

# НЕКОТОРЫЕ ПРОБЛЕМЫ КЛИНИЧЕСКОЙ МОРФОЛОГИИ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ

Проф. А.И. Карселадзе

*Опухоли яичников относятся к одному из наиболее сложных разделов современной онкоморфологии. Необычайная мозаичность микроскопической структуры новообразований женской гонады, многообразие их сочетаний, нечеткие границы между опухолями разной степени зрелости, обилие метастатических поражений – все это существенно усложняет диагностический процесс и создает препятствия для рационального планирования лечения больных.*

*...нерешенных и неясных вопросов в морфологии опухолей яичников много, однако, по нашему глубокому убеждению, решать их надо в тесном контакте с представителями всех клинических дисциплин, поскольку те или иные морфологические признаки вплоть до самых прециозных молекулярно-генетических приобретают истинное прогностическое, прикладное значение только в контексте всех клинических параметров.*

Опухоли яичников относятся к одному из наиболее сложных разделов современной онкоморфологии. Необычайная мозаичность микроскопической структуры новообразований женской гонады, многообразие их сочетаний, нечеткие границы между опухолями разной степени зрелости, обилие метастатических поражений – все это существенно усложняет диагностический процесс и создает препятствия для рационального планирования лечения больных. Основные вопросы, которые встают перед онкоморфологом, схематически можно выстроить в следующий ряд:

- 1) установление правильного гистогенетического варианта новообразования;
- 2) определение степени злокачественности и поиски прогностических признаков;
- 3) оценка чувствительности к мерам терапевтического воздействия и эффекта проведенного лечения.

Вопрос о том, из какого клеточного и тканевого субстрата происходят опухоли яичников, до сих пор является дискуссионным [5,12]. Особенно это касается эпителиальных новообразований, поскольку гистогенез стромальных и других, значительно реже встречающихся новообразований женской гонады более или менее ясен и, в силу незначительной частоты последних, не столь проблематичен. В дальнейшем мы и ограничимся обсуждением многочисленной группы эпителиальных опухолей.

По классификации ВОЗ [19] среди эпителиальных новообразований яичников выделяются следующие варианты: серозный, муцинозный, эндометриоидный, опухоль Бреннера, светлоклеточный и опухоли смешанного строения. В свою очередь в каждом варианте различаются новообразования трех степеней зрелости: доброкачественные, пограничные и злокачественные.

Наиболее частой патологией среди злокачественных опухолей является серозный рак, макроскопические особенности роста и клиническое поведение которого и являются для широкой врачебной аудитории своего рода прообразом рака яичника. Серозный рак по различным данным составляет примерно одну треть всех эпителиальных опухолей яичников, хотя по существу эта цифра несколько завышена из-за включения в группу серозных раков опухолей неспецифической морфологии.

По определению ВОЗ, серозным раком называется рак, гистогенетически связанный с покровом яичника и отражающий дифференцировку опухолевых клеток в сторону выстилки маточной трубы. В этом и заключается определенный парадокс. Дело в том, что участки трубной дифференцировки выявляются в очень небольшом числе опухолей и на ограниченных участках, а основной спектр структур, выявляемых в серозных раках, чрезвычайно широк. По нашим данным [1], эти опухоли могут содержать до 14 типов структур, включая базалиоидные, веретенноклеточные, цилиндроматозные, гепатоидные и др. С другой стороны, в маточной трубе при всех патологических состояниях редко можно видеть явления столь широкой метаплазии. Диапазон клеточных изменений маточной трубы весьма узок, и структуры, возникающие в ней, очень монотонны.

Накопленные за последние годы результаты иммуногистохимических исследований показывают, что клетки серозного рака дают положительную реакцию на целый ряд антигенов, с первого взгляда никак не связанных с трубным эпителием, таких как соматостатин и даже хорионический гонадотропин. Последний результат дал основание расценить эти участки как очаги хориокарциномы [14,16]. Появление подобной разнонаправленности трубного эпителия трудно объяснить. Надо думать, что в серозном раке большая часть клеточных структур дифференцируется в сторону мезотелия и его производных. Косвенным доказательством подобного предположения могут служить следующие микрофотографии (рис. 1а, б в приложении на стр. 43, 44). На самых ранних фазах морфогенеза серозного рака образуется однослойная выстилка, имеющая аналогичию с трубным эпителием. Последующая пролиферация опухолевых клеток приводит уже к формированию округлых солидных гнезд индифферентного вида. Эти гнезда увеличиваются в размерах, клетки постепенно приобретают разнообразную форму и проявляют признаки функциональ-

ной специализации самого широкого диапазона. Только богатейший морфогенетический потенциал мезотелия и может объяснить появление этих мириад разнообразных структур в серозном раке.

