

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ПОДТИПОВ САРКОМ ВУЛЬВЫ

Е.В. Коржевская, В.В. Кузнецов

Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва

Ключевые слова: саркома, вульва

Введение. Саркомы вульвы (СВ) относятся к числу достаточно редких опухолей. На их долю приходится менее 1–2% от общего числа злокачественных опухолей вульвы. СВ возникают у женщин в широком возрастном диапазоне.

Материалы и методы. В основу положены результаты проспективного клинического исследования больных СВ, проводимого с 1 января 2006-го по 30 апреля 2010 г. В изучаемой группе проанализированы 4 больные СВ различной морфологической структуры. Гистологические подтипы СВ представлены эндометриоидной стромальной саркомой (n=2), внекостной саркомой Юинга (n=1), агрессивной ангиомиксомой (n=1).

Результаты. Представлены анамнестические, клинико-диагностические, морфологические данные, характер и результаты проведенного лечения пациенток с учетом особенностей морфологических характеристик подтипов СВ. Всем больным выполнено хирургическое, проведено или проводится комбинированное, комплексное лечение в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. В представленной проспективной группе СВ редких морфологических структур с различными проявлениями агрессивности опухолевого процесса был проведен сравнительный анализ по всем возможным параметрам.

Заключение. Понимая и правильно используя ограничения и преимущества такого типа исследований, как представленное, которое не принадлежит к «золотому стандарту», можно успешно применять накопленные данные как для развития медицинской науки, так и для практического здравоохранения.

Введение

Саркомы вульвы (СВ) относятся к числу достаточно редких опухолей. На их долю приходится менее 1–2% от общего числа злокачественных опухолей вульвы, поэтому каждое новое наблюдение СВ вызывает большой интерес как для науки, так и для практического врача. СВ возникают у женщин в широком возрастном диапазоне, начиная с младенчества (рабдомиосаркомы), заканчивая глубокой менопаузой.

Целью исследования явилась оценка результатов сравнительного анализа наименее известных особенностей клинического течения и непосредственных результатов лечения больных в зависимости от морфологических характеристик СВ.

Материалы и методы

В основу положены результаты проспективного клинического исследования больных СВ, про-

водимого с 1 января 2006-го по 30 апреля 2010 г. В изучаемой группе проанализированы 4 больные СВ различной морфологической структуры. Гистологические подтипы СВ представлены эндометриоидной стромальной саркомой (n=2), внекостной саркомой Юинга (n=1), агрессивной ангиомиксомой (n=1). Для редкого заболевания, каким является СВ, которая в литературе нередко описывается как казуистическое наблюдение, эта организация исследования в настоящее время является единственно возможной.

Представлены анамнестические, клинико-диагностические, морфологические данные, характер и результаты проведенного лечения пациенток с учетом особенностей морфологических характеристик подтипов СВ. Всем больным выполнено хирургическое, проведено или проводится комбинированное, комплексное лечение в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Для оценки клинических наблюдений была проведена обработка архивных историй болезни, амбулаторных карт пациенток, активно мониторировавшихся после лечения, а также опрос пациентов лично или по телефону.

Адрес для корреспонденции

Коржевская Е.В.

E-mail: drkorzhevskaya@mail.ru

Результаты

Эндометриоидная стромальная саркома вульвы

• Первичная эндометриоидная стромальная СВ очень редкий вариант сарком вульвы. Имеет вид полиповидного узла, растущего экзофитно и инфильтрирующего толщу мягких тканей вульвы.

• Часто обнаруживаются поверхностные очаги некроза и кровоизлияния. Под микроскопом опухоль напоминает эндометриальную стромальную саркому эндометрия, но с менее развитым сосудистым компонентом. В опухолевой популяции обычно можно насчитать более 10 фигур митоза в 10 полях зрения при большом увеличении микроскопа [1–3, 9].

Клинические наблюдения

Два наблюдения эндометриоидной стромальной СВ (больные А. и В. в возрасте 59 и 43 лет). Первые признаки заболевания — объемное образование небольших размеров (менее 5 см и 1×1 см соответственно) в проекции н/3 правой большой половой губы. У обеих больных с момента появления первых признаков до первичного хирургического вмешательства прошло 3 и 1 мес соответственно.

