

Д.И. Халимбекова^{1,2}, Е.А. Ульрих^{1,2}, А.Ф. Урманчеева^{1,2}, Мацко Д.Е.¹,
В.М. Мерабишвили¹, А.А. Сидорук¹

Светлоклеточный (мезонефроидный) рак: редкая опухоль яичника с неоднозначным прогнозом

¹ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова», ²Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

Светлоклеточный (мезонефроидный) рак яичников встречается в 3% случаев — среди карцином яичника (2,89% по данным популяционного и 3,05% госпитального регистров). Процесс выявляется преимущественно, у женщин в пременопаузе или ранней менопаузе (58,5%, ср. возраст больных 52,1 года), в сочетании с миомой матки (43,0%) или эндометриозом (23,1%). При однородном строении светлоклеточного компонента в смешанных формах мезонефроидного рака яичника присутствуют очаги серозного, эндометриоидного и недифференцированного рака. Диагностируется чаще на стадии локализованного процесса (I/II) по сравнению с серозным раком яичника (58,5% и 41,7% соответственно, $p < 0,05$) и характеризуется при этом более благоприятным прогнозом (5-летняя выживаемость 79,3% и 65,5% соответственно, $p < 0,05$). При поздних же стадиях (III/IV) прогноз хуже, чем при серозном раке (26,1% и 38,3%, соответственно, $p < 0,05$).

Ключевые слова: мезонефроидный рак, светлоклеточная аденокарцинома, рак яичника, иммуногистохимия, лечение, прогноз

В России злокачественные опухоли яичников составляют 4,6% в структуре онкологической заболеваемости женщин. Ежегодно рак яичников выявляется почти у 8 тыс. женщин (9,87 на 100 тыс. -2011), занимая шестое место в структуре онкологической заболеваемости женщин, и третье — среди гинекологических опухолей (после рака тела и шейки матки) [2].

На сегодняшний день описано до 100 вариантов гистологических форм опухолей яичника. Среди злокачественных форм этих новообразований наиболее часто встречаются эпителиальные (около 75-80%), реже — опухоли стромы полового тяжа, липидо-клеточные и герминогенные. Согласно морфологической классификации Всемирной Организации Здравоохранения 2003 г., светлоклеточная (мезонефроидная) аденокарцинома относится к редким эпителиальным опухолям яичника и составляет не более 5% от всех новообразований яичников и 3,7–12,1% — от

всех злокачественных эпителиальных опухолей яичников.

Понятие «мезонефромы», как структуры мезонефроидного происхождения, впервые было использовано W. Schiller в 1939 г. для описания варианта опухоли яичника, микроскопически напоминающей светлоклеточный рак почки, и отнесено к опухолям, происходящим из мезонефроса [11]. Термин «светлоклеточная аденокарцинома яичников» был предложен Saphir O. и Lackner J. в 1944, при описании наблюдений «гипернефроидной карциномы», и только в 1973 г. внесен в реестр ВОЗ, как гистологический тип злокачественной эпителиальной опухоли яичника [10].

Несмотря на многочисленные экспериментальные исследования, патогенез заболевания до сих пор не раскрыт [8]. Ряд авторов отводит большую роль в развитии мезонефроидного рака яичника наличию гиперэстрогении. Следовательно, не исключается причинно-следственная связь эндометриоза и воздействия ранее популярным диэтилstilбестролом (ДЭС) во внутриутробном периоде на плод в этиопатогенезе светлоклеточного рака яичника [1,5,6,9].

Учитывая редкую встречаемость мезонефроидного рака яичника, неоднозначность результатов немногочисленных клинических и морфологических исследований, данная патология остается малоизученной.

Цель исследования. Изучить клинико-морфологические и иммуногистохимические особенности светлоклеточного рака яичника.

Материалы и методы. Материалом исследования послужили данные популяционного ракового регистра г. Санкт-Петербурга за период с 2000 по 2005 гг. и госпитального ракового регистра НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова (г.Санкт-Петербург) за период с 1988 по 2010 гг. В популяционное исследование включены данные 2007 больных раком яичника, в госпитальное исследование — 2130 пациенток. Для оценки клинико-морфологических особенностей светлоклеточной аденокарциномы яичника выделено 2 группы сравнения. В основную группу включены: 65 больных светлоклеточным раком яичников, в группу сравнения — 96 женщин с серозным раком яичника.

Иммуногистохимическое исследование проводилось в парафиновых срезах толщиной 3 мкм с использованием первичных антител к рецепторам эстрогенов и прогестеро-

на, HER2/neu, p53 и Ki-67 в 42 случаях мезонефроидного рака женских половых органов (14 — рака шейки матки, 14 — рака тела матки и 14 — рака яичника).

