

Саркомы шейки матки (обзор литературы)

А.Н. Грицай¹, С.А. Швачко², Н.И. Лазарева¹, С.Б. Петерсон², А.П. Николаев¹

¹ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва;

²кафедра онкологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Контакты: Сергей Александрович Швачко sashvachko@gmail.com

В обзоре литературы освещены этиология, особенности клинического течения и современные подходы к диагностике и лечению сарком шейки матки.

Ключевые слова: саркома шейки матки, рабдомиосаркома, злокачественные смешанные мюллеровские опухоли, лейомиосаркома, аденосаркома

Sarcomas of the cervix uteri (a review of literature)

A.N. Gritsay¹, S.A. Shvachko², N.I. Lazareva¹, S.B. Peterson², A.P. Nikolayev¹

¹N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

²Department of Oncology, Faculty of Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

The review of literature describes the etiology and clinical features of sarcomas of the cervix uteri and current approaches to their diagnosis and treatment.

Key words: sarcoma of the cervix uteri, rhabdomyosarcoma, malignant mixed Müllerian tumors, leiomyosarcoma, adenosarcoma

Саркомы составляют около 5 % среди всех опухолей женских половых органов и являются одним из самых малоисследованных разделов клинической онкогинекологии.

Шейку матки могут поражать саркомы различных гистологических типов, в том числе рабдомиосаркома (РМС), лейомиосаркома, злокачественные смешанные мюллеровские опухоли (ЗСМО), аденосаркома, эндометриальная стромальная саркома, липосаркома, альвеолярная саркома мягких тканей, саркома Юинга/примитивная нейроэктодермальная опухоль, недифференцированная эндоцервикальная саркома, злокачественная опухоль оболочек периферических нервов (нейрогенная саркома, злокачественная шваннома) и гранулоцитарная саркома (хлорома).

Частота возникновения саркомы шейки матки составляет < 1 % случаев всех злокачественных новообразований данной локализации. Так, в анализе, проведенном J.D. Wright et al. с периодом наблюдения с 1986 по 2003 г. и включавшем пациенток со злокачественными опухолями шейки матки ($n = 1583$), только в 8 наблюдениях выявлены саркомы (0,5 %) [1].

Факторами риска возникновения сарком являются поздние начало менструации и первые роды, многочисленные аборт, самопроизвольные аборт в анамнезе, поздняя менопауза. Выделяют радиоиндуцированные саркомы, которые развиваются у женщин, подвергшихся лучевой терапии на область малого таза по поводу злокачественных новообразований.

Их доля в структуре злокачественных неэпителиальных опухолей матки невелика. Определенную роль в возникновении сарком женских половых органов играют социально-экономический уровень жизни, возраст, раса, избыточная масса тела, курение и применение оральных контрацептивов.

Среди всех мезенхимальных опухолей шейки матки преобладает РМС, наиболее часто диагностируется ее эмбриональный подтип. В доступной литературе сообщается о 150 случаях данной патологии. Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS) Group выделяет 3 основных гистологических подтипа РМС: эмбриональный, альвеолярный и недифференцированный.

Эмбриональная РМС — злокачественная опухоль, которая составляет 4–6 % всех злокачественных новообразований у детей и подростков. **Ботриоидная саркома** — вариант эмбриональной РМС — содержит миксоматозную строму, в которой расположены круглые или веретенообразные клетки, представляющие собой атипичные саркобласты. Ботриоидная саркома обычно выявляется у девочек и поражает влагалище, опухоль также может исходить из вульвы, тела и шейки матки. РМС влагалища диагностируется в возрасте до 4 лет (средний возраст — 23,5 мес), при этом РМС шейки матки обычно выявляется во 2-м десятилетии жизни (средний возраст — 14 лет).

