



СОВРЕМЕННЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ САРКОМ ВУЛЬВЫ

Е.В. Коржевская, В.В. Кузнецов
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

CONTEMPORARY PATHOGENETIC APPROACHES TO DIAGNOSIS AND TREATMENT FOR SARCOMAS OF VULVA

Ye.V. Korzhevskaya, V.V. Kuznetsov

State Institution N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Etiology, clinical and morphologic particularities of various types of sarcomas of vulva is reviewed, their clinical classification and histopathologic grading are discussed and up-to-date pathogenetic approaches to diagnosis and treatment for sarcomas of vulva are described.

Термин «саркомы» женских половых органов является собирательным и объединяет несколько больших групп опухолей мезенхимального, нейроэктодермального и дизэмбриогенетического происхождения. Большая часть сарком женских гениталий локализуется в матке и только около 10% [1] составляют саркомы яичников, шейки матки, маточной трубы, влагалища и вульвы.

Заболеваемость

Саркомы вульвы относятся к числу достаточно редких опухолей. На их долю приходится 1—2% общего числа злокачественных опухолей вульвы [2]. Эти опухоли возникают у женщин любого возрастного периода, начиная с младенчества (рабдомиосаркомы) и заканчивая глубокой менопаузой.

Этиология

Этиология гинекологических сарком пока не установлена. Вирусная природа опухоли показана на животных. Е. Mastac и соавт. [3] вызывали саркому матки у кроликов путем инокуляции нуклеиновых кислот, экстрагированных из клеточной культуры, инфицированной HSV-2. Описаны некоторые мягкотканые негинекологические саркомы, возникшие после длительного воздействия химических канцерогенов (винил хлорид, мышьяк и асбест). Обращает на себя внимание тот факт, что все женские гениталии содержат значительное количество мезенхимальной ткани по отношению к эпителиальной — 95:5. При этом менее 5% опухолей гениталий — мезенхимальные, а 95% — эпителиальные. Можно предположить, что это связано с высокой активностью и цикличностью эпителиальных клеток, подвергающихся в большей степени гормональным воздействиям, чем мышечные клетки, а также влиянию внешних раздражителей, таких как бактериальная и вирусная инфекции, сексуальная активность и пр. [4].

По новой гистологической классификации опухолей WHO (Lyon, 2003) саркомы вульвы входят в общий раздел под названием «Мягкотканые опухоли» и подраздел «Злокачественные мягкот-

каные опухоли». Злокачественные опухоли мягких тканей, которые возникают в области вульвы из ее тканевых элементов, подразделяются на следующие гистологические типы:

- ботриоидная саркома;
- лейомиосаркома (ЛМС);
- эпителиоидная саркома;
- альвеолярная саркома мягких тканей;
- липосаркома;
- дерматофибросаркома взрывающаяся.

Клинико-морфологические особенности

Сигналами тревоги, при наличии которых должно быть высказано подозрение на саркому мягких тканей, являются:

- наличие постепенно увеличивающегося опухолевого образования;
- ограничение подвижности имеющейся опухоли (один из наиболее характерных и важных для диагностики симптомов);
- появление опухоли, исходящей из глубоких слоев мягких тканей; кожа обычно не изменена, но по сравнению со здоровой стороной над опухолью имеется местное повышение температуры, а при массивных быстро растущих и достигающих поверхности образованиях появляется сеть расширенных подкожных вен, отмечаются цианотичная окраска и инфильтрация и/или изъязвление кожи.

Ботриоидная саркома, или эмбриональная рабдомиосаркома вульвы в основном встречается у девочек младше 10 лет, однако ее возрастной диапазон достаточно широк: от 6 до 64 лет. Описаны несколько наблюдений у беременных женщин.

Чаще всего встречается ЛМС вульвы, которая гистологически дифференцируется как гладкомышечная ткань. Возраст больных варьирует в широких пределах, нет «любимой» локализации. Клиническое течение непредсказуемо, прогноз зависит от глубины локализации. При поражении кожи ЛМС растет в виде единичного узла, болезненного

при пальпации и склонного к изъязвлению. Истинной капсулы саркомы мягких тканей не имеют, однако в процессе роста новообразование сдавливает окружающие ткани, последние уплотняются, образуя так называемую ложную капсулу. Границы новообразования при наличии выраженной ложной капсулы четкие. При более глубоком поражении мягких тканей контуры опухоли нечеткие, ЛМС развивается бессимптомно и метастазирует гематогенным путем. Больные погибают от метастазов в легкие. Гистологически в большинстве наблюдений — это высокодифференцированные опухоли с некрозами, участками инфильтрации окружающих тканей, митотический индекс составляет > 10 митозов в 10 полях зрения под большим увеличением микроскопа. Прогрессирование проявляется рецидивом или метастазированием опухоли в забрюшинные лимфатические узлы (ЛУ). Проанализировав 32 случая ЛМС вульвы, F.A. Tavassoli и H.J. Norris [5] пришли к выводу, что риск прогрессирования высок при опухолях диаметром > 5 см, в случае выраженного инфильтративного роста и при наличии 5 и более митозов в 10 полях зрения при большом увеличении.

