

УДК 616-07

УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ МЕТАСТАЗОВ ЭНДОМЕТРИАЛЬНОЙ СТРОМАЛЬНОЙ САРКОМЫ

М.А. Чекалова, И.К. Мнацаканян, А.А. Феденко, А.Г. Маргарян

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

Ключевые слова: эндометриальная стромальная саркома, ультразвуковая диагностика, метастазы

Представлен обзор литературы по результатам клинических исследований пациентов с метастазами эндометриальной стромальной саркомы (ЭСС). Приведены данные об ультразвуковых характеристиках метастазов ЭСС в брюшной полости, забрюшинном пространстве, малом тазу и мягких тканях. Представлены наблюдения пациенток с метастазами ЭСС в мягких тканях, обследованных и получающих лечение в РОНЦ им. Н.Н. Блохина.

Эндометриальная стромальная саркома (ЭСС) — редкая злокачественная мезенхимальная опухоль, составляющая около 0,2% всех опухолей женских гениталий [1]. ЭСС и недифференцированная эндометриальная саркома составляют приблизительно 1% всех опухолей матки и менее 10% всех мезенхимальных новообразований матки [2]. Этиология и патогенез ЭСС пока не установлены. Многие авторы считают, что ЭСС возникают из полипотентных стромальных клеток, специализированных мезенхимальных клеток с иммунофенотипическими признаками миобластов. Существует предположение, что гладкомышечная дифференцировка является результатом метаплазии неопластических эндометриальных стромальных клеток [3]. Течение ЭСС непредсказуемо, поскольку даже опухоли с низкой митотической активностью и минимальной клеточной атипией в 45–60% случаев рецидивируют, а отдаленные метастазы приводят к летальному исходу [4]. Согласно последней гистологической классификации ВОЗ от 2014 г., эндометриальные стромальные опухоли делятся на 4 категории: эндометриальный стромальный узел, эндометриальную стромальную саркому низкой степени злокачественности (ЭСС НЗ), эндометриальную стромальную саркому высокой степени злокачественности (ЭСС ВС) и недифференцированную саркому матки [5, 6]. Недифференцированные эндометриальные саркомы негативны к рецепторам эстрогенов и прогестерона. Течение их агрессивное,

и смерть в большинстве случаев наступает от диссеминации опухоли в течение 3 лет после гистерэктомии [7]. ЭСС низкой степени злокачественности характеризуется скрытым течением и поздними рецидивами. 5-летняя выживаемость для ЭСС низкой степени злокачественности колеблется от 67 до почти 100%. Лучшим прогностическим показателем для ЭСС является хирургическая стадия. Рецидивирующие и метастазирующие ЭСС остаются локализованными в течение длительного времени и подлежат успешному лечению с помощью резекции, лучевой терапии, прогестинотерапии или их комбинации [7]. Для ЭСС характерно относительно медленное прогрессирование опухолевого процесса. По данным Лазаревой Н.И., диапазон клинического проявления метастазов ЭСС высокой СЗ после операции составил 6–26 мес. В течение этого срока проявилось большинство (75%) метастазов ЭСС высокой СЗ. Рецидивы и метастазы опухоли развиваются у каждой пятой больной ЭСС низкой СЗ (20,9%), в то время как при ЭСС высокой СЗ — у каждой второй (54,2%) [8]. ЭСС часто метастазирует через несколько лет после установления диагноза. Нередко метастазы выявляются через длительный период (до 20 лет ремиссии). Метастазы встречаются в разных органах: кости, легкие, сердце и реже в спинной мозг [9–11]. Описан случай выявления метастаза в грудном позвонке Th7 у 77-летней пациентки через 13 лет после хирургического лечения по поводу ЭСС [9, 12]. Кроме того, в литературе описаны случаи неорганный ЭСС, развивающейся на фоне эндометриоза, в частности в прямой кишке [13, 14]. Случаи метастазирования ЭСС в мягких тканях в литературе не описаны.

Адрес для корреспонденции

Марина Альбертовна Чекалова
E-mail: ch2me@yandex.ru

Материалы и методы

Материалом исследования явились результаты обследования 14 больных ЭСС тела матки в возрасте от 33 до 67 лет, которые лечились и наблюдались в РОНЦ РАМН. Средний возраст больных составил $50,1 \pm 3,4$ года, минимальный возраст — 33 года, максимальный — 67 лет. При проведении гистологического исследования опухолей у большинства (11 из 14) диагностирована ЭСС низкой степени злокачественности. Из них у 1 пациентки установлена саркома низкой степени злокачественности с гладкомышечной дифференцировкой, у 2 пациенток диагностированы смешанные опухоли: у 1 пациентки опухоль имела строение лейомиосаркомы и ЭСС, у другой пациентки — карциносаркомы и ЭСС. У 3 пациенток диагностирована ЭСС высокой степени злокачественности.

