

Патоморфологическая характеристика светлоклеточных аденокарцином яичников и смешанных злокачественных опухолей яичников со светлоклеточным компонентом

М.Д. Ахмедова, М.А. Шабанов, В.В. Баринов, К.И. Жордания, Л.И. Бокина, Е.А. Мустафина
РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Екатерина Александровна Мустафина af1_nlo154@mail.ru

Цель исследования — изучение патоморфологических признаков чистых и смешанных светлоклеточных опухолей яичников со светлоклеточным компонентом.

Материалы и методы. Проанализированы клинико-морфологические характеристики и течение болезни 96 больных светлоклеточным РЯ в возрасте от 21 до 75 лет. Все пациентки были разделены на 2 группы. Первую группу составила 71 больная с чистой формой светлоклеточных аденокарцином яичников (САЯ). Во 2-ю группу вошли 25 пациенток со смешанными злокачественными эпителиальными опухолями яичников (СЗЭОЯ) с обязательным наличием в них светлоклеточного компонента. Все чистые формы злокачественных светлоклеточных новообразований яичников в нашем исследовании были представлены аденокарциномой. Этот же гистологический тип опухоли преобладал и среди смешанных новообразований яичников.

Результаты. Самыми частыми типами клеток, встречающихся в САЯ, являлись светлые, оптически прозрачные клетки и клетки типа сапозных гвоздей — гвоздиковые клетки. СЗЭОЯ характеризовались умеренной степенью дифференцировки и злокачественности опухоли, а также умеренной степенью атипичности клеток. В чистых формах светлоклеточных новообразований наблюдалось, как правило, от 3 до 6 митозов в 10 полях зрения, тогда как в смешанных злокачественных эпителиальных новообразованиях яичников — до 3 митозов в 10 полях зрения.

Ключевые слова: светлоклеточные аденокарциномы яичников, смешанные злокачественные опухоли яичников со светлоклеточным компонентом, клинические и морфологические признаки

The pathomorphological characteristics of clear-cell adenocarcinomas of the ovary and its mixed tumors with a clear-cell component

M.D. Akhmedova, M.A. Shabanov, V.V. Barinov, K.I. Zhordania, L.I. Bokina, E.A. Mustafina
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Objective: to study the pathomorphological signs of pure and mixed clear-cell ovarian tumors with a clear-cell component.

Subjects and methods. The clinical and morphological characteristics and the course of the disease were analyzed in 96 patients aged 21 to 75 years with clear-cell ovarian carcinoma. All the patients were divided into 2 groups: 1) 71 patients with pure clear-cell ovarian adenocarcinomas (COA) and 2) 25 patients with mixed malignant ovarian epithelial tumors (ММОЕТ) with an obligatory clear-cell component. All pure forms of ovarian clear-cell malignancies were represented by adenocarcinoma in our study. This histologic type of the tumor was also prevalent among mixed ovarian neoplasms.

Results. Clear, optically transparent cells and shoe nail-type (nail) ones were most common in COA. ММОЕТs showed moderate differentiation and malignancy and moderate atypia of a cell. Pure clear-cell neoplasms generally displayed 3 to 6 mitoses in 10 fields of vision whereas ММОЕТ exhibited as many as 3 mitoses in 10 fields of vision.

Key words: clear-cell ovarian adenocarcinomas, mixed malignant ovarian epithelial tumors with a clear-cell component, clinical and morphological signs

Введение

Среди злокачественных эпителиальных опухолей яичников главенствующая роль принадлежит серозному раку. Одним из гистологических типов эпителиальных опухолей является светлоклеточная аденокарцинома яичников (САЯ). САЯ (синонимы: мезонефрома, мезонефроидный, мезонефральный, мезонефрогенный рак) — достаточно редкая

опухоль, составляющая от 2 до 6% всех эпителиальных новообразований яичников [1–5]. Известно, что САЯ — высокозлокачественная опухоль, имеющая худший прогноз, чем серозная цистаденокарцинома той же локализации.

