

## 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, кальциматы — 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/м<sup>2</sup>) и гемцитабин (1000 мг/м<sup>2</sup>); 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](http://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](http://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](http://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.