

Клинико-морфологические особенности опухолей яичников из клеток Сертоли–Лейдига

Е.В. Черепанова, К.П. Лактионов, О.А. Анурова, Б.О. Толокнов, А.И. Зотиков

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Екатерина Викторовна Черепанова katerinotchka-k@rambler.ru

Опухоли яичников из клеток Сертоли–Лейдига — редкие, необычные новообразования, которые, как правило, встречаются у молодых женщин. Единой тактики ведения пациенток с данной патологией в настоящее время не существует. В статье представлен обзор литературы, касающийся клинико-морфологических характеристик, прогностических факторов, диагностики и особенностей лечения пациенток с опухолями из клеток Сертоли–Лейдига.

Ключевые слова: опухоль яичника из клеток Сертоли–Лейдига, вирилизация, гормонопродуцирующие опухоли

The clinical and morphological features of ovarian Sertoli-Leydig cell tumors

E.V. Cherepanova, K.P. Laktionov, O.A. Anurova, B.O. Toloknov, A.I. Zotikov

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Ovarian Sertoli-Leydig cell tumors are rare, unusual neoplasms that generally occur in young women. There is currently no unified tactic for managing patients with this pathology. The paper presents a review of literature on clinical and morphological characteristics, prognostic factors, diagnosis, and specific features of treatment in patients with Sertoli-Leydig cell tumors.

Key words: ovarian Sertoli-Leydig cell tumor, virilization, hormone-producing tumors

Опухоли из клеток Сертоли–Лейдига — редкие новообразования яичников, которые относят к группе опухолей стромы и/или полового тяжа. По данным разных авторов, они составляют около 1% всех опухолей стромы и/или полового тяжа и <0,2–0,5% всех опухолей яичников [1–4]. Согласно Всемирной организации здравоохранения (2003) данные опухоли представлены различным сочетанием клеток Сертоли, клеток Лейдига, а в случае умеренно- или низкодифференцированных новообразований — стромой примитивных гонад и иногда гетерологическими элементами. Изначально опухоли из клеток Сертоли–Лейдига называли арренобластомами или андробластомами, что указывало на их способность к продуцированию андрогенов, вызывающих вирилизацию. Однако данная способность проявляется только в 1/3 случаев, в 50% наблюдений эндокринная симптоматика полностью отсутствует, а в редких случаях встречается эстрогенная манифестация. В связи с этим предпочтительнее использовать термин «опухоли из клеток Сертоли–Лейдига» [5].

По данным различных исследований, опухоли из клеток Сертоли–Лейдига могут встречаться в возрасте 2–75 (в среднем 23–25) лет. Основной контингент (75%) составляют женщины в возрасте до 30 и только 10% — старше 50 лет [6].

Считается, что опухоли из клеток Сертоли–Лейдига возникают из яичниковой стромы примитивного овотестиса, однако существуют и две другие теории относительно возможных источников их происхождения: ими могут являться мезенхимальные клетки коркового и мозгового вещества примитивной гонады и мозговое вещество примитивного яичника (Young и соавт., 1989; Tanaka и соавт., 2002). Полагают, что клетки Сертоли развиваются из недифференцированных клеток стромы полового тяжа, а лейдигоподобный компонент рассматривается как «ненеопластический» стромальный ответ на новообразованные клетки Сертоли (Sternberg и Dhurandhar, 1977). Реактивное, нетуморозное состояние клеток Лейдига было подтверждено двумя следующими фактами: меньшая потеря гетерозиготности и низкая скорость пролиферации (Mooney и соавт., 1999). Существует и другая теория, согласно которой и клетки Сертоли, и клетки Лейдига являются неопластическими, а примитивная медулярная мезенхима, которая дифференцируется по двум путям, рассматривается как источник происхождения опухоли из клеток Сертоли–Лейдига (Langley и Fox, 1987) [3, 7, 8].

В литературе сообщается о 2 классификациях опухоли из клеток Сертоли–Лейдига, одна из которых, предложенная Meuer, в настоящее время

практически не используется. Согласно этой классификации существует 3 типа опухоли: первый тип (тубулярная аденома Пика) — хорошо дифференцированная опухоль, содержащая цилиндрические или трубчатые образования, окруженные клетками Сертоли и очень незначительным числом клеток Лейдига, второй — атипичная форма с незавершенными трубчатыми образованиями и неправильными цилиндрами клеток и третий (саркоматоидный) тип характеризуется зрелыми клетками Лейдига и небольшим количеством трубчатых структур с обилием примитивных мезенхимальных тканей [9].

