

Клинико-морфологические особенности стероидно-клеточных опухолей яичников

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

ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

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

Стероидно-клеточные опухоли яичников — редкие, необычные новообразования. 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 больных со стероидно-клеточными опухолями яичников.

Ключевые слова: стероидно-клеточные опухоли яичников, вирилизация, гормонопродуцирующие опухоли

The clinical and morphological features of ovarian steroid cell tumors

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

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

Ovarian steroid cell tumors are rare, unusual neoplasms. There is now no unified management tactics for patients with this pathology. The paper reviews the literature on the clinical and morphological characteristics, prognostic factors, diagnosis, and treatment in patients with ovarian steroid cell tumors.

Key words: ovarian steroid cell tumors, virilization, hormone-producing tumors

Стероидно-клеточные опухоли яичников — это редкие новообразования стромы и/или полового тяжа, составляющие 0,1 % всех опухолей яичников [1]. Они состоят всецело или преимущественно (>90 %) из клеток, похожих на клетки, секретирующие стероидные гормоны [2]. Впервые гистопатологический термин «стероидно-клеточная опухоль яичника» был предложен в 1979 г. М.С. Hayes и R.E. Scully. До этого данные опухоли назывались липидно-клеточными или липоидно-клеточными, так как полагали, что в опухолевых клетках содержится большое количество липидов. Однако в 25 % случаев отмечается незначительное содержание липидов либо их полное отсутствие. В связи с этим Всемирной организацией здравоохранения был принят термин «стероидно-клеточная опухоль», который отражает как морфологические признаки неопластических клеток, так и их способность к синтезу стероидных гормонов [1–5].

В литературе можно встретить и другие синонимы этих опухолей — аденоподобная опухоль, маскулиновобластома, лютеома, гипернефроидная опухоль и опухоль добавочного надпочечника, которые отражают возможный источник происхождения из зачатков надпочечников, мигрировавших в малый таз вместе с яичниками. Эти выводы были сделаны на основании наличия в опухолевой ткани мРНК P450c21 и P450c11, характерных для тканей надпочечникового происхождения. Существует и другая теория, согласно которой стероидно-клеточные опухоли возникают из стромы яичника. Однако как надпочечниковые, так и яичнико-

вые стероиднопродуцирующие клетки образуются из клеток примитивной мезенхимы, и когда клетки становятся неопластическими, описанные гены становятся функциональными в результате последовательной активации ферментных систем. Таким образом, опухоли яичников могут обладать свойствами, характерными для опухолей коры надпочечников [6–8].

Стероидно-клеточные опухоли яичников чаще встречаются у пациенток репродуктивного возраста, главным образом в III–IV декадах жизни, и крайне редко — у женщин в постменопаузе и детей [9]. Клиническая картина в основном обусловлена гормональной активностью данных новообразований. В 75–90 % случаев отмечают симптомы вирилизации, которые связаны с избыточным уровнем андрогенов: огрубление голоса, атрофия молочных желез, гирсутизм, увеличение мышечной массы, бесплодие и клитеромегалия. Признаки эстрогенной манифестации в виде менометроррагий, гиперплазии эндометрия или изо-сексуального преждевременного полового созревания наблюдаются в 6–23 %, а клиника синдрома Кушинга — в 5–10 % случаев. В редких случаях стероидно-клеточные опухоли проявляются вздутием живота или дискомфортом и болью в этой области. В литературе описаны также случаи ренинсекретирующих опухолей, сопровождающихся вторичной полицитемией. Имеются данные и о редких сочетаниях вирилизации с гипотиреозом и вторичной гиперлипидемией или эритроцитозом, гиперкальциемией, асцитом и секрецией альдостерона, а S.A. Mastrolia et al. [10] описыва-

ют случай стероидно-клеточной опухоли, сопровождающейся повышенным уровнем СА-125 [3, 10–15].