Другим и очень важным доказательством гистогенетической связи серозного рака с мезотелием является описанный в последние годы так называемый серозный рак брюшины [15]. Уже давно замечено, что в отдельных случаях у больных имеется диссеминированный процесс, в биопсии – картина серозного рака, однако в удаленных яичниках признаков опухолевого роста не выявляется или они сводятся к наличию небольших участков опухоли, сосредоточенных по поверхности яичника и в наружном корковом слое. Клиническое течение и результаты терапии совпадают с характеристиками серозного рака яичника. Вполне логичным является допущение, что подобные опухоли гистогенетически связаны с выстилкой целомической полости. Разбираемые детали имеют далеко не теоретическое значение. Предположение о происхождении серозного рака из мезотелия не только хорошо объясняет его структурное разнообразие, но и дает направление для дальнейших поисков ряда параметров, необходимых в клинической диагностике и лечении этой нозологии (маркеров, гормоночувствительности и т. д.). При этом, по-видимому, из серозного рака постепенно будут отпочковываться новые нозологические единицы.

Гистогенетическое типирование муцинозного рака несложно из-за наличия стабильного морфологического признака – внутриклеточного слизиобразования, хотя в отдельных случаях при низкодифференцированных муцинозных раках слизь приходится долго и тщательно искать. В любом случае существует цитологический эталон – энтероцит, диапазон функциональных изменений которого хорошо известен. Сложности диагностики муцинозного рака связаны с другими причинами. Участки муцинозного рака часто присутствуют оккультно в пограничных муцинозных опухолях. Бывают случаи, когда подобные фокусы выявляются при тщательных поисках уже ретроспективно, при наличии метастазов у пациенток, которые изначально были расценены как больные с пограничными муцинозными опухолями. Отсюда необходимость тщательного макроскопического изучения удаленного препарата, приготовления большого количества срезов из разных участков опухоли, поскольку очаги разной степени зрелости располагаются в муцинозных опухолях беспорядочно.

Другая проблема заключается в том, что муцинозный рак очень часто сочетается с раком кишечника. Клинически возможны три варианта:

- 1) синхронный рак;
- 2) метакронный рак: вначале рак яичника, а потом рак толстой кишки;
- 3) метакронный рак в обратной последовательности.

Кроме того, яичник часто служит местом метастазирования рака из желудочно-кишечного тракта. Исключить метастатический характер поражения подчас очень сложно. Существует ряд морфологических критериев, традиционно считающихся признаками метастатического поражения яичника. Среди них самые важные – реакция овариальной стромы вокруг опухолевых элементов, наличие фоновых процессов, двусторонность поражения и т.

д., но, к сожалению, все эти признаки информативны лишь при небольших размерах опухолей. При крупных опухолевых узлах окружающая ткань яичника порой вообще не обнаруживается, возникают некрозы, и о реактивных изменениях судить трудно. Кроме того, за фоновый процесс можно принять остатки небольших муцинозных цистаденом самого яичника. В последние годы наметился определенный сдвиг в этом направлении. Выяснилось, что кератин 7 отсутствует при раке кишечника, и иммуногистохимическая окраска на кератин может стать надежным диагностическим критерием [10]. Этим путем можно решить конкретную диагностическую задачу, однако сама проблема сочетания муцинозных раков указанных локализаций биологически шире. Сосуществование гистологически однотипных раков вне всякого сомнения генетически предопределено. Косвенным клиническим доказательством подобного предположения могут служить случаи, когда сочетаются не раки указанных локализаций, а доброкачественные опухоли.

Проиллюстрируем эту мысль следующим клиническим наблюдением.