Всем больным проведены клинические методы исследования, сбор анамнеза и физикальный осмотр, состоящий из визуального осмотра шейки матки в зеркалах и бимануального влагалищного исследования, неоднократное комплексное ультразвуковое обследование, рентгенологическое исследование легких, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография. Ультразвуковое исследование включало обследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства, периферических лимфатических узлов, малого таза по стандартной методике трансабдоминальным и трансвагинальным доступом. Все пациентки проходили контрольные ультразвуковые исследования через 3–6 мес для своевременного выявления метастазов и определения эффективности проводимого лечения. По данным проведенного комплексного обследования 14 пациенток у 7 пациенток с IA, IB и IIIA стадией заболевания после проведенного лечения в дальнейшем метастазы ЭСС не выявлены. У 1 пациентки с IV стадией заболевания выявлены множественные метастазы: в яичнике, в печени и в легких. У 1 больной обнаружены метастазы в парааортальных забрюшинных лимфоузлах, у 2 — метастазы по брюшине малого таза. У 2 пациенток, обратившихся в поликлинику РОНЦ с подозрением на прогрессирование заболевания, в одном случае в процессе наблюдения выявлены метастазы в забрюшинном пространстве, по брюшине малого таза, в брыжейке и в мягких тканях передней брюшной стенки, в другом — метастазы в легких и в малом тазу. Одна пациентка обратилась в РОНЦ по поводу опухоли мягких тканей и метастатического поражения легких.

Результаты и обсуждение

Помимо первичной диагностики опухоли в матке важное значение имеет своевременное дооперационное определение характера распространенности

опухолевого процесса, а при динамическом наблюдении — своевременное выявление метастазов. В нашем исследовании при первичном обследовании или при динамическом наблюдении ультразвуковым методом у 9 пациенток выявлены метастазы: у 4 из них по висцеральной и/или париетальной брюшине малого таза, у 1 — в подвздошные лимфоузлы, по брюшине таза с прорастанием в стенку кишки, у 1 — в клетчатке малого таза, по висцеральной брюшине с врастанием в мочевой пузырь, у 1 — в парааортальных, в подвздошных лимфоузлах, по брюшине, паравезикальной клетчатке, в брыжейке и в мягких тканях, у 1 — по брюшине малого таза и в обеих долях печени, у 1 — только в мягких тканях. Выявленные при УЗИ метастазы в малом тазу, в культе влагалища и в прикультевой области преимущественно определяли в виде отдельных умеренно васкуляризированных узловых образований с четкими неровными контурами неоднородной гипоехогенной или мелкоячеистой структуры, размерами от 1, до 5,5 см, а в одном случае — в виде опухолевого конгломерата узлов до 10 см. Метастазы в печени определяли в виде множественных округлых гипоехогенных очагов размерами от 1 до 3,5 см диаметром. В забрюшинном пространстве чаще всего определяли метастазы по ходу подвздошных сосудов до 4,5 см в диаметре.

Приведем интересные, на наш взгляд, клинические примеры. Пациентка З., 54 года, впервые обратилась в онкологический диспансер по месту жительства 18.05.2015 г. с жалобами на образование в мягких тканях правой ягодичной области. Объективно: в мягких тканях правой ягодичной области определяется образование до 20 см в диаметре. МРТ мягких тканей от 27.05.2015 г.: в мягких тканях ягодичной области справа определяется крупное, неправильной формы образование с четкими, местами неровными контурами, гетерогенной структуры, размерами $8,9 \times 14,8 \times 17,6$ см, с незначительным распространением в малый таз. Заключение: объемное образование мягких тканей ягодичной области справа. Выполнена тонкоигольная пункционная биопсия образования. Цитологическое заключение: в пределах полученного материала аморфные массы, единичные фиброциты. 06.11.2015 г. — операционная биопсия опухоли. Гистологическое заключение: в одном кусочке морфология кругло-веретенноклеточной мягкотканной опухоли с умеренным полиморфизмом клеток и наличием немногочисленных митозов, с ангиоматозом, фиброзированием и очаговым отеком стромы, в остальных — некротизированная и очагово-фиброзная ткань с элементами липоидного некроза, с обезызвествлением — низкодифференцированная липосаркома? 07.12.2015 г. при КТ органов грудной клетки выявлено метастатическое поражение легких. Направлена в РОНЦ им. Н.Н. Блохина для консультации, определения

