

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-4-139-147>

Эмбриональное наследие: уникальный случай опухоли из клеток вольфова протока у 75-летней пациентки. Современные подходы к морфологической диагностике

А.Б. Виллерт¹, О.А. Бондырева¹, С.В. Вторушин^{1, 2}, Л.А. Коломиец^{1, 2}, М.О. Очиров¹, А.А. Мальцева¹, С.А. Виллерт²

¹Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН»; Россия, 634009 Томск, Кооперативный переулок, 5;

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 634009 Томск, ул. Московский тракт, 2

Контакты: Алиса Борисовна Виллерт avillert@yandex.ru

Опухоль из клеток вольфова (мезонефрального) протока – крайне редкое и малоизученное новообразование с неоднозначным потенциалом злокачественности. Иммуногистохимическая диагностика данных опухолей важна для исключения другой патологии. Интерпретация прогноза неоднозначна. Четких стандартов хирургического или химиотерапевтического лечения не существует. Это связано с отсутствием достаточного количества наблюдений и клинических исследований. В статье представлено клиническое наблюдение опухоли из клеток вольфова протока, диагностированной у пациентки 75 лет, с обсуждением терминологических, морфологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических особенностей опухоли.

Ключевые слова: опухоль из клеток вольфова протока, опухоль неясного злокачественного потенциала, патоморфология, иммуногистохимия

Для цитирования: Виллерт А.Б., Бондырева О.А., Вторушин С.В. и др. Эмбриональное наследие: уникальный случай опухоли из клеток вольфова протока у 75-летней пациентки. Современные подходы к морфологической диагностике. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(4):139–47.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-4-139-147>

Embryonic heritage: a unique case of Wolffian duct tumor in a 75-year-old female patient Modern approaches to morphological diagnostics

A.B. Villert¹, O.A. Bondyрева¹, S.V. Vtorushin^{1, 2}, L.A. Kolomiets^{1, 2}, M.O. Ochirov¹, A.A. Maltseva¹, S.A. Villert²

¹Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; 5 Kooperativnyy Pereulok, Tomsk 634009, Russia;

²Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Moskovskiy Trakt, Tomsk 634050, Russia

Contacts: Alisa Borisovna Villert avillert@yandex.ru

Female adnexal tumor of Wolffian origin is an extremely rare and poorly studied tumor arising from remnants of Wolffian (mesonephric) duct and having an ambiguous malignancy potential. Immunohistochemical diagnostics of these tumors is important to exclude other pathologies. Interpretation of the prognosis is ambiguous. There are no clear standards for surgical or chemotherapeutic treatment. This is due to the lack of a sufficient number of observations and clinical studies. The article presents a clinical case of Wolffian duct tumor diagnosed in a 75-year-old patient, with a discussion of the terminological, morphological, immunohistochemical and molecular genetic features of the tumor.

Keywords: female adnexal tumor of Wolffian origin, tumor of uncertain malignant potential, pathology, immunohistochemistry

For citation: Villert A.B., Bondyрева O.A., Vtorushin S.V. et al. Embryonic heritage: a unique case of Wolffian duct tumor in a 75-year-old female patient. Modern approaches to morphological diagnostics. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System 2024;20(4):139–47. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-4-139-147>

Опухоль из клеток вольфова протока (female adnexial tumors of Wolffian origin, FATWO) – редко встречающееся новообразование, развивающееся из остатков мезонефрального протока. В литературе описано ограниченное число наблюдений данной опухоли [1–5]. Согласно данным литературы, эти опухоли обычно выглядят как доброкачественные опухоли яичников. Согласно классификации опухолей Всемирной организации здравоохранения, они считаются опухолями с низким потенциалом злокачественности [6–10]. Однако отмечены и случаи рецидивов [5, 10–13], в основном путем метастазирования в печень и легкие [14], и описано максимально от 9 до 15 случаев злокачественных FATWO [15–18].

Происхождение и локализация. Во время развития эмбриона млекопитающего как у особей XX, так и у особей XY формируются 2 пары половых протоков: вольфовы (мезонефральные) и мюллеровы (парамезонефральные) протоки, внутри мезонефросов, прилегающих к дифференцирующимся гонадам [19, 20]. Вольфов проток (*ductus wolffii*, или *ductus mesonephricus*) развивается из промежуточной мезодермы в краниокаудальной последовательности. Клетки в процессе спецификации и миграции образуют эпителиальную трубку, при этом эпителий способствует формированию мезонефральных канальцев из рядом расположенной мезенхимы. Экспрессия многочисленных факторов транскрипции определяет правильность миграции и формирования трубки и протоков [21, 22]. Проток назван в честь немецкого физиолога и эмбриолога Каспара Фридриха Вольфа, собственно открывшего вольфово тело (синонимы: мезонефрий, первичная почка) и проток в нем в 1759 г.

Вольфовы протоки со связанной с ними мезенхимой могут дифференцироваться в мужские половые органы, придатки яичек, семявыносящие протоки и семенные пузырьки. Мюллеровы протоки со связанной с ними мезенхимой могут дифференцироваться в женские половые органы, яйцеводы/маточные трубы, матку, шейку матки и верхнюю часть влагалища. Поскольку эти структуры встречаются вместе у обоих полов, у каждой особи есть потенциал для развития как мужских, так и женских органов репродуктивного тракта независимо от своего генетического пола во время раннего эмбрионального развития. Однако только одна пара половых протоков будет дифференцироваться, в то время как другая пара – дегенерировать по мере развития. У самцов дифференцируются вольфовы протоки, тогда как мюллеровы протоки будут подвер-

гаться регрессу под действием антимюллерова гормона, секретируемого клетками Сертоли яичек плода. У самок мюллеровы протоки дифференцируются в яйцеводы, матку и верхнюю часть влагалища, а вольфовы протоки будут устранены из-за недостатка тестостерона [23].

