенной стимуляции, неэндометриоидные аденокарциномы, а среди них и светлоклеточная, были отнесены ко

второму типу с развитием на фоне атрофического эндометрия, однако гистогенез новообразования описан не был.

Было показано, что раннее развитие серозной аденокарциномы связано с мутацией в гене p53 – в 90 % и эндометриоидной карциномы – в 80 % случаев [52]. В противоположность этому M.F. Kohler [31] и S.F. Lax [36] обнаружили, что при эндометриоидной аденокарциноме данная мутация встречалась в 10–20 %, тогда как при светлоклеточной аденокарциноме процент пациенток с мутацией p53 был значительно выше ~ 70 %. В свою очередь, Russell Vang et al. [71] при исследовании иммуногистохимического статуса опухолей гинекологического тракта выявили 100 % мутацию в гене p53 у 5 женщин со светлоклеточным раком тела матки, при этом HER-2/neu составил 20 %, CA-125 – 100 %, рецепторы ER и PR не обнаружены [71].

Белок p53 локализуется в клеточном ядре, имеет молекулярную массу 53 кД и состоит из 393 аминокислот. Одним из наиболее значимых свойств белка является его способность контролировать пролиферативную активность клеток. В 1991 г. было обнаружено, что белок, выделенный из опухолевых клеток, отличается от своего нормального гомолога наличием мутаций [3]. Детальное исследование структурно-функциональных свойств белка позволило установить, что он является ингибитором клеточных протеинкиназ, осуществляя таким образом контроль над клеточным циклом. Мутантная форма белка утрачивает это свойство, вследствие чего возникает опухолевая трансформация. Тот факт, что все опухоли содержат мутантный вариант p53, позволил отнести этот белок, а именно его нормальный гомолог, к супрессорам опухолевого роста [46].

Опухоли мезонефроидного строения, а также аденокарциномы с низкой степенью дифференцировки обладают чрезвычайно агрессивными признаками роста – быстрой инвазией в миометрий и лимфо-гематогенным метастазированием, что ухудшает прогноз заболевания и снижает эффективность лечения на 30 %. Агрессивное течение светлоклеточной карциномы эндометрия подтверждено исследованиями многих авторов. Так, V.M. Abeler et al. (1996) [8] в наибольшем по численности исследовании (181 случай) отметили низкую 5-летнюю выживаемость больных светло-

клеточной карциномой эндометрия – 43 %. При I стадии заболевания этот показатель составлял 54–72%, при II – 27–59 %.

В связи с этим тактика лечения больных светлоклеточной карциномой эндометрия должна быть комплексной и включать в себя хирургический компонент и адъювантную лучевую или химиотерапию. Хирургический этап заключается в радикальной гистерэктомии с подвздошной лимфаденэктомией, оментэктомией, взятием мазков-отпечатков и биопсией подозрительных участков брюшной полости. Дискутабельным остается вопрос о целесообразности адъювантной лучевой терапии при I стадии СР, поскольку, по мнению ряда авторов, опухоль, ограниченная эндометрием, имеет низкую потенцию к метастазированию, и предлагается в этом случае ограничиться радикальным хирургическим вмешательством [5]. J.S. Kwon et al. [35] в исследовании, включавшем 13 пациенток с серозным раком тела матки, 7 – со светлоклеточным и 2 – со смешанным, показали эффективность хирургического лечения без адъювантной терапии у пациенток с IA стадией рака тела матки. При средней продолжительности наблюдения 25 мес, 2-летняя безрецидивная выживаемость составила 95 %, общая – 100 %.

Ввиду того, что светлоклеточный рак, как и серозный, относятся к первичным опухолям эндометрия с высоким риском рецидива, редко экспрессирующим функциональные прогестероновые рецепторы, можно сделать вывод о малой эффективности гормонотерапии при СР [6]. В качестве схем химиотерапии исследовались различные режимы, однако большинство работ проводилось среди групп больных с какой-либо одной определенной стадией заболевания, поэтому оценить эффективность лечения крайне затруднительно. Видимо, химиотерапия при этой опухоли должна быть тождественна таковой при светлоклеточной карциноме яичников и содержать препараты платины и доксорубицина [8]. Также проводятся работы по использованию паклитаксела, показавшего себя перспективным препаратом при лечении светлоклеточной карциномы яичников [5].