дальнейшей тактики ведения. При пересмотре гистологических препаратов в РОНЦ 15.12.15 г.: во всех готовых гистологических препаратах низкого качества материал представлен фрагментами фиброзно-жировой ткани, с наличием в одном из кусочков злокачественной опухоли, состоящей из округлой формы клеток, со светлой умеренно широкой цитоплазмой и округло-овальной формы базофильным ядром, с низкой митотической активностью и без очагов некроза, фрагменты образования, имеющего строение десмоида (агрессивного фиброматоза). Иммуногистохимическое исследование с использованием антител к CD31, CD34, панцитокератину AE1/AE3, цитокератину 18, EMA, S100 протеину, GFAP, aSMA, десмину, миогенину, PAX2, HMB 45, Melan A, MITE, рецепторам эстрогенов и рецепторам прогестерона, MDM2, Bcl2 и Ki-67. Выявлена экспрессия в большинстве опухолевых клеток рецепторов эстрогенов (70%) и рецепторов прогестерона (25%), MDM2, PAX2 и Bcl2. Индекс пролиферации в опухолевых клетках Ki-67 – 5%. Реакции на остальные иммуногистохимические маркеры в опухолевых клетках отрицательные. Заключение: принимая во внимание гистологическое строение опухоли и результаты иммуногистохимического исследования, новообразование следует классифицировать как эндометриальную стромальную саркому низкой степени злокачественности, с наличием рецепторов эстрогенов (70%) и рецепторов прогестерона (25%), с низкой пролиферативной активностью (Ki-67 – 5%). Пациентке проведено ультразвуковое исследование: в правой ягодичной области определяется бугристый многоузловой опухолевый конгломерат пониженной эхогенности с множественными гиперэхогенными включениями (рис. 1 а, б), контуры образования нечеткие. Опухоль распространяется в полость таза (визуализируется при трансвагинальном исследовании) (рис. 2 а, б). Оценить точные размеры опухоли по УЗИ не представляется возможным.

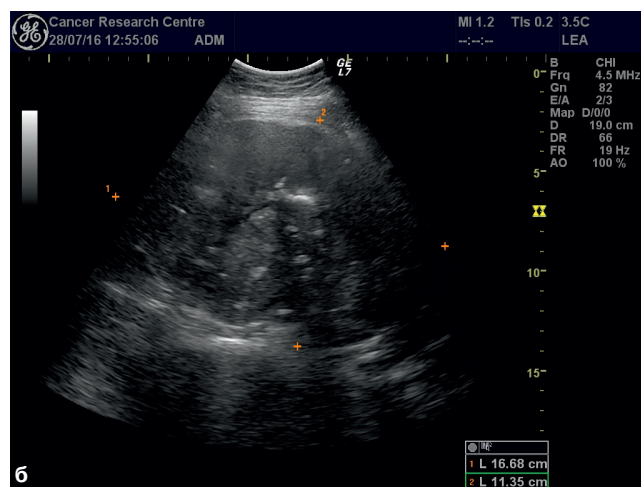
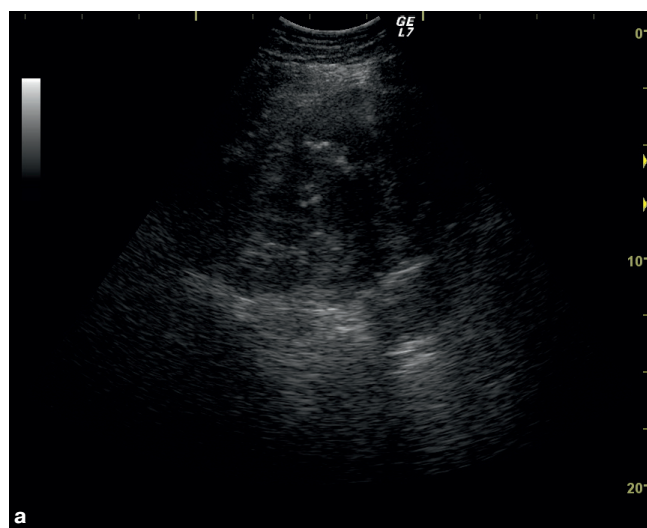


Рис. 1. а) Ультразвуковая томограмма мягких тканей правой ягодичной области пациентки 3. с диагнозом «эндометриальная стромальная саркома низкой степени злокачественности». Визуализируется опухолевый конгломерат без четких контуров в проекции мышечной ткани; б) через 6 мес после начала гормонального лечения. Визуализируется опухолевый узел, контуры которого стали определяться более четко