У больной А. 20 лет назад по поводу миомы матки произведена надвлагалищная ампутация матки с придатками (гистологические препараты не сохранились). Больной первично установлен ошибочный диагноз кисты бартолиновой железы и произведено ее вылушивание в другом медицинском учреждении. По данным гистологического и иммунологического исследований готовых препаратов в РОНЦ им. Н.Н. Блохина установлен диагноз низкодифференцированной эндометриоидной стромальной СВ с отрицательными рецепторами эстрогенов и прогестерона. Через 2 мес после первичного хирургического вмешательства заподозрен продолженный рост. В РОНЦ им. Н.Н. Блохина выполнена повторная операция в объеме широкого иссечения опухолевой язвы. По данным гистологического исследования удаленного препарата — фрагмент доброкачественной зернистоклеточной опухоли, элементов злокачественного опухолевого роста не обнаружено. В послеоперационном периоде произведена ДГТ на область вульвы и зоны регионарного метастазирования, СОД 42 Гр. Через год после окончания лучевой терапии при рентгеновском исследовании и КТ грудной клетки в РОНЦ им. Н.Н. Блохина в обоих легких выявлены множественные метастазы до 2 см в диаметре, по диафрагмальной поверхности плевры справа — опухолевый узел размерами 10×8,5 см, небольшое количество жидкости в правой плевральной полости. Рекомендовано проведение ПХТ в следующем режиме: ифосфамид по 2000 мг/м² в/в 1–5-й дни + месна по 2000 мг/м² в/в 1–5-й дни + доксорубин 60 мг/м² в/в 1-й день с интервалом 16 дней. В настоящее время на фоне проводимой ПХТ отмечен положительный эффект (метастатические очаги уменьшились в размерах). Больная жива на фоне прогрессирования заболевания 20 мес после

последнего хирургического вмешательства и 24 мес с момента появления первых признаков заболевания. Безрецидивный период составил 12 мес.

Больной В. первично установлены ошибочные диагнозы сначала кисты бартолиновой железы, затем кисты Нука (грыжевое выпячивание эпителия брюшины через паховый канал в направлении большой половой губы, содержащее слизь). В течение месяца отмечался бурный рост опухоли с распадом, произведена биопсия опухоли. По данным гистологического и иммунологического исследований готовых препаратов в РОНЦ им. Н.Н. Блохина установлен диагноз низкодифференцированной эндометриоидной стромальной СВ. Произведено раздельное диагностическое выскабливание матки и вульвэктомия. По данным гистологического и ИГХ исследований, опухоль имеет строение низкодифференцированной эндометриоидной стромальной СВ с экспрессией в опухолевых клетках рецепторов эстрогена и прогестерона, без элементов опухолевого роста в краях резекции, без опухолевых клеток в соскобе эндометрия. На втором этапе лечения больной проведена ДГТ на область вульвы и зоны регионарного метастазирования, СОД 40 Гр.

В программу комплексного лечения эндометриоидной стромальной СВ должны быть включены современные методы и средства гормонотерапии. Выбор адекватной схемы гормонотерапии у каждой конкретной больной должен базироваться на многих параметрах: возраст, менструальный статус, стадия заболевания, наличие и локализация метастазов, наличие и выраженность экспрессии рецепторов стероидных гормонов и др. С учетом этих позиций больной начато лечение золадексом 3,6 мг п/к 1 раз в 28 дней (агонистом рилизинг-гормона лютеинизирующего гормона (ЛГРГ), вызывающим лекарственную кастрацию) и мегейсом 160 мг/сут внутрь в течение 12 мес (противоопухолевым гестагенным препаратом, подавляющим продукцию эстрадиола и андростендиона надпочечниками, оказывающим цитотоксическое влияние на гормоночувствительные клетки опухоли). Больная жива в течение 3 мес после последнего хирургического вмешательства и в течение 7 мес с момента появления первых признаков заболевания.

Саркома Юинга вульвы

• В структуре общей онкологической заболеваемости на долю саркомы Юинга (СЮ) приходится около 10–15% всех первичных опухолей костей. В литературе описаны клинические наблюдения развития внекостных СЮ мягких тканей, а первичная СЮ вульвы — это очень редкий случай.

• Характерной особенностью патогенеза СЮ или так называемой примитивной нейроэктодермальной опухоли (PNET) является ранняя непосредственная инвазия в окружающие мягкие ткани. Регионарные лимфатические узлы поражаются в 5–15% случаев, как правило, при непосредственном подрастании к ним первичной опухоли.

- Высокоагрессивный характер СЮ обуславливает наличие отдаленных метастазов у 25–28% больных во время установления первичного диагноза.

- Морфологическая диагностика СЮ также трудна. Использование методов иммуногистохимии в большинстве наблюдений помогает поставить правильный диагноз.

- По данным литературы, своевременная диагностика и лечение на ранней стадии — наиболее надежные факторы благоприятного прогноза при этой редкой форме СЮ [4, 6, 7, 9].