Половой диморфизм репродуктивной системы является критическим этапом эмбриогенеза. Эмбрион до половой дифференциации обладает как женскими, так и мужскими предшественниками половых путей, парными мюллеровыми (парамезонефральными) и вольфовыми (мезонефральными) протоками. Пол гонад определяется в конце 7-й недели беременности, в то время как другие части репродуктивного тракта все еще остаются бипотенциальными. Вольфовы и мюллеровы протоки появляются на 25–30-й и 40–48-й день беременности соответственно. У плода мужского пола мюллеровы протоки регрессируют на сроке около 8,5 нед беременности под влиянием антимюллерова гормона, а затем следует дифференциация вольфовых протоков с образованием придатков яичек, семявыносящих протоков, семенных пузырьков и семявыбрасывающих протоков – процесс, который провоцируется тестостероном и завершается к 12-й неделе беременности. У плодов женского пола вольфовы протоки регрессируют примерно на 75-й день из-за отсутствия тестостерона, тогда как мюллеровы протоки формируют маточные трубы, матку и верхнюю часть влагалища. Шейка матки становится узнаваемой на этой стадии, а матка идентифицируется к 9-й неделе беременности [23].

Таким образом, в ходе нормального эмбрионального развития вольфовы, или парные мезонефральные, протоки формируют репродуктивные органы у мужчин и дегенерируют у женщин. Остатки системы вольфовых протоков у женщин могут сохраняться в мезовариуме, широкой связке и боковой стенке шейки матки или влагалища и давать начало *rete ovarii*, пареофорону и гартнерову протоку. С наступлением половой зрелости эти остатки могут удлиняться и растягиваться прозрачным жидкостным содержимым. Хотя из-за объема жидкости их размер может достигать 30 см, они обычно безболезненны из-за своего расположения вне мюллеровых и яичниковых структур. Их можно обнаружить случайно или в клинических ситуациях, связанных с перекрутом придатков.

Опухоль из клеток вольфова протока – редкое малоизученное новообразование, которое, как правило, определяется в широкой связке матки, фаллопиевых трубах, мезосальпинксе и яичнике. Гораздо реже оно

локализуется в шейке матки, верхней трети влагалища, матке, аппендиксе, забрюшинном пространстве. Также считается, что эта опухоль всегда односторонняя, т. е. никогда не поражает противоположные придатки матки. FATWO верифицируется только при тщательном гистологическом и иммуногистохимическом исследовании вышеперечисленных органов, которые были удалены по поводу выявления в них опухоли по данным лучевых методов диагностики (ультразвукового исследования, магнитно-резонансной и мультиспиральной компьютерной томографии и т. д.).

По данным разных авторов, всего в литературе описано около 140 случаев данного заболевания, из них, по данным PubMed, за период с 1992 по 2018 г. зарегистрировано всего 25 наблюдений злокачественного характера [3, 14, 23–30], за период с 2019 по 2024 г. – еще 48 наблюдений [5, 13, 17, 31–39]. Возраст больных варьирует от 15 до 87 лет.

Терминологические аспекты. В отношении FATWO в литературе ранее использовалось несколько терминов: «опухоль вольфовых придатков», «вольфова аденома» и «ретиформная вольфова аденома». В 2014 г. Всемирная организация здравоохранения в своей классификации опухолей женской репродуктивной системы предложила название «опухоль из клеток вольфова протока» [40].

Интересно, что впервые информация об опухоли мезонефрального происхождения появилась в мировой литературе в «Американском журнале акушерства и гинекологии» (American Journal of Obstetrics and Gynecology) в 1954 г. E. Novak и соавт. опубликовали собственное наблюдение в статье под названием “Probable mesonephric origin of certain female genital tumors” [41]. С этого момента название опухоли сохранилось в англоязычной литературе как “female adnexial tumor of probable Wolffian origin”, что при дословном переводе означает «опухоль придатков матки предположительно вольфова происхождения у женщин».

Источники литературы немногочисленны, однако демонстрируют многообразие клинических форм, течения, подходов к лечению и исходов FATWO [42–51].

Морфологическая диагностика и иммуногистохимические характеристики. Микроскопическая картина FATWO характеризуется крибриформными, тубулярными, кистозными солидными трабекулярными и диффузным паттернами роста. В просвете железистых структур часто присутствует скопление эозинофильного секрета. Обычно преобладает 1 паттерн, но в опухоли могут сосуществовать несколько архитектурных паттернов [52]. Строма опухоли фиброзная и широко варьирует от скудной до широких гиалинизированных фокусов. Клетки столбчатые или кубовидные, плоские или гвоздевидные, могут иметь скудную прозрачную цитоплазму, крупные цитоплазматические вакуоли и формы, похожие на перстневидные

клетки [53]. Ядра клеток однородные, круглые или овальные, с бледным, равномерно распределенным хроматином; могут иметь ядерные бороздки. Ядерная атипия от легкой до умеренной. Митотическая активность обычно низкая (до 1/10–3/10 полей зрения при большом увеличении). Предполагалось, что злокачественные опухоли представляют собой недифференцированную карциному с высокой клеточностью, плеоморфными ядрами или увеличенным числом митозов (до 16/10 полей зрения при большом увеличении), однако недавний обзор литературы по опухолям, классифицированным как злокачественные FATWO, показал, что многие из них представляют собой опухоль придатков STK11 или эндометриоидную карциному с необычными признаками [54].

Иммуногистохимический профиль весьма вариабелен и характеризуется экспрессией мультицитокератина (AE1/AE3, CAM5.2), CK7, CK19. Клетки часто экспрессируют CD10 (50–100 %), вариабельно и неоднородно может наблюдаться окрашивание к кальретинину, ингибину, Melan-A, CD99, WT1, ER, PR, рецепторам андрогенов, GATA3 (в большинстве случаев отрицательно), CD117 (KIT), виментину, SMA (в веретеновидном компоненте). При этом в большинстве случаев опухоль отрицательна к PAX8, EMA CK20, CEA, TTF1, SF1 [17, 33, 55, 56].