Результаты и обсуждение

При анализе данных популяционного ракового регистра за 2000-2005 гг., абсолютное число больных светлоклеточным раком яичника составило 58 среди 2153 случаев зарегистрированных карцином яичника (удельный вес — 2,7%). По данным госпитального ракового регистра за период с 1985 по 2010 гг. при абсолютном числе больных светлоклеточным раком яичника, равном 65, их удельный вес составил 3,05% среди 2130 зарегистрированных случаев рака яичника.

Для оценки клинико-морфологических особенностей светлоклеточного рака яичника в первоначальную исследуемую группу больных, получавших лечение в НИИ онкологии, вошло 73 пациентки. При пересмотре микропрепаратов было исключено 8 случаев. Окончательно были включены данные 65 пациенток с морфологически подтвержденным светлоклеточным раком яичника.

Помимо чистых форм светлоклеточного рака яичника — 55 (84,6%), встречались и смешанные варианты — 10 (15,4%). В смешанных формах присутствовали низкодифференцированные, умеренно дифференцированные серозно-папиллярные аденокарциномы, эндометриоидные, не-

дифференцированные, а также на фоне зрелой тератомы.

Иммуногистохимический анализ по 5 критериям был проведен в 14 случаях светлоклеточной аденокарциномы яичника. Большая часть — 12 случаев (85,7%) — была представлена чистыми формами светлоклеточного рака яичников, остальные 2 случая сочетали в себе светлоклеточный компонент с недифференцированной и серозной формами рака яичников.

Экспрессия ER была выявлена в 57,1% случаев слабо или выраженно окрашенных клеток (всего в 8 из 14 случаев). В половине случаев (в 7 из 14-ти) мезонефроидного рака яичника экспрессия PR составила 10-100% с выраженной или умеренной интенсивностью окраски. При этом и ER, и PR положительный рецепторный статус был обнаружен у 35,7% больных (рис. 1А), тогда как ER и PR отрицательный — у 28,6% (рис. 1Б), что указывает на высокий уровень экспрессии рецепторов стероидных гормонов у больных светлоклеточной аденокарциномой яичника и возможной эффективности гормонотерапии в случаях рецидивов заболевания.

Экспрессия HER2/neu была выявлена в 4 (28,6%) случаях. Слабовыраженная экспрессия онкобелка (1+) обнаружена в 3 (21,5%) светлоклеточных аденокарциномах яичника. В 1-м случае (7,1%) зарегистрирована умеренновыраженная экспрессия HER2/neu (2+балла). Клинически

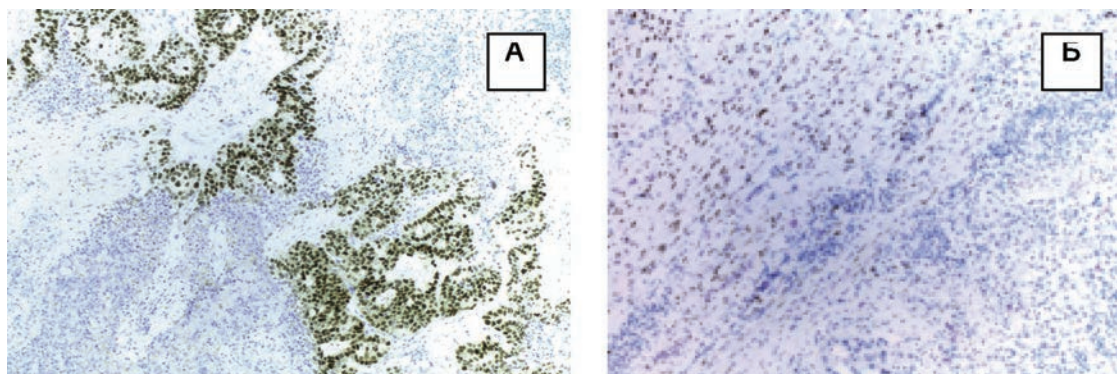


Рис. 1 Экспрессия рецепторов эстрогенов в светлоклеточной аденокарциноме яичника:
А — альвеолярно-солидного строения, 8 б (Allred D.C.), 100,0
Б — солидного строения. Высокая в строме, в опухоли — 0 б (Allred D.C.), 100