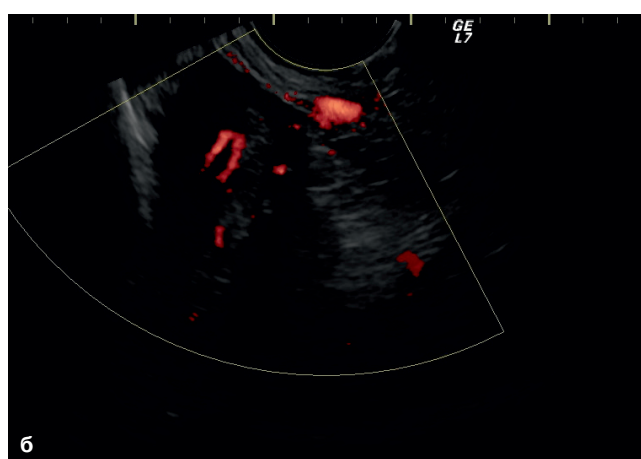
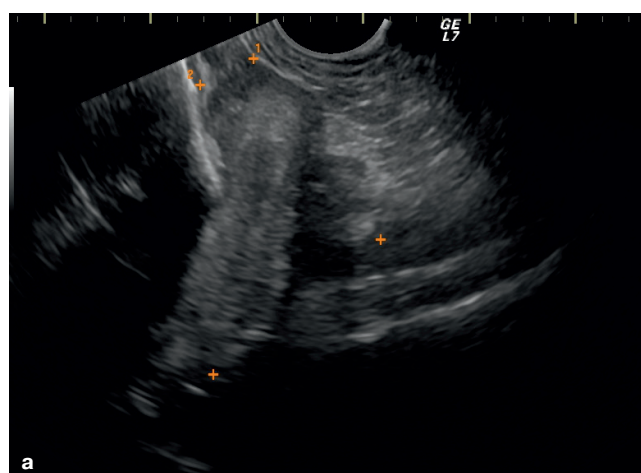


Рис. 2. а) Ультразвуковая томограмма тела пациентки 3. с диагнозом эндометриальная стромальная саркома низкой степени злокачественности, выполненная трансвагинальным доступом. Визуализируется распространение опухоли в малый таз; б) в режиме ЭД, с признаками патологической васкуляризации

В ягодичной области опухоль приблизительно составляет 16×19×22 см, у стенки таза — 6 см в диаметре (рис. 3 а). При исследовании органов малого таза: тело матки не увеличено, 5,7×4,1×4,9 см. Структура диффузно неоднородная, в области дна определяется узловое образование неоднородной структуры пониженной эхогенности без четких контуров, 3,7×3,1 см (рис. 4 а, б). В передней стенке определяется обильно васкуляризированная гиперэхогенная зона 2,6×2,1 см. Эндометрий однородной структуры, толщиной 0,5 см, полость деформирована. Шейка матки не гипертрофирована, без патологических образований. Правый яичник не визуализируется. Левый яичник не увеличен, 1,4×1 см, без признаков опухолевой патологии. Свободная жидкость в малом тазу не определяется. Заключение: с учетом данных гистологического заключения ультразвуковая картина может соответствовать опухоли тела матки, метастатическому поражению мягких тканей стенки таза и ягодичной области справа (нельзя исключить

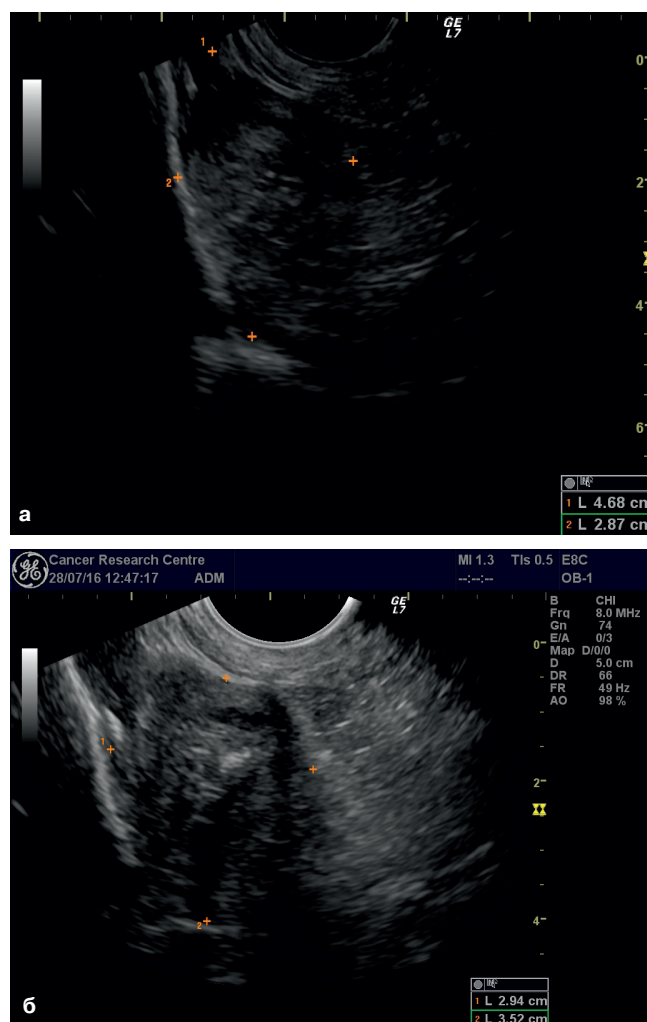


Рис. 3. а) Ультразвуковая томограмма тела пациентки 3. с диагнозом «эндометриальная стромальная саркома низкой степени злокачественности», выполненная трансвагинальным доступом. Визуализируется опухоль у стенки таза; б) сокращение размеров через 6 мес после начала гормонального лечения