Клиническое наблюдение

Наблюдение внекостной СЮ вульвы у больной А., 44 года. Первые симптомы заболевания — безболезненное объемное образование в толще большой половой губы справа, размерами менее 5 см в диаметре, плотной консистенции, которое беспокоило пациентку только при ходьбе. Через 18 мес с момента появления первых признаков заболевания в РОНЦ им. Н.Н. Блохина на первом этапе лечения произведено широкое иссечение опухоли. Макроскопически выявлен узел размерами 8×5×3,5 см, плотной консистенции, серо-белого цвета, дольчатого строения, микроскопически — разрастания злокачественной мелко-круглоклеточной опухоли. Поскольку опухоли, относящиеся к семейству сарком Юинга/PNET, лишены специфических морфологических признаков, позволяющих установить точный диагноз, то для дифференциальной диагностики были выполнены дополнительные исследования (электронная микроскопия, иммуногистохимический и цитогенетический анализ (Fluorescence in situ hybridization: FISH; PCR)). Быстрая идентификация опухолеспецифических генетических повреждений, осуществляемая с помощью флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH-реакции), одного из новейших методов молекулярно-генетического анализа, позволила достаточно точно установить диагноз опухоли вульвы, относящейся к семейству сарком Юинга/PNET. На втором этапе комбинированного лечения больной проведена ДГТ на область вульвы, СОД 40 Гр. Больная жива без признаков проявления заболевания 17 мес после окончания лечения и в течение 36 мес с момента появления первых признаков заболевания.

Ангиомиксома глубокая вульвы

- Ангиомиксома глубокая (агрессивная ангиомиксома) — особенная, относящаяся к пограничным опухолям вульвы, но локально агрессивная, мезенхимальная опухоль.

- Имеет возрастной пиковый уровень у женщин — четвертое десятилетие жизни.

- У большинства пациенток опухоль относительно больших размеров, часто больше 10 см, медленно растущая, безболезненная. Первыми признаками заболевания может быть эффект давления на смежные органы (мочевой пузырь или прямую кишку).

- Практически неметастазирующая опухоль, но часто локально рецидивирующая, имеет тенденцию проникать глубоко в мягкие ткани таза. Первый локальный рецидив может возникнуть спустя многие годы после удаления опухоли [5, 8, 9].

Клиническое наблюдение

Наблюдение агрессивной ангиомиксомы вульвы у больной М., 40 лет. Первые симптомы заболевания — безболезненное объемное мягкотканое образование в области большой половой губы слева более 5 см в наибольшем измерении. Через 4 мес при первичном обращении к врачу установлен ошибочный диагноз кисты бартолиновой железы и произведено ее вылучивание в другом медицинском учреждении. Только через 36 месяцев больная вновь отметила признаки наличия опухоли той же локализации, которая за последний месяц наблюдения резко увеличилась в объеме, что заставило больную вновь обратиться к врачу. В РОНЦ им. Н.Н. Блохина по данным МРТ: общие размеры опухоли составляли 11×5,5×3,7 см, опухоль находилась в толще большой половой губы слева и распространялась паравагинально на область таза, смещая и сдавливая прямую кишку, но без признаков прорастания. Через 54 мес после первого хирургического вмешательства в РОНЦ им. Н.Н. Блохина выполнена операция в объеме удаления рецидивной опухоли. Макроскопически опухоль представляла собой кистозно-солидное образование с гладкостенными полостями, с прозрачной желтоватой жидкостью и участками солидной, отечной ткани, которая микроскопически верифицировалась как агрессивная ангиомиксома вульвы. Дополнительное лечение не проводилось. Больная жива без признаков проявления заболевания 20 мес после последнего хирургического вмешательства и 56 мес с момента появления первых признаков заболевания. Безрецидивный период составил 36 мес.

Заключение

В представленной проспективной группе СВ редких морфологических структур с различными проявлениями агрессивности опухолевого процесса был проведен сравнительный анализ по всем возможным параметрам (таблица). Например:

- Все пациентки — относительно молодые: три из четырех больных находились в репродуктивном возрасте (43, 44, 40 лет), за исключением 1 больной ЭЭС, 59 лет.

- У 3 из 4 больных поставлен ошибочный диагноз кисты бартолиновой железы в другом лечебном учреждении и как следствие этого — неадекватный объем первичного хирургического вмешательства.

- Сходная локализация — опухоль вульвы исходит из толщи большой половой губы.

- Размер первичной опухоли у 3 из 4 больных был менее 5 см, только у пациентки с ААМ опухоль имела размер более 5 см.