Тактика лечения РМС подверглась кардинальным изменениям за последние 40 лет. Традиционно терапия включала радикальное или ультраагрессивное хирург-

Ботриоидная саркома шейки матки, описание клинических наблюдений [4]

Автор	Возраст пациентки, годы	Симптомы	Стадия (IRS Group)
D.M. Hays et al.	15	—	I
D.M. Hays et al.	15	—	I
D.M. Hays et al.	14	—	I
D.M. Hays et al.	14	—	I
D.M. Hays et al.	14	—	I
D.M. Hays et al.	15	—	III
D.A. Daya et al.	16	Кровотечение	—
D.A. Daya, R.E. Scully	25	Кровотечение	—
D.A. Daya, R.E. Scully	15	Кровотечение	—
D.A. Daya, R.E. Scully	13	Опухолевые массы, кровотечение	—
D.A. Daya, R.E. Scully	23	Кровотечение	—
D.A. Daya, R.E. Scully	12	Кровотечение	—
D.A. Daya, R.E. Scully	22	Кровотечение	—
D.A. Daya, R.E. Scully	13	Выраженное кровотечение	—
A.N. Gordon, T.W. Montag	18	Кровотечение	I
T.M. Lin et al.	20	Кровотечение	Ia
H. Zeisler et al.	32	Кровотечение	I
N. Behtash	20	Кровянистые выделения из влагалища	I
N. Behtash	15	Кровянистые выделения из влагалища	I

Примечание. VCN – винкристин; ACD – дактиномицин; CPM – циклофосфамид; VAC = VCN + ACD + CPM.

гическое лечение. Например, в 1970 г. R. Hilgers рекомендовал выполнение экзентерации малого таза как вариант лечения РМС влагалища [2]. Однако при проведении комплексного анализа результаты такой тактики лечения признаны неудовлетворительными. Сочетание полихимиотерапии и/или облучения малого таза с хирургическим методом привело к значительному улучшению результатов лечения. В 1980-х годах преобладал комбинированный метод с включением экстирпации матки, однако уже в 1990-х годах был сделан значительный шаг вперед — к органосохраняющим методам хирургического лечения: иссечению опухоли, полипэктомии, трахелэктомии или кониза-

ции с применением адъювантной химиотерапии (ХТ) или без таковой. Прогноз у больных РМС матки менее благоприятный, чем у пациенток с саркомой влагалища (выживаемость составляет 60 % и 96 % соответственно). Е. Vrand в своей работе приводит данные о выживаемости больных ботриоидной саркомой шейки матки, которая составила 80 % [3]. Органосохраняющее лечение проводится у пациенток с локализованной резектабельной опухолью без регионарных метастазов (т. е. в I группе пациентов по классификации IRS). Наиболее широко используемый режим ХТ (VAC) включает винкристин, дактиномицин и циклофосфамид. Считается, что проведение от 6 до 12 ци-