*Больная В, 34 года, оперирована по поводу кистозной опухоли яичника. На операции при ревизии обнаружено множество полипозных опухолей толстой кишки. Часть из них были оперативно удалены. При гистологическом исследовании опухоль яичника имела строение муцинозной цистаденомы (рис. 2 в приложении на стр. 43, 44), а новообразования толстой кишки представляли собой аденоматозные полипы (рис. 3 в приложении на стр. 43, 44).*

Естественно, вопрос о первичности или метастатическом характере поражения не стоял. Мы безусловно имеем дело с изначальным вовлечением в blastomagenез однотипных эпителиев в разных органах, возможно, из-за поражения аналогичных участков генома.

Применительно к клинической практике можно наметить следующую тактику: для врача выявление опухоли в толстой кишке или муцинозного новообразования в яичнике уже сигнализирует о возможности множественных поражений. Не нужно ждать развернутой клинической картины, необходимо установить мониторинг процесса с применением эндоскопических методов и повторным морфологическим контролем.

Серьезные проблемы возникают при диагностике эндометриоидного рака яичника. Дело в том, что даже в самой классификации ВОЗ критерии включения опухолей в рубрику эндометриоидных опухолей не отличаются особой конкретностью. По определению авторов классификации эндометриоидные раки – это новообразования, «имеющие микроскопические черты одной или более типичных форм эндометриоидных опухолей». Подобная формулировка могла бы быть принята, если бы рак самого эндометрия представлял собой однородную группу с монотонной микроскопической структурой. На самом же деле раки тела матки чрезвычайно полиморфны по своей морфологии. В таком случае остается неясным, какой же вариант может и должен служить эталоном для эндометриоидного рака яичника? Обычно на практике таковым является аденогенный рак с очагами эпидермизации. Если таких типичных структур нет, то диагноз ставится путем исключения: «не серозный, не муцинозный и т. д.», что, конечно, никак не способствует точной диагностике, и,

как правило, эндометриоидный рак всегда гипердиагностируется. Где искать выход из положения? На наш взгляд, установление отдельных формально-морфологических признаков, общих для раков обеих локализаций, мало что дает. Наиболее целесообразным нам кажется выявление более объективного, функционального признака: отношения опухолевых клеток к прогестинам. Для клинициста эндометриоидным раком яичника должна быть опухоль, которая отвечает на лечение прогестинами, как рак эндометрия. Структурно это проявляется в накоплении внутриклеточной слизи, интенсификации процессов ороговения и т. д. На практике для осуществления подобного диагностического алгоритма требуется своего рода функциональная проба. Если после изучения биопсии, взятой при лапароскопии, у патологоанатома возникает предположение об эндометриоидном раке, больной можно дать прогестины в объеме тест-дозы и в материале, удаленном на последующей операции, поискать признаки чувствительности к указанным гормонам.

Эндометриоидный рак яичника часто сочетается с раком эндометрия, и, как и при муцинозных новообразованиях, встает сложный вопрос: являются ли они синхронными или метастатическими по отношению друг к другу. Работы последних лет показали целесообразность применения в такой ситуации молекулярно-генетического анализа с определением потери гетерозиготности на хромосомах 17q 21.3-22 и 11q 13. Если в разных органах (матке и яичнике) утеряны разные локусы, то это служит основанием для допущения самостоятельности обеих синхронных опухолей.

Особо следует подчеркнуть следующее обстоятельство. Эндометриоидный рак яичника может сочетаться с раком эндометрия иного гистогенеза. Это очень важный момент, поскольку клиницист, к сожалению, не дискриминирует этот вопрос, а он далеко не академический. Среди сочетанных поражений в матке могут быть, скажем, и серозные раки, требующие энергичной химиотерапии, не говоря уже о том, что нередко за рак эндометрия неправильно принимают рак цервикального канала с распространением процесса на полость матки, т. е. состояние, требующее подключения методов лучевой терапии и иных схем лечения. Таким образом, сочетанный с эндометриоидным раком яичника процесс в матке требует тщательного структурного анализа.