Вероятно, прогностически значимыми факторами для светлоклеточной карциномы эндометрия являются стадия заболевания, возраст пациенток, глубина инвазии опухоли в миометрий, лимфоваскулярная инвазия. Возможно, лишь при опухоли,

ограниченной слизистой оболочкой, прогноз будет благоприятным (5-летняя выживаемость приближается к 90 %).

Мезонефроидный (светлоклеточный) рак шейки матки и влагалища

Рак шейки матки (РШМ) является седьмой по частоте встречаемости в целом и второй по распространенности формой рака среди женщин во всем мире. В развитых странах на долю РШМ приходится 3,6 % новых случаев раковых заболеваний [43]. В структуре онкогинекологической заболеваемости в Российской Федерации рак шейки матки находится на 2-м месте и составляет 5,3 %, или 12,84 на 100000 женского населения [7].

Плоскоклеточный рак является преобладающим гистологическим подтипом РШМ, составляет около 80–85 %. Следующими наиболее распространенными подтипами являются аденокарцинома и аденосквамозный рак. На долю светлоклеточной аденокарциномы шейки матки приходится около 1,1 % от всех опухолей шейки матки и от 4 до 9 % всех аденокарцином шейки матки [37, 65].

Первичный рак влагалища считается относительно редкой формой злокачественных новообразований, составляя 1–3 % всех гинекологических опухолей. В США ежегодно регистрируется 2100–2300 новых случаев рака влагалища. Заболеваемость составляет 0,7/100000, а смертность около 600–700 женщин [17]. Светлоклеточная аденокарцинома влагалища составляет около 5–10 % всех опухолей влагалища, чаще всего встречается в молодом возрасте и быстро приводит к летальному исходу [19, 64]. Данных об иммуногистохимическом статусе светлоклеточной аденокарциномы шейки матки в мировой литературе нет.

В 1971 г. А.Л. Herbst впервые отметил связь между развитием светлоклеточной аденокарциномы влагалища и шейки матки у молодых женщин с приемом диэтилстильбэстрола (ДЭС) их матерями во внутриутробном периоде, для профилактики осложнений течения беременности. Позже эта связь была подтверждена и другими авторами [23]. Тем не менее абсолютный риск остается небольшим: светлоклеточная аденокарцинома развивалась у 1 из 1000 девочек, подвергшихся внутриутробному воздействию ДЭС [21]. В развитии светлоклеточной аденокарциномы шейки матки выделяют два пика возрастной активности: первый наблюдается в молодом возрасте (в среднем в 26 лет), второй – в

пожилом (70–71 год), при исключении воздействия ДЭС [21]. Следовательно, данная патология может развиваться также у девочек и молодых женщин, без классических предрасполагающих факторов и воздействия ДЭС в анамнезе [21, 56].

Современным стандартом лечения местнораспространенного РШМ является комбинированная терапия. Облучение в качестве самостоятельного метода или как компонент комбинированного воздействия применяется более чем у 90 % больных [1, 4]. Одновременные с лучевой терапией платиносодержащие режимы химиотерапии становятся стандартом лечения местнораспространенного процесса.

Голландскими исследователями проанализированы результаты хирургического и лучевого лечения больных со светлоклеточной аденокарциномой шейки матки (n=121) и влагалища (n=38). Хирургическому лечению подверглось 55 % больных с I и II стадиями заболевания – 77 % и 48 % соответственно, лучевое лечение явилось методом выбора у женщин с III–IV стадиями [37]. Показатели 5-летней безрецидивной выживаемости у больных со светлоклеточной аденокарциномой шейки матки и влагалища оказались равными и составили 58 % каждый, тогда как общая 5-пятилетняя выживаемость у пациенток со светлоклеточной аденокарциномой шейки матки равнялась 71 %, для рака влагалища данные не представлены.