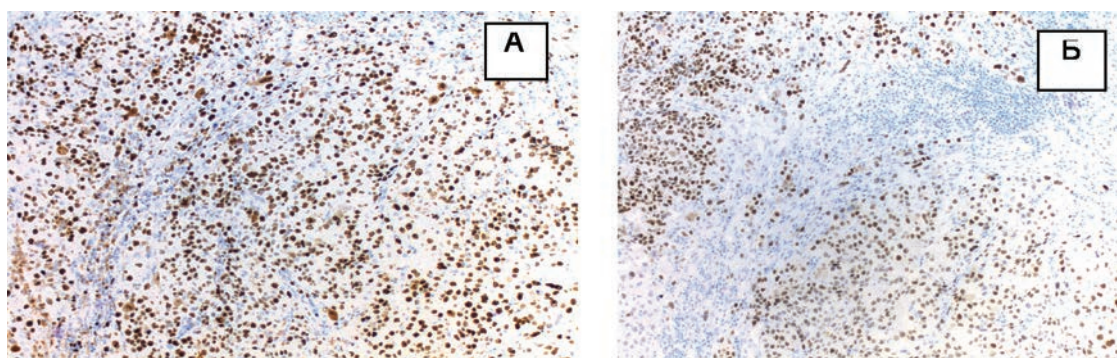


Рис. 2 А — высокая пролиферативная активность Ki-67 (90-95%), 100
Б — выраженная экспрессия онкобелка p53 (90%), 100

слабовыраженная экспрессия оценивается как отрицательный результат, следовательно клинически значимая экспрессия HER2/neu была обнаружена лишь в одном случае светлоклеточного рака яичника.

По данным иммуногистохимического анализа, светлоклеточный рак яичников характеризовался высокой частотой мутации в гене p53: только у 1 пациентки не выявлено ИГХ-реакции $\leq 10\%$ — она была у 5/14; у 8/14 выраженность реакции была $\geq 10\%$, причем, из них $>20\%$ — у 5/14 (рис. 2Б). Для опухоли также была характерна высокая пролиферативная активность: индекс Ki-67 ни в одном случае не был $<20\%$ и в среднем составил 57,9% (рис. 2А). В 12/14 он был $\geq 30\%$, в 8/14 — $\geq 40\%$ и в 6/14 — $\geq 50\%$.

Тем не менее, никакой корреляции между экспрессией онкобелка p53 и маркера Ki-67 обнаружено не было.

Средний возраст больных светлоклеточным раком яичника составил $52,1 \pm 1,7$ года (от 19 до 79 лет), что достоверно меньше, чем возраст больных серозным раком яичника — $55,3 \pm 1,3$ лет (от 22 до 79 лет). Удельный вес больных старше 70 лет был достоверно выше при серозном раке яичника, чем при светлоклеточном — 16,7% и 10,8% соответственно ($p < 0,05$) [табл. 1].

Таблица 1
Возраст больных светлоклеточным и серозным раком яичника

гистотип возраст больных	Светлоклеточный рак яичника	Серозный рак яичника	p
<54 лет	38 (58,46%)	48 (50%)	$p > 0,05$
55-69	20 (30,77%)	32 (33,33%)	$p > 0,05$
>70 лет	7 (10,77%)	16 (16,67%)	$p < 0,05$
всего	65	96	

Учитывая характерное для рака яичника на ранних стадиях бессимптомное течение заболевания, крайне важна ранняя диагностика. Известно, что в 75-80% случаев рак яичников диагностируется лишь на III или IV стадиях болезни. Бессимптомное течение заболевания в случае светлоклеточного рака яичника наблюдалось у 21 (32,3%) пациентки и у 20 (20,8%) — в случае серозного рака яичника. Основным симптомом у большинства (26 пациенток, 40,0%) больных светлоклеточным раком яичника, как и серозного рака (56 случаев, 58,3%), были боли в нижних отделах живота тянущего и/или ноющего характера. Для больных светлоклеточным раком яичника было нехарактерно позднее наступление менопаузы в отличие от больных серозным раком яичника. Средний возраст наступления менопаузы составил $49,0 \pm 1,03$ лет, что соответствует возрасту менопаузы у здоровых

женщин. Диагноз светлоклеточного рака яичника устанавливался преимущественно (58,5 %) у женщин в пременопаузе или ранней менопаузе (менее 5 лет) в отличие от пациенток с серозным раком яичника (49,0%).