Для ЛМС, как и для ряда других сарком вульвы, нехарактерно лимфогенное метастазирование, поэтому лечение сводится к широкому иссечению опухоли. Однако при диагностировании низкодифференцированной ЛМС вульвы должна проводиться вульвэктомия с двусторонней паховой лимфаденэктомией, хотя метастазы в ЛУ определяются редко. У больных, подвергшихся недостаточно широкому иссечению опухоли вульвы, повышается риск возникновения локального рецидива, поэтому они должны находиться под очень пристальным наблюдением.

Hauss и соавт. (1998) наблюдали 9 больных ЛМС вульвы в возрасте от 1 года до 19 лет. Всем им ошибочно ставили диагноз «бартолинит». Пациенткам была проведена химиотерапия (ХТ) с включением дакарбина, циклофосфана, доксорубина в сочетании с лучевой терапией (ЛТ) или без нее. До и после ХТ выполнялось хирургическое вмешательство в объеме широкого иссечения опухоли с или без пахово-бедренной лимфаденэктомии. Безрецидивный период у 7 из 9 больных составил 4 года, у 1 — 5 лет. Еще одна больная жива с признаками прогрессирования заболевания.

Приведем примеры из нашего наблюдения 2 больных ЛМС вульвы III стадии (размер опухоли в наибольшем диаметре 7 см). У одной 17-летней больной опухоль располагалась на коже большой половой губы в виде «фиброза», в ложной капсуле, без инвазии слизистой. Ей выполнено иссечение опухоли. Больная жива и наблюдается без признаков заболевания в течение 12 мес. У второй пациентки 41 года опухоль в виде узла располагалась на

промежности, занимая все пространство от входа во влагалище до наружного сфинктера прямой кишки. Произведено иссечение опухоли, через 2 года развился локальный рецидив заболевания. Больной проведено хирургическое лечение. Еще через год развился повторный рецидив ЛМС вульвы. После удаления опухоли пациентка получала ЛТ (СОД 32 Гр). Спустя 4 мес выявлен третий рецидив, после удаления рецидивной опухоли проведена внутритканевая ЛТ (СОД 35 Гр). Через 7 лет больной по поводу выпадения матки и полипоза эндометрия выполнена операция в объеме экстирпации матки с придатками, через 2 мес после которой обнаружены метастазы ЛМС вульвы во влагалище и солитарный метастаз в легком. Произведена лобэктомия и назначена ЛТ на область опухолевых очагов во влагалище. Ремиссия продолжалась 4 года, затем были выявлены множественные метастазы в легких, в течение года проводилось симптоматическое лечение. Общая продолжительность жизни больной составила 15 лет, безрецидивный период — 24 мес.

Эпителиоидная саркома вульвы, или злокачественная рабдоидная опухоль зрелого типа гистологически и иммунологически сходна с эпителиоидной саркомой, поражающей мягкие ткани конечностей. Ulbright и соавт. описали два собственных наблюдения и проанализировали 3 случая этой опухоли, описанные в литературе [6]. Они отметили, что при эпителиоидной саркоме вульвы часто ставится диагноз кисты большой железы преддверия. По их мнению, эпителиоидная саркома вульвы отличается более злокачественным течением, чем та же опухоль конечностей.

Многочисленные рецидивы эпителиоидной саркомы вульвы и высокая вероятность метастазирования определяют клиническую тактику ведения таких больных. Ранняя диагностика и своевременное лечение (на ранних этапах обычно достаточно широкого иссечения опухоли) — вот возможные пути улучшения результатов лечения данной категории больных.

Липосаркома вульвы — злокачественная опухоль мягких тканей, возникающая обычно в межмышечных межфасциальных пространствах, а затем прорастающая в подкожную жировую ткань. Изолированное поражение подкожной клетчатки встречается редко. Низкодифференцированные липосаркомы обычно метастазируют в легкие и печень.