В заключение можно отметить, что, учитывая низкую встречаемость мезонефроидного рака женских половых органов, данная патология остается мало изученной. Несмотря на схожесть гистологической структуры, светлоклеточная аденокарцинома женских половых органов, в зависимости от локализации, представляет собой неоднородную группу опухолей, различающихся по этиологии, патогенезу, клиническому течению, эффективности методов лечения и прогнозу заболевания. Для подбора индивидуального лечения необходимо продолжение исследований по морфологической структуре опухоли с включением иммуногистохимических тестов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жаринов Г.М. Лучевая терапия больных раком шейки матки: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Л., 1993. 20 с.
2. Жорданина К.И. Злокачественные новообразования яичников // Энциклопедия клинической онкологии. М., 2004.
3. Киселев В.И., Киселев О.И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. СПб.; М.: Роза мира, 2003.

4. Крикунова Л.И. Лучевая терапия рака шейки матки // Практическая онкология: Избранные лекции. СПб.: Центр ТОММ, 2008. 400 с.
5. Ульрих Е.А., Нейштадт Э.Л. Редкие формы рака тела матки // Практическая онкология. 2004. Т. 5, № 1. С. 68–76.
6. Урманчеева А.Ф. Лекарственная терапия рака эндометрия // Практическая онкология: Избранные лекции. СПб.: Центр ТОММ, 2008. 400 с.
7. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2008 году (заболевание и смертность). М., 2010. 141 с.
8. Abeler V.M., Vergote I.B., Kjørstad K.E. et al. Clear cell carcinoma of the endometrium. Prognosis and metastatic pattern // *Cancer*. 1996. Vol. 78. P. 1740–1747.
9. Arai T., Watanabe J., Kawaguchi M. et al. Clear cell adenocarcinoma of the endometrium is a biologically distinct entity from endometrioid adenocarcinoma // *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2006. Vol. 16. P. 391–395.
10. Aure J.C., Hoeg K., Kolstad P. Mesonephroid tumors of the ovary. Clinical and histopathologic studies // *Obstet. Gynecol.* 1971. Vol. 37 (6). P. 860–867.
11. Behbakht K., Randall T.C., Benjamin I. et al. Clinical characteristics of clear cell carcinoma of the ovary // *Gynecol. Oncol.* 1998. Vol. 70 (2). P. 255–258.
12. Benda J.A. Pathology of cervical carcinoma and its prognostic implications // *Semin. Oncol.* 1994. Vol. 21 (1). P. 3–11.
13. Bokhman J.V. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma // *Gynecol. Oncol.* 1983. Vol. 15. P. 10–17.
14. Crozier M.A., Copeland L.J., Silva E.G. et al. Clear cell carcinoma of the ovary: a study of 59 cases // *Gynecol. Oncol.* 1989. Vol. 35. P. 199–203.
15. DeLair D., Oliva E., Köbel M. et al. Morphologic spectrum of immunohistochemically characterized clear cell carcinoma of the ovary: a study of 155 cases // *Am. J. Surg. Pathol.* 2011. Vol. 35 (1). P. 36–44.
16. Di Saia P.J., Creasman W.T. Germ cell, stromal and other ovarian tumors // *Clinical Gynecologic Oncology*. 7th, Mosby-Elsevier, 2007. 381 p.