Стероидно-клеточные опухоли подразделяют на 3 подтипа в зависимости от клеточного источника: стромальная лютеома, опухоль из клеток Лейдига и стероидно-клеточная опухоль без определенной специфики. Последний вариант — самый распространенный и составляет 60 % случаев. Стромальная лютеома — это, как правило, небольшое образование, ограниченное стромой яичника и не содержащее кристаллов Рейнке, которые представляют округлые эозинофильные образования. Основной контингент пациенток с данной патологией — женщины в постменопаузе. Для стромальных лютеом более характерна секреция эстрогенов. Опухоль из клеток Лейдига состоит из клеток Лейдига с наличием кристаллов Рейнке. Средний возраст пациенток с данной патологией составляет 58 лет, однако эти опухоли могут развиваться и у молодых женщин и детей. В зависимости от локализации данные новообразования подразделяют на хилусно-клеточные и нехилусные. Так, опухоли из клеток Лейдига хилусно-клеточного типа возникают в области ворот яичника, а нехилусные исходят из его стромы. Стероидно-клеточные опухоли без определенной специфики включают случаи крупных стромальных лютеом или опухолей из клеток Лейдига, в которых не выявляются кристаллы Рейнке. Стромальная лютеома и опухоль из клеток Лейдига — это доброкачественные новообразования, в то время как 25–43 % стероидно-клеточных опухолей без определенной специфики являются клинически злокачественными [5, 9, 16].

Макроскопически стероидно-клеточные опухоли обычно солидные, иногда дольчатые, хорошо отграниченные, односторонние (двусторонние — в 5–6 % наблюдений) образования желтого, красноватого или коричневого цвета, участки некроза и кровоизлияний редки, размеры варьируют от 0,5 до 45 см в диаметре. При морфологическом исследовании установлено, что стромальная лютеома состоит из лютеинизированных стромальных клеток, которые чаще всего расположены диффузно, но могут формировать гнезда или тяжи. Цитоплазма клеток бледная или эозинофильная, ядра умеренные, митозы редки. Большинство случаев связано со стромальным гипертекозом в опухолево-измененном и/или контралатеральном яичнике. Дегенеративные изменения в стромальной лютеоме могут иметь место в результате образования пространств, похожих на сосуды или железы. Не содержит кристаллы Рейнке. Хилусно-клеточные опухоли из клеток Лейдига состоят из клеток с обильной цитоплазмой, обычно эозинофильной (но может быть и светлой), с большим количеством липидов. Характерно наличие кристаллов Рейнке, которые часто удается выявить только после тщательных исследований; в редких случаях они могут быть многочисленными. Часто встре-

чаются пигмент липофусцин и гиперплазия смежных «нечистоплотных» хилусных клеток с немиелиновыми нервными волокнами. Диагноз хилусно-клеточной опухоли из клеток Лейдига может быть поставлен и в отсутствие кристаллов Рейнке, только лишь при наличии гиперплазии хилусных клеток вместе с немиелиновыми нервными волокнами. Митозы редки, иногда встречается ядерная атипия. Нехилусные опухоли из клеток Лейдига состоят из стероидных клеток без явно выраженных липидов и окружены яичниковой стромой, в которой часто имеется стромальный гипертекоз. Клетки Лейдига содержат кристаллы Рейнке и нередко — пигмент липофусцин. Стероидно-клеточные опухоли без определенной специфики обычно состоят из скоплений полигональных клеток с эозинофильной, гранулярной или вакуолизированной цитоплазмой. Могут встречаться липофусцин, участки кровоизлияний и некрозов, ядерная атипия или значительное количество фигур митоза. При специальном окрашивании в цитоплазме выявляются липиды. Редко в опухоли содержится значительное количество фиброзной стромы [2, 9, 11, 16, 17].