До настоящего времени злокачественные светлоклеточные опухоли яичников остаются одной из самых малоизученных морфологических форм рака

яичников (РЯ), что обусловлено крайне низкой частотой встречаемости этой патологии. По данным литературы, в различных клиниках анализ САЯ был основан на малом числе наблюдений, что не позволяет достоверно определить особенности клинического течения заболевания, его диагностики, результатов терапии и факторов прогноза [6–8]. Большинство публикаций носит описательный характер наблюдений, основанных на единичных случаях заболевания, а иногда — на анализе литературных источников за многие годы.

Морфологические параметры САЯ, которые в той или иной степени могли бы оказать влияние на методы лечения и исход заболевания, до конца пока еще не изучены.

По данным О.К. Хмельницкого (1994), частота встречаемости смешанных эпителиальных опухолей яичников составляет около 10% всех эпителиальных опухолей яичников, в других источниках (А.Е. Колосов, Л.Н. Мкртчян, 1986); смешанные опухоли эпителиального происхождения встречаются крайне редко и еще реже диагностируются. Среди них преобладают двухкомпонентные и значительно реже определяются трехкомпонентные формы опухоли. Подавляющее большинство смешанных эпителиальных опухолей имеют сочетание серозных и муцинозных эпителиальных структур, значительно реже — серозных и эндометриоидных, еще реже встречаются другие варианты в виде сочетания серозных, муцинозных или эндометриоидных структур со светлоклеточным эпителиальным компонентом.

Таким образом, смешанные эпителиальные опухоли яичников представляют собой наименее изученные новообразования яичников, и их исследование необходимо для выработки правильной тактики лечения.

Цель исследования — изучение патоморфологических признаков чистых и смешанных светлоклеточных опухолей яичников со светлоклеточным компонентом.

Материалы и методы

Проанализированы клиничко-морфологические характеристики и течение болезни 96 больных светлоклеточным РЯ в возрасте от 21 до 75 лет.

После пересмотра гистологических препаратов (согласно классификации ВОЗ, 1999 г., Женева) все пациентки были разделены на 2 группы.

Первую группу составила 71 больная с чистой формой САЯ. Во 2-ю группу вошли 25 пациенток со смешанными злокачественными эпителиальными опухолями яичников (СЗЭОЯ) с обязательным наличием в них светлоклеточного компонента.

Все чистые формы злокачественных светлоклеточных новообразований яичников в нашем ис-

следовании были представлены аденокарциномой (100% случаев). Этот же гистологический тип опухоли преобладал (36% наблюдений) и среди смешанных новообразований яичников (табл. 1).

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от гистологического типа опухоли

Гистологический тип опухоли	1-я группа (САЯ)		2-я группа (СЗЭОЯ)	
	абс.	%	абс.	%
Сочетание пограничной и злокачественной светлоклеточных опухолей	—	—	6	24
САЯ	71	100	9	36
САЯ с серозным и эндометриоидным компонентами	—	—	2	8
САЯ с эндометриоидным компонентом	—	—	4	16
САЯ с очагами аденофибромы	—	—	2	8
Светлоклеточная аденокарцинофиброма	—	—	2	8
Всего...	71	100	25	100

Результаты

В светлоклеточных карциномах достоверно чаще (49,3% случаев) обнаруживались только светлые клетки ($p < 0,05$). Однако в смешанных опухолях чаще (32%) наблюдалось сочетание светлых и звездчатых клеток. Распределение больных в зависимости от преобладающего типа опухолевых клеток представлено в табл. 2.

Сочетание железистых и сосочковых структур, образуемых опухолевыми клетками, достоверно чаще встречалось в смешанных злокачественных опухолях яичников. Однако в чистых светлоклеточных новообразованиях наблюдалось большее разнообразие гистологических структур.

Так, для данных опухолей наиболее характерным было сочетание солидных, железистых, сосочковых и кистозных структур (23,9% наблюдений). Данные представлены в табл. 3.

При анализе распределения больных в зависимости от степени атипичности клеток оказалось, что как среди пациенток с чистыми формами светлоклеточного рака, так и среди больных со смешанными формами злокачественных новообразований яичников преобладали клетки с умеренной степенью атипичности (52,1 и 44% соответственно).