В соответствии со второй классификацией, предложенной в 2002 г. R.H. Young и R.E. Scully, опухоли из клеток Сертоли—Лейдига подразделяют на 6 подтипов: высоко-, умеренно- и низкодифференцированные, с гетерологическими компонентами, сетевидные (или ретиформные) и смешанные. Высокодифференцированные опухоли почти всегда однородны, в то время как умеренно- и низкодифференцированные могут содержать гетерологические или сетевидные компоненты [7]. Ретиформными называют новообразования, анастомозирующие щелевидные пространства которых, похожие на сеть яйца, при гистологическом исследовании составляют $\geq 90\%$ опухоли. В случае если ретиформный компонент составляет от 10 до 90%, опухоли классифицируются как умеренно- или низкодифференцированные с ретиформными элементами [10].

Приблизительно у половины всех пациенток имеют место маскулинизирующие или дефеминизирующие симптомы. Андрогенная манифестация сопровождается аменорей, гирсутизмом, атрофией молочных желез, гипертрофией клитора, понижением голоса, увеличением мышечного тонуса, в то время как эстрогенный эффект проявляется изо-сексуальным преждевременным половым созреванием и менометроррагией [11–13]. Вирилизация встречается в 30% случаев и обычно обусловлена повышенным уровнем сывороточного тестостерона, однако может отмечаться повышение уровня и других андрогенов. M. Appetecchia и соавт. [14] описывают случай опухоли из клеток Сертоли—Лейдига, секретирующей одновременно и андрогены, и эстрогены. Наличие в опухоли гетерологических элементов не влияет на клинику заболевания, тем не менее у 20% пациенток с такими новообразованиями наблюдается увеличение сывороточного уровня α -фетопротеина (АФП) [10].

У 40–50% больных клинические проявления не связаны с гормональной секрецией, а обусловлены наличием объемного образования в малом тазу. В таких случаях кровоизлияние, некроз или перекрут ножки опухоли могут стать причиной

возникновения острой или хронической боли в животе [11, 12, 14]. По данным R.H. Young и R.E. Scully (1985), у 95% пациенток эти образования имеют односторонний характер с преимущественным поражением левого яичника, у 80% — ограничены пределами яичника, у 2–3% — двусторонние, в 4% случаев сопровождаются асцитом, а в 10% — разрывами капсулы опухоли [7, 15–17].

В литературе описаны также семейные формы опухоли из клеток Сертоли—Лейдига, наследуемые аутосомно-доминантным путем с различной пенетрантностью аденомами или узловым зобом щитовидной железы. Кроме того, данные опухоли нередко сочетаются с ботриоидными саркомами шейки матки [10].

Макроскопически опухоли из клеток Сертоли—Лейдига могут быть солидными, солидно-кистозными и (редко) кистозными, светло-желтого, розового или серого цвета. Размеры варьируют от микроскопических до 35 см в диаметре (средний размер составляет 12–14 см). На разрезе могут встречаться участки кровоизлияний и некрозов. Гетерологические элементы опухоли редко визуализируются макроскопически, а ретиформные варианты могут содержать папиллярные или полиповидные структуры [10].

При гистологическом исследовании установлено, что высокодифференцированные опухоли из клеток Сертоли—Лейдига состоят из однородных солидных или полых трубчатых структур, выстланных клетками Сертоли. В строме между этими структурами имеется различное число клеток Лейдига, которые могут содержать липофусцин и редко — округлые эозинофильные тельца, известные как кристаллы Рейнке. Митозы встречаются редко. Умереннодифференцированные опухоли формируют клеточные «дольки», отграниченные фиброзной или фибромиксоидной мезенхимальной стромой. Незрелые клетки Сертоли с маленькими овальными или углообразными ядрами и скудной или умеренной светлой цитоплазмой окружены короткими тонкими тяжами, имеющими сходство со стромой полового тяжа незрелых яичек. Зрелые клетки Лейдига обычно встречаются в строме, чаще всего по периметру опухоли или по краям клеточных долек в виде пластов, скоплений или единичных клеток. Митозы наблюдаются нечасто — в среднем около 5 в 10 полях зрения. Низкодифференцированные опухоли представлены веретенообразными незрелыми клетками Сертоли, которые смешаны со скоплениями клеток Лейдига с обильной эозинофильной цитоплазмой. Гетерологические элементы содержатся в 20% опухолей из клеток Сертоли—Лейдига, которые могут быть представлены эпителиальной и/или мезенхи-