С учетом редкой встречаемости стероидно-клеточных опухолей яичников следует дифференцировать их от новообразований со сходной клинико-морфологической картиной, которые включают богатую липидами опухоль из клеток Сертоли, лютеому беременности и оксифильные варианты ряда других опухолей яичников, такие как струма яичника, светлоклеточная карцинома, карциноид, метастазы меланомы, гепатоцеллюлярного и почечно-клеточного рака [2, 9]. Лютеома беременности представляет собой большое красно-коричневое опухолевидное образование, состоящее из стероидных клеток, которые не содержат липиды. Почти всегда она выявляется во время III триместра беременности у повторнородящих и подвергается инволюции в послеродовом периоде. В половине наблюдений эти образования множественные и в 2/3 — двусторонние. Иногда на основании данных рутинной микроскопии бывает трудно поставить диагноз, и в таких случаях необходимо проведение иммуногистохимического исследования. Так, стромальная лютеома и стероидно-клеточная опухоль без определенной специфики окрашиваются на альфа-ингибин, виментин, цитокератины, а опухоли из клеток Лейдига, помимо этого, могут окрашиваться на актин, CD 68, десмин, эпителиальный мембранный антиген, кальретинин и белок S-100 [2, 4, 9, 18].

Диагностика стероидно-клеточных опухолей яичников основывается на клинических, биохимических и визуализирующих методах исследования. Клиническая диагностика во многом обусловлена гормональной активностью опухолей, которая, как правило, манифестируется вирилизирующими или феминизирующими симптомами. До 80 % вирилизирующих

опухолей яичников определяется при бимануальном ректовагинальном исследовании. В случае непальпируемых новообразований используется трансвагинальное ультразвуковое исследование. Demidov et al. описывают сонографические характеристики 5 случаев опухолей из клеток Лейдига. Все они были солидными, наибольший размер в диаметре не превышал 3 см, а при доплер-исследовании отмечалась умеренная или обильная васкуляризация [19–22].

При распространенном процессе в арсенал диагностических исследований включают компьютерную (КТ) и магнитно-резонансную (МРТ) томографию. КТ- и МРТ-характеристики стероидно-клеточных опухолей зависят от количества липидного компонента и фиброзной стромы. Однако при МРТ наблюдается усиленная интенсивность сигнала, отражающая гипervasкуляризацию стероидно-клеточных опухолей. Гипоинтенсивные дольчатые стенки характеризуют наличие липидного компонента. Использование химического отклонения может быть полезным для определения внутриклеточных липидов [23, 24].

В литературе имеются данные о применении в диагностике стероидно-клеточных опухолей сцинтиграфии с ^{75}Se -селенохолестеролом, ^{131}I -альдостеролом, ^{131}I -йодохолестеролом [1, 5]. Опухоли, размеры которых составляют < 2 см, как правило, не выявляются с помощью визуализирующих методов, таких как ультрасонография, КТ или МРТ. В подобных случаях прибегают к селективной венозной катетеризации. Sorensen et al. полагают, что для установления источника гиперандрогении необходима двусторонняя катетеризация яичниковых и надпочечниковых вен, но из-за анатомических сложностей возможность катетеризации всех 4 сосудов составляет только 27–45 % [22, 25].

У пациенток с гормонально-активными стероидно-клеточными опухолями следует определять сывороточные уровни тестостерона, андростендиона, дегидроэпиандростерона, дегидроэпиандростерона-сульфата, кортизола, которые используют не только с целью установления источника гиперандрогении, но и для осуществления контроля за эффективностью лечения.

Подход к лечению больных с данной патологией должен быть индивидуальным и основываться на данных о стадии заболевания, патоморфологии опухоли и необходимости сохранения фертильности. Основным методом лечения остается хирургическое вмешательство. Для молодых пациенток, заинтересованных в сохранении фертильности, оптимальный объем оперативного вмешательства включает одностороннюю аднексэктомию со срочным гистологическим исследованием (частота двустороннего поражения яичников составляет только 6 %), удаление большого сальника, ретроперитонеальную лимфаденэктомию, смывы и биопсию брюшины. Однако в этих случаях после

операции необходимо тщательное наблюдение за больными. У пожилых пациенток целесообразно выполнение экстирпации матки с придатками и удаление большого сальника [1, 26].