Таблица. Клиническая характеристика больных саркома вульвы (4 проспективных наблюдения)

Пациентки	Возраст (года)	Морфологический тип саркомы	Локализация	Размер поражения	Хирургическое вмешательство	Край резекции	Рецидив	Метастазы	Безрецидивный период/нет рецидива	Исход заболевания/длительность заболевания (мес)
1	59	ЭСС	Б.п.г.	>5 см	НШИ>ШИ	Неизв.	Прод. рост	+	2 мес; 12 мес	Жива; 24 мес
2	43	ЭСС	Б.п.г.	>5 см	Б>ВЭ+РДВ	—	—	—	—	Жива; 7 мес
3	44	СЮ	Б.п.г.	8 см	ШИ	—	—	—	—	Жива; 36 мес
4	40	ААМ	Б.п.г.	>5 см	НШИ>ШИ	Неизв.	1	—	36 мес	Жива; 56 мес

Примечание: 1) ЭСС — эндометриоидная стромальная саркома; СЮ — саркома Юинга; ААМ — агрессивная ангиомиксоса; 2) Б.п.г. — большая половая губа; Б — биопсия; ШИ — широкое иссечение; НШИ — неполное широкое иссечение; ВЭ — вульвэктомия; РДВ — раздельное диагностическое выскабливание матки.

• Всем больным лечение проводилось с учетом принципов ведения таких больных саркома вульвы различных локализаций.

Понимая и правильно используя ограничения и преимущества такого типа исследований, как пред-ставленное, которое не принадлежит к «золотому стандарту», можно успешно применять накопленные данные как для развития медицинской науки, так и для практического здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Климашевский В.Ф., Туркевич Е.А. Морфологическая классификация сарком тела матки. Практическая онкология. 2008, № 3, т. 9, с. 125-131.
2. Androvlaki A., Papathomas T. G., Alexandrov P. et al. Metastatic low-grade endometrial stromal sarcoma of clitoris: report of a case. Int. J. Gynecol. Cancer. January/February. 2007, v. 17, Issue 1, p. 290-293.
3. Bodner K., Bodner-Adler B., Obermair A. et al. Prognostic parameters in endometrial stromal sarcoma: a clinicopatho-

logic study in 31 patients. Gynecol. Oncol. 2001, v. 81, Issue 2, May p. 160-165.

4. Cluggage W.G., Sumathi V.P., Nucci M.R. et al. Ewing family of tumours involving the vulva and vagina: report of a series of four cases. J. Clin. Pathol. 2007, Jun, 60 (6), p. 674-680.
5. Fetsch J.F., Laskin W.B., Lefkowitz M.D. et al. Aggressive angiomyxoma: a clinicopathologic study of 29 female patients. Cancer. 1996, v. 78 (1), p. 79-90.
6. Paredes E., Duarte A., Couceiro A. et al. A peripheral neuroectodermal tumor of the vulva. Acta Med. Port. 1995, p. 8161-8163.
7. Vang R., Taubenberger J.K., Mannion C.M. et al. Primary vulvar and vaginal extraosseous Ewing's sarcoma/peripheral neuroectodermal tumor: diagnostic confirmation with CD99 immunostaining and reverse transcriptase-polymerase chain reaction. Int. J. Gynecol. Pathol. 2000. 19103-19109.
8. Varas M., Akrivis C., Lekkou P. et al. Aggressive angiomyxoma of the vulva: Our experience of a rare case with review of the literature. Eur. J. Gynaecol. Oncol. 2006, v. 27, p. 188-192.
9. WHO classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. Lyon: IARC Press. 2003, p. 313-334.

Статья поступила 10.11.2010 г., принята к печати 21.12.2010 г.

Рекомендована к публикации Э.Р. Мусаевым

CLINICAL RESEARCH OF HISTOLOGICAL SUBTYPES OF THE VULVAR SARCOMAS: PROSPECTIVE TRIAL

Korzhevskaya E.V., Kuznetsov V.V.

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

Key words: vulva, sarcoma

Background. Vulvar sarcomas (VS) are very rare tumors with a frequency of less than 1–2 % from total number of malignant tumors of a vulva. VS arise in female of a wide age range.

Materials and methods. We present the clinicopathologic and immunohistochemical features of 4 cases seen in our institution over a period of 5 years (between January, 1st 2006 and April, 30th, 2010). This is a review of the prospective clinical research of patients with vulvar sarcoma, consisting of endometrioid stromal sarcomas (n=2), primary vulvar Ewing's sarcoma (n=1), aggressive angiomyxoma (n=1).

Results. Anamnestic, diagnostic, morphological data, characteristics and results of treatment of patients with subtypes of VS are presented taking into account features of morphological characteristics. All patients have received the surgical, combined, complex treatment in N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center. The analysis is carried out in the presented group VS with rare morphological subtypes taking into account different aggression.

Conclusion. Sarcoma of the vulva in adults is often published as a case report, given their very infrequent occurrence. Acknowledging and correctly applying restrictions and advantages of such researches which do not belong to «the gold standard» type, it is nevertheless quite possible to apply successfully the saved up data for the development of medical science and for practical public health services.