Опухоль Бреннера – редкая патология. Ее частота составляет 2–3% всех опухолей яичников. Если доброкачественный вариант имеет достаточно четкую микроскопическую структуру, то нозологическая спецификация злокачественной опухоли Бреннера весьма затруднительна. Как известно, опухоль Бреннера при малигнизации может подвергнуться как мономорфной, так и диморфной дифференцировке. Последний путь приводит к формированию железисто-плоскоклеточного рака с признаками внутриклеточного слизеобразования в железистом компоненте. Диагностика такого варианта опухоли Бреннера не представляет затруднений, однако в случаях односторонне развитых мономорфных вариантов этой нозологии сложности могут быть непреодолимыми. У этих больных опухоль имеет строение или чисто плоскоклеточного, или переходного-клеточного рака, и тогда требуется найти структуры предшествующей или сосуществующей доброкаче-

ственной опухоли Бреннера и установить переходы между двумя процессами. Это не всегда возможно, особенно при крупных опухолях. Второе условие – это исключение синхронного переходного-клеточного рака мочевого пузыря. Редко, но все же бывают метастазы такого рака в яичник. Даже при соблюдении обоих требований диагноз злокачественной опухоли Бреннера, представленной переходными структурами, весьма условен. Дело в том, что в настоящее время хорошо доказано возникновение в яичнике первичного переходного-клеточного рака без предшествующей доброкачественной опухоли Бреннера. Это послужило основанием для выделения переходного-клеточного рака в самостоятельную нозологическую единицу [17]. Первичный переходный рак яичника – редкая патология, однако ее существование оправдано двумя соображениями. С одной стороны, переходный рак яичника – высокоагрессивная опухоль, но, с другой стороны, она проявляет убедительную чувствительность к химиотерапии в различных режимах.

Стремление клинициста иметь в своем распоряжении параметры для возможного установления степени злокачественности опухоли вполне естественно. Уже с давних пор для этого, по сложившейся традиции, используется понятие о степени дифференцировки опухоли. К сожалению, в онкоморфологии и, в частности, овариальной патологии применение этого параметра связано с большими трудностями и не всегда эффективно. Причины этому как концептуальные, так и узко методические. Основой всех современных методик установления степени дифференцировки (злокачественности) является схема Broders [3]. Указанный автор выделял степени зрелости опухоли по количеству «злокачественных» клеток: 0–25% – I степень, 25–50% – II степень, 50–75% – III степень и 75–100% – IV степень. Ошибка заключалась в том, что Broders ставил знак равенства между полиморфизмом опухолевых клеток и их злокачественностью, что не всегда правомерно. Взяв эту схему и применяя ее принципы во всех современных классификациях, другие авторы повторили эту ошибку. Отсюда и расхождения между клиническим течением и степенью дифференцировки. Принципиальное затруднение связано с тем, что для установления степени дифференцировки опухолевых клеток необходима точка отсчета. Для муцинозного рака таковой является структура эпителия толстой кишки, однако для серозного рака, составляющего большинство злокачественных опухолей яичников, как уже было сказано, такого эталона нет. В силу этого обстоятельство все признаки, используемые для установления степени дифференцировки серозного рака, в том числе основной – наличие сосочков или солидных полей – по существу отражают разные фазы морфогенеза этого рака, являются формальными и не всегда адекватны функциональной зрелости его клеток.

Годами не менялась методика подсчета митотических фигур; при этом не учитывалась общая морфология конкретной опухоли. Например, выражение «5–6 митотических фигур в 10 полях зрения» совершенно по-разному характеризует серозные и муцинозные раки. В последних количество слизи иногда значительно преобладает над клетками, порой целый ряд полей зрения не содержит клеточных элементов. Да и сама трактовка этого количества должна отличаться друг от друга. Скажем, в муцинозных опухолях значение мито-

тической активности не очень существенное. Даже в доброкачественных муцинозных опухолях, не говоря уже о пограничных вариантах, митозов вообще много.