Выбухающая дерматофибросаркома вульвы — тоже достаточно редкое заболевание: в литературе описано всего 10 наблюдений. Гистологически верифицируется как высокодифференцированная злокачественная опухоль, происходящая из дермы. Однако часто это рецидивирующее заболевание, схожее с саркомой кожи туловища низкой



степени дифференцировки. Сначала появляется очень плотный подкожный узел, позднее увеличивающийся в размерах, образующий бугристое красно-фиолетовое выпячивание, из-за которого опухоль получила название «выбухающая». Выполняют широкое иссечение опухоли. Эффективность лечения выше при использовании метода Моса — интраоперационной микроскопии замороженных горизонтальных срезов для определения объема операции.

В дифференциальной диагностике сарком важную роль играют иммуногистохимическое (ИГХ) исследование, определяющее белок мышечной дифференцировки (актин, миоглобин и десмин), и электронная микроскопия, выявляющая микрофиламенты и цитоплазматические рецепторы. С недавних пор для определения прогноза и планирования лечения активно исследуется ИГХ-профиль, а также изучается экспрессия белков p53, Ki-67, S-100, RE, RP и целого ряда других, так называемых молекулярно-биологических маркеров. В последние годы, в первую очередь с помощью **ИГХ и цитогенетики**, было установлено, что опухолевые клетки часто сохраняют органо-, ткане- и цитоспецифические особенности исходной для данного новообразования ткани [7]. Это проявляется в сходстве фенотипа опухолевых клеток и их нормальных аналогов. Так, эпителиальные, мышечные, сосудистые и другие опухоли имеют соответствующие наборы ультраструктурных и ИГХ-признаков. Выявление этих признаков активно применяется в дифференциальной диагностике гладкомышечных опухолей с другими новообразованиями, как неэпителиальной, так и эпителиальной природы. Значительное число белков, обнаруженных в опухолях с помощью ИГХ, кодируется отдельными функциональными генами, экспрессия которых подчиняется определенным правилам (например, промотор гена виментина активен в тканях, происходящих из мезенхимы, промотор десминового гена — в мышцах и т.д.). Именно эти особенности фенотипа опухолевых клеток явились теоретическим обоснованием для практического использования электронной микроскопии и ИГХ в дифференциальной диагностике новообразований различного гистогенеза. Грамотная ИГХ-диагностика требует большого комплекса специальных знаний в методическом и особенно фактическом плане [4]. ИГХ — достаточно простой и воспроизводимый метод, который может быть применен на свежем, замороженном или архивном материале.

Диагностика

Раннее диагностирование имеет большое значение для прогноза. При обнаружении опухоли мягких тканей не следует использовать метод динамического наблюдения. Часто возникают

ошибки при постановке диагноза, срок его установления нередко откладывают на 6—12 мес. Необходимо выполнение биопсии или удаление опухоли. Саркомы мягких тканей имеют склонность к рецидивированию после операции, особенно при размере > 5 см и низкой дифференцировке опухоли. Отдаленные метастазы появляются в легких, реже в других органах. Метастазы в регионарные ЛУ диагностируют только у 5—20% больных. Для установления степени распространения опухолевого процесса применяется комплекс первичного стандартного обследования онкогинекологических больных.

Стадирование

Существует несколько систем стадирования сарком мягких тканей. Для всех них главным прогностическим признаком является местное распространение опухоли, т.е. ее размер и связь с соседними тканями. Распространена международная система стадирования TNM. Необходимо также определять степень злокачественности опухоли. На протяжении многих лет злокачественными считались опухоли, имеющие > 10 митозов в 10 полях зрения при большом увеличении микроскопа. В настоящее время степень злокачественности саркомы оценивается по совокупности таких морфологических параметров, как степень дифференцировки, митотическая активность, клеточный полиморфизм и наличие некрозов.

Американский противораковый союз (AJCC) стадирует саркомы мягких тканей в соответствии с 4 критериями: размером опухоли (Т), состоянием регионарных ЛУ (N), степенью дифференцировки (G) и наличием/отсутствием отдаленных метастазов (M) (TNM) [8].

Клиническая классификация TNM и гистопатологическая дифференцировка

Первичная опухоль (Т)

Tx — недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

T0 — первичная опухоль не определяется.

T1 — опухоль < 5 см в наибольшем измерении:

— T1a — поверхностно расположенная опухоль;

— T1b — глубоко расположенная опухоль.

T2 — опухоль > 5 см в наибольшем измерении:

— T2a — поверхностно расположенная опухоль;

— T2b — глубоко расположенная опухоль.

Регионарные ЛУ (N)

Nx — регионарные ЛУ не могут быть оценены.