При гистологическом исследовании патологу приходится дифференцировать FATWO с рядом других новообразований женской репродуктивной системы. Следует отметить, что дифференциально-диагностические варианты включают широкий спектр гинекологических опухолей. Эндометриоидная аденокарцинома может иметь схожую железистую структуру, но обычно демонстрирует более выраженную клеточную атипию и экспрессирует эстрогеновые и прогестероновые рецепторы и PAX8. Светлоклеточная карцинома яичника характеризуется наличием клеток с прозрачной светлой цитоплазмой и часто демонстрирует экспрессию HNF-1β. Опухоль из клеток Сертоли–Лейдига также может иметь тубулярные структуры, но обычно содержит клетки Лейдига и часто ассоциирована с мутациями *DICER1*. Мезонефральная (вольфова) аденокарцинома шейки матки имеет схожее происхождение, но обычно локализуется в шейке матки и часто содержит мутации *KRAS*. Низкодифференцированная серозная карцинома обычно демонстрирует более выраженную клеточную атипию, и экспрессирует WT1 и имеет мутантный тип экспрессии p53. Метастатическая аденокарцинома, особенно из желудочно-кишечного тракта или молочной железы, может иметь схожую морфологию. Гранулезоклеточная опухоль может иметь трабекулярный или тубулярный паттерн роста, но обычно экспрессирует ингибин и кальретинин. Первичный овариальный карциноид также может иметь схожую трабекулярную структуру, но клетки

опухоли ярко экспрессируют нейроэндокринные маркеры. Аденоматоидная опухоль также имеет схожее строение, но обычно демонстрирует более выраженный тубулярный паттерн и ярко экспрессирует мезотелиальные маркеры.

Для точной дифференциальной диагностики патологии необходимо учитывать не только морфологические особенности, но и локализацию опухоли, клинические данные, а также проводить иммуногистохимическое исследование. Комплексный подход позволяет правильно идентифицировать FATWO и отличить ее от других новообразований со схожей морфологией.

Молекулярно-генетические характеристики. Молекулярно-генетические характеристики FATWO остаются недостаточно изученными. Имеются единичные исследования, посвященные изучению мутационного статуса генов при этом виде опухолей. Так J. Mirkovic и соавт. в 2018 г. на основании исследования панели из 300 генов на примере 7 наблюдений попытались найти различия между FATWO и другими новообразованиями, используя массивное параллельное секвенирование генома [17]. Было выявлено, что FATWO характеризуются низкой мутационной нагрузкой, отсутствием мутаций *KRAS/NRAS* (характерных для мезонефральной карциномы), отсутствием мутаций *DICER1* (характерных для опухоли из клеток Сертоли–Лейдига), отсутствием мутаций *PTEN*, *PIK3CA* и *CTNNB1* (характерных для эндометриоидной карциномы), но присутствием частых мутаций *KMT2D*, биологическое значение которых пока не определено. В другом исследовании на основании секвенирования генома 3 пациенток А. Cossu и соавт. [56] продемонстрировали присутствие миссенс-мутаций в различных генах, принадлежащих к различным молекулярным путям: мутации *CTNNB1* и *MET* для первого случая, *PIK3CA* — для второго, *BRAF* и *CDKN2A* — для третьего. Кроме того, были выявлены абберрации в генах *KDR* и *TP53* с неизвестным функциональным действием на белок. Не было обнаружено постоянной привязанности каких-либо мутаций для всех 3 случаев.

Изучение мутационного профиля FATWO позволит обогатить знания об этой редкой патологии, что может способствовать как улучшению диагностических алгоритмов, так и формированию обоснованных терапевтических подходов.

Лечение. В настоящее время ввиду крайне редкой встречаемости FATWO практические рекомендации в отношении оптимального объема хирургического лечения и адъювантной терапии при этой патологии не разработаны. Несмотря на довольно низкую степень злокачественности FATWO, возможны рецидивы заболевания: как местные (при недостаточно радикальной операции), так и отдаленные — в легкие, печень и другие органы. Ведущим методом лечения пациенток с FATWO остается хирургический. Объем операции,

согласно описанным в литературе наблюдениям, должен соответствовать таковому при классическом раке яичников или маточной трубы, т.е. это экстирпация матки с придатками и большого сальника. Лекарственная противоопухолевая терапия может применяться при прогрессировании (диссеминации) процесса.

Приводим клиническое наблюдение пациентки с FATWO.

Клинический случай

Пациентка Я., 75 лет, впервые обратилась в Научно-исследовательский институт онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра в декабре 2022 г. с жалобами на боли в пояснице в течение длительного времени. Отметила появление кровянистых выделений из половых путей, появившихся после физической нагрузки. В декабре 2022 г. пациентке были выполнены гистерорезектоскопия, биопсия эндометрия, полипэктомия. Гистологически диагностирован железисто-фиброзный полип эндометрия. Пациентка динамически наблюдалась. В декабре 2023 г. отметила усиление болевого синдрома, появление мажущих кровянистых выделений из половых путей. Ультрасонография органов малого таза: признаки интрамурально-субсерозного узла по левому ребру матки (рост в сравнении с данными 2022 г. — с 53×32 до 78×66 мм). Повторно в марте 2024 г. пациентке были выполнены гистерорезектоскопия, полипэктомия, биопсия эндометрия, раздельное диагностическое выскабливание. Гистологическое исследование: железисто-фиброзный полип эндометрия, эндометрий с признаками железистой гиперплазии. С учетом рецидивирующего полипоза эндометрия и возраста больной в апреле 2024 г. пациентке была выполнена видеоскопическая экстирпация матки с придатками.

Интраоперационно переднематочное пространство прикрыто узлом диаметром 7 см, ревизия позадиматочного пространства затруднена из-за спаечного процесса, матка дистопирована вправо, вколочена, не мобильна, справа несмещаемый, спаянный с ней узел, выполняющий параметров. В малом тазу следы жидкости. Жидкость отправлена на экспресс-цитологическое исследование. Заключение: клетки мезотелия. Выполнен адгезиолизис, установлен маточный манипулятор Clermont—Ferrand. Пресечены круглые маточные связки с обеих сторон, вскрыто брюшинное пространство. Выполнена поэтапная мобилизация матки и узлового новообразования, макроскопический вид которого интраоперационно не вызывал сомнений в его принадлежности к узлу миоматозного происхождения. Во время операции узел отделен от матки с пересечением невыраженной хирургической ножки. Выполнена кольпотомия на уровне свода влагалища. Макропрепарат представлен на рис. 1.

