

¹ Российская детская клиническая больница Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

³ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

⁴ Группа компаний «Медси»

⁵ Морозовская детская городская клиническая больница, Москва

Стероидно-клеточные опухоли яичников. Трудности диагностики

Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.^{1, 2, 3}, А.В. Буллик, к.м.н.⁴, К.И. Бурджалиева⁵, Н.О. Тарбая⁴

Адрес для переписки: Елена Викторовна Сибирская, elsibirskaya@yandex.ru

Для цитирования: Сибирская Е.В., Буллик А.В., Бурджалиева К.И., Тарбая Н.О. Стероидно-клеточные опухоли яичников. Трудности диагностики. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (44): 68–72.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-44-68-72

Почти 60% всех стероидно-клеточных опухолей классифицируются как неуточненные, без определенной специфики, и составляют менее 0,1% всех новообразований яичников. Многие из них гормонально активны и вызывают клинические проявления разной степени. Опухоли преимущественно (90%) состоят из клеток, похожих на клетки, секретирующие стероидные гормоны. Представлен случай гистологической находки редкого образования яичника у 37-летней беременной с высокой фертильностью. Материал получен при экстренной релапаротомии после третьей операции кесарева сечения. Данная беременность была шестой самопроизвольной. Удовлетворительное состояние пациентки на пятые сутки после оперативных родов резко ухудшилось до тяжелого. Интраоперационно при ревизии органов малого таза обнаружен разрыв образования правого яичника с признаками продолжающегося внутрибрюшного кровотечения. В строме правого яичника – оранжевые вкрапления. Ткань яичника и маточная труба представлены расширенными витиеватыми сосудами, отличными от контралатеральных придатков матки. Гистопатологическое исследование тканей пораженного яичника показало картину стероидно-клеточной опухоли без определенной специфики.

Ключевые слова: стероидно-клеточная опухоль яичника, фертильность, беременность

Стероидно-клеточные опухоли яичников (СКО) – редкая подгруппа новообразований стромы и/или полового тяжа, на долю которой в структуре опухолей яичников приходится 0,1% [1]. СКО состоят преимущественно (свыше 90%) из клеток, похожих на клетки, секретирующие стероидные гормоны. Таким образом, клиническая картина может быть разнообразной из-за различной степени гормональной активности опухолей [1, 2]. Об избыточной выработке эстрогенов (6–7% случаев) могут свидетельствовать менометроррагии, гиперплазия эндометрия, изосексуальное преждевременное половое развитие, проявления синдрома Кушинга, реже – дискомфорт и боль в животе, вздутие, фиброзно-кистозные комки в молочных железах. При андрогенной активности отмечаются симптомы вирилизации – гирсутизм, огрубение голоса, атрофия молочных желез, увеличение мышечной массы, бесплодие, клиторомегалия. Только в 10–15% случаев развитие опухоли не сопровождается симптомами [3, 4]. СКО без определенной специфики считается наиболее распространенным подтипом и обычно развивается у женщин репродуктивного возраста (средний возраст – 43 года). В 56–77% случаев основными

симптомами данного подтипа являются гирсутизм и вирилизация, в 6–7% случаев прослеживается связь с клиникой синдрома Кушинга, в 25% отмечается бессимптомное течение [3].

В ходе анализа отечественных и зарубежных источников нами не обнаружено ни одного клинического случая стероидно-клеточной опухоли у беременной или женщины с высокой фертильностью. Хирургическое лечение является подходящим методом обнаружения СКО. Частота развития опухолей яичников у беременных составляет 0,5–3,4% [5, 6].