мальной тканью. Гетерологические мезенхимальные элементы имеют место в 5% новообразований и состоят обычно из хряща, скелетной мускулатуры или рабдомиосаркомы. Наиболее распространен эпителиальный компонент, представленный желудочным или кишечным муцинсекретирующим эпителием. В редких случаях гетерологическими элементами могут быть нейробластома, жировая ткань, гепатоциты, эндометриоидная или костная ткань. Ретиформный тип характеризуется неоднородной сетью щелевидных пространств и кист, часто содержащих сосочки различной формы, выстланные уплощенными или кубовидными клетками с основными цитологическими признаками зрелых клеток Сертоли. Наряду с ретиформными структурами нередко встречаются гетерологические элементы [10, 13, 18–20].

В связи с неоднородностью морфологической картины опухолей из клеток Сертоли–Лейдига часто трудно бывает поставить диагноз на основании одних лишь данных световой микроскопии. В этих случаях необходимо проведение иммуногистохимического исследования. Существует несколько маркеров, используемых в дифференциальной диагностике: α -ингибин, виментин и кератин, редко отмечается позитивное окрашивание на эпителиальный мембранный антиген, рецепторы эстрогена и прогестерона. Иммунопрофиль гетерологических элементов зависит от источника происхождения. Муцинозные элементы интенсивнее окрашиваются на цитокератин-7, чем на цитокератин-20. Кроме того, они окрашиваются на эпителиальный мембранный антиген и могут быть локально позитивны на хромогранин. Клетки Лейдига не окрашиваются на панкератин, САМ 5.2 и АФП, но интенсивно позитивны на виментин и α -ингибин, чем отличаются от гепатоцитов. Ретиформные участки окрашиваются на кератин и умеренно — на α -ингибин. Имеются работы, в которых отмечена высокая экспрессия продукта гена-супрессора опухоли Вильмса (WT1), стероидогенного фактора (SF-1) и АФП в опухолях из клеток Сертоли–Лейдига [7, 10, 21–23].

Редкость этих новообразований требует проведения дифференциального диагноза с опухолями, имеющими сходные клинко-морфологические характеристики. К последним относят сертолиформную эндометриоидную аденокарциному, тубулярную опухоль Крукенберга, опухоль желточного мешка, серозную аденокарциному, тератому, карциносаркому, карциноид трабекулярного типа, злокачественную смешанную мезодермальную опухоль [13, 18].

Процесс стероидогенеза в яичниках достаточно хорошо изучен, и, как полагают, первичными

местами его возникновения являются тека и клетки гранулезы. Кроме того, к синтезу стероидов способна и строма яичника, хотя и в меньшей степени, но механизм стероидогенеза стромой не совсем ясен. Иммуногистохимическим методом в большинстве вирилизирующих новообразований стромы и/или полового тяжа, к которым относят и опухоли из клеток Сертоли–Лейдига, были выявлены 17,20-лиаза и 3 β -гидроксистероид дегидрогеназа/ Δ 5-4-изомераза. При исследовании стероидного профиля этих опухолей с помощью метода радиоиммунной жидкой хроматографии отмечены высокие концентрации тестостерона, дегидроэпиандростерона, 4-ен-диона, так же как и 17-гидроксирогестерона, что может являться результатом высокой активности 17 α -гидроксилазы, 17,20-лиазы, Δ 5-3 β -гидроксистероиддегидрогеназы. Более низкие концентрации имеют 5 α -редуцированные C19-стероиды и эстрадиол, что свидетельствует о низкой активности (или полном ее отсутствии) 5 α -редуктазы и ароматазы в ткани вирилизирующих опухолей [24].