17. Frank S.J., Jhingran A., Levenback C. et al. Definitive radiation therapy for squamous cell carcinoma of the vagina // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005. Vol. 62 (1). P. 138–147.
18. Fujiwara K., Sakuragi N., Suzuki S. et al. First line intraperitoneal carboplatin-based chemotherapy for 165 patients with epithelial ovarian carcinoma: results of long term follow up // *Gynecol. Oncol.* 2003. Vol. 90. P. 637–643.
19. Guzin K., Eser S.K., Yigit A., Zemheri E. Primary clear cell carcinoma of the vagina that is not related to in utero diethylstilbestrol use // *Gynecol. Surg.* 2006. Vol. 3. P. 281–284.
20. Gyftopoulos K., Perimenis P., Ravazoula P., Barbalias G.A. Cyclin E and Ki67 (MIB1) as markers of proliferative activity in human prostate cancers: an immunohistochemical study // *Urol. Oncol.* 2001. № 6. P. 249–253.
21. Hanselaar A., van Loosbroek M., Schuurbiens O. et al. Clear cell adenocarcinoma of vagina and cervix. An update of central Netherlands registry showing twin age incidence peaks // *Cancer*. 1997. Vol. 79. P. 2229–2236.
22. Harari D., Yarden Y. Molecular mechanism underlying ErbB. HER2 action in breast cancer // *Oncogene*. 2000. Vol. 19. P. 6102–6114.
23. Herbst A.L., Anderson D. Clear cell adenocarcinoma of the vagina and cervix secondary to intrauterine exposure to diethylstilbestrol // *Semin. Surg. Oncol.* 1990. Vol. 6. P. 343.
24. International Federation of Gynecology and Obstetrics Classification and staging of malignant tumours in the female pelvis // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1971. Vol. 5. P. 501–507.
25. Itamochi H., Kigawa J., Akeshima R. et al. Mechanisms of cisplatin resistance in clear cell carcinoma of the ovary // *Oncology*. 2002. Vol. 62. P. 349–353.
26. Iwamoto H., Fukasawa H., Honda T. et al. HER2neu expression in ovarian clear cell carcinomas // *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2003. Vol. 13 (1). P. 28–31.
27. Jenison E.L., Montag A.G., Griffiths C.T. et al. Clear cell adenocarcinoma of the ovary: a clinical analysis and comparison with serous carcinoma // *Gynecol. Oncol.* 1989. Vol. 32 (1). P. 65–71.
28. Kato N., Sasou S., Motoyama T. Expression of hepatocyte nuclear factor 1 beta (HNF 1 beta) in clear cell tumors and endometriosis of the ovary // *Mod. Pathol.* 2006. Vol. 19 (1). P. 83–89.
29. Kennedy A.W., Biscotti C.V., Hart W.R. et al. Ovarian clear cell adenocarcinoma // *Gynecol. Oncol.* 1989. Vol. 32. P. 342–349.
30. Kobayashi H., Yamada Y., Kanayama S. et al. The role of hepatocyte nuclear factor-1 beta in the pathogenesis of clear cell carcinoma of the ovary // *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2009. Vol. 19 (3). P. 471–479.
31. Kohler M.F., Berchuck A., Davidoff A.M. et al. Overexpression and mutation of p53 in endometrial carcinoma // *Cancer Res.* 1992. Vol. 52. P. 1622–1627.
32. Konigshoff M., Wilhelm J., Bohle R.M. et al. HER-2/neu gene copy number quantified by real-time PCR: comparison of gene amplification, heterozygosity, and immunohistochemical status in breast cancer tissue // *Clin. Chem.* 2003. Vol. 49 (2). P. 219–229.