Первые данные об этих новообразованиях появились в 1943 г. В Атласе опухолей яичников они именовались как «вирилизующие липидные или липоидно-клеточные опухоли». В 1977 г. R.E. Scully, обнаружив высокое сходство неопластических клеток с клетками, продуцирующими стероидные гормоны, а также отсутствие секреции липидов примерно в 25% случаев, предложил гистопатологический термин «стероидно-клеточная опухоль яичника». В 1979 г. M.C. Hayes и R.E. Scully выделили отдельную группу СКО неопределенного происхождения – 56% всех СКО [1]. Стероидно-клеточные опухоли яичников – явление достаточно ред-



кое, их следует дифференцировать от новообразований со сходной клинико-морфологической картиной, включающих опухоли из клеток Сертоли, богатую липидами, лютеому беременности и оксифильные варианты ряда других опухолей яичников (струма яичника, светлоклеточная карцинома, карциноид, метастазы меланомы, гепатоцеллюлярного и почечно-клеточного рака) [2, 4]. Небольшие опухоли яичников, продуцирующие андрогены, могут быть пропущены при визуализации. Так, заметно повышенный уровень дегидроэпиандростерона сульфата у пациентки с гиперандрогенизмом указывает на надпочечниковый источник, однако описан случай выраженного повышения дегидроэпиандростерона сульфата в сыворотке крови у женщины в постменопаузе с гиперандрогенизмом, обусловленным стероидноклеточной опухолью яичника [5].

Лютеома беременности представляет собой большое красно-коричневое опухолевидное образование, состоящее из стероидных клеток, не содержащих липиды. Почти всегда она выявляется в третьем триместре беременности у повторнородящих и подвергается инволюции в послеродовом периоде. В 94% случаев лютеомы беременных односторонние, большие при диагностике и, как правило, солидные и четко очерченные [5, 6]. Иногда на основании данных рутинной микроскопии трудно установить диагноз. В таких случаях проводится иммуногистохимическое исследование. Стромальная лютеома и стероидно-клеточная опухоль без определенной специфики окрашиваются на альфа-ингибин, виментин, цитокератины, а опухоли из клеток Лейдига – на актин, CD 68, десмин, белок S-100, эпителиальный мембранный антиген и кальретинин.

Классификация

Стероидно-клеточные опухоли подразделяют на три подтипа в зависимости от клеточного источника [1]:

- 1) стромальная лютеома;
- 2) опухоль из клеток Лейдига;
- 3) стероидно-клеточная опухоль без определенной специфики (60% случаев).

Стромальная лютеома – это, как правило, небольшое образование, ограниченное стромой яичника и не содержащее кристаллов Рейнке, которые представляют округлые эозинофильные образования. Основным контингентом пациенток с данной патологией – женщины в постменопаузе [7, 8]. Для стромальных лютеом характерна секреция эстрогенов.

Опухоль из клеток Лейдига содержит также кристаллы Рейнке. Средний возраст пациенток с данной патологией составляет 58 лет, однако опухоль может развиваться у молодых женщин, а также у детей. В зависимости от локализации подобные новообразования подразделяют на хилусно-клеточные и нехилусные. Так, опухоли из клеток Лейдига хилусно-клеточного типа возникают в области ворот яичника, а нехилусные исходят из его стромы [9, 10]. Стероидно-клеточные опухоли без определенной специфики включают в себя крупные стромальные лютеомы или опухоли из клеток Лейдига, в которых не выявляются кристаллы Рейнке.

Стромальная лютеома и опухоль из клеток Лейдига – доброкачественные новообразования, в то время как 25–43% стероидно-клеточных опухолей без определенной специфики считаются клинически злокачественными [10, 11].

При беременности редко возникает необходимость в дифференциальной диагностике опухоли яичника. Чаще требуется дифференцировать кисту желтого тела от доброкачественной опухоли яичника во время беременности. Ключевой пункт диагностики – исчезновение кисты желтого тела при включении гемохориального типа кровообращения, то есть к 16 неделям беременности. Если яичниковое образование к указанному сроку не регрессировало, значит, имеет место опухоль, при которой может быть поставлен вопрос об оперативном лечении.