Таблица 2. Распределение больных в зависимости от преобладающего типа опухолевых клеток

Преобладающий тип опухолевых клеток	1-я группа (САЯ)		2-я группа (СЗЭОЯ)	
	абс.	%	абс.	%
Светлые	35	49,3	6	24
Гвоздиковые	2	2,8	—	—
Оксифильные	—	—	3	12
Светлые + гвоздиковые	16	22,5	8	32
Светлые + гвоздиковые + уплощенные	6	8,4	—	—
Светлые + уплощенные	2	2,8	6	24
Светлые + гвоздиковые + оксифильные	4	5,6	—	—
Светлые + гвоздиковые + оксифильные + уплощенные	2	2,8	—	—
Светлые + гвоздиковые + перстневидные	—	—	2	8
Светлые + оксифильные + уплощенные	2	2,8	—	—
Гвоздиковые + оксифильные	2	2,8	—	—
Всего...	71	100	25	100

Умеренная степень злокачественности опухоли наблюдалась в 37 (52,1%) новообразованиях 1-й группы и в 11 (44%) — 2-й.

Умеренная степень дифференцировки опухоли отмечена более чем в половине исследуемых новообразований. Так, последняя была обнаружена в 41 (57,8%) наблюдении в 1-й группе и в 13 (52%) — во 2-й.

Для чистых форм светлоклеточных опухолей более характерным было наличие от 3 до 6 митозов в поле зрения — в 27 (38,2%) новообразованиях, тогда как в смешанных злокачественных новообразованиях у 52% больных наблюдалось до 3 митозов в 10 полях зрения.

При анализе распределения пациенток в зависимости от наличия очагов некроза в опухоли оказалось, что более чем в половине (66,2%) новообразований больных 1-й группы присутствовали очаги некроза. Во 2-й группе очаги некроза опухоли встречались реже — в 40% наблюдений они отсутствовали.

Таблица 3. Распределение больных в зависимости от преобладающих гистологических структур, образуемых опухолевыми клетками

Тип гистологических структур	1-я группа (САЯ)		2-я группа (СЗЭОЯ)	
	абс.	%	абс.	%
Солидные	2	2,8	2	8
Солидные + железистые	8	11,2	—	—
Солидные + сосочковые	6	8,4	2	8
Солидные + кистозные	6	8,4	—	—
Железистые	6	8,4	—	—
Железистые + сосочковые	2	2,8	7	28
Железистые + сосочковые + кистозные	4	5,6	—	—
Железистые + кистозные	6	8,4	2	8
Сосочковые	6	8,4	2	8
Сосочковые + кистозные	6	8,4	4	16
Солидные + железистые + сосочковые + кистозные	17	23,9	6	24
Солидные + железистые + кистозные	2	2,8	—	—
Всего...	71	100	25	100

При микроскопическом исследовании удаленных опухолей оказалось, что как чистые формы САЯ, так и смешанные злокачественные опухоли яичников со светлоклеточным компонентом характеризуются преимущественно инвазивным ростом (76,1 и 64% наблюдений соответственно).

Необходимо отметить, что в 1-й группе в половине случаев (50,7%) микроскопически был выявлен сопутствующий эндометриоз.

При этом у 12 (17%) больных опухоль развилась из эндометриоидной кисты, а у 10 (14,1%) — заболевание сопровождалось сопутствующим аденомиозом. Во 2-й группе эндометриоз был диагностирован лишь у 8 (32%) пациенток, у 6 (24%) из которых наблюдался аденомиоз.

При гистологическом исследовании метастазы были обнаружены у 36 (50,7%) больных 1-й группы и у 13 (48%) — 2-й.

У пациенток обеих групп метастазы преимущественно были выявлены в большом сальнике (25,3 и 24% соответственно). В других случаях на-

блюдалось сочетание метастазов различных локализаций.

Микроскопическая характеристика опухолей

САЯ — достаточно редкий морфологический вариант эпителиально-стромальных карцином яичников.