M. Nagamani и соавт. [25] в своем исследовании показали, что лютеинизирующий гормон стимулирует секрецию андростендиона и дегидроэпиандростерона в опухоли из клеток Сертоли–Лейдига. Действие инсулина синергично с лютеинизирующим гормоном в стимуляции секреции андростендиона. В опухоли имеются рецепторы к инсулину, а повышенные уровни инсулина и лютеинизирующего гормона при поликистозных яичниках могут играть определенную роль в патогенезе опухоли из клеток Сертоли–Лейдига.

В последнее время было проведено несколько цитогенетических исследований, благодаря которым в опухоли из клеток Сертоли–Лейдига были выявлены следующие хромосомные аномалии: X-хромосомный мозаицизм — 45X/46XX/47XXX (Hitosugi и соавт., 1997), вставка участка Y-хромосомы в хромосому 1 (De Giorgi и соавт., 2003) и транслокация хромосомы 18 (Truss и соавт., 2004). Злокачественные опухоли из клеток Сертоли–Лейдига рассматривают на примере трисомии хромосомы 8 (Manegold и соавт., 2001). С помощью метода полимеразной цепной реакции было установлено, что в ДНК опухоли из клеток Сертоли–Лейдига отсутствует ген SRY, что свидетельствует о наличии SRY-независимого пути дифференцировки псевдомужских гонад [7, 23]. Имеются данные об использовании олигонуклеотидов к BCL-2 в испытаниях десенсибилизирующей терапии онкологических заболеваний. В связи с этим желательно определять наличие гиперэкспрессии гена BCL-2 в опухолях из клеток Сертоли–Лейдига [26].

Клиническая диагностика опухолей из клеток Сертоли—Лейдига в значительной степени основывается на их вирилизующем эффекте, тем не менее, наличие его не является обязательным. Кроме того, вирильный синдром может наблюдаться также у некоторых больных с феминизирующими новообразованиями, и, наоборот, у пациенток с опухолями из клеток Сертоли—Лейдига могут иметь место симптомы феминизации [27]. Многие гормоносекретирующие опухоли выявляют при бимануальном гинекологическом исследовании. В случае обнаружения непальпируемых новообразований используют трансвагинальное ультразвуковое исследование [5]. Сонографически опухоли из клеток Сертоли—Лейдига обычно представлены солидными гипоехогенными образованиями с различной степенью кровоизлияний или фиброзных изменений и даже многокамерными кистозными образованиями [28].

При наличии распространенного процесса в арсенал диагностических исследований обычно включают компьютерную (КТ) и магнитно-резонансную (МРТ) томографию. Эти новообразования визуализируются как гиперэхогенные солидные образования с кистами, расположенными внутри опухоли, при КТ-исследовании и как гипоинтенсивные с кистозными участками различной протяженности — при МРТ-исследовании. Низкий сигнал интенсивности на T2-взвешенных изображениях зависит от выраженности фиброзной стромы. Развитие многокамерных кист обусловлено наличием гетерологических элементов [5, 29—31].

Благодаря применению визуализирующих методов исследования (ультрасонография, КТ, МРТ) значительно повысилась возможность визуализации объемного образования, однако установление точной локализации с помощью этих методов во многом зависит от размера опухоли. Так, опухоли <2 см в диаметре обнаружить достаточно трудно. В таких случаях прибегают к осуществлению селективной венозной катетеризации. Следует учитывать, что источником андрогенов у женщин могут быть и надпочечники, поэтому катетеризация надпочечниковых и яичниковых вен должна быть двусторонней. Тем не менее из-за анатомических сложностей проведение катетеризации всех 4 сосудов возможно только в 27—45% случаев. Имеются сведения об интраоперационном заборе проб из яичниковых вен при лапаротомии или лапароскопии. Несмотря на то что данный подход технически является более простым по сравнению с селективным забором проб из яичниковых вен, при его использовании также могут возникать осложнения [32, 33].

У пациенток с клиническими проявлениями вирилизации, обусловленными эндокринной секрецией опухоли, необходимо проведение исследования сывороточного уровня таких гормонов, как дегидроэпиандростерон, дегидроэпиандростерон-сульфат, 17-гидроксипрогестерон, кортизол. Это позволяет не только исключить надпочечниковый генез гиперандрогении, но и осуществлять контроль эффективности лечения [3]. Опухоли из клеток Сертоли—Лейдига и рецидивы заболевания в 20% случаев сопровождаются повышением сывороточного уровня АФП, но значения его гораздо ниже, чем при опухолях желточного мешка [7].