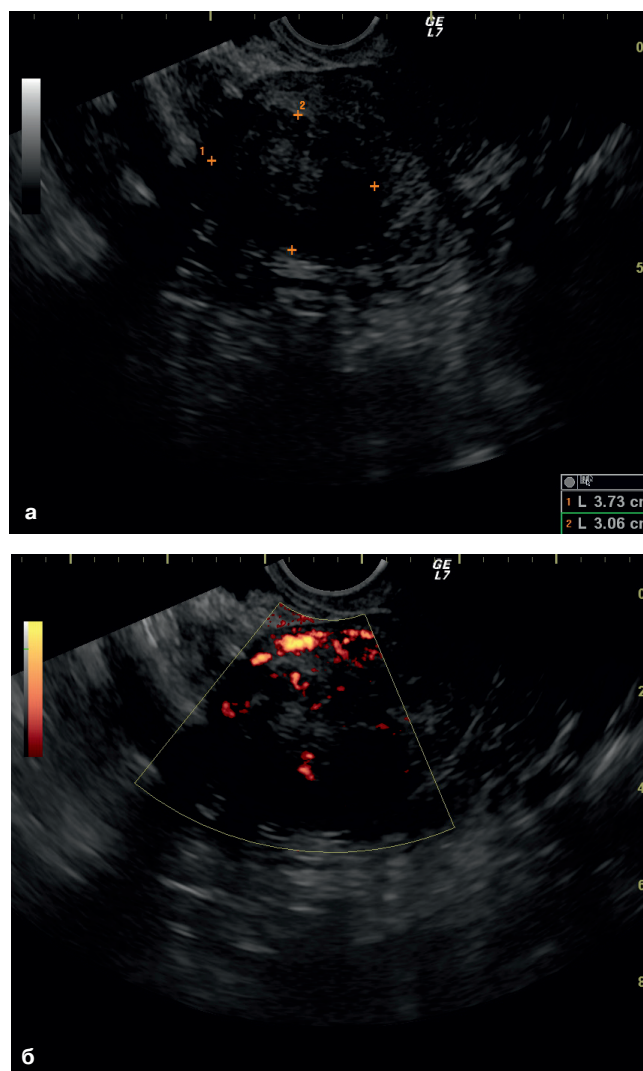


Рис. 4. а) Ультразвуковая томограмма тела матки пациентки 3. с диагнозом «эндометриальная стромальная саркома низкой степени злокачественности», выполненная трансвагинальным доступом в продольной плоскости. Визуализируется опухолевый узел; б) в режиме ЭД определяется патологическая васкуляризация опухоли

вовлечение костей таза). Миома матки. В настоящее время пациентка получает лечение ингибиторами ароматазы. При контрольном ультразвуковом исследовании отмечается уменьшение размеров опухоли у стенки таза до 3,5 см в диаметре (рис. 3 б).

Пациентка В., 48 лет, поступила в поликлинику РОНЦ им. Н.Н. Блохина с жалобами на незначительные сукровичные выделения из половых путей. По поводу миомы матки, меноррагии в медицинском учреждении г. Москвы выполнена надвлагалищная ампутация матки с резекцией левого яичника. При пересмотре гистологических препаратов в РОНЦ: узел лейомиомы и участки роста эндометриальной стромальной саркомы низкой степени злокачественности.

02.06.2011 г. проведено хирургическое лечение в объеме: экстирпация культи шейки матки с при-