Клинический случай

Пациентка 37 лет доставлена в больницу бригадой скорой помощи с диагнозом: «Беременность 38–39 недель. Головное предлежание. Предвестники родов. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез. Рубец на матке после двух операций кесарева сечения. Экзогенно-конституциональное ожирение 2-й степени. Отеки беременных. Хроническая железодефицитная анемия средней степени». При поступлении в стационар женщина отмечала периодические нерегулярные схваткообразные боли внизу живота.

Из анамнеза известно, что менархе с девяти лет, менструации с незначительными болями в середине цикла и в первые дни, нарушения менструального цикла по типу метроррагий, двое самопроизвольных родов без осложнений в 2008 и 2016 гг., двое родов путем операции кесарева сечения без осложнений в 2018 и 2021 гг., проведенные в экстренном порядке из-за развития слабости родовой деятельности и отсутствия эффекта от родовозбуждения. Гормональные препараты не принимала, о данной беременности узнала на сроке 11–12 недель, в женскую консультацию обратилась на сроке 21–22 недели, первый пренатальный скрининг не проводился. Со слов пациентки, данная беременность протекала без осложнений, в гинекологический кабинет обращалась дважды – на сроке 21–22 и 32–33 недели гестации, ультразвуковые исследования без эхографических отклонений.

Следует также обратить внимание на некоторые соматофенотипические особенности пациентки: преимущественное скопление жировой ткани в верхней части туловища, индекс массы тела 37,5 кг/м², что соответствует ожирению 2-й степени, на кожных покровах – участки гиперпигментации, повышенное оволосение кожных покровов бедер и верхних конечностей, увеличение живота, периодическое чувство вздутия.

На первые сутки от момента госпитализации в связи с началом родовой деятельности и наличием рубца на матке после двух операций кесарева сечения больная была родоразрешена в экстренном порядке путем операции кесарева сечения. Проведены лапаротомия по Пфанненштилю с иссечением кожного рубца, кесарево сечение в нижнем маточном сегменте по Гуса-

кову. Ревизия органов малого таза без особенностей. Увеличенных лимфатических узлов малого таза или выпота из дугласова пространства нет.

Послеоперационный период (0–4-е сутки) протекал без осложнений. В условиях послеродового отделения женщина получала антианемическую, анальгетическую терапию, проводилась профилактика тромбоэмболических осложнений. На пятые сутки в 01:30 пациентка почувствовала резкое ухудшение состояния на фоне относительного благополучия. После резкой смены положения на кровати появились жалобы на боль в животе, слабость, головокружение, озноб, липкий пот. Боль в животе нарастала. Отмечалась кратковременная потеря сознания дважды за последние два часа.

При осмотре отмечались одышка, бледность кожных покровов, акроцианоз, поверхностное дыхание, частота дыхательных движений – 26 в минуту, сатурация – 89,5%, тахикардия – до 125 ударов в минуту, артериальное давление – 70/40 мм рт. ст. Шоковый индекс, рассчитанный как соотношение частоты сердечных сокращений (уд/мин) и артериального давления (мм рт. ст.), составил 1,7, что соответствовало геморрагическому шоку 3-й степени. Пальпация области послеоперационного шва чувствительна, при бимануаль-

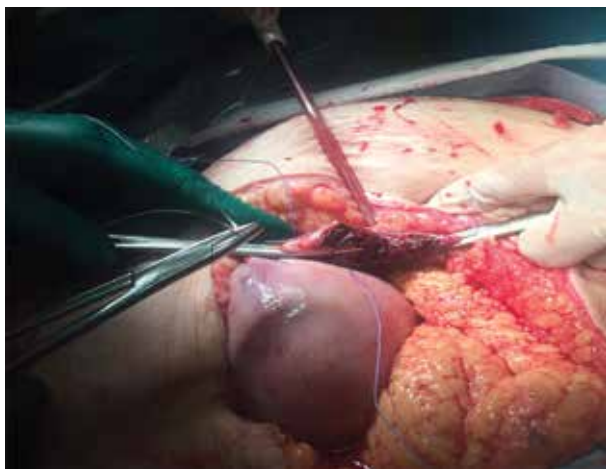


Рис. 1. Интраоперационно: тело матки и проекция удаленных придатков матки справа, определены расширенные сосуды