Хирургическое лечение	ХТ	Отложенное лечение, лечение рецидива	Результаты
Полипэктомия	VCN 2 мг/м ² в/в каждую неделю × 12, ACD 0,015 мг/кг/сут в/в × 5 дней × 4	—	Жива 78 мес
Расширенная экстирпация матки	VCN 2 мг/м ² в/в каждую неделю × 12, ACD 0,015 мг/кг/сут в/в × 5 дней × 4	—	Жива 72 мес
Полипэктомия, выскабливание цервикального канала	VCN 2 мг/м ² в/в каждую неделю × 12, ACD 0,015 мг/кг/сут в/в × 5 дней × 4	Экстирпация матки, овариопексия, тазовая лимфодиссекция (4 нед)	Жива 66 мес
Полипэктомия, выскабливание цервикального канала	VCN 2 мг/м ² в/в каждую неделю × 12, ACD 0,015 мг/кг/сут в/в × 5 дней × 4	—	Жива 66 мес
Полипэктомия, выскабливание цервикального канала	Пульс-терапия VAC 24 мес	Выскабливание, экстирпация матки (без опухолевого роста) (16 и 44 нед)	Жива 33 мес
Частичное иссечение	Пульс-терапия VAC 24 мес	Конизация шейки матки (12 нед)	Жива 32 мес
Полипэктомия	Не было	—	Жива 60 мес
Полипэктомия	Не было	—	Жива 60 мес
Трахелэктомия	Не было	—	Жива 96 мес
Экстирпация матки	Не было	—	Жива 48 мес
Экстирпация матки с придатками, тазовая лимфодиссекция	Не было	—	Жива 48 мес
Экстирпация матки с придатками, тазовая лимфодиссекция	Не было	—	Жива 60 мес
Экстирпация матки с придатками, тазовая лимфодиссекция	VAC	—	Жива 24 мес
Экстирпация матки с придатками, тазовая лимфодиссекция	VAC	—	Жива 54 мес
Иссечение опухоли	VCN 2 мг/м ² в 1-й день, ACD 0,5 мг/сут в 1–5-й дни, CPM 8 мг/кг в 1–5-й дни, 3 цикла	Конизация шейки матки (14 нед) (без опухолевого роста); VAC, 9 циклов	Жива 31 мес
Трахелэктомия	VAC, 9 циклов	Конизация (6 мес), без опухолевого роста	Жива 36 мес
Экстирпация матки с придатками	VCN 1 мг/м ² в 1-й день, актиномицин 0,6 мг/м ² и CPM 5 мг/м ² в 1–5-й дни, 4 цикла	—	Жива 31 мес
Трахелэктомия	VAC, 6 циклов	Экстирпация матки с придатками и верхней 1/3 влагалища, тазовая лимфодиссекция	Жива 72 мес
Иссечение опухоли	VAC, 6 циклов	—	Жива 36 мес

клов ХТ в режиме VAC не приводит к нарушению репродуктивной функции.

В 2003 г. N. Bentash et al. представили описание 19 клинических наблюдений ботриоидной саркомы шейки матки за период с 1987 г. (таблица), в том числе 2 случая собственных наблюдений. Продолжительность жизни всех 19 пациенток составила > 24 мес (от 24 до 96 мес) [4]. Консервативное хирургическое вмешательство в объеме полипэктомии, дилатации цервикального канала и выскабливания, трахелэктомии, иссечения опухоли выполнено 11 больным; 3 из пациенток не получали адъювантную ХТ [4]. Еще 2 наблюдения ботриоидной саркомы шейки матки у пациен-

ток после органосохраняющих хирургических методов и адъювантной ХТ описаны в 2004 г. [5].

Считается, что полипоидная форма РМС характеризуется более благоприятным прогнозом. Несмотря на это, необходимо всегда помнить о возможности инвазивного роста. Так, в серии клинических случаев, описанных D.A. Daya и R.E. Scully, у 1 пациентки после проведенного комбинированного лечения (радикальная операция и ХТ) в период наблюдения был диагностирован локальный рецидив, дальнейшее прогрессирование заболевания привело к ее гибели [6].

В статье G. Zanetta et al. представлены 3 клинических наблюдения РМС в цервикальном полипе у мо-

лодых женщин. Все больные получили консервативное лечение (полипэктомия или иссечение) с последующей ХТ (доксорубин, ифосфамид). Во всех 3 случаях период наблюдения составил 36 мес. В 1 случае через 9 мес после лечения выявлен локальный рецидив, проведено его иссечение. У 2 пациенток в течение периода наблюдения не отмечено признаков прогрессирования [7].

Первичные лейомиосаркомы и ЗСМО шейки матки встречаются крайне редко. В большинстве случаев вышеперечисленные опухоли исходят из тела матки. Для постановки диагноза необходимо проведение тщательного патоморфологического исследования, подтверждающего первичную локализацию опухоли в шейке матки.