Отсутствие единого методологического подхода к установлению степени дифференцировки эпителиальных новообразований яичников привело к появлению множества классификаций и широкому разбросу мнений о целесообразности применения этого показателя в ежедневной клинической жизни. Наиболее часто применяются методики определения степени дифференцировки по системам FIGO [4], P. Russel [18], GOG [2], Shimizu [20] и т. д. Наш опыт изучения вопроса говорит о следующем. Прежде всего, необходимо унифицировать методы измерения параметров, используемых для определения степени дифференцировки. В частности, применение митотического индекса, скорректированного по объему ткани, когда число митотических фигур пересчитывается на единицу площади клеточных популяций (с исключением бесклеточных и малоклеточных полей) [7], замена субъективной оценки полиморфизма клеток карิโอметрией, т. е. измерением размеров клеточных ядер, индивидуализация метода для каждого гистологического варианта и, наконец, учет и сравнение больных с одинаковой стадией процесса. Больше того, наши исследования показали, что степень дифференцировки опухоли имеет прогностическое значение только у пациенток с I–II стадиями серозного рака, в то время как у больных III–IV стадиями никакой разницы по клиническим параметрам, в том числе и выживаемости, по разным степеням дифференцировки не выявляется. Эта закономерность сохраняется независимо от методики определения этого показателя. Для примера приведем два графика (график 1, 2). Степень дифференцировки у этих больных определялась по методу, предложенному Международной ассоциацией акушеров и гинекологов FIGO.

В настоящее время на основе последних достижений молекулярной генетики разрабатывается множество новых методик прогнозирования течения рака яичника. Наиболее широкое распространение среди них получили два показателя: *c-erbB2* и *p53*. Гиперэкспрессия *c-erbB2* онкогена указывает на плохой прогноз заболевания [13]. Этот показатель не коррелирует со степенью дифференцировки и стадией процесса. Пока материала, необходимого для обобщения полученных данных, мало, но создается следующее предварительное впечатление. При серозном раке *c-erbB2* всегда гиперэкспрессирован

и, по-видимому, не имеет прогностической ценности. Более перспективным кажется его применение при раках другого гистологического строения и, возможно, при пограничных опухолях. Супрессорный ген *p53*, наоборот, по данным большинства авторов, коррелирует со степенью дифференцировки опухолевых клеток [9]. Степень его мутации максимальна в серозных раках, однако обнаружение мутантного типа *p53* в пограничных и даже доброкачественных опухолях яичников лишает диагностической ценности иммуногистохимическую методику определения *p53*. В строгом смысле слова для прикладного использования статуса *p53* в опухолевой клетке необходим молекулярно-генетический анализ мутаций гена *p53*, что в силу методической громоздкости для практических целей непригодно.

Одной из ответственных задач, возложенных на патолога, является оценка эффективности химиотерапии. Вопрос этот применительно к раку яичника разрабатывается давно. Заключение патологоанатома о степени патоморфоза прочно вошло в ежедневную клиническую жизнь. Однако и тут есть принципиально не решенные вопросы. В частности, надо четко представить себе, что может определить патоморфолог после лечения. Ведь окончательный эффект применения терапевтических агентов складывается из множества факторов. Недостаточно убить опухолевую клетку; необходимо, чтобы отмершие клеточные элементы подверглись еще и резорбции. В тех случаях, когда оба этих процесса – цитоллиз и элиминация – происходят быстро без формирования крупных некротических участков, в удаленной опухоли микроскопически можно ничего не обнаружить. Создается известная ситуация: клиницист видит явное уменьшение размеров опухоли, а патоморфолог пишет, что признаки лекарственного патоморфоза выражены слабо или вовсе не определяются. И это не удивительно. Микроскопически можно судить о патоморфозе лишь по проявлениям медленно протекающего некробиоза опухолевых клеток. К сожалению, и тут таится опасность переоценки ряда микроскопических признаков. В результате наших исследований выяснилось, что целый ряд признаков лечебного патоморфоза, считающихся традиционными (формирование гигантов, различные виды дистрофии), встречаются и в нелеченных опухолях [8]. Установить истинные признаки лекарственного патоморфоза можно лишь, сравнивая структуру опухолевой ткани до и после лечения. Это,

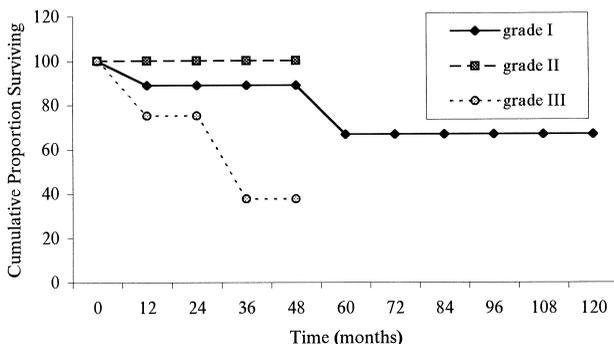


График 1. Выживаемость больных I–II стадией серозного рака в зависимости от степени зрелости опухолевых клеток