Рис. 2. Удаленный правый яичник размером 45 × 30 мм, структурно трудно дифференцируемый за счет имбибиции ткани

ном исследовании матка соответствовала состоянию на пятые сутки после родов, болезненная, в области правых придатков пальпировался болезненный, несколько увеличенный яичник. Своды влагалища нависали, тракции за шейку матки резко болезненные.

В клиническом анализе крови снижение уровня гемоглобина с 83 г/л в дородовом периоде до 50 г/л, эритроциты – $1,6 \times 10^{12}/л$, гематокрит – 16,3%, лейкоцитоз до $18,2 \times 10^9/л$ со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, тромбоциты – $190 \times 10^3/л$. Данные тромбоэластограммы: активированное парциальное тромбопластиновое время – 46,5^с, протромбиновый индекс – 75%, международное нормализованное отношение – 1,9. В биохимических параметрах крови снижение общего белка до 39 г/л, мочевины – до 2,2 ммоль/л. Исследование кислотно-щелочного состояния капиллярной крови: уровень лактата – 3,0 ммоль/л, насыщение кислородом крови – 88,8%, гематокрит – 17%.

Ультразвуковое исследование: эхо-признаки свободной жидкости во всех отделах брюшной полости, забрюшинном пространстве общим объемом до 2100 мл, выявлена гетерогенная экзогенная масса в проекции правого яичника размером 35 × 40 × 33 мм. На основании результатов осмотра, клинико-лабораторных данных и заключения ультразвукографии установлено внутрибрюшное кровотечение на пятые сутки после оперативных родов путем операции кесарева сечения, геморрагический шок 3-й степени, рубец на матке после двух операций кесарева сечения. Принято решение в экстренном порядке провести срединную релапаротомию. Акушеры-гинекологи совместно с анестезиологами-реаниматологами действовали по принципу «контроля за повреждением» (damage control surgery): сдавление аорты с последующей терапией, направленной на стабилизацию основных функций организма. С помощью аппарата Cell-Saver проведена интраоперационная реинфузия крови: 2300 мл от забранных 2500 мл.

При ревизии органов брюшной полости и полости малого таза обнаружены разрыв ткани правого яичника с имбибированными краями, геморрагически пропитанная ткань с расширенными витиеватыми сосудами правых придатков, отличные от контралатеральных придатков матки (рис. 1 и 2). Источником продолжающегося активного внутрибрюшного кровотечения определен правый яичник. Перитонеальные мета-стазы не выявлены. В ходе операции установлен хирургический диагноз: «Разрыв образования правого яичника, внутрибрюшное кровотечение объемом 2500 мл». Выполнена правосторонняя аднексэктомия. Образец отправлен на срочный гистопатологический анализ. Макропрепарат яичника размером 45 × 30 мм в разрезе кистозно изменен, на разрезе с оранжевыми вкраплениями, трудно дифференцируемый за счет имбибиции ткани. На срезах видны желтоватые узелки с рассеянными очагами некроза и кровоизлияния. Гистологически диагностирована стероидно-клеточная опухоль яичника: опухоль состоит из отдельных гнезд и обширных пластов клеток с обильной светлой цитоплазмой и центрально расположенными ядрами. Опухолевые клетки без признаков выра-



женного полиморфизма, без фигур митозов. Изучена цитологическая картина опухоли: препараты окрашивали методом Паппенгейма (рис. 3–5).

