

Переходно-клеточные опухоли 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

Переходно-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, диагностики и особенностей лечения больных с переходно-клеточными опухолями яичников.

Ключевые слова: переходно-клеточные опухоли, переходно-клеточная карцинома яичников, опухоль Бреннера

Transitional cell tumors of the ovary

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

Transitional cell tumors of the ovary are rare, unusual neoplasms. There is currently no unified tactic for managing patients with this pathology. The paper presents a review of literature on clinical and morphological characteristics, diagnosis, and specific features of the treatment of patients with transitional cell tumors of the ovary.

Key words: transitional cell tumors, transitional cell carcinoma, Brenner tumor

Переходно-клеточные опухоли яичников — это гетерогенная группа новообразований, объединенных гистопатологическим сходством с уротелием. Согласно Всемирной организации здравоохранения они подразделяются на доброкачественные, пограничные, злокачественные опухоли Бреннера и переходно-клеточные карциномы [1]. По данным литературы, эта патология составляет от 1,4–2,5 до 5,3–9,4 % всех опухолей яичников [2, 3]. Вопрос гистогенеза переходно-клеточных опухолей яичников в настоящее время по-прежнему носит дискуссионный характер, но наиболее признанной считается гипотеза о метоплазии целомического эпителия яичников или эпителия целомических инклюзионных кист в переходно-клеточный эпителий [3, 4].

Опухоли Бреннера яичников впервые упоминаются MacNaughton–Jones в 1898 г., самостоятельной нозологией они стали в 1907 г. после работ F. Brenner, а свое название получили в 1932 г. благодаря R. Meyer [5]. Основной контингент пациенток с данной патологией составляют женщины в возрасте 50–70 лет [6]. Как правило, это доброкачественные опухоли, однако в 2–5 % случаев встречаются пограничные и злокачественные варианты [2, 7]. Обычно опухоли Бреннера клинически бессимптомны и представляют случайную патологическую находку при оперативных вмешательствах по поводу другой патологии. Однако некоторые из них проявляют гормональную активность. В большинстве случаев это эстрогенпродуцирующие опухоли, и эстрогенный эффект их выражен гиперплазией эндометрия и метроррагией. Существуют также

андрогенпродуцирующие опухоли, которые служат причиной маскулинизации. Кроме того, непосредственное наличие опухолевого образования может вызывать боль и дискомфорт в животе [2, 8]. В большинстве случаев опухоль Бреннера односторонняя, однако в 5–7 % наблюдений встречаются двусторонние поражения яичников. В 30 % случаев в ипси- или контралатеральном яичнике наряду с опухолью Бреннера выявляют другие эпителиальные опухоли. В литературе также в качестве синхронных опухолей описаны наблюдения зрелых кистозных тератом и стром яичников. В таких случаях гистогенез опухолей Бреннера может быть связан с тератомным источником [9, 10].

Макроскопически доброкачественные опухоли Бреннера — это хорошо отграниченные новообразования серого, белого или желтоватого цвета с гладкой или дольчатой поверхностью. Характерна кальцинация стромы, которая является признаком дегенеративных изменений в опухоли. Пограничные опухоли Бреннера представлены однокамерными или многокамерными кистозными образованиями с солидными папиллярными включениями. Злокачественные опухоли Бреннера могут быть как солидными, так и кистозными. Кисты чаще заполнены серозным или муцинозным содержимым и очень редко — кровью. В злокачественных опухолях Бреннера встречаются участки некроза и кровоизлияний. Следует отметить, что злокачественные опухоли Бреннера достигают больших размеров (8–10 см), чем доброкачественные, которые не превышают 5 см в диаметре. При микроскопическом исследовании определяется выраженная фиброзная строма

с фокусами гнезд переходно-клеточного эпителия, напоминающего эпителий мочевого пузыря. Фиброзный компонент менее выражен в пограничных и злокачественных опухолях Бреннера, чем в доброкачественных [1, 2, 11, 12].

Переходно-клеточные карциномы яичников впервые были описаны Austin и Norris и представляют инвазивные опухоли, состоящие из эпителиальных клеток, которые напоминают уротелий, при этом не содержат ни доброкачественного, ни пограничного компонентов опухоли Бреннера и характеризуются папиллярными структурами, выстланными злокачественными клетками переходно-клеточного типа, или гнездами из этих клеток в фиброзной или фиброматозной строме. Возраст пациенток с переходно-клеточными карциномами варьирует от 30 до 94 (в среднем — 56) лет. Клинические проявления этих опухолей неспецифичны и включают боль или дискомфорт в животе, потерю массы тела, кровотечение из наружных половых путей, боль в спине или дизурические расстройства. Макроскопически переходно-клеточные карциномы достигают 3–30 (в среднем — 12) см в диаметре, серо-белого цвета, в 60 % случаев — кистозно-солидные, в 24 % — солидные, в 16 % — кистозные, в 14–41 % — двусторонние. В отличие от опухолей Бреннера кальцинация стромы для них нехарактерна. При микроскопическом исследовании выявляются диффузные, локальные или неравномерные трабекулярные структуры [3, 13].