Послеоперационный период протекал без осложнений.

При плановом патоморфологическом исследовании в теле и зоне перешейка матки определялись

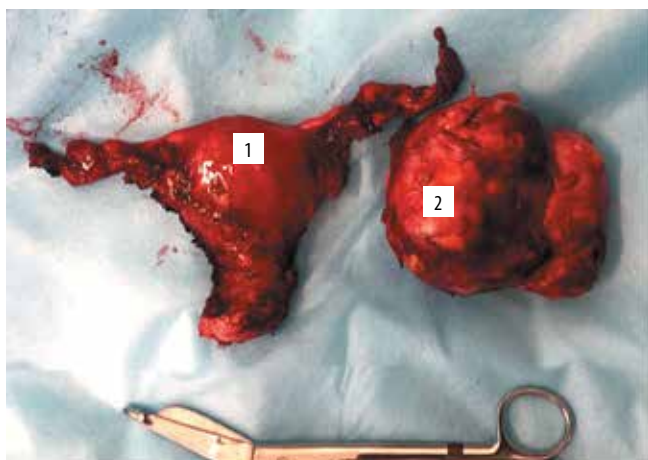


Рис. 1. Макропрепарат. Опухоль представлена плотным узловым новообразованием неправильной формы: 1 — удаленная матка; 2 — опухолевый узел

Fig. 1. Macroscopic specimen overview: the tumor is represented by a dense nodular neoplasm of irregular shape: 1 — removed uterus; 2 — tumor node

интрамуральные узлы малых размеров (0,5 и 0,6 см), представленные хаотично переплетающимися пучками гладкомышечных клеток без признаков атипии. Эндометрий с низким функциональным слоем, наличием трубчатых желез индифферентного типа и желез с признаками слабовыраженной пролиферативной активности, с кистозным расширением просвета некоторых из них. Покровный многослойный плоский эпителий экзо- и эндоцервикса без признаков атипии. Цервикальные железы обычного гистологического строения. В толще шейки матки единичные мелкие ретенционные кисты. В маточных трубах выраженные фибротические изменения и атрофия слизистой оболочки в сочетании с ретенционным расширением просвета обеих маточных труб. Перитубарно слева определяются парамезонефральные микрокисты. Опухолевый узел представлен компактно расположенными железистыми структурами с узелковой архитектурой. Железистые структуры различной формы и величины (от мелких трубчатых с фокусами дисконкомплексации до разветвленных с узким и широким просветом, сложного строения, с участками кистозного строения). В части трубчатых желез определяется эозинофильный люминальный секрет. Эпителий опухолевых желез цилиндрический или кубовидный, со светлой эозинофильной цитоплазмой; ядра незначительно укрупнены, слабо и умеренно полиморфны, со светлым мелко- и грубодисперсным хроматином и наличием 1 ядрышка. В единичных железах обнаруживаются скопления детрита с обломками ядер нейтрофилов. Митотическая активность низкая (до 1–2 митозов в 10 полях зрения при увеличении 400, диаметр поля зрения — 0,57). Фиброзная строма опухоли в виде узких и широких прослоек с фокальной, слабовыраженной лимфоидной инфильтрацией, мелкими участками гиалиноза. Гистологическая картина опухоли представлена на рис. 2, 3.

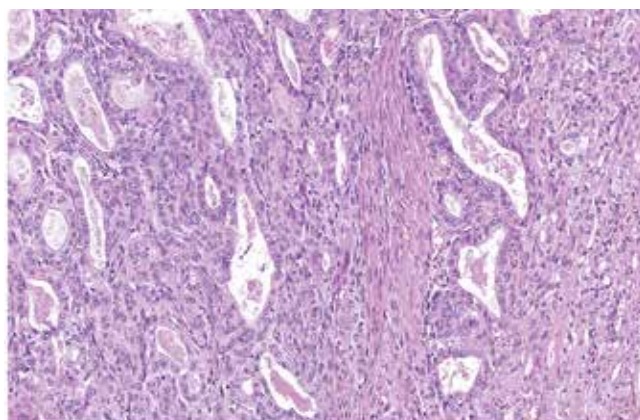


Рис. 2. Мелкие, тесно расположенные железистые тубулярные структуры, разделенные небольшим количеством стромы. Окрашивание гематоксилином и эозином, ×100

Fig. 2. Small, closely spaced glandular tubular structures separated by a small amount of stroma. Hematoxylin and eosin staining, ×100

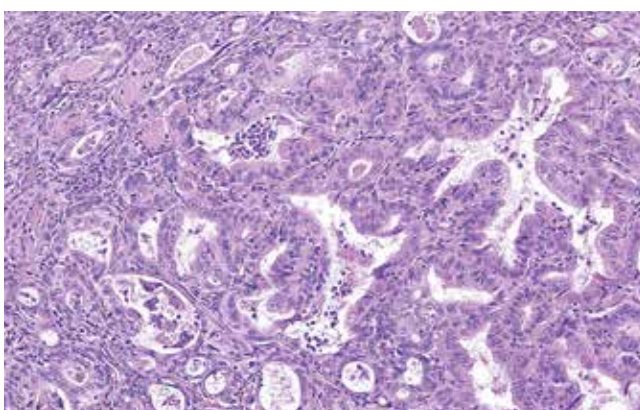


Рис. 3. Опухолевые железистые структуры различной архитектуры. Эпителий опухолевых желез цилиндрический или кубовидный, со светлой эозинофильной цитоплазмой, ядра незначительно укрупнены, слабо и умеренно полиморфны, со светлым мелко- и грубодисперсным хроматином и наличием 1 ядрышка. Окрашивание гематоксилином и эозином, ×200

Fig. 3. Tumor glandular structures of various architecture. The epithelium of the tumor glands is cylindrical or cuboidal, with light eosinophilic cytoplasm, the nuclei are slightly enlarged, moderately polymorphic, with light finely and coarsely dispersed chromatin and the presence of one nucleolus. Hematoxylin and eosin staining, ×200

Для уточнения гистологического типа новообразования было проведено иммуногистохимическое исследование с использованием иммуностейнера Leica Bond Max и Ventana BenchMark Ultra. По результатам исследования в опухолевых клетках отмечались яркая мембранная экспрессия CK7 (клон RN7, Leica), CK19 (клон b170, Leica), яркое, преимущественно апикальное окрашивание с антителами к CD10 (клон 56C6, Leica), блоковая экспрессия P16 (клон E6H4, Roche Diagnostics), в небольшом количестве опухолевых клеток — окрашивание CA-19-9 (клон C24, Leica), HBME-1 (клон HBME-1, Leica); отмечался «дикий» тип экспрессии P53 (клон DO-7, Leica).