В доступной литературе приводятся сведения о 30 случаях *лейомиосарком шейки матки*. Диагностические критерии лейомиосаркомы, определенные R.S. Bell et al., включают комбинацию высокой митотической активности, некроза опухолевых клеток и выраженной клеточной атипии [8]. Данная патология диагностируется в пре- и постменопаузальном периоде. Описан единственный случай лейомиосаркомы шейки матки у ребенка. Наиболее характерными для данной опухоли симптомами являются кровянистые выделения из половых путей и боли в области таза и нижних отделах живота. Если заболевание ограничено шейкой матки, то достаточным объемом операции считается экстирпация матки с придатками, так как вероятность лимфогенного метастазирования лейомиосарком матки (3,5 %), как и сарком мягких тканей (5,8 %), низкая. Значение рутинной лимфаденэктомии в лечении первичных лейомиосарком шейки матки обсуждается. В одном из самых больших по числу включенных пациенток ($n = 12$) обзоре J. Rotmensch et al. (1983) приводятся сведения о выживаемости: от прогрессирования заболевания умерли 8 пациенток, в течение 2 лет наблюдения рецидив выявлен у 2 больных, после 5 лет наблюдения живы 2 пациентки. В крупном исследовании серии 8 клинических случаев M. Abell и J. Ramirez (1973) причиной смерти 4 из 6 пациенток стали отдаленные гематогенные метастазы.

Эпителиоидная лейомиосаркома — редкий вариант, который характеризуется пролиферацией преимущественно круглых и полигональных эпителиоидных клеток с эозинофильной цитоплазмой в злокачественном гладкомышечном компоненте опухоли. Большинство опухолей локализуется в теле матки, и только в 4 описаниях опухоль была выявлена в шейке матки. Возраст пациенток составил от 47 до 72 лет. Во всех случаях первым этапом лечения была экстирпация матки с придатками [9]. Три пациентки получили адъювантную терапию и 3 живы без признаков заболевания 4, 10 и 20 мес периода наблюдения.

В англоязычной литературе сообщается примерно о 50 случаях ЗСМО шейки матки. Наиболее общими

симптомами являются наличие опухолевых масс и кровотечение из половых путей. Заболевание у большинства пациенток было ограничено шейкой матки, хотя в наблюдениях, сделанных J.D. Wright et al., у 4 из 5 пациенток со ЗСМО диагностирована Ib2 стадия, а у 1 больной — IIIa стадия [1]. Описаны и гетерологический, и гомологический типы сарком шейки матки. Радикальная гистерэктомия с двусторонним удалением придатков матки и лимфаденэктомией является адекватным методом лечения пациенток с опухолью, ограниченной шейкой матки.

Аденосаркома — это вариант смешанной мезодермальной опухоли матки. Этот термин был введен в 1974 г. P.B. Clement и R.E. Scully. Аденосаркома состоит из доброкачественного эпителиального (железистого) и злокачественного стромального компонентов. Эта опухоль чаще всего встречается в теле матки у женщин в постменопаузе, иногда на фоне применения тамоксифена. M. Roth et al. в 1976 г. описали аденосаркому шейки матки и наличие гетерологических элементов (хрящевая, костная, мышечная ткань). В последующем было описано всего 14 случаев аденосаркомы шейки матки. Многие авторы рекомендуют выполнение радикальной или экстрафасциальной гистерэктомии с двусторонним удалением придатков. Лучевая терапия используется как компонент комбинированного лечения местно-распространенных опухолей. В описании P. Ramos et al. 10 из 15 пациенток живы в течение 2,5–7 лет после лечения без признаков рецидива заболевания [10].

Эндометриальная стромальная саркома обычно исходит из очагов эндометриоза. В 2 из 3 описанных случаев первичной эндометриальной стромальной саркомы шейки матки опухоль исходила из цервикального полипа.

Гранулоцитарная саркома (хлорома) шейки матки — опухоль, часто развивающаяся при миелоидной лейкемии и состоящая в основном из скопления атипичных лейкоцитарных клеток. Свежий срез с опухоли приобретает зеленую окраску, однако на воздухе быстро обесцвечивается. Хлорома шейки матки чрезвычайно редка. Большинство пациенток с гранулоцитарной саркомой шейки матки отмечают боли в животе и кровянистые выделения из половых путей. ХТ — основной метод лечения при этой патологии. По данным доступной литературы, > 2 лет живут не более 6 % пациенток, не описано ни одного случая 5-летней продолжительности жизни.

