

устранения каких-либо выраженных симптомов (боли, кровотечения).

При рецидивах РВ показания к проведению ФДТ должны быть определены с учетом предшествующих методов лечения, сроков их окончания, наличия или отсутствия осложнений от предыдущих методов лечения, морфологической структу-

ры и степени дифференцировки первичной опухоли и рецидива заболевания.

Таким образом, общая концепция применения ФДТ в лечении РВ определяется клинической стадией заболеваний, локализацией процесса, морфологической структурой опухоли, соматическим состоянием конкретной больной.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Жаров А.В., Важенин А.В. Оптимизация лечения больных раком вульвы. Челябинск; 2005.
2. Коган Е.А., Невольских А.А., Жарков Н.Н., Лошенов В.Б. Морфо- и патогенез повреждений злокачественных опухолей при фотодинамической терапии. Арх патол 1993;(6):73–6.
3. Новожилов М.В. Оптимизация лучевого компонента в лечении больных местнораспространенным раком вульвы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2004.
4. Гамелия Н.Ф., Михалкин И.А. Световая терапия опухолей с применением фотосенсибилизаторов. Экспер

- онкол 1988;10(1):9–16.
5. Каплан М.А., Романко Ю.С., Евстегнеев А.Р. Фотодинамическая терапия некоторых локализаций злокачественных опухолей с помощью газового лазера. В кн.: Лазеры на парах меди и золота в медицине. М.; 1998. с. 55–62.
6. Castro D.J., Saxton R.E., Lufkin R.V. et al. Future directions of laser phototherapy for diagnosis and treatment of malignancies: fantasy, fallacy, or reality? Laryngoscope 1991;(6):1–10.
7. Pass N.I. Photodynamic therapy in oncology: mechanisms and clinical use. J Natl Cancer Inst 1993;85(6):443–56.
8. Грипп И.Н. Совершенствование

- информационного обеспечения отделений лучевой диагностики. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Обнинск; 2006.
9. Леонов М.Г. Лучевое и комбинированное лечение больных раком вульвы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Обнинск; 2002.
10. Уйманов В.А. Внутритканевая гамма-терапия в сочетанном лучевом и комбинированном лечении больных раком вульвы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1997.
11. Davis K.R. Photodynamic therapy in otolaryngology – head and neck surgery. Otolaryngol Clin North Am 1990;23(1):107–19.

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ
О МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ ОПУХОЛЯХ
ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ**

**Н.И. Лазарева, В.В. Кузнецов, В.М. Нечушкина, Т.И. Захарова,
И.Р. Гагуа, Ж.А. Завольская**

НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Развитие медицины невозможно без широкого научного обобщения, т.е. попытки раскрытия сущности процессов, наблюдаемых при тех или иных патологических состояниях. В последние десятилетия активно изучались гистологические особенности злокачественных мезенхимальных и смешанных опухолей матки, пути метастазирования и прогностические факторы, что привело к определенным успехам в распознавании и лечении этой достаточно редкой патологии.

Термин «саркомы женских половых органов» является собирательным и объединяет несколько больших групп опухолей мезенхимального, нейроэктодермального и дизэмбриогенетического происхождения. Развитие женских половых органов считается основным направлением половой дифференцировки в эмбриогенезе и протекает в отсутствие каких-либо стимулирующих факторов. Первичные половые клетки образуются в стенке желточного мешка, они индуцируют пролиферацию окружающих клеток мезен-

химы, которая становится микроокружением, обеспечивающим нормальное развитие первичных половых клеток. Соединительнотканная основа эндометрия и миометрий развиваются из мезенхимы, окружающей маточно-влагалищный канал. Обращает на себя внимание тот факт, что все женские половые органы содержат значительное количество мезенхимальной ткани: ее пропорция к эпителиальной составляет 95:5. При этом менее 5% опухолей гениталий являются мезенхимальными, а 95% – эпителиальными.

Функция женских половых органов регулируется нервной и эндокринной системами, циклической секрецией половых гормонов.

Лейомиома матки (ЛМ) – наиболее часто встречающаяся доброкачественная мезенхимальная опухоль у женщин. Для большинства больных миомой матки характерна гиперэстрогения, что подтверждается высокой частотой гиперпластических процессов эндометрия и гиперплазией тека-ткани яичников. В условиях

гормонального дисбаланса на фоне пролиферативных процессов возрастает вероятность патологических изменений с образованием злокачественной гладкомышечной опухоли, что было показано в некоторых клинико-экспериментальных исследованиях.