При этом в опухоли отсутствовала экспрессия PAX8 (Polyclonal, Cell Marque), GATA-3 (клон L50–823, Cell Marque), эстрогеновых рецепторов (клон 6F11, Leica), TTF1 (клон SPT24, Leica), раково-эмбрионального антигена (клон П-7, Dako), SATB-2 (клон EP281, Cell Marque), CDX2 (клон EPR2764Y, Cell Marque), гена опухоли Вильмса (клон WT49, Leica), SOX-2 (клон SP76, Cell Marque), GPC3 (клон 1G12, Cell Marque). В стромальных клетках отмечалось очаговое положительное окрашивание с антителами к кальретинину (клон CAL6, Leica), ингибину альфа (клон R1, Cell Marque). Индекс пролиферативной активности (Ki-67) низкий, <1 % (клон SP6, Cell Marque). Результаты иммуногистохимического исследования опухоли представлены на рис. 4–8.

Кроме того, для исключения опухолей других локализаций и вторичного (метастатического) характера пациентке было выполнено дополнительное комплексное

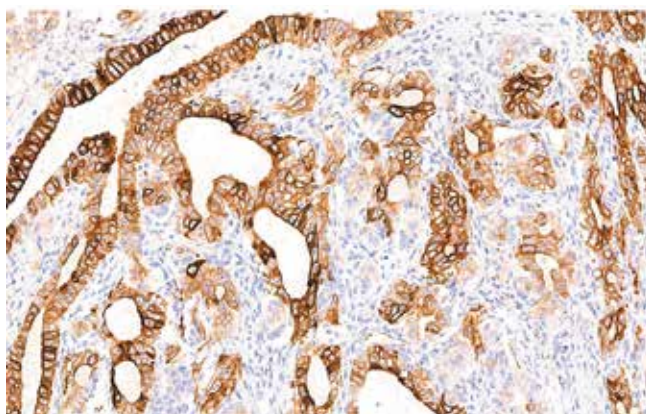


Рис. 4. Положительное мембранное окрашивание с антителами к цитокератину 7 в опухолевых клетках. Иммуногистохимическое исследование, ×200

Fig. 4. Positive membrane staining with antibodies to cytokeratin-7 in tumor cells. Immunohistochemical study, ×200

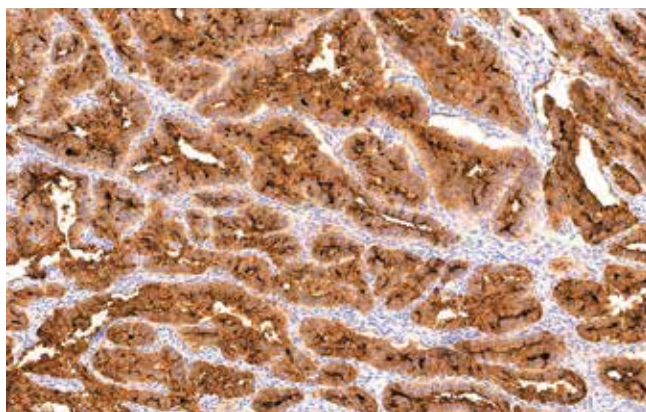


Рис. 5. Положительное окрашивание к CD10 в клетках опухоли с акцентуацией по апикальному краю. Иммуногистохимическое исследование, ×100

Fig. 5. Positive staining for CD10 in tumor cells with accentuation along the apical edge. Immunohistochemical study, ×100

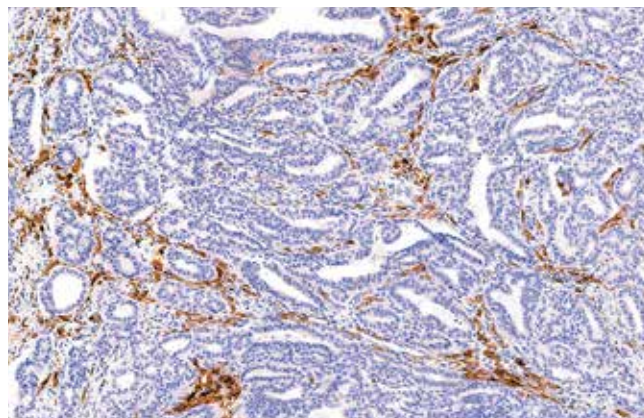


Рис. 6. Положительное окрашивание в строме опухоли с антителами к ингибину альфа. Иммуногистохимическое исследование, ×100

Fig. 6. Positive staining in the tumor stroma with antibodies to inhibin alpha. Immunohistochemical study, ×100

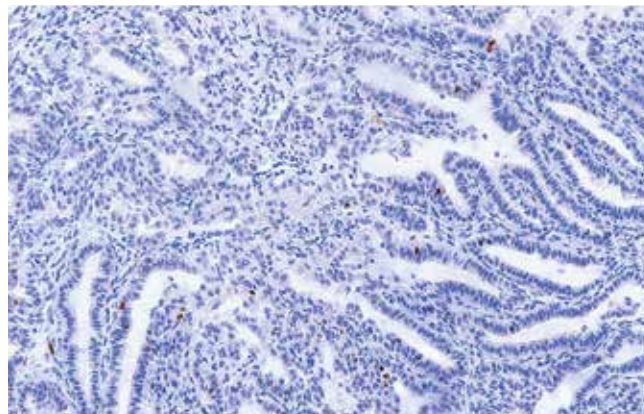


Рис. 7. Низкая пролиферативная активность в опухолевых клетках, индекс пролиферации (Ki-67) <1 %. Иммуногистохимическое исследование, ×200