Учитывая сходство ряда клинических особенностей светлоклеточной аденокарциномы и эндометриоидного рака яичника, многие исследователи сходятся во мнении их общего происхождения из очагов эндометриоза; некоторые даже склоняются к мнению о более частом сочетании эндометриоза со светлоклеточным раком яичника, нежели с эндометриоидным. При анализе анамнестических и патоморфологических данных внутренний эндометриоз был выявлен в 23,1% случаев светлоклеточной аденокарциномы яичников, что превышало частоту встречаемости этой патологии у больных серозным раком, которая составляла — 15,6%.

При светлоклеточном раке яичников у 43,0% пациенток была выявлена миома матки, в то время как при серозном раке этот показатель составил 30,2%.

При светлоклеточном раке яичника преобладают локализованные формы, в отличие от больных серозным раком, 58,5% и 41,7% соответственно (табл. 2). Если у больных серозным раком I стадия заболевания диагностировалась в 26,0%, то при светлоклеточном раке яичника — в 1,5 раза чаще, 40,0%, ($p < 0,05$).

Таблица 2
Распределение больных светлоклеточным и серозным раком яичников по стадиям заболевания

гистотип стадия	Светлоклеточный рак яичника (n=65)	Серозный рак яичника (n=96)	p
I	26 (40,0%)	25 (26,04%)	$p < 0,05$
II	12 (18,46%)	15 (15,63%)	
III	15 (23,08%)	42 (43,75%)	
IV	12 (18,46%)	14 (14,58%)	

Среди 65 больных светлоклеточным раком яичников, которые получили хирургическое лечение в различном объеме, у 13 (20,0%) обнаружены регионарные лимфогенные метастазы, среди 96 пациенток с серозным раком — у 26 (27,1%).

Кроме того, при серозном раке яичников была выявлена высокая частота имплантационного метастазирования: у 43 (44,8%) из 96 больных. При светлоклеточном раке они встречались в полтора раза реже: у 19 (29,2%) пациенток, $p < 0,05$, тогда как в отношении отдаленного метастазирования существенной разницы между обеими сравниваемыми группами не было.

Пациенткам с ранними стадиями заболевания I-IIA было проведено следующее лечение: двум пациенткам молодого возраста (3,08%)

выполнены органосохраняющие операции с адъювантной платиновой химиотерапией, 30 (46,15%) произведено радикальное оперативное вмешательство с адъювантной платиновой химиотерапией и только одной пациентке (1,54%) 79 лет с IA стадией — надвлагалищная ампутация матки с придатками без последующей химиотерапии. При распространенном опухолевом процессе — IIВ-IV стадиях заболевания — в 25 случаях (38,46%) выполнена оптимальная циторедуктивная операция с последующей платиновой химиотерапией, в 5-ти (7,68%) — субоптимальная циторедуктивная операция. Из них 4 больным (6,15%) произведено хирургическое лечение с последующей химиотерапией, одной (1,54%) — хирургическое лечение с последующей лучевой терапией. Симптоматическое лечение было проведено 1 пациентке — 1,54% и в одном случае (1,54%) — пробная лапаротомия без циторедукции в IV стадии заболевания.

По данным госпитального ракового регистра за период наблюдения с 1988 по 2007 гг. общая 3-летняя выживаемость больных светлоклеточным раком яичников составила 61,5% (32/52), а 5-летняя — 55,8% (29/52). У больных серозным раком 3-летняя выживаемость составила 57,9% (44/76), а 5-летняя — 48,7% (37/76) (табл. 3). При ранних стадиях (I-II) процесса для светлоклеточной аденокарциномы яичника характерен относительно благоприятный прогноз с 5-летней выживаемостью, равной 79,3%, в отличие от серозного рака яичника, для которого показатель 5-летней выживаемости составил 65,5%. При поздних же стадиях (III/IV) прогноз хуже в случае светлоклеточного рака яичника, нежели серозного, и 3-летняя выживаемость составляет 39,1% и 48,9% соответственно, а 5-летняя — 26,1% и 38,3%, соответственно.

Таблица 3

Общая выживаемость больных светлоклеточным и серозным раком яичников по стадиям, получавших лечение за период с 1988 по 2007 гг. по данным госпитального регистра НИИ онкологии им. И.И. Петрова (Санкт-Петербург)

стадия	Общая выживаемость			
	3-летняя выживаемость, %		5-летняя выживаемость, %	
	Светлоклеточный рак, n=52	Серозный рак, n=76	Светлоклеточный рак, n=52	Серозный рак, n=76
I-II	79,3	72,4	79,3	65,5
III	50,0	55,6	35,7	47,2
IV	22,2	27,3	11,1	9,1
Всего	61,5 (32/52)	57,9 (44/76)	55,8 (29/52)	48,7 (37/76)

По данным Популяционного ракового регистра за период наблюдения с 2000 по 2005 гг., наблюдаемая 3-летняя выживаемость больных светлоклеточным раком яичников составила

60,3%, 5-летняя — 55,5% (табл. 4); у больных серозным раком яичников прогноз хуже: 3-летняя выживаемость составляет 52,3%, а 5-летняя — 43,2%.