Согласно международной гистологической классификации опухолей яичников ВОЗ (1999) под светлоклеточными опухолями яичников подразумевают новообразования, состоящие из светлых гликогенсодержащих клеток, напоминающих клетки почечно-клеточного рака, а также из гвоздиковых (со скудной цитоплазмой и ядрами, проецирующимися в просветы выстилаемых ими мелких кист и трубочек), иногда оксифильных, перстневидных или неспецифичных уплощенных и кубических клеток или их комбинаций.

Исследованный нами материал включает 96 наблюдений САЯ, которые были представлены широким разнообразием типов эпителиальных клеток и формируемых ими структур.

Самыми частыми типами клеток, встречающихся в светлоклеточных карциномах, являлись светлые, оптически прозрачные клетки и клетки типа сапожных гвоздей — гвоздиковые клетки.

Светлые клетки обычно имели округлую или полигональную форму и эксцентрично расположенные ядра, часто с ядрышками. Границы клеток в большинстве случаев были хорошо видны, а ядра имели переменные размеры — от маленьких и округлых или угловатых до больших и плеоморфных с крупными ядрышками (рис. 1а) [4, 5, 7, 9].

Светлые клетки содержали обильный гликоген и имели тенденцию к формированию солидных полей или гнездных скоплений либо выстиланию просвета кист, трубочек и сосочков, тогда как гвоздиковые клетки выстилали трубочки, кисты и сосочковые структуры (см. рис. 1а).

Гвоздиковые клетки имели скудную цитоплазму и обычно содержали выпуклые гиперхромные ядра, выступающие в просветы трубочек (рис. 1б).

Довольно часто также присутствовали уплощенные или кубические клетки. Иногда можно было встретить оксифильные клетки с обильной эозинофильной цитоплазмой.

Оксифильные клетки встречались редко и практически никогда не являлись преобладающим типом опухолевых клеток. Эти клетки, если и присутствовали, то располагались в виде небольших гнездных скоплений и полей. Цитоплазма опухолевых клеток была зернистой и эозинофильной.

Во многих светлоклеточных карциномах отмечали эозинофильные или гиалиновые внутрицитоплазматические PAS-позитивные глобулы.

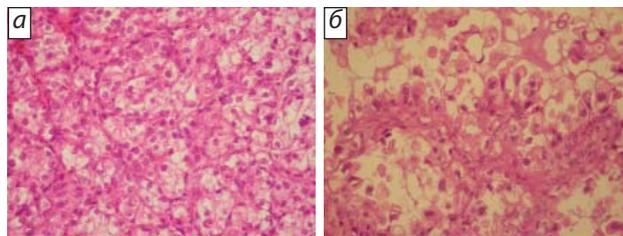


Рис. 1. САЯ: а — диффузное расположение полигональных светлых клеток с эксцентрическими ядрами; б — гвоздиковые клетки, выстилающие кистозные и сосочковые структуры. Окраска гематоксилин-эозином, × 400

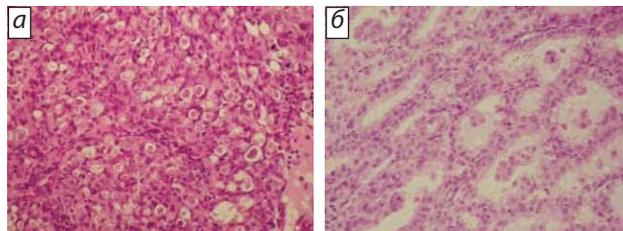


Рис. 2. САЯ: а — диффузное расположение перстневидных клеток с плотными слизистыми массами, расположенными наподобие «яблочка в мишени»; б — микрокистозные структуры, выстланные светлыми клетками. Окраска гематоксилин-эозином, × 250