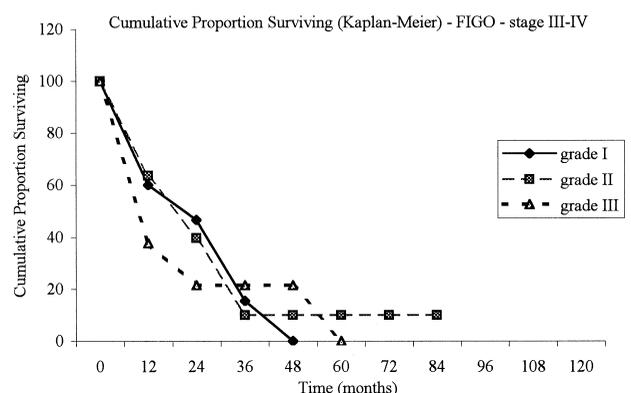


График 2. Выживаемость больных III–IV стадией серозного рака в зависимости от степени зрелости опухолевых клеток

как уже было сказано выше, требует включения в практический лечебно-диагностический процесс биопсии перед назначением химиотерапии.

Кроме того, для правильной оценки воздействия лекарства на опухоль следует искать и учитывать не только некротизирующий эффект. Изучение патоморфоза при введении препаратов платины показало, что, наряду с дистрофией, они вызывают изменения дифференцировки опухолевых клеток. В частности, происходит своего рода железистый метаморфоз клеток, и они начинают продуцировать слизь даже в эпидермизированных структурах. Наличие подобных признаков, вне всякого сомнения, говорит о чувствительности опухолевых клеток к терапевтическим агентам.

Много внимания следует уделить изменениям в строении опухоли. В ряде случаев мы видели дегенерацию стромы сосочков серозного рака с деструкцией мелких сосудов и формированием полостей распада в стержне сосочковых структур. Описанные признаки выявлялись на фоне выраженного патоморфоза в опухоли. Факт деструкции сосудов приобретает особое значение в настоящее время, когда показана роль ангиогенетических факторов в процессе blastomagenеза. Наши данные находят своего рода поддержку в наблюдениях, в которых показано, что уменьшение размеров даже доброкачественных опухолей, например миомы после гормональной терапии, напрямую связано со структурными изменениями в стенках сосудов, уменьшением их калибра, отложением гиалина и т. д. [21].

В настоящее время в центре самого пристального внимания исследователей находится апоптоз – запрограммированная смерть клетки. Не вызывает сомнения тот факт, что в опухолях плохо реализуется программа клеточной гибели [6]. Кроме того, имеются убедительные данные о том, что конечный эффект противоопухолевых препаратов осуществляется через индукцию апоптоза [11]. Нами было проведено исследование по определению интенсивности апоптоза в опухолях, удаленных в разные сроки

после окончания терапии цисплатином. В опухолях больных контрольной группы, не подвергшихся химиотерапии, или прошедших курс непосредственно перед операцией или более чем за 2,5 мес до нее, апоптозы встречались в единичных полях зрения (0–3%). У больных, получивших цисплатин за 1–2 мес до операции, интенсивность апоптоза была высокой вплоть до 13–16%. Таким образом, интенсивность индуцированного цисплатином апоптоза в раках яичника достигает максимума после определенного периода. Пик интенсивности апоптоза наблюдается через 1–2 мес после окончания лечения.

Что касается прогностической ценности интенсивности апоптоза, то, по нашим данным, она невысока. Возможно, это связано со спецификой изучаемой группы (большинство больных относились к III–IV стадиям рака яичника), однако, на наш взгляд, не следует переоценивать значение показателя апоптоза как клинически полезного признака. Большинство результатов по изучению запрограммированной смерти получено в экспериментальных условиях и не учитывает сложных взаимосвязанных механизмов в целостном организме. Ведь а priori можно предположить, что апоптоз интенсифицирует пролиферативные процессы в окружающих клетках; иначе не происходило бы восполнения отмерших клеток за счет компенсаторных регенеративных процессов. Таким образом, предстоит еще много работы по расшифровке механизмов апоптоза прежде, чем можно будет использовать этот показатель в практических целях.