Как показывает анализ литературы, частота сочетания саркомы матки (СМ) и ЛМ различается [1]. По нашим данным, СМ сочеталась с ЛМ у подавляющего большинства больных лейомиосаркомой (ЛМС) матки и эндометриальной стромальной саркомой (ЭСС) матки (у 73,8 и 68,3% соответственно) и только у 23,9% больных карциносаркомой матки (КСМ).

СМ составляют 2–6% злокачественных новообразований матки и менее 1% злокачественных опухолей женских половых органов. Саркомы яичников (СЯ) составляют 1% злокачественных опухолей яичников, шейки матки (СШМ) – менее 1% злокачественных опухолей шейки матки [2–4].

Чаще всего саркомы женских половых органов локализируются в матке (90%) и только около 10%, по данным L.C. Ногн и соавт. [5], составляют СЯ, СШМ, саркомы влагалища, маточной трубы и вульвы.

В течение последних 30 лет заболеваемость СМ не менялась. По статистике, в мире на 1 млн женского населения выявляется 8 случаев заболевания [6]. В США распространенность сарком матки составляет 17,1 на 1 млн женщин. На юге Израиля этот показатель составляет 1 на 100 000 женского населения [7]. По данным W.M. Christoferson [8], ежегодно заболевают ЛМС 0,67 на 100 000 женщин старше 20 лет. В РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН ежегодно регистрируется в среднем 16 первичных больных СМ. В Санкт-Петербурге заболеваемость СМ составляет 0,69 на 100 000 женского населения в год.

Многообразии сарком женских гениталий как по морфологическому строению, так и по особенностям клинического течения усложняет их изучение и в первую очередь дифференциальную диагностику, прогноз, и следовательно, лечение.

В клинике из морфологических вариантов чаще всего встречаются КСМ, ЛМС, ЭСС и рабдомиосаркома (РМС) женских гениталий [9].

В структуре сарком женских половых органов преобладают гладкомышечные опухоли – ЛМС (41,4%). Несколько реже встречаются КСМ. Вместе они составляют 80% случаев СМ, на долю ЭСС приходится 15%, РМС – менее 5% наблюдений [9, 10].

Возраст больных саркомами женских половых органов варьирует от младенческого до старческого в зависимости от морфологического вари-

анта опухоли. Пик заболеваемости приходится, как правило, на периоды гормональной перестройки женского организма, такие как пубертатный (РМС), перименопаузальный (ЛМС), постменопаузальный (КСМ) [11].

Этиологические моменты развития сарком женских гениталий четко не установлены. В некоторых исследованиях показана вирусная природа данного заболевания, но только на животных моделях.

В экспериментах на мышах показано стимулирующее влияние экзогенных эстрогенов на рост СМ, выраженность которого определялась длительностью их приема.

К факторам риска возникновения СМ относят ионизирующее излучение (лучевая терапия – ЛТ – при разных заболеваниях органов малого таза). Риск развития СМ после ЛТ составляет 0,03–0,8%; интервал между ЛТ и возникновением опухоли составляет от 1,5 до 30 лет, в среднем 17 лет. Радиоиндуцированные саркомы встречаются в 5–30% наблюдений; они обычно представлены злокачественными смешанными опухолями; отличаются крайне агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом [12].

Наличие в анамнезе быстрорастущей ЛМ многие клиницисты относят к факторам риска, однако из 1000 больных, оперированных по поводу быстрорастущей ЛМ, саркомы выявляют у 6–7 женщин [1].

Нами проведен ретроспективный анализ данных 406 больных саркомами женских половых органов, леченных в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН с 1970 по 2002 г. В исследование включены 168 больных ЛМС, 88 – ЭСС, 113 – КСМ, 34 – РМС, две больные аденосаркомой и одна – липосаркомой. Все больные проанализированы по двум основным параметрам: гистологической структуре и локализации опухоли. В качестве самостоятельного метода хирургическое лечение проведено 189 больным, химиотерапия (ХТ) – 4, ЛТ – 8 больным. Комбинированное лечение, включающее операцию и послеоперационную ХТ, проведено 76 больным, операцию + ЛТ – 60. Комплексное лечение (операция + ХТ + ЛТ) проведено 60 больным СМ.

Методов, пригодных для ранней диагностики СМ, пока нет.

Существующие в настоящее время методы позволяют установить диагноз саркомы до операции лишь у трети больных. ЛМС и РМС яичников являются в основном морфологическими находками.

Клинические методы исследования (гинекологический анамнез и физикальный осмотр) позволяют поставить лишь предположительный диагноз. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов

малого таза давно стало рутинным в онкогинекологии, оно позволяет определить локализацию, размеры и структуру опухоли, а также оценить состояние соседних органов и регионарных лимфатических узлов.