Fig. 7. Low proliferative activity in tumor cells, proliferation index (Ki-67) <1 %. Immunohistochemical study, ×200

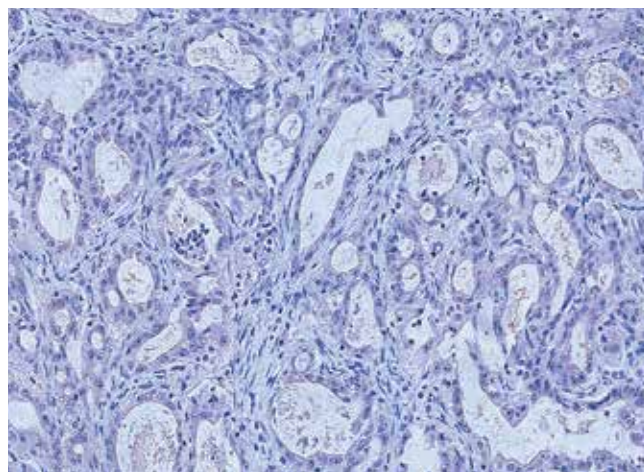


Рис. 8. Отсутствие экспрессии PAX8 в опухолевых клетках. Иммуногистохимическое исследование, ×200

Fig. 8. Lack of PAX8 expression in tumor cells. Immunohistochemical study, ×200

обследование, включавшее магнитно-резонансную томографию органов малого таза и спиральную компьютерную томографию органов брюшной полости, маммографию, видеогастро- и колоноскопию, по результатам которого признаков иного опухолевого процесса не выявлено.

С учетом топографических особенностей опухоли, морфологической и иммунофенотипической картины сформулирован диагноз FATWO. В шейке и теле матки, маточных трубах опухолевого роста не обнаружено.

Пациентке рекомендовано динамическое наблюдение, срок которого в настоящее время составляет 6 мес.

На основе представленного клинического случая и обзора литературы можно сделать заключение, что FATWO представляет собой крайне редкое новообразование женской репродуктивной системы. Данная патология характеризуется сложностью диагностики из-за своей редкости и отсутствия специфических клинических проявлений.

Описанный клинический случай демонстрирует типичные трудности в диагностике FATWO. Первоначально опухоль была принята за миому матки, и только тщательное гистологическое и иммуногистохимическое исследование позволило установить правильный диагноз. Гистологическая картина и иммунофенотип FATWO имеют характерные особенности, которые помогают дифференцировать ее от других новообра-

зований. Однако из-за редкости патологии и ограниченного числа описанных случаев на этапе молекулярно-генетической диагностики сохраняются трудности для патологов, а диагностические критерии все еще нуждаются в уточнении.

Молекулярно-генетический профиль FATWO в настоящее время остается малоизученным. Имеющиеся данные указывают на низкую мутационную нагрузку и отсутствие специфических мутаций, характерных для других опухолей женской репродуктивной системы. Дальнейшие исследования в этой области могут способствовать улучшению понимания патогенеза заболевания и разработке таргетных методов терапии.

Оптимальная тактика лечения FATWO до сих пор не разработана. Хирургическое вмешательство остается основным методом лечения, однако объем операции и необходимость адъювантной терапии остаются предметом дискуссий.

Представленный клинический случай и обзор литературы подчеркивают необходимость дальнейшего изучения FATWO для улучшения диагностики и лечения этой редкой патологии. На наш взгляд, важно накопление и анализ клинических наблюдений, а также проведение дальнейших молекулярно-генетических исследований для более глубокого понимания природы этих опухолей и разработки эффективных методов их лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Liu L., Fang Q., Xing Y. Female adnexal tumor of probable Wolffian origin arising from mesosalpinx: A case report and review. J Obstet Gynaecol Res 2018;44(9):1859–63. DOI: 10.1111/jog.13704
- Cossu A., Casula M., Paliogiannis P. et al. Female adnexal tumors of probable Wolffian origin (FATWO): A case series with next-generation sequencing mutation analysis. Int J Gynecol Pathol 2017;36(6):575–81. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000368
- Deen S., Duncan T.J., Hammond R.H. Malignant female adnexal tumors of probable Wolffian origin. Int J Gynecol Pathol 2007;26(4):383–6. DOI: 10.1097/pgp.0b013e3180645136
- Qazi M., Movahedi-Lankarani S., Wang B.G. Cytohistopathologic correlation of ovarian mesonephric-like carcinoma and female adnexal tumor of probable Wolffian origin. Diagn Cytopathol 2021;49(6):E207–13. DOI: 10.1002/dc.24675
- Chen Q., Shen Y., Xie C. Recurrent and metastatic female adnexal tumor of probable Wolffian origin: A case report and review of the literature. Medicine (Baltimore) 2021;100(13):e25377. DOI: 10.1097/MD.0000000000002537
- Kurman R.J., Carcangiu M.L., Herrington C.S. World Health Organization Classification of Tumours 2008. Pp. 167–178.
- Li C.C., Qian Z.R., Hirokawa M. et al. Expression of adhesion molecules and Ki-67 in female adnexal tumor of probable Wolffian origin (FATWO): Report of two cases and review of the literature. APMIS 2004;112(6):390–8. DOI: 10.1111/j.1600-0463.2004.t011-1-apm1120602.x
- WHO Classification of Tumours Female Genital Tumours. 5th edn. International Agency for Research on Cancer. DOI: 10.1055/a-1545-4279
- Shalaby A., Shenoy V. Female adnexal tumor of probable Wolffian origin: A review. Arch Pathol Lab Med 2020;144(1):24–8. DOI: 10.5858/arpa.2019-0152-RA
- Ramirez P.T., Wolf J.K., Malpica A. et al. Wolffian duct tumors: Case reports and review of the literature. Gynecol Oncol 2002;86(2):225–30. DOI: 10.1006/gyno.2002.6739
- Amir A., Chua K.J., Varughese J. Malignant recurrence of female adnexal tumor of probable Wolffian origin (FATWO). Gynecol Oncol Rep 2020;34:100666. DOI: 10.1016/j.gore.2020.100666
- Syriac S., Durie N., Kesterson J. et al. Female adnexal tumor of probable Wolffian origin (FATWO) with recurrence 3 years postsurgery. Int J Gynecol Pathol 2011;30(3):231–5. DOI: 10.1097/PGP.0b013e3182005340
- Piciu A., Cainap C., Sur D. et al. Rare malignant female adnexal tumor of Wolffian origin (FATWO) with multiple relapses and chemotherapy regimens. Acta Endocrinol (Buchar) 2021;17(2):259–65. DOI: 10.4183/aeb.2021.259
- Daya D. Malignant female adnexal tumor of probable wolffian origin with review of the literature. Arch Pathol Lab Med 1994;118(3):310–2.
- Nakamura K., Nakayama K., Miura H. et al. Malignant female adnexal tumor of Wolffian origin (FATWO) positive for CD56: A possible diagnostic role for the biomarker. Eur J Gynaecol Oncol 2014;35(5):580–3.
- Gibbard E., Cochrane D.R., Pors J. et al. Whole-proteome analysis of mesonephric-derived cancers describes new potential biomarkers. Hum Pathol 2021;108:1–11. DOI: 10.1016/j.humphath.2020.10.005
- Mirkovic J., Dong F., Sholl L.M. et al. Targeted genomic profiling of female adnexal tumors of probable Wolffian origin (FATWO).