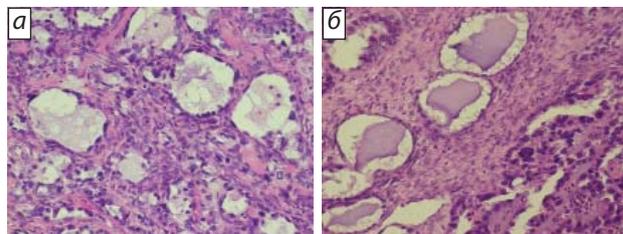


Рис. 3. САЯ: а — макро- и микрокистозные структуры, выстланные преимущественно уплощенными клетками с гиалинизированной стромой, × 250; б — кистозные структуры, выстланные уплощенными клетками с содержимым типа коллоида, имитирующие струму и кажущиеся обманчиво спокойными, и сосочковые структуры (справа) с кубическими клетками, × 400. Окраска гематоксилин-эозином

Перстневидные клетки, несмотря на частое их наличие, обычно были представлены в виде мелких фокусов и лишь в 1 наблюдении формировали выраженный компонент опухоли. Эти клетки часто содержали плотный муцинозный материал в центре вакуолей, что создавало вид «яблочка на мишенях» (рис. 2а).

Уплощенные клетки, выстилающие мелкие кисты, нередко имели обманчиво доброкачественный вид. Иногда кисты содержали материал, подобный коллоиду, и напоминали струму (рис. 3).

САЯ были представлены тубуло-кистозными, сосочковыми и солидными структурами, которые присутствовали в чистом виде или сочетались друг с другом. Наиболее распространенными структурами являлись сосочковые, тубуло-кистозные и солидные участки. Иногда опухоль имела ретикулярную структуру, подобную таковой в опухоли

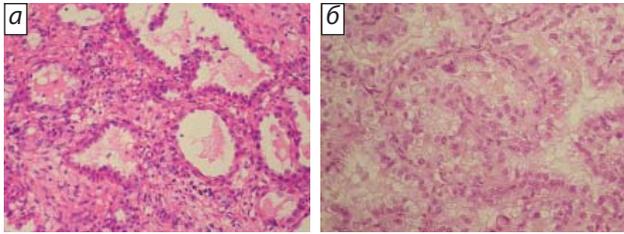


Рис. 4. САЯ: а — кистозные структуры, выстланные звездчико-выми и уплощенными клетками, $\times 250$; б — кистозно-сосочковые структуры, выстланные светлыми клетками кубической и цилиндрической формы. Окраска гематоксилин-эозином, $\times 400$

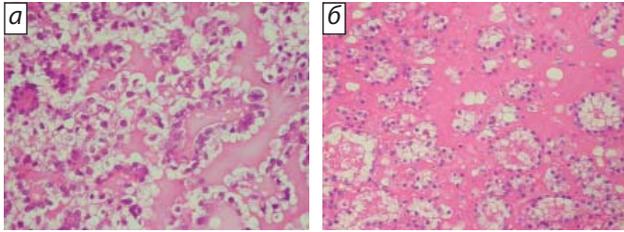


Рис. 5. Характерная для САЯ гиалинизированная строма: а — в основе сосочковых структур, $\times 400$; б — вокруг кистозных структур. Окраска гематоксилин-эозином, $\times 250$

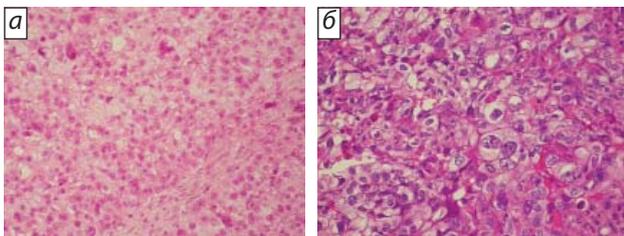


Рис. 6. Степень ядерной атипизации САЯ: а — умеренная (II), $\times 250$; б — выраженная (III), $\times 400$, по сравнению со слабой (I) степенью атипизации (см. рис. 1а) в солидных участках опухоли. Окраска гематоксилин-эозином