Единых стандартов ведения пациенток с опухолями из клеток Сертоли—Лейдига не существует. Основным методом лечения является хирургическое вмешательство, при этом объем его основывается на нескольких факторах, включающих стадию, степень дифференцировки опухоли, гистологические находки и возраст пациентки. Обычно для осуществления адекватной ревизии и хирургического стадирования применяют срединную лапаротомию, однако имеются данные и об использовании лапароскопического доступа, в частности при наличии высокодифференцированных опухолей. У молодых женщин со стадией IA, заинтересованных в сохранении фертильности, оптимальным объемом оперативного вмешательства является выполнение односторонней аднексэктомии в сочетании со срочным гистологическим исследованием, удаление большого сальника, осуществление ретроперитонеальной лимфаденэктомии, смывов и биопсии брюшины. Убедительных доказательств целесообразности выполнения рутинной биопсии контралатерального яичника не получено, так как двустороннее поражение яичников встречается крайне редко. М. Arpetteschia и соавт. [14] описывают случай развития высокодифференцированной опухоли из клеток Сертоли—Лейдига у пациентки, ранее перенесшей энуклеацию опухоли [4, 10]. У больных пожилого возраста оптимальный объем операции включает экстирпацию матки с придатками и удаление большого сальника. Принципы циторедукции, используемые для эпителиальных опухолей яичников, вероятно, применимы и в случае опухолей из клеток Сертоли—Лейдига. В литературе имеются отдельные сообщения об операциях типа second-look и вторичной циторедукции, но целесообразность их использования пока недостаточно ясна.

У пациенток с высокодифференцированной опухолью из клеток Сертоли—Лейдига стадии IA после хирургического этапа лечения возможно наблюдение, во всех остальных случаях необходимо

проведение адъювантной химиотерапии. Используются несколько режимов химиотерапии: алкилирующие агенты, адриамицин, CAP (цисплатин, адриамицин, циклофосфамид), PVB (цисплатин, винбластин, блеомицин), PACT (цисплатин, адриамицин, циклофосфамид). При диссеминированных формах были отмечены частичные эффекты в течение короткого периода времени, которые практически не влияли на общую выживаемость (Reddick и Walton, 1982; Zaloudek и Norris, 1984; Ulbright и соавт., 1987; Roth и соавт., 1988). Полный клинический эффект был достигнут при применении комбинации VAC (винкристин, актиномицин Д, циклофосфамид) и BV-CAP (Schwartz и Smith, 1976; Gershenson и соавт., 1987). Использование режима ВЕР (блеомицин, этопозид, цисплатин) также эффективно и относительно безопасно, так как не оказывает влияния на фертильный статус пациенток [1, 3, 4].

Что касается роли лучевой терапии в лечении опухолей из клеток Сертоли–Лейдига, то эти данные крайне скудные. Однако в литературе описано несколько случаев, в которых отмечена определенная радиочувствительность этих опухолей, при этом токсичность выражена гораздо сильнее, чем при использовании химиотерапии (Kietlinska и соавт., 1993; Zaloudek и Norris, 1984) [3].

По данным литературы, 5-летняя выживаемость пациенток с опухолями из клеток Сертоли–Лейдига составляет 70–90%, однако клинически злокачественные варианты встречаются в 10–30% случаев. К самым достоверным признакам злокачественности относят экстраовариальное распространение заболевания и/или наличие отдаленных метастазов, выявляемые во время выполнения лапаротомии. Степень дифференцировки опухоли взаимосвязана с распространенностью процесса и, очевидно, с прогнозом заболевания: 11% умереннодифференцированных, 20% умереннодифференцированных с гетерологическими мезенхимальными элементами и 60% низкодифференцированных опухолей являются клинически злокачественными [13]. Lantzsch и соавт. (2001) отметили связь между размером опухоли и степенью дифференцировки. Так, опухоли <5 см в диаметре обычно имеют высокую, а >15 см – низкую степень дифференцировки [7].