Таблица 4

Пятилетняя наблюдаемая выживаемость больных раком яичника с учетом гистологической структуры опухоли, получавших лечение в период с 2000 по 2005 гг. по данным Санкт-Петербургского популяционного ракового регистра

наблюдаемая выживаемость гистотип	3-летняя выживаемость %	5-летняя выживаемость %	Абсолютное число больных
Светлоклеточная карцинома	60,3	55,5	58
Серозная карцинома	52,3	43,2	1534
Все карциномы	56,4	47,8	2007

В итоге, светлоклеточная (мезонефرويدная) карцинома яичников — редкая злокачественная эпителиальная опухоль яичников, выявляющаяся с частотой 3% среди карцином яичника. Опухоль может иметь однородное строение — чистые формы (84,6%) или сочетаться с другими компонентами — смешанные формы (15,4%).

Экспрессия ER была выявлена в 57,1% случаев мезонефроидного рака яичника (8/14) и в половине случаев (50% — 7/14) была отмечена экспрессия PR, что заметно ниже данных зарубежных коллег: так, D. DeLair et al. [4] обнаружили положительную экспрессию ER и PR в 89% опухолей. Высокая частота обнаружения стероидных гормонов при светлоклеточной аденокарциноме яичника, тем не менее, свидетельствует в пользу представления о гормонозависимой природе происхождения этого типа опухолей, напоминает о значительной роли эндометриоза в их возникновении, и указывает на возможную эффективность гормонотерапии в случаях рецидивов заболевания.

По данным, доступным нам, работ по изучению HER-2/neu при мезонефроидном раке яичника не проводилось. В нашем исследовании позитивная экспрессия HER2/neu была обнаружена лишь в одном случае светлоклеточного рака яичника, что указывает на отсутствие диагностической значимости данного критерия при светлоклеточном раке яичника. В то же время, для мезонефроидного рака яичника были характерны высокая экспрессия онкобелка p53 и выраженная пролиферативная активность клеток, выражающаяся в высоком процентном содержании маркера Ki-67 в опухолевых клетках. При этом никакой корреляции между экспрессией онкобелка p53 и Ki-67 в нашем исследовании обнаружено не было. В зарубежных источниках данные по диагностической значимости онкобелка p53 при светлоклеточном раке яичника варьируют: так в исследовании D. DeLair et al

[4] выявлялась отрицательная реакция, тогда как в работе — Т. Arai T. et al [3] экспрессия p53 обнаруживалась в 76,9%. В литературе имеется также ограниченное число работ, отражающих связь между уровнем пролиферации (Ki-67) и мезонефroidным раком. Так в исследовании Н. Itamochi et al. [7] говорится о том, что уровень Ki-67 при светлоклеточной аденокарциноме яичника статистически достоверно ниже, чем при серозной цистаденокарциноме.

В целом, проведенное исследование подтверждает значимость данной проблемы и необходимость ее дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахмедова М.Д. Светлоклеточная аденокарцинома яичников (диагностика, лечение, факторы прогноза): дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.14 — М., — 2008. — 109 с.
2. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность) — М., 2013. — 288 с.
3. 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.
4. DeLair D., Oliva E., K bel 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, N 1. — P. 36–44.
5. Giudice, L.C. Clinical practice. Endometriosis // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — Vol. 24, N. 362. — P. 2389–2398.
6. Herbst A.L., Ulfelder H., Poskanzer D.C. Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women // *N. Engl. J. Med.* — 1971. — Vol. 284. — P. 878–881.
7. 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.
8. Newbold R.R., Padilla-Banks E., Jefferson W.N. Adverse effects of the model environmental estrogen diethylstilbestrol are transmitted to subsequent generations // *Endocrinology*. — 2006. — Vol. 147. — P. 11–17.
9. Prat J. New insights into ovarian cancer pathology // *Annals of Oncology*. — 2012. — Vol. 23. — Suppl. 10. — P. 111–117.
10. Saphir O., Lackner J. Adenocarcinoma with clear cells (hypernephroid) of the ovary // *Surg. Gynecol. Obstet.* — 1944. — Vol. 79. — P. 539.
11. Schiller W. Mesonephroma ovarii // *Am. J. Cancer*. — 1939. — P. 351.