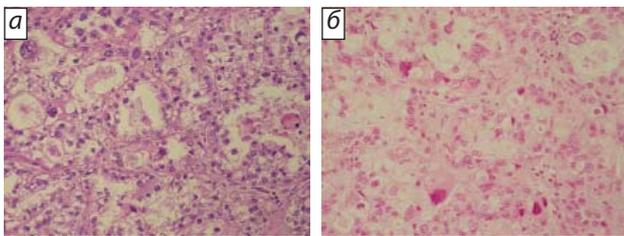


Рис. 7. Степень ядерной атипизации САЯ: а — умеренная (II), $\times 250$; б — выраженная (III), $\times 400$, по сравнению со слабой (I) степенью атипизации (см. рис. 2б) в железисто-кистозных участках опухоли. Окраска гематоксилин-эозином

желточного мешка. Поля полигональных клеток с обильной прозрачной цитоплазмой, разделенные тонкими прослойками фиброваскулярной или гиалинизированной стромы, были характерны для солидных участков (см. рис. 1а) [7]. Тубуло-кистозные структуры характеризовались трубочками переменного размера и кистами, выстланными кубическим или уплощенным эпителием и иногда звездчико-выми клетками (рис. 1б, 2б, 3, 4). Трубочки и кисты не-

редко содержали муцин в просветах, но внутриклеточный муцин для выстилающих клеток не был характерен. Сосочки часто имели сложную структуру. Сосочковые структуры характеризовались толстыми или тонкими сосочками, содержащими фиброзную строму или обильный гиалиновый материал (рис. 1б, 3б, 4б, 5а).

По мере уменьшения степени дифференцировки и замены железистых и сосочковых структур солидными гнездами и пластами клеток, нарастания степени ядерной атипизации опухоль классифицировали как менее дифференцированную, т. е. более высокой степени злокачественности. В плохо дифференцированных областях светлоклеточной карциномы клетки теряли свои отличительные особенности и выглядели как недифференцированные эпителиальные клетки (рис. 6, 7).

Ядра в светлоклеточных карциномах градуировали по степени атипизации в диапазоне от I до III степени, но чистая I степень опухоли встречается чрезвычайно редко. Почти всегда изменения в ядрах идентифицируют как изменения высокой (III) степени. Ввиду этого, а также с учетом присутствия смеси различных архитектурных структур градуировать САЯ по степени злокачественности довольно проблематично.

Наиболее характерными особенностями строения светлоклеточной карциномы являлось наличие множественных сложных сосочков с обильными отложениями гиалинизированного материала по типу вещества базальных мембран в основе сосочков (см. рис. 3, 5).

Наличие гиалинизированного гомогенного эозинофильного стромального фиброза — характерная особенность данной опухоли, и ее обнаруживают почти во всех случаях. Эта гиалинизированная строма являлась отражением продукции вещества базальных мембран опухолевыми клетками, причем подобный гиалинизированный матрикс намного чаще наблюдался в участках сосочкового строения и участках с ядрами высокой степени злокачественности (атипизации) по сравнению с областями, демонстрирующими другие архитектурные структуры, и при ядерных признаках I степени.

Иногда в светлоклеточных карциномах присутствовали доброкачественные и пограничные аденофиброматозные компоненты, однако наличие в составе опухоли явно инвазивных участков позволяло диагностировать подобные опухоли как карциному. Достаточно часто отмечали также митотическую активность. Некроз, кровоизлияния и лимфоцитарная инфильтрация стромы являлись переменными. В 4 наблюдениях в опухоли был выявлен обширный круглоклеточный инфильтрат с присутствием плазматических клеток, лимфоцитов и

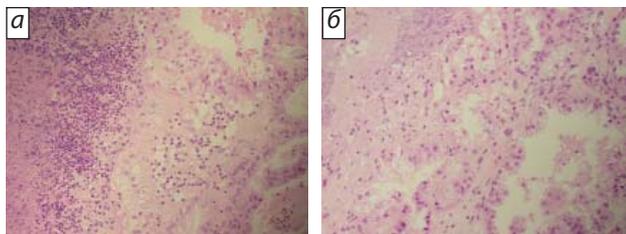


Рис. 8. САЯ. Фокусы некроза и воспалительной инфильтрации в опухолевой ткани (а) и очаговые отложения солей извести (б). Окраска гематоксилин-эозином, $\times 250$

полиморфно-ядерных лейкоцитов (рис. 8).