Прогностические факторы для пациенток с опухолями из клеток Сертоли–Лейдига включают стадию, степень дифференцировки, выявление разрывов капсулы опухоли и наличие гетерологических мезенхимальных элементов при гистологическом исследовании. Митотическая активность – также потенциальный прогностический фактор, который, по-видимому, связан со степенью дифференцировки опухоли (Young и Scully, 1985; Zaloudek и Norris, 1984) [3]. Ketola и соавт. (2000) обнаружили в клетках Сертоли–Лейдига в большом количестве транскрипционный фактор GATA-4. Высокая экспрессия GATA-4 связана с более агрессивным поведением гранулезоклеточных опухолей и может являться потенциальным прогностическим маркером для опухолей из клеток Сертоли–Лейдига (Anttonen и соавт., 2005).

Чаще всего метастазы при опухолях из клеток Сертоли–Лейдига имплантационные, однако имеются сообщения и о лимфогенном, а также о гематогенном метастазировании в отдаленные органы: легкие, кожу головы, печень и надключичные лимфатические узлы [27]. Наличие рецидивов заболевания для высокодифференцированных опухолей не характерно, в то время как при низкодифференцированных вариантах рецидивы возникают в 20% случаев в течение 12 мес после проведенного лечения. Большинство пациенток с рецидивами умирают в течение 2 лет [4, 34].