Цитологическое исследование мазков, аспирата из полости матки, пунктата опухолевых узлов недостаточно чувствительно и специфично.

В настоящее время единственным методом диагностики, позволяющим установить правильный диагноз до операции, является морфологический, материалом для которого могут служить фрагменты отторгнувшейся опухоли или соскоб из полости матки, полученный при раздельном диагностическом выскабливании. Согласно проведенному нами анализу информативность последнего оказалась различной при разных типах СМ. Наиболее информативно (79,4%; 54 из 68 больных) диагностическое выскабливание у больных КСМ, затем – ЭСС (56,8%; 25 из 44 больных).

В последнее десятилетие большим подспорьем в диагностике сарком помимо морфологического исследования на светооптическом уровне стали методы электронной микроскопии и иммуногистохимии, позволяющие проводить дифференциальную диагностику как среди многочисленных гистологических вариантов сарком, так и между доброкачественными и злокачественными мезенхимальными опухолями, а также их промежуточными формами – так называемыми опухолями неясного злокачественного потенциала. К маркерам мезенхимальной дифференцировки относятся десмин, гладкомышечный актин, виментин, коллаген IV типа и цитокератины [13–15].

Ценную информацию о биологическом поведении опухоли и патогенезе исследователям может дать изучение белков-онкогенов (p53, Вах, Bcl-2, Her-2/neu, Fas L, Ki67, VEGF, Flt1, Flk1, EGFR, TP), участвующих в апоптозе и неоангиогенезе [15, 16].

К сожалению, до настоящего времени не разработано классификации, формализующей стадирование саркомы женских половых органов. Большинство клиницистов как в нашей стране, так и за рубежом для стадирования СМ применяют классификацию FIGO, разработанную для эпителиальных опухолей матки. Однако проведенные нами исследования показали, что она в полной мере не отражает клиническое течение сарком. Очевидна необходимость разработки классификации в зависимости от локализации опухоли и ее принадлежности к тому или иному гистологическому типу.

Клиническая картина СМ достаточно однообразна и характеризуется в основном двумя

симптомами – кровотечением из половых путей и/или «быстрым» ростом матки. Так, 42,3% больных ЛМС и 26,1% больных ЭСС отмечали «быстрый» рост матки, а 33,4% больных ЛМС и 54,5% больных ЭСС – кровянистые выделения из половых путей. У 66,1% больных КСМ заболевание проявилось кровотечением из половых путей. При этом источником кровотечения у больных ЛМС и ЭСС матки является гиперплазированный или атрофичный эндометрий, а у больных КСМ – сосуды распадающейся опухоли. Основными симптомами заболевания у больных СЯ являются боли в нижних отделах живота, у больных СШМ – контактные кровянистые выделения из половых путей.

Знание прогностических характеристик опухоли – ключ к пониманию развития заболевания, что чрезвычайно важно для оценки индивидуального прогноза и вероятностного ответа на проводимую терапию. Панель прогностических критериев постоянно пополняется.

На сегодняшний день, согласно данным специальной литературы и проведенному нами многофакторному анализу, наиболее значимым фактором прогноза жизни больных саркомами женских гениталий следует считать гистологическую структуру опухоли, подтверждением чего являются отдаленные результаты лечения больных [3, 4, 9]. Так, по нашим данным, 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость больных ЛМС матки составила $48,5 \pm 4,2$ и $44,3 \pm 4,3\%$ соответственно; ЭСС низкой степени злокачественности – $85,8 \pm 5,3$ и $76,0 \pm 6,7\%$; ЭСС высокой степени злокачественности – $45,1 \pm 8,3$ и $26,8 \pm 10,3\%$.

Оказалось, что для смешанных сарком женских гениталий немаловажное значение имеет их локализация. Так, для больных КСМ матки 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость составила $27,2 \pm 6,0$ и $20,1 \pm 6,2\%$. Общая 2-летняя выживаемость больных КСМ яичников составила $15,5 \pm 9,8\%$, 3-летняя – $5,1 \pm 6,8\%$, а из 4 больных КСМ шейки матки 2 (50%) живы более 5 лет, из чего можно сделать заключение, что одним из важнейших прогностических факторов является не только гистологическая структура, но и локализация опухоли.

В клиническом течении и исходах лечения больных СМ важное значение имеют не только гистологический тип опухоли, но и такие связанные с ним признаки, как локализация опухоли, размер и глубина инвазии в подлежащие ткани, степень злокачественности и степень дифференцировки, число митозов и наличие некрозов в опухоли [11].