Для определения генезиса опухоли проведены также иммуноцитохимические реакции с моноклональными антителами фирмы Dako: цитокератин 7, 20 (СК7, СК20), панцитокератин (АЕ1/АЕ3), эпителиальный антиген (Ber-EP4) и виментин: опухоль окрашивается на альфа-ингибин, виментин, цитокератин. Кристаллы Рейнке не наблюдались. Иммуногистохимический анализ выявил положительную экспрессию виментина. Таким образом, окончательный диагноз определен в пользу стероидно-клеточной опухоли яичника без определенной специфики.

При контрольной ультразвукографии патологических образований в проекции малого таза не выявлено. Женщина выписана домой в стабильном удовлетворительном состоянии вместе с ребенком под амбулаторное наблюдение. Уровень общего тестостерона в первый месяц после операции в норме. От дальнейшего обследования пациентка отказалась по личным соображениям.

Обсуждение

Стромальные опухоли полового канатика составляют 5% опухолей яичников, из которых 2% имеют злокачественную природу. Частота встречаемости стероидно-клеточных опухолей – 0,1%. Преимущественно опухоли доброкачественные [13]. Ранее они были известны как липидо-клеточные. Сегодня, в соответствии с классификацией патологии Всемирной организации здравоохранения 2020 г., их называют стероидно-клеточными без определенной специфики.

В представленном клиническом случае врачи амбулаторного звена имели возможность заподозрить наличие СКО до наступления беременности при условии регулярного посещения кабинета гинеколога пациенткой и внимательного проведения клинического осмотра. Нередко размер опухоли может достигать 2–3 см, поэтому ее трудно диагностировать. Своевременное наблюдение у акушера-гинеколога, тщательно собранный медицинский анамнез, физикальный осмотр, лабораторные показатели сыворотки крови и инструментальные исследования в комплексе играют важную роль в профилактике многих заболеваний, даже самых редких. Интересно, что доброкачественные опухоли могут вести себя клинически злокачественно. СКО без определенной специфики обычно доброкачественные или с низкой степенью злокачественности, односторонние и характеризуются комплексом двух сходных по внешнему виду полигональных типов клеток [14, 15]. Они отличаются от опухолей клеток Лейдига отсутствием кристаллов Рейнке в цитоплазме. Лечение СКО хирургическое. Пациенткам с доброкачественной опухолью, локализованной в одном яичнике, следует рекомендовать одностороннюю сальпингоофорэктомию [14].

Таким образом, опухоли и опухолевидные образования придатков матки представляют собой значимую проблему современной репродуктивной медицины. До сих пор отсутствует стандартизация лечебной

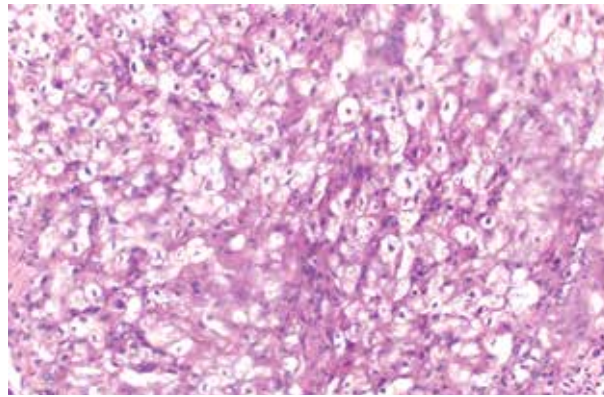


Рис. 3. Гистологический срез опухоли: эозинофильный и вакуолизированный внешний вид клеточной структуры. Кристаллы Рейнке не визуализируются

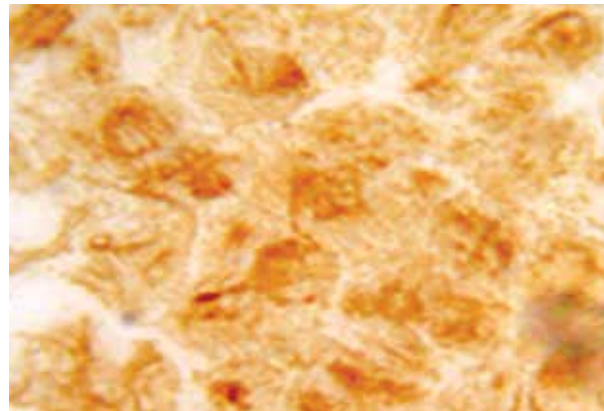


Рис. 4. Иммуногистохимическое исследование: скопление опухолевых клеток, положительная экспрессия виментина (900-кратное увеличение)