датками, резекция большого сальника, селективная лимфаденэктомия с обеих сторон. При ультразвуковом исследовании от 16.06.2011 г.: на уровне L_{IV} , слева от брюшного отдела аорты, определяются два лимфоузла, расположенных рядом, размерами 1,3 см в диаметре и 3,5×2,3 см. По ходу подвздошных сосудов лимфоузлы не визуализируются. Заключение: ультразвуковые признаки метастатического поражения парааортальных лимфатических узлов. Пациентке проводились контрольные ультразвуковые исследования для оценки эффекта терапии. 23.06.2011 г. — на уровне L_{II-IV} слева от брюшного отдела аорты определяются метастатически измененные лимфоузлы общей протяженностью до 4,4 см, наибольший лимфоузел 3,6×2,7 см. В области малого таза справа незначительное количество свободной жидкости. После проведения лучевой терапии описанные изменения в забрюшинных лимфоузлах перестали определяться. УЗИ от 02.07.2012 г.: по висцеральной брюшине определяются несколько округлых образований диаметром 0,3–0,9 см, в брыжейке определяется метастатический узел 1,7×1,9 см. В мягких тканях передней брюшной стенки, в гипогастральном области справа, в подкожной клетчатке определяется гипоэхогенное узловое образование солидной неоднородной структуры с четкими контурами 3×1,6 см, с признаками патологической васкуляризации. УЗИ от 05.12.2014 г.: в мягких тканях брюшной стенки — опухолевые узлы 7,7×3 см, 2,5×1,7 см (рис. 5 а, б). В брыжейке — 4,3×2,7 см, рядом по висцеральной брюшине 2,9×2 см. В подвздошной области слева у стенок таза — 6,8×4 см, справа — 4,4×3,3 см. Слева у общих подвздошных сосудов 2,3 см в диаметре (рис. 6). По брюшине малого таза диаметром 0,6; 3,1 см. УЗИ от 16.12.2015 г.: слева у общих подвздошных сосудов определяется лимфоузел 2,5×1,8 см, конгломерат у стенок таза справа 5,2×3,8 см (рис. 7), слева — 6,7×5,5×4,5 см. По брюшине малого таза определяются обильно васкуляризованные

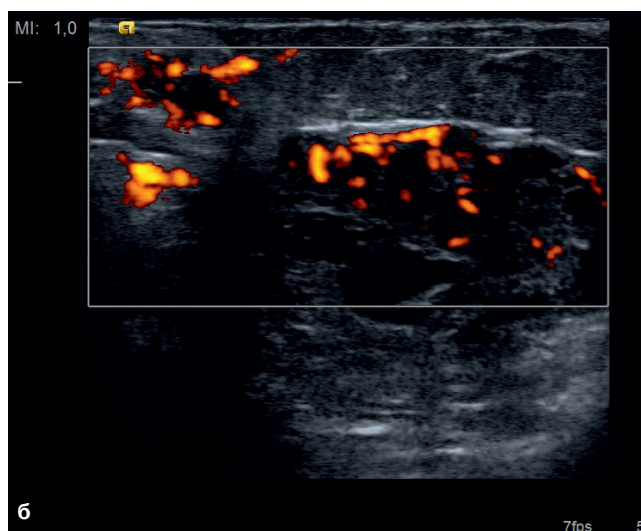
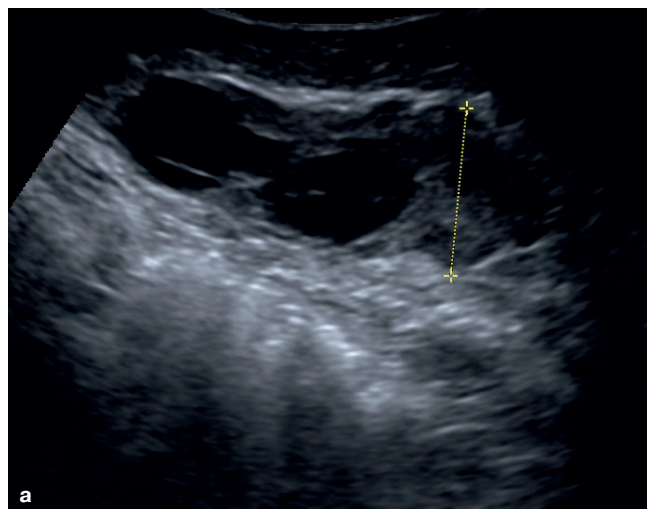


Рис. 5. а) Ультразвуковая томограмма мягких тканей передней брюшной стенки пациентки В. с диагнозом «эндометриальная стромальная саркома низкой степени злокачественности». Визуализируется опухолевый узел неоднородной структуры в проекции подкожной клетчатки; б) в режиме ЭД определяется патологическая васкуляризация опухолевых узлов

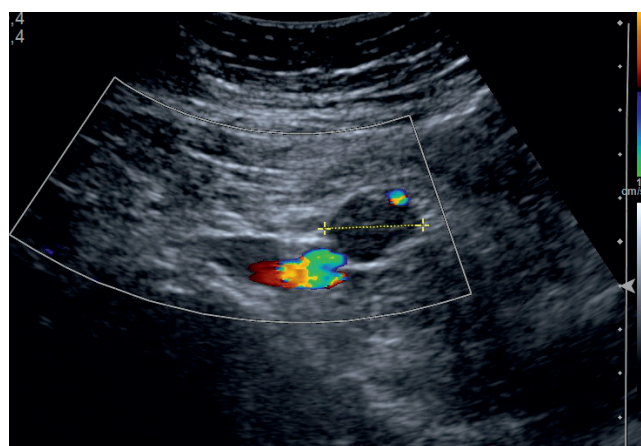


Рис. 6. Ультразвуковая томограмма патологически измененного лимфоузла, расположенного латеральнее левых общих подвздошных сосудов