- Int J Gynecol Pathol 2019;38(6):543–51. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000545
18. Hou Y., Yang B., Zhang G. Female adnexal tumor of probable Wolffian origin. Arch Pathol Lab Med 2022;146(2):166–71. DOI: 10.5858/arpa.2020-0432-OA
 19. Belle M., Godefroy D., Couly G. et al. Tridimensional visualization and analysis of early human development. Cell 2017;169(1):161–173.e12. DOI: 10.1016/j.cell.2017.03.008
 20. Mullen R.D., Behringer R.R. Molecular genetics of Mullerian duct formation, regression and differentiation. Sex Dev 2014;8(5):281–96. DOI: 10.1159/000364935
 21. Yu M., Wang S.M. Embryology, Wolffian Ducts. In: StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2024. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557818/>.
 22. Hannema S.E., Hughes I.A. Regulation of Wolffian duct development. Horm Res 2007;67(3):142–51. DOI: 10.1159/000096644
 23. Encyclopedia of Reproduction. 2nd edn. Ed. by M. Skinner. Academic Press, 2018.
 24. Daya D., Young R.H., Scully R.E. Endometrioid carcinoma of the fallopian tube resembling an adnexal tumor of probable Wolffian origin: A report of six cases. Int J Gynecol Pathol 1992;11(2):122–30. DOI: 10.1097/00004347-199204000-00006
 25. Navani S.S., Alvarado-Cabrero I., Young R.H., Scully R.E. Endometrioid carcinoma of the fallopian tube: A clinicopathologic analysis of 26 cases. Gynecol Oncol 1996;63:371–8. DOI: 10.1006/gyno.1996.0338
 26. Atallah D., Rouzier R., Voutsadakis I. et al. Malignant female adnexal tumor of probable Wolffian origin relapsing after pregnancy. Gynecol Oncol 2004;95(2):402–4. DOI: 10.1016/j.ygyno.2004.07.042
 27. Alvarado-Cabrero I., Navani S.S., Young R.H., Scully R.E. Tumors of the fimbriated end of the fallopian tube: A clinicopathologic analysis of 20 cases, including nine carcinomas. Gynecol Oncol 1997;16(3):189–96. DOI: 10.1097/00004347-199707000-00001
 28. Gupta A.K., Srinivasan R., Nijhawan R. Female adnexal tumor of probable Wolffian origin. Indian J Pathol Microbiol 2014;57(4):620–2. DOI: 10.4103/0377-4929.142703
 29. Haixia W., Zhang L., Cao W. et al. Mesonephric adenocarcinoma of the uterine corpus. Int J Clin Exp Pathol 2014;7(10):7012–9.
 30. Hong S., Jing C., Li L. et al. Malignant female adnexal tumor of probable Wolffian origin: Case report and literature review. Int J Gynecol Pathol 2018;37(4):331–7. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000422
 31. Khastgir G., Siwath S., Jain V., Gupta N. Unraveling the enigma: FATWO and its clinicopathologic implications. BMJ Case Rep 2024;17(7):e261065. DOI: 10.1136/bcr-2024-261065
 32. Gibbard E., Cochrane D.R., Pors J. et al. Whole-proteome analysis of mesonephric-derived cancers describes new potential biomarkers. Hum Pathol 2021;108:1–11. DOI: 10.1016/j.humpath.2020.10.005
 33. Hou Y., Yang B., Zhang G. Female adnexal tumor of probable Wolffian origin. Arch Pathol Lab Med 2022;146(2):166–71. DOI: 10.5858/arpa.2020-0432-OA
 34. Estevez-Diz M.P., Bonadio R.C., Carvalho F.M., Carvalho J.P. Everolimus plus anastrozole for female adnexal tumor of probable Wolffian origin (FATWO) with *STK11* mutation. Gynecol Oncol Rep 2021;37:100838. DOI: 10.1016/j.gore.2021.100838
 35. Sinha R., Bustamante B., Tahmasebi F., Goldberg G.L. Malignant female adnexal tumor of probable Wolffian origin (FATWO): A case report and review for the literature. Gynecol Oncol Rep 2021;36:100726. DOI: 10.1016/j.gore.2021.100726
 36. Vučković L., Klisic A., Miladinović M. Ovarian female adnexal tumor of probable Wolffian origin – case report. Open Med (Wars) 2021;16(1):899–903. DOI: 10.1515/med-2021-0306
 37. Szeliga A., Pralat A., Witczak W. et al. *CHEK2* mutation in patient with multiple endocrine glands tumors. Case report. Int J Environ Res Public Health 2020;17(12):4397. DOI: 10.3390/ijerph17124397
 38. Brzika S., Rašić I., Bektešević A. et al. Rare giant female adnexal tumor of probable Wolffian origin: A case report. J Surg Case Rep 2022;2022(5):rjac243. DOI: 10.1093/jscr/rjac243
 39. Bunnell M.E., Donovan B.M., Parrack P.H. et al. Female adnexal tumor of probable Wolffian origin – a report of two cases at one institution. Gynecol Oncol Rep 2020;33:100612. DOI: 10.1016/j.gore.2020.100612
 40. Kurman R.J., Carcangiu M.L., Herrington C.S. World Health Organisation Classification of Tumours of the Female Reproductive Organs. 4th rev. edn. International Agency for Research on Cancer, 2014.
 41. Novak E., Woodruff J.D., Novak E.R. Probable mesonephric origin of certain female genital tumors. Am J Obstet Gynecol 1954;68:1222–42.
 42. Lesin J., Forko-Ilić J., Plavec A., Planinić P. Management of Wolffian duct tumor recurrence without chemotherapy. Arch Gynecol Obstet 2009;280(5):855–7. DOI: 10.1007/s00404-009-1024-1
 43. Deshimaru R., Fukunaga T., Sato T. et al. A case of metastatic female adnexal tumor of probable Wolffian origin. Gynecol Oncol Rep 2014;1(10):22–4. DOI: 10.1016/j.gore.2014.07.001
 44. Hong S., Jing C., Li L., Buscema J. et al. Malignant female adnexal tumor of probable Wolffian origin: Case report and literature review. Int J Gynecol Pathol 2018;37(4):331–7. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000422
 45. Taxy J.B. Female adnexal tumor of probable Wolffian origin: Evidence of a low grade malignancy. Cancer 1976;37(5):2349–54. DOI: 10.1002/1097-0142(197605)37:5<2349::aid-cnrcr2820370526>3.0.co;2-x
 46. Brescia R.J., Cardoso de Almeida P., Fuller J. et al. Female adnexal tumor of probable Wolffian origin with multiple recurrences over 16 years. Cancer 1985;56:1456–61. DOI: 10.1002/1097-0142(19850915)56:6<1456::aid-cnrcr2820560638>3.0.co;2-z
 47. Wakayama A., Matsumoto H., Aoyama H. et al. Recurrent female adnexal tumor of probable Wolffian origin treated with debulking surgery, imatinib and paclitaxel/carboplatin combination chemotherapy: A case report. Oncol Lett 2017;13:3403–8. DOI: 10.3892/ol.2017.5874
 48. Qui T., Teng Y., Tong J. et al. Recurrent female adnexal tumor of probably Wolffian origin: A case report. Taiwanese J Obstet Gynecol 2017;57:382–4. DOI: 10.1016/j.tjog.2016.12.017
 49. Steed H., Oza A., Chapman W.B. et al. Female adnexal tumor of probable Wolffian origin: A clinicopathological case report and a possible new treatment. Int J Gynecol Cancer 2004;14(3):546–50. DOI: 10.1111/j.1048-891x.2004.014319.x
 50. Jo V.Y., Fletcher C.D. WHO classification of soft tissue tumours: An update based on the 2013. 4th edn. Pathology 2014;46(2):95–104. DOI: 10.1097/PAT.0000000000000050
 51. Wang Z.Q., Kai J.Y., Chen H.Y. Wolffian adnexal tumor: Report of one case. Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao 2020;42(4):570–2. DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.11515
 52. Young R.H., Scully R.E. Ovarian tumors of probable Wolffian origin. A report of 11 cases. Am J Surg Pathol 1983;7(2):125–35. DOI: 10.1097/0000478-198303000-00002
 53. Fanghong L., Szallasi A., Young R.H. Wolffian tumor of the ovary with a prominent spindle cell component: Report of a case with brief discussion of unusual problems in differential diagnosis, and literature review. Int J Surg Pathol 2008;16(2):222–5. DOI: 10.1177/1066896907307034
 54. Bennett J.A., Oliva E. The complex and often confusing history, histology and histogenesis of mesonephric, STK11 adnexal tumour and mesonephric-like neoplasms of the upper female genital tract (including broad ligament). Histopathology 2022 Sep;81(3):280–96. DOI: 10.1111/his.14662
 55. Goyal A., Masand R.P., Roma A.A. Value of PAX-8 and SF-1 Immunohistochemistry in the distinction between female adnexal tumor of probable Wolffian origin and its mimics. Int J Gynecol Pathol 2016;35(2):167–75. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000222
 56. Cossu A., Casula M., Paliogiannis P. et al. Female adnexal tumors of probable Wolffian origin (FATWO): A case series with next-generation sequencing mutation analysis. Int J Gynecol Pathol 2017;36(6):575–81. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000368