N0 — нет признаков поражения регионарных ЛУ.

N1 — регионарные ЛУ поражены метастазами.

Отдаленные метастазы (M)

Mx — отдаленные метастазы не могут быть оценены.



M0 — нет признаков наличия отдаленных метастазов.

M1 — имеются отдаленные метастазы.

Гистопатологическая дифференцировка (G)

Gx — степень дифференцировки не может быть установлена.

G₁ — высокая степень дифференцировки.

G₂ — средняя степень дифференцировки.

G₃₋₄ — низкая степень дифференцировки и недифференцированные опухоли.

Группировка по стадиям

Стадия IA

Опухоль стадии IA определяется как высоко- и среднедифференцированная, небольшая, поверхностная или глубоко расположенная:

- G₁, T1aN0M0;
- G₁, T1bN0M0;
- G₂, T1aN0M0;
- G₂, T1bN0M0.

Стадия IB

Опухоль стадии IB — средней степени дифференцировки, большая, поверхностная или глубоко расположенная:

- G₂, T2aN0M0;
- G₂, T2bN0M0.

Стадия IIA

Опухоль стадии IIA определяется как низкодифференцированная или недифференцированная, большая, поверхностная или глубоко расположенная:

- G₃, T1aN0M0;
- G₃, T1bN0M0;
- G₄, T1aN0M0;
- G₄, T1bN0M0.

Стадия IIB

Опухоль стадии IIB — низкодифференцированная или недифференцированная, небольшая, поверхностно расположенная:

- G₃, T2aN0M0;
- G₃, T2bN0M0;
- G₄, T2aN0M0;
- G₄, T2bN0M0.

Стадия III

Опухоль стадии III — низкодифференцированная или недифференцированная, большая, глубоко расположенная:

- G₃, T2bN0M0;
- G₄, T2bN0M0.

Стадия IV

Опухоль стадии IV устанавливается при наличии отдаленных метастазов:

- любая G, любая T, N1, M0;
- любая G, любая T, любая N, M1

Лечение

Комплекс лечебных мероприятий при саркомах вульвы зависит в первую очередь от гистологического типа опухоли и стадии процесса. Мето-

дом выбора лечения всех сарком вульвы обязательно должны быть хирургическое вмешательство (по возможности радикальное) и проведение ЛТ в высоких дозах (СОД 45–55 Гр), а в ряде случаев показано применение ХТ.

Саркомы мягких тканей обычно растут вдоль фасциальных футляров, сдавливая окружающие ткани. В результате образуется ложная капсула, придающая саркоме обманчивый вид отграниченного образования. На самом деле вылушивание и экономное иссечение таких опухолей в 50–90% наблюдений приводит к возникновению рецидивов. В связи с этим при отсутствии метастазов проводят широкое иссечение опухоли в пределах здоровых тканей, включая место выполнения биопсии.

Лечение по стадиям

Широкое иссечение опухоли с отступом не менее 2 см от ее краев считается методом выбора при I стадии заболевания. В случаях, когда осуществить такое иссечение невозможно, целесообразно назначение ЛТ.

Саркома II и III стадии обладает более высокой потенцией к метастазированию. И все же широкое иссечение в сочетании с пред- или послеоперационной ЛТ является методом выбора. Лечение можно дополнить проведением предоперационной ХТ. При невозможности выполнения широкого иссечения целесообразно назначение ЛТ, однако высока вероятность проявления локального рецидива.

Опухоли IVB стадии при наличии метастазов только в легкие в некоторых случаях могут быть излечены с помощью агрессивной терапии очага поражения и удаления легочных метастазов, даже при наличии билатерального поражения. Разработаны также режимы комбинированной ХТ, включающей доксорубин, ифосфамид, месну, циклофосфан, винкристин, адриамицин, дакарбазин [9, 10]. Однако ни одна схема не продемонстрировала особых преимуществ перед моно-ХТ доксорубином.

Проведение высокодозной ХТ с трансплантацией стволовых клеток крови или костного мозга при IV стадии прогноза не улучшает.

Лечение рецидивов и метастазов

При мягкотканых саркомах часто возникают местные рецидивы, что связывают с тем, что имеющаяся ложная капсула и прилежащие к саркоме мягкие ткани могут содержать опухолевые сателлиты. После локального иссечения количество местных рецидивов, по данным К. Enneking, достигает 93%, при широком иссечении — 49%, при повторном широком иссечении — 73%, при радикальной резекции — 20%.