33. Kurian A.W., Balise R.R., McGuire V. et al. Histologic types of epithelial ovarian cancer: have they different risk factors // *Gynecol. Oncol.* 2005. Vol. 96. P. 520–530.
34. Kurman R.J., Norris S.J. Evaluation of criteria for distinguishing atypical endometrial hyperplasia from well-differentiated carcinoma // *Cancer*. 1986. Vol. 49. P. 2547–2549.
35. Kwon J.S., Abrams J., Sugimoto A., Carey M.S. Is adjuvant therapy necessary for Stage IA and IB uterine papillary serous carcinoma and clear cell carcinoma after surgical staging? // *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2008. Vol. 18. P. 820–824.
36. Lax S.F., Pizer E.S., Ronnett B.M. et al. Clear cell carcinoma of the endometrium is characterized by a distinctive profile of p53, Ki-67, estrogen and progesterone receptor expression // *Hum. Pathol.* 1998. Vol. 29. P. 551–558.
37. Maaik A., van der Aa M.A., Helmerhors T.J. et al. Vaginal and (Uncommon) cervical cancers in the Netherlands, 1989–2003 // *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2010. Vol. 20. P. 638–645.
38. Mackay H.J., Brady M.F., Oza A.M. et al. Prognostic Relevance of Uncommon Ovarian Histology in Women With Stage III/IV Epithelial Ovarian Cancer // *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2010. Vol. 20 (6). P. 945–952.
39. Milewich L., Porter J.C. In situ steroid sulfatase activity in human epithelial carcinoma cells of vaginal, ovarian, and endometrial origin // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1987. Vol. 65 (1). P. 164–169.
40. Mizuno M., Kikkawa F., Shibata K. et al. Long term follow up and prognostic factor analysis in clear cell adenocarcinoma of the ovary // *J. Surg. Oncol.* 2006. Vol. 94. P. 138–143.
41. Novick A.C., Campbell S.C. Renal tumors. *Campbell's Urology* / Ed. P.C. Walsh, A.B. Retik, E.D. Vaughan. Philadelphia, Saunders, 2002. P. 2672–2731.
42. O'Brien M.E., Schofield J.B., Tan S. et al. Clear cell epithelial ovarian cancer (mesonephroid): bad prognosis only in early stages // *Gynecol. Oncol.* 1993. Vol. 49. P. 250–254.
43. Parkin D.M., Bray F., Ferlay J. et al. Global cancer statistics, 2002. // *CA. Cancer J. Clin.* 2005. Vol. 55. P. 74–108.
44. Pather S., Quinn M.A. Clear-cell cancer of the ovary-is it chemosensitive // *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2004. Vol. 15. P. 432–437.
45. Pectasides D., Fountzilas G., Aravantinos G. et al. Advanced stage clear cell epithelial ovarian cancer: the Hellenic cooperative oncology group experience // *Gynecol. Oncol.* 2006. Vol. 102. P. 285–291.
46. Phelps W.C., Barnes J.A., Loba D.C. Human papillomavirus: molecular targets and prospects for antiviral therapy // *Int. Antiviral News.* 1999. Vol. 7. P. 4–8.
47. Schiller W. Mesonephroma ovarii // *Am. J. Cancer*. 1939. P. 351.
48. Scully R.E., Barlow J.F. «Mesonephroma» of ovary. Tumor of Mullerian nature related to the endometrioid carcinoma // *Cancer*. 1967. Vol. 20. P. 1405.
49. Scully R.E. Recent progress in ovarian cancer // *Hum. Pathol.* 1970. P. 173–198.