Таким образом, опухоли из клеток Сертоли–Лейдига – это редкие новообразования яичников, которые, как правило, имеют доброкачественный характер и определенные клиничко-морфологические особенности. Данному виду опухолей, встречающихся в основном у молодых женщин, свойственно наличие гормональной активности, которая может сопровождаться андрогенной и/или эстрогенной манифестацией. В настоящее время единой тактики лечения не существует. С учетом доброкачественного характера опухоли и молодого возраста пациенток существует тенденция к использованию органосохраняющих операций, а для пожилых больных объем оперативного вмешательства аналогичен таковому при раке яичников. Вопросы, касающиеся применения лучевой и химиотерапии, все еще остаются дискуссионными и требуют дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tandon R., Goel P., Kumar Saha P. et al. A rare ovarian tumor – Sertoli–Leydig cell tumor with heterologous element. *MedGenMed* 2007; 9(4):44.
2. Chakrabarti I., De A., Gangopadhyay M., Bera P. Sertoli–Leydig cell tumour of ovary with heterologous elements – a case report. *Int J Gynecol Obstet* 2010;13(1).
3. Ray-Coquard I. Ovarian tumors of sex cord-stromal origin. *Orphanet Encyclopedia*. March, 2004.
4. Vaishali D.R., Kalpana D.S., Meeta M.H. et al. Sertoli–Leydig cell tumors of ovary. *J Obstet Gynecol (India)* 2009;59(2):165–7.
5. Olt G., Mortel R. Hormone-producing tumors of the ovary. *EndocrineRelated Cancer* 1997;4:447–57.
6. Pathologic quiz case: a papillary ovarian tumor in 4-year-old girl (Resident's pages). August 3, 2001. www.thefreelibrary.com
7. Sun X., Hawkins H., Castro C.Y. et al. Immunohistochemical and ultrastructural analysis of poorly differentiated pediatric age Sertoli–Leydig cell tumor. *Exper Molec Pathol* 2007;82(1):63–7.
8. Sea E.-J., Kwon H.-I., Shim S.-I. Ovarian serous cystadenoma associated with Sertoli–Leydig cell tumor – a case report. *J Korean Med Sci* 1996;11(1):84–7.
9. Шенкен Р.С. Что такое арренобластома. www.medpanorama.ru
10. Tavassoli F.A., Devilee P. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. Lyon: IARC Press, 2003; p. 152–6.
11. White L.C., Buchanan K.D., O'Leary T.D. et al. Direct laparoscopic venous sampling to diagnose a small Sertoli–Leydig tumor. *Gynecol Oncol* 2003;91(1):254–7.
12. Virk R., Lu D. Mucinous adenocarcinoma as heterologous element in intermediately differentiated Sertoli–Leydig cell tumor of the ovary. *Pathol Res Pract* 2010; 206(7):489–92.
13. Ghada Elsayed Esheba. Ovary, sex cord-stromal tumors. www.medscape.com
14. Appetecchia M., Cela V., Bernardi F. et al. Sertoli–Leydig cell androgens-estrogens secreting tumor of the ovary: ultraconservative surgery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;116(1):113–6.
15. Tanaka Y.O., Saida T.S., Mimami R. et al. MR findings of ovarian tumors with hormonal activity, with emphasis on tumors other than sex cord-stromal tumors. *Eur J Radiol* 2007;62(3):317–27.
16. Wilkinson N., Osborn S., Young R.H. Sex cord-stromal tumors of the ovary: a review highlighting recent advances. *Diagnost Histopathol* 2008;14(8):388–400.
17. Grove A., Vestergaard V. Ovarian Sertoli–Leydig cell tumor of intermediate grade with heterologous elements of rhabdomyosarcoma. A case report and a review of literature. *Ann Diagnost Pathol* 2006;10(5):288–93.
18. Young R.H., Scully R.E. Sex cord-stromal, steroid cell and germ cell tumors of the ovary. *The Global Library of Women's Medicine*, 2008.
19. Young R.H. Retiform Sertoli–Leydig cell tumour. *Int J Gynecol Pathol* 1989;8:364–73.
20. Ilhan R., Tuzlali S., Iplikci A. et al. Ovarian Sertoli–Leydig cell tumor with predominant retiform differentiation. *Turk J Pathol* 1991;7(2):41–3.
21. Mooney E.E., Nogales F.F., Bergeon C., Tavassoli F.A. Retiform Sertoli–Leydig cell tumors: clinical, morphological and immunohistochemical findings. *Histopathology* 2002;41:110–7.
22. Deavers M.T., Malpica A., Liu J. et al. Ovarian sex cord-stromal tumors: an immunohistochemical study including a comparison of calretinin and inhibin. *Modern Pathol* 2003;16(6):584–90.
23. Zhao C., Barner R., Vinh T.N. et al. SF-1 is a diagnostically useful immunohistochemical marker and comparable to other sex cord-stromal tumor markers for the differential diagnosis of ovarian Sertoli cell tumor. *Int J Gynecol Pathol* 2008;27(4):507–14.
24. Szeesi M., Toth I., Gardi J. et al. HPLC–RIA analysis of steroid hormone profile in a virilizing stromal tumor of the ovary. *J Biochem Biophys Method* 2004;61(1–2):47–56.
25. Nagamani M., Stuart C.A., Van Dinh T. Steroid biosynthesis in the Sertoli–Leydig cell tumor: effects of insulin and luteinizing hormone. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161(6 Pt 1):1738–43.
26. Truss L., Dobin S.M., Rao A., Donner L.R. Overexpression of the BCL-2 gene in a Sertoli–Leydig cell tumor of the ovary: a pathologic and cytogenetic study. *Cancer Gen Cytogen* 2004;148(2):118–22.
27. Адамян П.Т. Гормонально активные опухоли яичников (клиника, диагностика и лечение). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1981.
28. Stenger K. Sertoli–Leydig cell carcinoma. www.medical.toshiba.com
29. Jung S.E., Rha S.E., Lee J.M. et al. CT and MRI findings of sex cord-stromal tumor of the ovary. *Am Roentgen Ray Soc* 2005;185:207–15.
30. Jung S.E., Lee J.M., Rha S.E. et al. CT and MR imaging of ovarian tumors with emphasis on differential diagnosis. *RSNA*, 2002.
31. Tanaka Y.O., Tsunoda H., Kitagawa Y. et al. Functioning ovarian tumors: direct and indirect findings at MR imaging. *RSNA*, 2004.
32. Nishiyama S., Hirota Y., Udagawa Y. et al. Efficacy of selective venous catheterization in localizing a small androgen-producing tumor in ovary. *Med Sci Monit* 2008;14(2):9–12.
33. Ozgun M.T., Batukan C., Turkyilmaz C. et al. Selective ovarian vein sampling can be crucial to localize a Leydig cell tumor: An unusual case in a postmenopausal woman. *Maturitas* 2008;61(3):278–80.
34. The rare Sertoli–Leydig ovarian cell tumours. Jul 20, 2009. www.Womenhealthline.com