Методы лечения, применяемые у больных саркомами женских гениталий, должны быть не

только радикальными, но и адекватными биологическим свойствам опухоли, конкретным проявлениям ее роста и клинической ситуации у каждой пациентки.

Сегодня основным методом лечения сарком женских гениталий является хирургический, в тактике которого остается целый ряд спорных вопросов: целесообразность выполнения повторной лапаротомии после так называемых неадекватных операций — надвлагалищных ампутаций матки с целью удаления оставшейся культи шейки матки у больных ЛМС, возможность выполнения органосохраняющих операций у больных репродуктивного возраста с различными гистологическими типами сарком, оправданность расширения объема хирургического вмешательства (оментэктомия, тазовая и парааортальная лимфаденэктомия).

В хирургическом лечении СМ стандартным объемом операции является экстирпация матки с придатками, которой на первом этапе подвергаются практически все больные СМ ранних клинических стадий. При распространенных опухолевых процессах также выполняется хирургическое вмешательство. Операция позволяет уточнить стадию заболевания и удалить основную массу опухоли.

По нашему мнению, стандартным объемом операции при ЛМС матки следует считать экстирпацию матки без придатков в репродуктивном периоде жизни и с придатками — в постменопаузе. Оптимальным объемом хирургического вмешательства у больных ЭСС низкой степени злокачественности является расширенная экстирпация матки с придатками. Высокая частота метастазирования в забрюшинные лимфатические узлы (20%), яичники (19,6%) и большой сальник (22%) у больных недифференцированной ЭСС и КСМ матки обуславливает необходимость выполнения расширенной экстирпации матки с придатками и удаления большого сальника.

Необходимо подчеркнуть, что расширение объемов хирургических вмешательств на регионарных лимфоколлекторах в виде блочной лимфаденэктомии независимо от интраоперационной визуальной оценки лимфатических узлов таза, а также удаление большого сальника являются, на наш взгляд, принципиально необходимыми при хирургическом лечении ЭСС и КСМ. Особенно это важно в связи с тем, что до сих пор отсутствуют альтернативные методы лечения, сопоставимые по эффективности с хирургическим вмешательством. Кроме того, по нашему мнению, внедрение расширенных хирургических вмешательств в дальнейшем послужит основой для корректного сравнения эффектив-

ности хирургического лечения в зависимости от его объемов.

Наиболее благоприятным оказался прогноз у больных РМС визуальных локализаций — шейки матки, влагалища и вульвы, при которых общая 5-летняя выживаемость больных составила $84,0 \pm 10,4$; $81,8 \pm 10,4$ и 100% соответственно. Ни у одной пациентки с РМС перечисленных локализаций не отмечено местных рецидивов заболевания. На основании полученных данных можно предположить, что больным молодого возраста с локализацией РМС в области вульвы, влагалища или шейки матки допустимо выполнение органосохраняющих операций в сочетании с противоопухолевым лекарственным лечением или ЛТ.

Эффективность адьювантной ХТ при саркомах женских гениталий пока не доказана. ЛТ при ЭСС и КСМ не улучшает отдаленных результатов лечения, но в ряде случаев увеличивает безрецидивный период жизни этой категории больных.

Практически у половины больных саркомами женских гениталий в разные сроки после первичного лечения выявляются местные рецидивы и отдаленные метастазы опухоли, 80% из них имеют множественный характер.

Локализация метастазов сарком женских гениталий зависит от их гистологической структуры. Так, ЛМС чаще всего метастазирует в легкие — в 44 (50,6%) наблюдениях. При этом только у половины больных отмечаются солитарные или единичные метастазы, у другой половины помимо легких поражаются другие органы. На втором месте по частоте метастазирования — лимфатические узлы таза и поясничной области, а также брыжейки толстой или тонкой кишки (43 больных; 49,4%). У 22 (25,3%) больных ЛМС прогрессирование заболевания проявилось опухолевой диссеминацией по брюшине и асцитом, у 7 (8,0%) — специфическим плевритом. У каждой пятой больной ЭСС и КСМ обнаружены метастазы в яичниках (11; 21,6%), тогда как, по нашим данным, ни у одной из 163 больных ЛМС не было обнаружено метастазов в яичниках, а по данным литературы они встречаются в 1% наблюдений.

Для ЛМС и ЭСС характерно относительно медленное прогрессирование процесса. Нередко у этой категории больных сроки появления отдаленных метастазов опухоли исчисляются годами. В ряде случаев метастазы ЛМС выявляются до обнаружения первичной опухоли.

Критическим периодом в развитии метастазов и рецидивов ЛМС и ЭСС является перименопауза, во время которой у больных выявлено 42,9% местных рецидивов заболевания и 69,7% отдаленных метастазов.