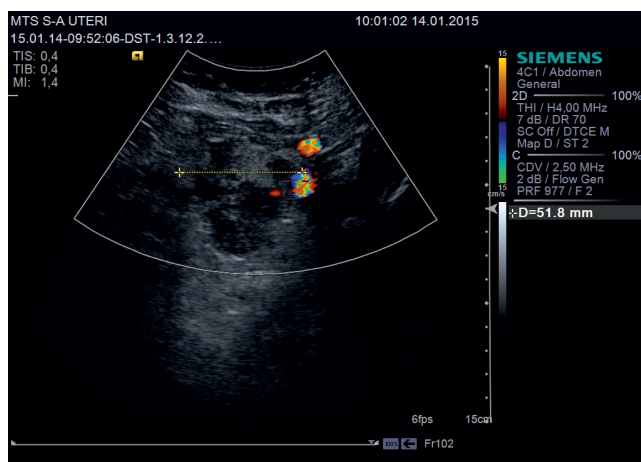


Рис. 7. Ультразвуковая томограмма патологически опухолевого конгломерата, расположенного латеральнее наружных подвздошных сосудов справа

метастатические узлы, наибольший из которых составляет 3,3×2,8 см (рис. 8 а, б), в паравезикальной клетчатке слева — 2,3×1 см. В мягких тканях наибольший из узлов составляет 9,7×3,3 см.

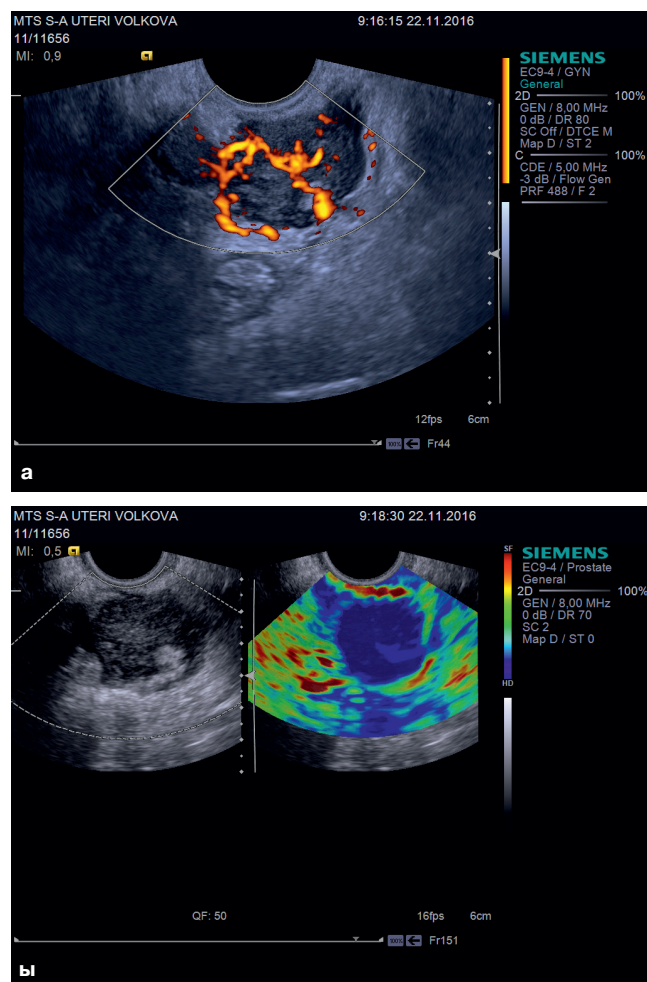


Рис. 8. а) Ультразвуковая томограмма метастаза по брюшине малого таза, б) томограмма, полученная при УЗИ с применением компрессионной эластографии, при которой метастаз картируется темно-синим цветом

Сложность ультразвуковой диагностики ЭСС обусловлена, с одной стороны, редкостью данной патологии, с другой стороны — скудной симптоматикой на ранних стадиях и сходством признаков с другими доброкачественными и злокачественными заболеваниями. ЭСС часто развиваются бессимптомно. Пациенты нередко обращаются к врачу с жалобами, обусловленными наличием диссеминированной ЭСС. Как показывает наш практический опыт, проведение эхографии позволяет выявить первичную опухоль, оценить распространенность заболевания в малом тазу, обнаружить метастазы в брюшной полости и забрюшинном пространстве, таким образом, уточнить диагноз и получить полноценное представление о местно-регионарном и отдаленном распространении ЭСС матки. При-

веденные клинические примеры демонстрируют своеобразие течения ЭСС. В случае установленного и верифицированного диагноза задача дополнительных методов исследования ясна и сводится к раннему доклиническому выявлению признаков распространения опухоли и ее метастазов, что крайне важно для выработки адекватных методов лечения. Однако в редких случаях, как следует из приведенного наблюдения, диагностический поиск усложняет нетипичное течение заболевания. И для установления правильного диагноза необходимо использование всех возможных диагностических методов. По нашим данным, метастазы ЭСС наиболее часто выявлены в забрюшинных лимфоузлах, по париетальной и висцеральной брюшине. В 2 наблюдениях обнаружили редкую локализацию — метастатическое поражение мягких тканей. При этом положительный эффект гормональной терапии свидетельствует о правильности ультразвукового заключения.