Иногда имели место лютеинизированные стромальные клетки и микрокальцинаты (см. рис. 8), изредка встречались псаммомные тельца.

Специальные методы окрасивания (PAS-реактивом) демонстрировали обильный гликоген в пределах цитоплазмы светлых клеток. При окраске на муцины, осуществляемой альциановым синим по Крейбергу, муцин выявлялся преимущественно в просветах тубуло-кистозных структур и обычно отсутствовал внутри клеток; лишь иногда его обнаруживали на апикальной поверхности цитоплазмы опухолевых клеток либо в цитоплазме перстневидных клеток.

В 36 (50,7%) наблюдениях светлоклеточные карциномы были ассоциированы с овариальным и тазовым эндометриозом, что объясняется общей для них мюллеровой природой происхождения.

Таким образом, светлоклеточные карциномы характеризовались широким разнообразием структур и типов клеток, которые нередко смещи-

вались. Наиболее распространены были сосочковые, тубуло-кистозные и преимущественно солидные структуры.

Заключение

В нашем исследовании все чистые формы светлоклеточных новообразований яичников были представлены аденокарциномой. Этот же гистологический тип опухоли преимущественно выявлен и среди СЗЭОЯ с обязательным светлоклеточным компонентом. В исследуемых опухолях преобладали светлые клетки или сочетание светлых и гвоздиковых клеток. Эти клетки в основном формировали железистые, сосочковые и солидные структуры. СЗЭОЯ характеризовались умеренной степенью дифференцировки и злокачественности опухоли, а также умеренной степенью атипичности клеток. В чистых формах светлоклеточных новообразований наблюдалось, как правило, от 3 до 6 митозов в 10 полях зрения, тогда как в смешанных злокачественных эпителиальных новообразованиях яичников — до 3 митозов в 10 полях зрения. Все опухоли в большинстве случаев характеризовались инвазивным ростом. Почти у половины больных микроскопически был диагностирован сопутствующий эндометриоз. Интересным представляется тот факт, что во 2-й группе у 24% пациенток в удаленных новообразованиях были найдены очаги пограничной и злокачественной светлоклеточных опухолей. Это подтверждает теорию происхождения светлоклеточной карциномы из очагов светлоклеточной аденофибромы, выдвинутую T. Sugiyama, T. Nishida et al. [8].

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Жордания К.И. Злокачественные новообразования яичников. Энциклопедия клинической онкологии. М., 2004.
2. Короленкова Л.И. Светлоклеточные (мезонефроидные) опухоли женских половых органов. Дис. ... канд. мед. наук. М., 1983.
3. Fine G., Clarke H., Horn R. Mesonephroma of the ovary. Cancer 1973;31: 398–410.
4. Kennedy A.W., Biscotti C.V., Hart W.R., Tuason L.J. Histologic correlates of progression-free interval and survival in ovarian clear cell adenocarcinoma. Gynecol Oncol 1993;50(3):334–8.
5. Pettersson F. Annual report of the results of treatment in gynecological cancer. Stockholm, International Federation of Gynecology and Obstetrics, 1991.
6. Behbakht K., Randall ТюСю, Benjamin I. et al. Clinical characteristics of clear cell carcinoma of the ovary. Gynecol Oncol 1998;70(20):255–8.
7. Nishino K., Aoki Y., Amikura T. et al. Irinotecan hydrochloride (CPT-11) and mitomycin C as the first line chemotherapy for ovarian clear cell adenocarcinoma. Gynecol Oncol 2005;97:893–7.
8. Skirnisdottir I., Seidal T., Karlsson M.G. et al. Clinical and biological characteristics of clear cell carcinomas of the ovary in FIGO stages I–II. Int J Oncol 2005;26:177–83.
9. Scully R.E. Ovarian tumors. J Pathol 1977;87:686.
10. Young R.H., Scully R.E. Oxyphilic clear cell carcinoma of the ovary. A report of nine cases. Am J Surg Pathol 1987;11(9):661–7.