При наличии метастазов прогноз в целом неблагоприятный. Однако если существует возмож-

ность их иссечь, это необходимо сделать, так как, по данным К. Enneking, у 27% больных повторное иссечение метастазов дает хорошие результаты.

Цель лечения состоит в достижении полной ремиссии с помощью ХТ и хирургического вмешательства, так как почти 20% больных, у которых удается достичь ремиссии, живут 5 лет и более.

Обобщая данные литературы по проблеме сарком вульвы, следует подчеркнуть, что за последнее 10-летие сделаны значительные шаги в исследовании патогенетических особенностей поведения данных опухолей, однако многие вопросы до сих пор остаются не изученными и требуют дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Horn L.C., Fischer U., Reuter S. et al. Leiomyosarkome und leiomyome der scheide. Zentralblatt Gynakologie 1998;120:38—41.
2. Bodurka D.C., Gershenson D.M. Sarcomas of the reproductiv tract. In: Atlas of Clinical Oncology: Soft tissue sarcomas. Hamilton, Ontario. BC Decker; 2002. p. 213—27.
3. Mastac E. et al. Uterine leiomyosarcoma in the rabbit following in situ inoculation of nucleic acid extract from cell cultures infected with type 2 (MSV-2). Virology 1975;26:149—50.
4. Лазарева Н.И. Злокачественные мезенхимальные опухоли женских половых органов (клиника, диагностика, лечение, факторы прогноза): Дис. ... докт. мед. наук. М.; 2003. с. 17—8.
5. Tavassoli F.A., Norris H.J. Smooth muscle tumors of the vulva. Obstet Gynecol 1979;53:218—25.
6. Хэкер Н. Злокачественные опухоли вульвы. В кн.: Гинекология по Эмилу Новаку. Под ред. Дж. Берека, И. Адаши, П. Хиллард. М., Практика; 2002. с.793—6.
7. Райхлин Н.Т., Петров С.В. Способность опухолевых клеток к специфической дифференцировке как основа для иммуногистохимической диагностики опухолей человека. Вестн Онкол 1998;(3):3—10.
8. Soft tissue sarcoma. In: American Joint Committee on Cancer.: AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. NY, Springer; 2002. p. 193—7.
9. Antman K., Crowley J., Balcerzak S.P. et al. An intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas. J Clin Oncol 1993;11(7):1276—85.
10. Van Geel A.N., Pastorino U., Jauch K.W. et al. Surgical treatment of lung metastases: The European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group study of 255 patients. Cancer 1996;77(4):675—82.

ПЯТИЛЕТНЯЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ РАКОМ ТЕЛА МАТКИ II СТАДИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ ОПУХОЛИ

Е.А. Мустафина, В.В. Баринов, М.А. Шабанов,
Л.И. Бокина, В.П. Козаченко, В.И. Пескова

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

5-YEAR SURVIVAL OF PATIENTS WITH STAGE II UTERINE CANCER DEPENDING ON MORPHOLOGIC FEATURES OF TUMOR

Ye.A. Mustafina, V.V. Barinov, M.A. Shabanov, L.I. Bokina, V.P. Kozachenko, V.I. Peskova

State Institution N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Retrospective data of treatment results of 109 patients with rarely observed stage II uterine cancer, admitted to N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center from 1980 to 2000 is analyzed. Correlation of overall 5-year survival rates of stage IIA and IIB uterine cancer patients with a number of tumor morphologic features is studied. The influence of some non-elucidated morphologic features of stage IIA and IIB uterine cancer such as the degree of cellular anaplasia, the depth of tumor invasion into the uterine neck, lympho-vascular invasion into the myometrium and uterine neck, microscopic vessels density in the area of the most extensive invasion, the presence of necrotic areas in the tumor tissue on long-term treatment results are analyzed.

Введение

В соответствии с системой стадирования FIGO, принятой в 1988 г., рак тела матки (РТМ) стадии II определяется на основании морфологических данных о распространении опухоли на шейку матки (ШМ) и подразделяется на IIA (поражение только эндоцервикальных желез) и IIB (вовлечение опухолью стромы шейки матки — СШМ) стадии [1], а по системе TNM (2003) — на T2AN0M0 и T2BN0M0 стадии соответственно.

В настоящее время существует сравнительно ограниченное число публикаций о больных с морфохирургической II стадией РТМ. Это связано с относительно редкой частотой выявления пациентов на данной стадии заболевания. По сведениям разных авторов, рак эндометрия с поражением ШМ составляет от 6,1 до 16,8% всех случаев неоплазии эндометрия [2—8].

По данным литературы, результаты 5-летней выживаемости при РТМ II стадии колеблются от