Несмотря на то, что микроскопическое исследование остается первым методом в диагностике описанных выше новообразований, довольно часто для определения точного гистотипа опухоли необходимо проведение иммуногистохимического исследования. Так, при иммуногистохимическом исследовании все типы опухолей Бреннера экспрессируют СК7, не экспрессируют СК20, в доброкачественных и пограничных отмечается экспрессия *p63*, а иммуногистохимический профиль злокачественных опухолей включает экспрессию CA-125, уроплакина и тромбомодулина. Переходно-клеточные карциномы позитивны на СК7, CA-125, мезотелин и негативны на уроплакин, тромбомодулин, СК13 и СК20. Таким образом, только иммунофенотип опухолей Бреннера соответствует опухолям уротелиального типа, в то время как переходно-клеточные карциномы ближе по иммунофенотипу к низкодифференцированным аденокарциномам мюллерова типа. Как уже отмечалось выше, *p63* экспрессируется только доброкачественными и пограничными опухолями Бреннера и, таким образом, может служить маркером для дифференциального диагноза со злокачественными опухолями Бреннера и переходно-клеточными карциномами [1, 3, 4, 14–16]. Различия в иммунофенотипе обусловлены разными путями канцерогенеза. Так, пограничные и злокачест-

венные опухоли Бреннера — это опухоли с низким злокачественным потенциалом, генез которых происходит путем активации R13K/АКТ-пути через рецепторы эпидермального фактора роста. Переходно-клеточные карциномы — это высокозлокачественные опухоли, в которых выявляются мутации *p53* и *p16* и гиперэкспрессия *p53* [17]. В дифференциальный диагноз переходно-клеточных опухолей следует включать метастазы переходно-клеточных карцином мочевого пузыря в яичники и недифференцированные серозные карциномы яичников [1].

Диагностика переходно-клеточных опухолей яичников основывается на клинических данных и визуализирующих методах исследования. Например, ультразвуковое исследование (УЗИ) может быть полезно в дифференциальном диагнозе солидных и кистозных образований, но имеет ограничения в связи с маленьким размером опухоли. При УЗИ опухоли Бреннера — солидные, гипоехогенные образования, часто с кальцинатами, похожие на другие солидные опухоли яичников, такие как фиброкомы и лейомиомы. При компьютерной томографии (КТ) опухоли Бреннера — солидные или кистозно-солидные с кальцинатами в солидной части. Сольный компонент слегка или умеренно усилен, кальцинаты — аморфны. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) — на T1- и T2-взвешенных сигналах солидный компонент, содержащий плотную фиброзную строму, изоинтенсивный, и при контрастировании сигнал от него усиливается. МРТ- и КТ-характеристики переходно-клеточных карцином варьируют в зависимости от наличия солидного, кистозного компонентов, участков кровоизлияний и некроза в структуре опухоли [3, 6, 9, 11, 12, 18]. Сольные переходно-клеточные опухоли следует дифференцировать с фибромами, фиброкомы, лейомиомами и метастазами, в случае кистозной структуры в дифференциальный диагноз необходимо включать серозные и муцинозные цистаденомы/цистаденокарциномы, тератомы, светлоклеточные и эндометриоидные карциномы, а при наличии гормональной активности опухоли дифференцируют с гранулезоклеточными новообразованиями и опухолями из клеток Сертоли–Лейдига [6].

Опухолевые маркеры злокачественных опухолей могут использоваться в мониторинге эффективности лечения, диагностике рецидива заболевания. В случае гормонально-активных переходно-клеточных опухолей яичников в качестве маркеров выступают продуцируемые опухолью гормоны. Однако гормональная активность таких опухолей встречается достаточно редко, поэтому предпринимались неоднократные попытки найти более подходящие маркеры. Е.М. Tazi et al. [13] утверждают, что для переходно-клеточных карцином яичников маркером для мониторинга может выступать CA-125. По данным R. Yamamoto et al. [7], маркером для злокачественных опухолей Бреннера

может служить CA72-4, однако его значимость еще предстоит установить, так как он демонстрирует реактивность при большинстве аденокарцином человека, в том числе колоректальных, аденокарцином желудка, поджелудочной железы, яичников и эндометрия.

В силу редкости переходно-клеточных опухолей яичников тактика лечения пациенток с данной патологией не совсем ясна. Основным методом является хирургическое вмешательство, объем которого зависит от стадии заболевания, гистотипа опухоли, возраста и желания женщины сохранить репродуктивную функцию. Так, при доброкачественных опухолях Бреннера ограничиваются аднексэктомией. Для пациенток с пограничными и злокачественными опухолями Бреннера адекватным объемом является экстирпация матки с придатками и удаление большого сальника. В некоторых случаях у молодых пациенток с пограничными опухолями Бреннера можно ограничиться аднексэктомией с последующим тщательным наблюдением. Роль адъювантной химиотерапии (ХТ) не установлена [6, 13, 19–21]. Переходно-клеточные карциномы яичников характеризуются хорошей чувствительностью к ХТ. Стандартом лечения является экстирпация матки с придатками, удаление большого сальника с последующей цисплатинсодержащей ХТ. В литературе встре-

чаются различные схемы ХТ: карбоплатин (300 мг/м²) и гемцитабин (1000 мг/м²); карбоплатин и паклитаксел; хорошие результаты получены на фоне лечения схемами с включением цисплатина и циклофосфида. К факторам, которые влияют на выживаемость пациенток, получающих ХТ, относят клиническую стадию заболевания, процентное содержание переходно-клеточной карциномы в первичной опухоли и результаты second-look операции [1, 13, 14, 19].