Вклад авторов

А.Б. Виллерт, С.В. Вторушин: клиническая часть работы, разработка концепции, написание статьи, обзор публикаций по теме статьи;
О.А. Бондырева: клиническая часть работы, обзор публикаций по теме статьи;
Л.А. Коломиец: клиническая часть работы, разработка концепции, написание статьи;
М.О. Очиров, А.А. Мальцева: клиническая часть работы;
С.А. Виллерт: клиническая часть работы, написание статьи, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

A.B. Villert, S.V. Vtorushin: clinical part of the work, concept development, article writing, review of publications on the topic of the article;
O.A. Bondyрева: clinical part of the work, review of publications on the topic of the article;
L.A. Kolomiets: clinical part of the work, concept development, article writing;
M.O. Ochirov, A.A. Maltseva: clinical part of the work;
S.A. Villert: clinical part of the work, article writing, review of publications on the topic of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Б. Виллерт / A.B. Villert: <https://orcid.org/0000-0002-2773-1917>
С.В. Вторушин / S.V. Vtorushin: <https://orcid.org/0000-0002-1195-4008>
Л.А. Коломиец / L.A. Kolomiets: <https://orcid.org/0000-0002-6854-8940>
М.О. Очиров / M.O. Ochirov: <https://orcid.org/0000-0001-6628-2918>
А.А. Мальцева / A.A. Maltseva: <https://orcid.org/0000-0001-8212-731X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The patient signed informed consent for the publication of her data.