При наличии злокачественных стероидно-клеточных опухолей после операции обычно необходимо проведение химиотерапии, которую также применяют при рецидивах и диссеминированном процессе. Среди использованных режимов химиотерапии описаны схемы, которые применяют при эпителиальных и герминогенных опухолях яичников. Однако из-за редкой встречаемости стероидно-клеточных опухолей и их ранней диагностики эффективность химио- и лучевой терапии до конца не выяснена [1, 26].

Pascale, Pugeat и Roberts полагают, что секреция андрогенов в вирилизирующих опухолях яичников не автономна, а, по-видимому, зависит от продолжительной стимуляции гонадотропинами [7]. Imai et al. описали непосредственное супрессивное действие агонистов гонадотропного релизинг-гормона на стероидогенез в яичниках. На моделях крыс Lux-Lantos et al. ясно продемонстрировали, что агонисты гонадотропного релизинг-гормона ингибируют рост опухоли, уменьшают объем уже сформировавшегося новообразования и блокируют синтез стероидов в опухолях с экспрессией рецепторов гонадотропного релизинг-гормона. Imai et al. полагают, что повышенный уровень F as-лиганда в опухолях с экспрессией рецепторов гонадотропного релизинг-гормона может стимулировать апоптоз посредством воздействия на внутриопухолевые F as-позитивные клетки. Этим, вероятно, и объясняется антипролиферативное действие аналогов гонадотропного релизинг-гормона, применение которых в настоящее время остается экспериментальным методом лечения и используется при рецидивах и в неоперабельных случаях. Тем не менее, в дальнейшем с учетом особенностей природы, биологии и поведения стероидно-клеточных опухолей золотым стандартом лечения пациенток с данной патологией может стать не хирургическое, а консервативное лечение [26, 27].

В большинстве случаев стероидно-клеточные опухоли — доброкачественные или низкой степени злокачественности образования. При этом морфологически доброкачественные опухоли могут быть клинически злокачественными. В 20 % случаев встречаются метастазы, которые обычно локализуются в пределах брюшной полости, но в литературе описаны и отдаленные метастазы. Hayes и Scully выделили 5 признаков, ассоциированных с высокой степенью злокачественности: наличие > 2 митозов, существование участков некроза, размеры > 7 см в диаметре, наличие кровоизлияний и II или III степень ядерной атипии [26].

Таким образом, стероидно-клеточные опухоли — это редкие и необычные новообразования, имею-

щие характерные клинико-морфологические особенности. Они обладают гормональной активностью, которая может сопровождаться как андрогенной, так и эстрогенной манифестацией. В настоящее время единой тактики лечения стероидно-клеточных опухолей не существует. Место химио- и лучевой терапии остается не совсем понятным из-за редкой