Прогноз доброкачественных опухолей Бреннера благоприятный, пограничные опухоли Бреннера не метастазируют, но способны рецидивировать. Прогноз злокачественных опухолей Бреннера, при которых метастазы встречаются в 50 % случаев, более благоприятный, чем таковой при переходно-клеточных карциномах [1, 21].

Таким образом, переходно-клеточные опухоли — это редкие опухоли яичников, как правило доброкачественные, с присущими им клинико-морфологическими особенностями. В настоящее время единой тактики лечения не существует. Основным методом лечения остается хирургическое вмешательство в различном объеме. Вопросы, касающиеся лучевой и ХТ, все еще носят дискуссионный характер и требуют дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ceausu M., Terzea D., Georgescu A. et al. Transitional cell tumor of the ovary: a compact group with a heterogeneous histological and immunophenotypic pattern. *Roman J Morphol Embryol* 2008;49(4):513–6.
2. Borah T., Mahanta R.K., Bora B.D., Saikia S. Brenner tumor of ovary: An incidental finding. *J Mid-Life Health* 2011;2(1):40–1.
3. Kitajima K., Hayashi M., Kuwata Y. et al. MRI findings of transitional cell carcinoma of the ovary. *Eur J Radiol Extra* 2006;57(1):27–30.
4. Ziadi S., Trimeche M., Hidar S. et al. Bilateral Brenner tumor of the ovary associated with recurrent urothelial carcinoma of the urinary bladder. *N Am J Med Sci* 2010;1:39–41.
5. Shevchuk M., Fenoglio C., Richart R. Histogenesis of Brenner tumors, I: histology and ultrastructure. *Cancer* 1980;46:2607–16.
6. Green G.E., Morteale K.J., Glickman J.N. et al. Brenner tumors of the ovary. Sonographic and computed tomographic imaging features. *J Ultrasound Med* 2006; 25(10):1245–51.
7. Yamamoto R., Fujita M., Kuwabara M. et al. Malignant Brenner tumors of the ovary and tumor markers: case reports. *Japan J Clin Oncol* 1999;29(6):308–13.
8. Ohara N., Teramoto K. Magnetic resonance imaging of a benign Brenner tumor with an ipsilateral simple cyst. *Arch Gynecol Obstet* 2001;265:96–9.
9. Brenner tumour. www.radiopaedia.org
10. Roth L.M., Goheen M.P., Broshears J.R. Malignant Brenner tumor of the ovary with transformation to trabecular carcinosarcoma: an immunocytochemical and electron microscopic study. *Int J Gynecol Pathol* 2012;31(1):91–7.
11. Takahama J., Ascer S.M., Hirohashi S. et al. Abdom Imaging 2004;29:528–30.
12. Brenner tumor of the ovary: CT and MRI findings. www.imaging-science.com
13. Tazi E.M., Lalya I., Tazi M.F. et al. Transitional cell carcinoma of the ovary: a rare case and review of literature. *World J Surg Oncol* 2010;8:98.
14. Li Yiu-Tai., Su Wen-Hsiang, Lee Wen-Ling. Transitional cell carcinoma of the ovary. *J Chin Med Assoc* 2011;74:478–9.
15. Riedel I., Czernobilsky B., Lifschitz-Mercer B. et al. Brenner tumors but not transitional cell carcinomas of the ovary show urothelial differentiation: immunohistochemical staining of urothelial markers, including cytokeratins and uroplakins. *Virch Arch* 2001;438(2):181–91.
16. Kommoss F., Kommoss S., Schmidt D. et al. Survival benefit for patients with advanced-stage transitional cell carcinomas vs other subtypes of ovarian carcinomas after chemotherapy with platinum and paclitaxel. *Gynecol Oncol* 2005;97(1):195–9.
17. Cuatrecasas M., Catasus L., Palacios J., Prat J. Transitional cell tumors of the ovary: a comparative clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic analysis of Brenner tumors and transitional cell carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2009;33(4):556–67.
18. Athey P.A., Siegel M.F. Sonographic features of Brenner tumor of the ovary. *J Ultrasound Med* 1987;6(7):367–72.
19. Transitional cell tumors-ovary. www.thedoctorsdoctor.com
20. Yoonessi M., Abell M.R. Brenner tumors of the ovary. *Obstet Gynecol* 1979;54(1):90–6.
21. Ben Aissia N., Sadfi A., Youssef A. et al. Malignant Brenners tumor particularities and coverage. *Tunis Med* 2004;82(7):701–7.