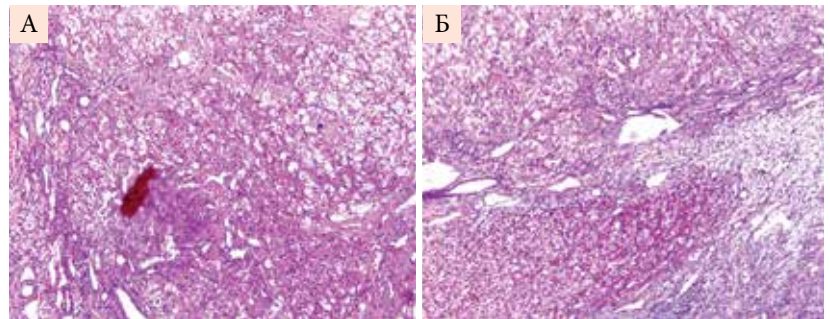


Рис. 5. Микроскопические изображения с гематоксилином и эозином: опухолевые клетки с маленькими круглыми ядрами, легкой атипией, без митоза (А). Опухолевые клетки расположены в виде диффузных столбиков или гнезд, разделенных богатой сосудистой сетью. Кристаллов Рейнке не обнаружено (В)

тактики при СКО без определенной специфики. Это обусловлено диагностическими трудностями, связанными с отсутствием специфических жалоб, часто бессимптомным течением. Как следствие – постановка ошибочного диагноза, отсутствие своевременного лечения и развитие осложнений, негативно отражающихся на репродуктивной функции и качестве жизни. Стратегия лечения основана на адекватной оценке

всех возможных неблагоприятных последствий с учетом размера опухоли, патологоанатомических результатов. Неблагоприятными прогностическими факторами для СКО без определенной спецификации являются размер опухоли свыше 7 см, наличие двух или более митозов, некроза, кровоизлияния и ядерной атипии

2-й либо 3-й степени [1]. Операции, сохраняющие фертильность, могут рассматриваться в отсутствие явных признаков злокачественности [16]. Врачам следует помнить о возможном наличии таких опухолей перед назначением терапии пациенткам с признаками вирилизации, гирсутизма, ожирения, аменореи. ❧