Заключение

Эндометриальная стромальная саркома матки является редким заболеванием, поэтому обследование и лечение пациенток следует проводить в специализированных учреждениях, имеющих опыт в этой области. Данные ультразвукового исследования в совокупности с данными гистологического исследования материала дают возможность своевременно и адекватно планировать тактику лечения пациенток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chan J.K., Kavar N.M., Shin J.Y., Osann K., Chen L.M., Powell C.B. et al. Endometrial stromal sarcoma: a population-based analysis. *Br. J. Cancer*. 2008, v. 99 (8).
2. Rauh-Hain J.A., del Carmen M.G. Endometrial stromal sarcoma: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2013, v. 122 (3), p. 676-83.
3. Wysowski D.K., Honing S.F., Beitz J. Uterine sarcoma associated with tamoxifen use *N. Engl. J. Med*. 2002, No. 346, p. 1832-1833.
4. Завольская Ж.А., Кузнецов В.В., Лазарева Н.И., Кедрова А.Г. и соавт. Факторы прогноза и тактика лечения больных с эндометриальными стромальными саркомами. *Сибирский онкологический журнал*. 2008, № 16, с. 20.
5. Kurman R.J., Carcangiu M.L., Herrington C.S., Young R.H. WHO Classification of Tumors of Female Reproductive Organs. Fourth Edition Endometrial stromal tumors: the new WHO classification.
6. Ali R.H., Rouzbahman M. Endometrial stromal tumors revisited: an update based on the 2014 WHO classification. *J. Clin. Pathol*. 2015, v. 68 (5), p. 325-332.
7. Климашевский В.Ф., Туркевич Е.А. Морфологическая классификация сарком тела матки. *Практическая онкология*. 2008, т. 9, № 3, с. 127.
8. Лазарева Н.И. Злокачественные мезенхимальные опухоли женских половых органов (клиника, диагностика, лечение, факторы прогноза). Автореферат дисс. д-ра мед. наук. 2003, 47 с.

9. Leonardo Moura Batista, Carlos Henrique Carvalho, Marcus Andriy Aciolya, Alireza Gharabaghi et al. Spinal metastasis of endometrial stromal sarcoma: Clinicopathological features and management. *Surgical Oncology*. 2011, v. 20, p. 78-83.
10. Chow L.T. Delayed osseous metastasis from low-grade endometrial stromal sarcoma: Uncommon occurrence deserving recognition. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2015, v. 41 (10), p. 1669-1675.
11. Yokoyama Y., Ono Y., Sakamoto T., Fukuda I., Mizunuma H. Asymptomatic intracardiac metastasis from a low-grade endometrial stromal sarcoma with successful surgical resection. *Gynecol. Oncol.* 2004, v. 92 (3), p. 999-1001.
12. Huang M.I., Debernardo R.L., Rodgers M., Hart D.J. Endometrial stromal sarcoma metastasis to the lumbar spine and sphenoid bone. *Rare Tumors*. 2011, v. 3 (3), p. 27.
13. Qiao Wang, Xia Zhao, Ping Han. Endometrial Stromal Sarcoma Arising in Colorectal Endometriosis: A Case Report and Review of the Literature *Obstet Gynecol.* doi: 10.1155/2015/534273.
14. Chen C.W., Ou J.J., Wu C.C., Hsiao C.W., Cheng M.F., Jao S.W. High-grade endometrial stromal sarcoma arising from colon endometriosis *International Journal of Colorectal Disease*. 2007, v. 22 (12), p. 1551-1553.

Статья поступила 10.11.2016 г., принята к печати 20.11.2016 г.
Рекомендована к публикации Б.Ю. Боханом

ULTRASOUND SONOGRAPHY IN DIAGNOSTICS OF ENDOMETRIAL STROMAL SARCOMA METASTASES

Chekalova M.A., Mnatsakanyan I.K., Fedenko A.A., Margaryan A.G.

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Key words: endometrial stromal sarcoma, ultrasound sonography, metastases

This article presents literature review on metastatic endometrial stromal sarcoma (ESS). Ultrasonic characteristics of ESS metastasis in abdominal cavity, retroperitoneal area, pelvis and soft tissues are widely discussed. Several case reports of patients undergoing treatment in our clinic are presented and discussed.