Из прогностических факторов для всех редких типов сарком женских половых органов, по мнению многих авторов, наибольшее значение имеет стадия заболевания. Другим четким критерием злокачественности сарком женских гениталий является число митозов. К неблагоприятным прогностическим факторам следует также отнести выраженную атипичность клеток, наличие некрозов или опухолевых эмболов в сосудах,

большой размер опухоли, инвазию в окружающие ткани, распространение за пределы матки [11].

В последние годы для определения прогноза и планирования лечения активно исследуют иммуногистохимический профиль РМС, изучают экспрессию белков p53, Ki-67, S-100, RE, RP и др. В группе больных с эндометриальными стромальными саркомами прогностическое значение имеет экспрессия тимидинфосфорилазы: выявлено достоверное различие 5-летней выживаемости при положительной экспрессии тимидинфосфорилазы (0 %) и ее отсутствии ($61,3 \pm 17,0$ %) [12].

Редкая встречаемость сарком шейки матки обуславливает отсутствие рандомизированных исследований. Остаются нерешенными вопросы диагностики, прогноза и лечения. Накопление клинических наблюдений, проведение современных морфологических исследований может послужить отправной точкой для пересмотра тактики лечения больных. Все это определяет актуальность поиска и разработки объективных критериев диагностики и лечения редких форм сарком женских половых органов, а также прогнозирования течения заболевания.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Wright J.D., Rosenblum K., Huettnner P.C. et al. Cervical sarcomas an analysis of incidence and outcome. *Gynecol Oncol* 2005;99(2):348–51.
2. Hilgers R.D., Malkasian G.D.Jr., Soule E.H. Embryonal rhabdomyosarcoma (botryoid type) of the vagina: a clinicopathologic review. *Am J Obstet Gynecol* 1970;107(3):484–502.
3. Brand E., Berek J.S., Nieberg R.K., Hacker N.F. RMS of the uterine cervix. *Cancer* 1987;60(7):1552–60.
4. Bentash N., Mousavi A., Tehranian A. et al. Embryonal rhabdomyosarcoma of the uterine cervix: case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2003;91(2):452–5.
5. Bernak K.L., Fahmy L., Remmenga S. et al. Embryonal rhabdomyosarcoma (sarcoma botryoides) of the cervix presenting as a cervical polyp treated with fertility – sparing surgery and adjuvant chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2004;95(1):243–6.
6. Daya D.A., Scully R.E. Sarcoma botryoides of the uterine cervix in young women: a clinicopathological study of 13 cases. *Gynecol Oncol* 1988;29(3):290–304.
7. Zanetta G., Rota S.M., Lissoni A. et al. Conservative treatment followed by chemotherapy with doxorubicin and ifosfamide for cervical sarcoma botryoides in young females. *Br J Cancer* 1999;80(3–4):403–6.
8. Bell S.W., Kempson R.L., Hendrickson M.R. Problematic uterine smooth muscle neoplasms. A clinicopathologic study of 213 cases. *Am J Surg Pathol* 1994;18(6):535–58.
9. Toyoshima M., Okamura C., Niikura H. et al. Epithelioid leiomyosarcoma of the uterine cervix: a case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2005;97(3):957–60.
10. Ramos P., Ruiz A., Carabias E. et al. Mullerian adenosarcoma of the cervix with heterologous elements: report of case and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2002;84(1):161–6.
11. Lurain J.R., Piver M.S. Uterine sarcomas: clinical features and management. In: M. Coppleson et al. (eds.). *Gynecologic oncology. Fundamental principles and clinical practice*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1992. Pp. 827–40.
12. Лазарева Н.И., Кузнецов В.В., Захарова Т.И. Саркомы. Клиническая онкогинекология: Руководство для врачей. Под ред. В.П. Казаченко. М.: Медицина, 2005. С. 178–220.