Характер метастазирования КСМ подобен таковому раку яичников и больше напоминает имплантационный. Прогрессирование сопровождается асцитом, канцероматозом брюшины. Как правило, метастазирует только эпителиальный компонент смешанной опухоли, что подтверждается микроскопическим исследованием. Излюбленными локализациями метастазов КСМ матки являются брюшная полость и забрюшинные лимфатические узлы.

Частота и особенности метастазирования ЛМС и ЭСС не зависят от локализации опухоли. Вместе с тем локализация КСМ в теле матки или яичниках коррелирует с крайне неблагоприятным прогнозом. До 5-летнего срока наблюдения дожили 27% больных, имеющих маточную локализацию опухоли, и ни одна из 15 больных КСМ яичников после лечения не пережила 2-летнего периода наблюдения, тогда как из 4 больных КСМ шейки матки 2 (50%) живы более 5 лет без признаков прогрессирования заболевания.

Наличие солитарных или единичных метастазов ЛМС любой локализации без признаков

диссеминации по брюшине является показанием к их хирургическому удалению. Активная хирургическая тактика в данном случае оправдана и продлевает жизнь этой категории больных.

Лекарственное лечение и ЛТ применяются при лечении метастазов и рецидивов ЭСС и КСМ. Иногда комбинируют оба метода лечения. Возможно применение иммунотерапии.

Необходимо отметить, что за последние десятилетия накоплен определенный опыт по лечению СЖГ. Однако показатели заболеваемости и особенно смертности женщин от сарком гениталей не имеют значительных тенденций к снижению. Это связано со многими причинами, среди которых следует отметить отсутствие четких представлений об этиологии и патогенезе злокачественных мезенхимальных опухолей женских половых органов, прежде всего из-за редкости самой опухоли.

Дальнейшие исследования в этом направлении позволят разработать патогенетически обоснованные адекватные методы лечения этой категории больных.

ЛИТЕРАТУРА

- Lurain J.R. Uterine cancer. In: Novak's Gynecology. 12th ed. Hong Kong, Williams & Wilkins. p. 690—700.
- Parker W.F., Fu Y.S., Berek J.S. Uterine sarcoma in patients operated on for presumed leiomyoma and rapidly growing leiomyoma. J Obstet Gynecol 1994;83:414—8.
- Урманчеева А.Ф. Пути улучшения диагностики, лечения и постановки прогноза сарком тела матки. Автореф. дис. ... док. мед. наук. С.-Пб.; 1994.
- 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. p. 827—40.
- Horn L.C., Fischer U., Reuter S., Pyttel C. Leiomyosarcome und Leiomyome der Scheide. Zentralbl Gynakol 1998;120:38.
- Трапезников Н.Н., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями в России и странах СНГ (состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность). М.; 2001. с. 295.
- Pura B., Rabinovich A., Yanni-Invar I. et al. Uterine sarcomas in the South of Israel: study of 36 cases. J Surg Oncol 1997;64:55—62.
- Christoferson W.M., Williamson E. O., Gray L.A. Leiomyosarcoma of the uterus. Cancer 1972;29:1512—7.
- Clement P.B., Scully R.E. Pathology of uterine sarcomas. In: M. Coppleson et al. (eds). Gynecologic oncology. Fundamental principles and clinical practice. Edinburgh, Churchill Livingstone; 1992. p. 803—26.
- DiSaia P.J., Pecorelli S. Gynecological sarcomas. Semin Surg Oncol 1994;10(5):369—73.
- Brooks S.E., Zhan M., Cote T. et al. Surveillance, epidemiology, and end results analysis of 2677 cases of uterine sarcoma 1989—1999. Gynecol Oncol 2004;93:204—8.
- Mark R.J., Poen J., Tran L.M. et al. Postirradiation sarcoma of the gynecologic tract: A report of the 13 cases and a discussion of the risk of radiation-induced gynecologic malignancies. Am J Clin Oncol Cancer Clin Trials 1996;19:59—64.
- Захарова Т.И. Морфологическая характеристика и дифференциальная диагностика неэпителиальных опухолей тела матки. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1999.
- Pepper M.S., Montesano R., Mandriota S.J. et al. Angiogenesis: a paradigm for balanced extracellular proteolysis during cell migration and morphogenesis. Enzyme Protein 1996;49:138—62.
- Барышников А.Ю., Шишкин Ю.В. FAS/APO-1-антиген — молекула, опосредующая апоптоз. Гематол и трансфузиол 1995;40(6):35—8.
- 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.