встречаемости и раннего выявления этих опухолей. В ряде работ отмечено супрессивное действие аналогов гонадотропного рилизинг-гормона на стероидогенез и рост опухоли. В дальнейшем основным видом терапии пациенток с данной патологией может стать не хирургическое, а консервативное лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Young T.K., Sang W.K., Bo S.Y. et al. An ovarian steroid cell tumor causing virilization and massive ascites. *Yonsei Med J* 2007;48(1):142–6.
2. Tavassoli F.A., Devilee P. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. Lyon: IARS Press, 2003; p. 152–6.
3. Sharma P.K., Joshi S. *NJOG* 2009;4(1):52–4.
4. Geisler J.P., Geisler H.E., Manahan K.J. et al. Genetics of steroid cell tumors of the ovary. *CME J Gynecol Oncol* 2003;8:167–9.
5. Shilo S., Krausz Y., Reinus C. et al. The use of ⁷⁵Se-Selenocholestrol SPECT in the localization of steroid-secreting tumor. *IMAJ* 2001;3:455–6.
6. Haji A.G., Sharma S., Babu M. et al. Androgen secreting steroid cell tumor of the ovary in a young lactating women with acute onset of severe hyperandrogenism: a case report and review of literature. *J Med Case Report* 2007;1:182.
7. Saleem A., Mirza J., Masood K.U. A case of virilizing ovarian tumor (lipoid cell tumor of ovary). *Pakistan J Med Res* 2002;41(2).
8. Lin C.J., Jorge A.L., Latronico A.C. et al. Origin of an ovarian steroid cell tumor causing isosexual pseudoprecocious puberty demonstrated by the expression of adrenal steroidogenic enzymes and adrenocorticotropin receptor. *J Clin Endocrinol Metabol* 2000;85(3):1211–4.
9. Esheba G.E. Ovary, sex cord stromal tumors. www.emedicine.medscape.com
10. Mastrolia S.A., Alvares-Arguelles H., Carballo J. et al. Steroid cell tumor (NOS) of the ovary associated to high levels of CA-125. www.resources.metapress.com
11. Liu A-X., Sun J., Shao W-Q. et al. Steroid cell tumors, not otherwise specified (NOS), in an accessory ovary: a case report and literature review. *Gynecol Oncol* 2005;97(1):260–2.
12. Vulink A.J.E., Vermes I., Kuijper P. et al. Steroid cell tumor not otherwise specified during pregnancy: a case report and diagnostic work-up for virilization in a pregnant patient. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;112(2):221–7.
13. Salim S., Shantha G.P.S., Patel A.D. et al. Virilizing ovarian steroid cell tumor in 40 year old South Indian female: a case report. *Cases J* 2009;2: 7521.
14. Merino M.J. VM106 Interesting ovarian tumors. College of American Pathologists, 2004.
15. Tsai H.-J., Chen S.-C., Wei H.-Y. et al. Hypothyroidism and hyperlipidemia with a virilizing ovarian steroid cell tumor, not otherwise specified. *Gynecol Endocrinol* 2007;23(2):69–71.
16. Young R.L., Scully R.T. Sex cord-stromal, steroid cell, and germ cell tumors of the ovary. www.glowm.com
17. Chao D.-G., Lee W.-H., Shaw K.-P. et al. Unique case of androgen-producing hilus cell tumor of the ovary. *J Med Sci* 1998;18(5):332–8.
18. Amneus S., Malaika W., Sathima N. Pathologic quiz case: a rare tumor of the ovary — pathologic diagnosis: steroid cell tumor, not otherwise specified. www.findarticles.com
19. Sanz O.A., Martinez P.R., Guarch R.T. et al. Bilateral Leydig cell tumour of the ovary: A rare cause of virilization in postmenopausal patient. *Maturitas* 2007;57(2):214–6.
20. Olt G., Mortel R. Hormone-producing tumors of the ovary. *Endocrine-Related Cancer* 1997;4:447–57.
21. Ali F.S.M., Stanaway S.E.R.S., Zakhour H.D. et al. A case of hirsutism due to bilateral diffuse ovarian Leydig cell hyperplasia in a post-menopausal woman. *Eur J Intern Med* 2003;14(7):432–3.
22. Ozgun M.T., Batukan C., Turkeyilmaz 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.
23. Saida T., Tanaka Y., Minami M. Steroid cell tumor of ovary, not otherwise specified: CT and MR findings. www.ajronline.org
24. Jung S.E., Rha S.E., Mun Lee J. et al. CT and MRI findings of sex cord-stromal tumor of the ovary. *AJR* 2005;185:207–15.
25. 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.
26. Haji A.G., Sharma S., Babu M. et al. Androgen secreting steroid cell tumor of the ovary in a young lactating women with acute onset of severe hyperandrogenism: a case report and review of literature. *J Med Case Report* 2007;1:182.
27. Powell J.L., Dulaney D.P., Shiro B.C. Androgen-secreting steroid cell tumor of the ovary: case report. *South Med J* 2000;93(12). www.medscape.com