В заключение следует отметить, что нерешенных и неясных вопросов в морфологии опухолей яичников много, однако, по нашему глубокому убеждению, решать их надо в тесном контакте с представителями всех клинических дисциплин, поскольку те или иные морфологические признаки вплоть до самых прецизионных молекулярно-генетических приобретают истинное прогностическое, прикладное значение только в контексте всех клинических параметров.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Карселадзе А.И. *Морфология эпителиальных опухолей яичников*. Дисс. д-р мед. наук, М, 1990.
2. Benda J.A., Zaino R. *Histologic Classification of Tumors of the Ovary*. GOG pathology manual. Buffalo, NY, 1994.
3. Broders A.C. *Carcinoma: Grading and practical application*. Arch. Pathol., 1926, 2:376–80.
4. *Classification and staging of malignant tumors in the female pelvis*. Acta Obst. Gynecol. Scand. 1971, 50:1–7.
5. Dubeau L. *The cells of origin of ovarian epithelial tumors and the ovarian surface epithelium*. Dogma: does the Emperor have no clothes. Gynecol. Oncol. 1999, 72: 437–442.
6. Engelmann J., Bauer G. *How can tumor cells escape intercellular induction of apoptosis?* Anticancer Res. 2000; 20(4):2297–306.
7. Haapsalo H., Pesonen E., Collan Y. *Volume Corrected Mitotic Index*. Pathol. Res. Pract. 1989; 185, 551–554.
8. Karseladze A.I. *The role of the pathologist in the assessment of the effect of chemotherapy in patients with serous ovarian cancer*. Eur. J. Gynecol. Oncol. V. 12 (Suppl), 115.
9. Klemi P.J. et al. *p53 protein detected by immunohistochemistry as a prognostic factor in patients with epithelial ovarian carcinoma*. Cancer. 1995. 1; 76(7):1201–8.
10. Lagendijk J.H. et al. *Tracing the origin of adenocarcinoma with unknown primary using immunohistochemistry: differential diagnosis between colonic and ovarian carcinomas as primary sites*. Human Pathol. 1998; 29(5):491–7.
11. Makin G. *Hickman S.A. Apoptosis and cancer chemotherapy*. Cell Tissue Res. 2000; 301(1):143–52.
12. McCluskey L.L., Dubeau L., *Biology of Ovarian Cancer*. Current Opinions in Oncology. 1997; 9:465–470.
13. Meden H. et al. *Overexpression of c-erbB-2 oncogene in primary ovarian cancers: incidence and prognostic significance in 243 patients*. Geburtshilfe Frauenheilkunde. 1992; 52(11):667–673.
14. Molina P., Torres J.V., Navarro S., Llombart-Bosch A. *Uterine Carcinoma with Serous and Choriocarcinomatous Differentiation*. Int. J. Surg. Pathol. 1996; 4(1):17–22.
15. Nishimura M., Wakabayashi M., Hashimoto T., et al. *Papillary serous carcinoma of the peritoneum; analysis of clonality of peritoneal tumors*. J. Gastroenterology. 2000; 35 (7):540–7.
16. Oliva E., Andrada E., Pezzica E., Prat J. *Ovarian Carcinomas with Choriocarcinomatous Differentiation*. Cancer. 1993, v. 72, №8: 2441–2446.
17. Roth I.M., Gersell D.J., Ulbright T.M. *Transitional cell carcinoma and other transitional cell tumors of the ovary*. Anat. Pathol. 1996; 1:179–91.
18. Russe I.P. *The pathological assessment of ovarian neoplasms III Pathology*. 1979, 11, 493–532.
19. Serov S.F., Scully R.E., Sobin L.H. *Histological typing of ovarian tumours*. Intern. Histol. Classif. of Tumours № 9, Geneva, WHO, 1973.
20. Shimizu Y. et al. *Toward the development of a universal grading system for ovarian epithelial carcinoma*. Cancer, 1998, v. 82, №5 893–901.
21. Sreenan J.J. et al. *Histopathologic findings in 107 uterine leiomyomas treated with leuprolide acetate compared with 126 controls*. Am. J. Surg. Pathol. 1996, v. 20, №4: 427–432.