50. Serov S.F., Scully R.E., Sobin L.H. International histologic classification of tumours. Number 9. Histologic typing of ovarian tumours // Geneva: World Health Organization, 1973.
51. Shepard H.M., Lewis G.D., Saurp J.C. et al. Monoclonal antibody therapy of human cancer: taking the HER2 protooncogene to the clinic // J. Clin. Immunol. 1991. Vol. 11. P. 117–127.
52. Sherman M.E., Bur M.E., Kurman R.J. et al. P53 in endometrial cancer and its putative precursors: evidence for diverse pathways of tumorigenesis // Hum. Pathol. 1995. Vol. 26. P. 1268–1274.
53. Shimizu M., Nikaido T., Toki T. et al. Clear cell carcinoma has an expression pattern of cell cycle regulatory molecules that is unique among ovarian adenocarcinomas // Cancer. 1999. Vol. 85. P. 669–677.
54. Shimizu Y., Kamoi S., Amada S. et al. Toward the development of a universal grading system for ovarian epithelial carcinoma: testing of a proposed system in a series of 461 patients with uniform treatment and follow-up // Cancer. 1998. Vol. 82. P. 893–901.
55. Silverberg S., Kurman R. Tumours of the uterine corpus and gestational trophoblastic disease // Armed forces institute of pathology. 1992. Atlas of tumor pathology. Third Series. Fascicle 3. Washington D.C. P. 240–288.
56. Singh P., Nicklin J., Hassall T. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical vaginal trachelectomy and adjuvant chemotherapy for clear cell cancer of the cervix a feasible approach and review // Int. J. Gynecol. Cancer. 2011. Vol. 21. P. 137–140.
57. Skirnisdottir I., Seidal T., Karlsson M.G. et al. Clinical and biological characteristics of clear cell carcinomas of the ovary in FIGO stages I–II // Int. J. Oncol. 2005. Vol. 26. P. 177–183.
58. Slamon D.J., Clark G.M., Wong S.G. et al. Human breast cancer. Correlation of replase and survival with amplification of HER2/neu oncogene // Science. 1987. Vol. 235. P. 177–182.
59. Stattin P., Damber J.E., Karlberg L., Bergh A. Cell proliferation assessed by Ki67 immunoreactivity on formalin fixed tissues is a predictive factor for survival in prostate cancer // J. Urol. 1997. Vol. 157. P. 219–222.
60. Sugiyama T., Kamura T., Kigawa J. et al. Clinical characteristics of clear cell carcinoma of the ovary: a distinct histologic type with poor prognosis and resistance to platinum-based chemotherapy // Cancer. 2000. Vol. 88. P. 2584–2589.
61. Takano M., Kikuchi Y., Yaegashi N. et al. Clear cell carcinoma of the ovary: a retrospective multicentre experience of 254 patients with complete surgical staging // Br. J. Cancer. 2006. Vol. 94. P. 1369–1374.
62. Takano M., Sugiyama T., Yaegashi N. et al. Less impact of adjuvant chemotherapy for stage I clear cell carcinoma of the ovary: a retrospective Japan clear cell carcinoma study // Int. J. Gynecol. Cancer. 2010. Vol. 20, Iss. 9. P. 1506–1510.
63. Takeshima N., Hirai Y., Umayahara K. et al. Lymph node metastasis in ovarian cancer: difference between serous and non-serous primary tumors // Gynecol. Oncol. 2005. Vol. 99. P. 427–431.
64. Tanaka H., Tabata T., Yanase H. et al. Clear cell adenocarcinoma of the vagina in a young female, treated by combination chemotherapy (local and systemic chemotherapy), complicated with chromosomal abnormality // Gynecol. Oncol. 1994. Vol. 55. P. 259–264.
65. Tavassoli F., Devilee P. World Health Organization. Tumours of the breast and female genital organs. Lyon, 2003. P. 260–279.
66. Teilum G. Gonocytoma: homologous ovarian and testicular tumours // Acta Pathol. Microbiol. Scand. 1946. P. 232–242.
67. Timmers P.J., Zwinderman A.H., Teodorovic I. et al. Clear Cell Carcinoma Compared to Serous Carcinoma in Early Ovarian Cancer // Int. J. Gynecol. Cancer. 2009. Vol. 19 (1). P. 88–93.
68. Trope C., Kristensen G.B., Abeler V.M. Clear cell and papillary serous cancer: treatment options // Baillieres Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol. 2001. Vol. 15 (3). P. 433–446.
69. Tsuchiya A., Sakamoto M., Yasuda J. et al. Expression profiling in ovarian clear cell carcinoma: identification of hepatocyte nuclear factor 1 beta as a molecular marker and a possible molecular target for therapy of ovarian clear cell carcinoma // Am. J. Pathol. 2003. Vol. 163. P. 2503–2512.
70. Tsuyoshi O., Saito H., Sekizawa A. et al. Steroid sulfatase expression in ovarian clear cell adenocarcinoma: immunohistochemical study // Gynecol. Oncol. 2001. Vol. 82. P. 427–433.
71. Yang R., Whitaker B.P., Farhood A.I. et al. Immunohistochemical Analysis of Clear Cell Carcinoma of the Gynecologic Tract // Int. J. Gynecol. Pathol. 2001. Vol. 20 (3). P. 252–259.

Поступила 5.06.12