Литература

1. Hayes M.C., Scully R.E. Ovarian steroid cell tumors (not otherwise specified). A clinicopathological analysis of 63 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 1987; 11 (11): 835–845.
2. Matemanosak P., Peeyananjarassri K., Suwanrath C., et al. Ovarian steroid cell tumor (not otherwise specified) with subsequent spontaneous pregnancy after tumor removal: a case report and literature review. *Gynecol. Endocrinol.* 2023; 39 (1): 2186138.
3. Qian L., Shen Z., Zhang X., et al. Ovarian steroid cell tumor, not otherwise specified: a case report and literature review. *Mol. Clin. Oncol.* 2016; 5 (6): 839–841.
4. Matsukawa J., Takahashi T., Hada Y., et al. Successful laparoscopic resection of virilizing ovarian steroid cell tumor, not otherwise specified, in a 22-year-old woman: a case report and evaluation of the steroidogenic pathway. *Fukushima J. Med. Sci.* 2020; 65 (3): 133–139.
5. Nanda A., Gokhale U.A., Pillai G.R. Bilateral pregnancy luteoma: a case report. *Oman Med. J.* 2015; 29 (5): 371–372.
6. Brar R.K., Bharti J.N., Nigam J.S., et al. Pregnancy luteoma in ectopic pregnancy: a case report. *J. Reprod. Infertil.* 2017; 18 (3): 333–335.
7. Sumanatilleke M., de Silva N.L., Ranaweera G., et al. Postmenopausal hyperandrogenism due to an ovarian sex cord-stromal tumour causing elevated dehydroepiandrosterone sulphate: a case report. *BMC Womens Health.* 2022; 22 (1): 297.
8. Sood N., Desai K., Chindris A.M., et al. Symptomatic ovarian steroid cell tumor not otherwise specified in a post-menopausal woman. *Rare Tumors.* 2016; 8 (2): 6200.
9. Qian L., Shen Z., Zhang X., et al. Ovarian steroid cell tumor, not otherwise specified: a case report and literature review. *Mol. Clin. Oncol.* 2016; 5 (6): 839–841.
10. Outwater E.K., Wagner B.J., Mannion C., et al. Sex cord-stromal and steroid cell tumors of the ovary. *Radiographics.* 1998; 18 (6): 1523–1546.
11. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Богданова Е.А. и др. Клиника и диагностика доброкачественных опухолей и опухолевидных образований яичников (аналитический обзор). *Репродуктивное здоровье детей и подростков.* 2016; 4: 18–26.
12. Адамян Л.В., Богданова Е.А., Глыбина Т.М. и др. «Острый живот» при опухолях и опухолевидных образованиях придатков матки. *Проблемы репродукции.* 2014; 6: 49–53.
13. Punneshetty S., Sebastian A., Thomas V., et al. Malignant metastatic steroid cell tumor NOS: a rare presentation of a subtype of sex cord stromal tumor. *Gynecol. Oncol. Rep.* 2023; 46: 101169.
14. Черепанова Е.В., Лактионов К.П., Анурова О.А., Зотиков А.И. Клинико-морфологические особенности стероидно-клеточных опухолей яичников. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2011; 4: 68–71.
15. Tan E.C., Khong C.C., Bhutia K. A rare case of steroid cell tumor, Not Otherwise Specified (NOS), of the ovary in a young woman. *Case Rep. Obstet. Gynecol.* 2019; 2019: 4375839.
16. Lin M., Bao K., Lu L., et al. Ovarian steroid cell tumors, not otherwise specified: analysis of nine cases with a literature review. *BMC Endocr. Disord.* 2022; 22 (1): 265.

Steroid Cell Tumors of the Ovaries. Diagnostic Difficulties

Ye.V. Sibirskaya, PhD, Prof.^{1, 2, 3}, A.V. Bullikh, PhD⁴, K.I. Burdzhaliyeva⁵, N.O. Tarbaya⁴

¹ Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

³ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

⁴ Medsi Group of Companies

⁵ Morozovskaya Children's City Clinical Hospital, Moscow

Contact person: Yelena V. Sibirskaya, elsibirskaya@yandex.ru

Almost 60% of all steroid-cell tumors are classified as unspecified, without specific characteristics, and account for less than 0.1% of all ovarian neoplasms. Many of them are hormonally active and cause clinical manifestations to varying degrees. Tumors mainly (90%) consist of cells similar to cells secreting steroid hormones. A case of histological finding of a rare ovarian formation in a 37-year-old pregnant woman with high fertility is presented. The material was obtained during an emergency relaparotomy after the third cesarean section operation. This pregnancy was the sixth spontaneous one. The satisfactory condition of the patient on the fifth day after operative delivery deteriorated sharply to severe. Intraoperative revision of the pelvic organs revealed a rupture of the formation of the right ovary with signs of ongoing intra-abdominal bleeding. There are orange inclusions in the stroma of the right ovary. Ovarian tissue and fallopian tube are represented by expanded ornate vessels, different from the contralateral appendages of the uterus. Histopathological examination of the tissues of the affected ovary showed a picture of a steroid-cell tumor without a specific specificity.

Keywords: steroid-cell ovarian tumor, fertility, pregnancy