

Карциносаркома матки: этапы диагностики и лечения

Е.В. Симончук, Н.А. Шарма

Национальная медицинская академия последиипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

В статье приведены данные о клинико-морфологических особенностях карциносаркомы и аденосаркомы матки; рассмотрены диагностика, особенности хирургического лечения, эффективность адъювантной лучевой и химиотерапии, дальнейшее наблюдение.

Ключевые слова: карциносаркома и аденосаркома матки, диагностика, лечение.

Карциносаркома матки (КСМ) – злокачественная мюллеровская смешанная опухоль матки, злокачественная смешанная мезодермальная опухоль, злокачественная смешанная мезенхимальная опухоль – составляет 3% из 4% всех злокачественных опухолей матки [11]; по данным Я.В. Бохмана, встречается в 8% наблюдений неэпителиальных злокачественных опухолей тела матки [1].

Средний возраст пациенток приходится на постменопаузальный период и составляет около 70 лет (Bansal и соавт., 2008). Медиана возраста больных составляет 62 года (Лазарева Н.И. и соавт., 2005).

Данные, опубликованные рядом исследователей [4, 11], продемонстрировали, что эпителиальный компонент КСМ имеет ведущее значение в прогнозе течения заболевания и для большей ясности КСМ стали рассматривать отдельно от злокачественных неэпителиальных опухолей матки (группы сарком матки – СМ). Генетические исследования установили, что карциноматозный и саркоматозный компоненты КСМ имеют моноклональное происхождение. Выявлены: гиперэкспрессия P53 – до 60%, HER-2/neu-экспрессия – в 19%, KRAS-мутации – в 24%, PI3RCA-мутации – в 19%, PTEN-мутации – 0–14%.

Гистологическая классификация смешанных мезенхимальных опухолей матки (Hendrikson, 2003; McCluggage, 2003) [9]

Смешанные мезенхимальные и эпителиальные опухоли:
– Карциносаркома (злокачественная смешанная мюллеровская опухоль)

- Аденосаркома
- Аденофиброма (доброкачественная)
- Аденомиома (доброкачественная).

КСМ состоит из 2 компонентов [2]. Один из компонентов – железистый, чаще эндометриоидный, серозный или светлоклеточный, второй компонент – мезенхимальный. Мезенхимальный компонент может включать гомологические (недифференцированная саркома, лейомиосаркома, фибросаркома, злокачественная фиброзная гистиоцитома) или гетерологические (рабдомиосаркома, хондросаркома, остеосаркома или липосаркома) элементы.

Исследования установили, что тип мезенхимального компонента не имеет прогностического значения (Silverberg и соавт., 1990). Напротив, эпителиальный компонент, представленный серозным или светлоклеточным типом, в первую очередь оказывает отрицательное влияние на прогноз течения заболевания. Поэтому большинство авторов (Aman и соавт., 2005; Bansal и соавт., 2008) ассоциируют карцино-

саркому с агрессивными типами рака эндометрия. Так, КСМ имеет худший прогноз в сравнении с недифференцированной карциномой эндометрия или карциномой высокой степени злокачественности.

К факторам, ухудшающим результаты общей выживаемости, относятся пожилой возраст пациентов и распространенная стадия заболевания (Bansal и соавт., 2008).

К неблагоприятным прогностическим факторам относятся: расширенный объем хирургического вмешательства, распространение за пределы матки, наличие вторичного поражения яичников, глубокая инфильтрация миометрия, пожилой возраст (Bansal и соавт., 2008).

Аденосаркома относится к смешанным мезенхимальным опухолям с более благоприятным прогнозом, чем КСМ [3]. Чаще диагностируют на I стадии заболевания, клинически – в виде полипа. По данным литературы, в 31% случаев имеется распространение за пределы матки (влагалище, лимфатические узлы, яичник, параметрий). Глубокая инфильтрация миометрия, как и распространение за пределы матки, является основным фактором развития рецидивов и метастазов (Каки и соавт., 1992). После проведенного хирургического вмешательства в 25–30% случаев отмечали локальные рецидивы в тазу, у 2–5% пациенток развивались отдаленные метастазы.

Факторы риска

КСМ чаще диагностируют у женщин африканского происхождения (Brooks и соавт., 2004). Отмечается также зависимость развития КСМ, как и аденосаркомы, от длительного приема тамоксифена (McCluggage, 2003).

Клиническая картина

Маточные кровотечения: безболезненное маточное кровотечение в постменопаузальный период, рецидивирующие менометроррагии и рецидивирующие метроррагии у женщин репродуктивного возраста.

Боль внизу живота: может быть как в результате гематометрии так и свидетельствовать о распространении опухолевого процесса – вторичном поражении яичников, тазовых лимфоузлах.

Патологические выделения из половых путей: кровянистые, гнойные.

При распространенном процессе (перитонеальном канцероматозе) заболевание сопровождается развитием асцита; клинически – равномерно увеличенный в размерах живот, прогрессирующее увеличение массы тела (за счет скопления жидкости в брюшной полости). Асцит может быть как напряженный – при значительном скоплении асцитической жидкости, так и определяться в умеренном количестве.

Метастазирование

КСМ характеризуется ранним лимфогенным метастазированием и диссеминацией по брюшине, аналогичной при раке яичников. Метастазы представлены преимущественно эпителиальным компонентом (Sreenan и Hart, 1995). В исследованиях Yamada (2000 г.) у 62 пациенток с клиническим

FIGO- стадирование сарком матки (2009)

TNM	FIGO	Карциносаркомы (согласно раку тела матки)	Аденосаркомы, эндометриальные стромальные саркомы
TX		Невозможно оценить состояние первичной опухоли	Невозможно оценить состояние первичной опухоли
T0		Первичная опухоль отсутствует	Первичная опухоль отсутствует
Tis		Рак in situ	Рак in situ
T1a	IA	Опухоль в пределах эндометрия или опухоль с инвазией менее половины толщины миометрия	Опухоль в пределах эндометрия или эндоцервикса, без инвазии миометрия
T1b	IB	Опухоль с инвазией более половины толщины миометрия	Опухоль с инвазией менее половины толщины миометрия
T1c	IC		Опухоль с инвазией более половины толщины миометрия
T2	II	Опухоль распространяется на стromу шейки матки, но не выходит за пределы матки	Опухоль за пределами матки, но в пределах таза
T2a	IIA		Вовлечение придатков матки
T2b	IIB		Вовлечение других тканей таза
T3a	IIIA	Прорастание серозной оболочки матки, поражение маточных труб или яичников (непосредственный переход опухоли или метастазы)	Один очаг в пределах брюшной полости
T3b	IIIB	Поражение влагалища или параметриев (непосредственный переход опухоли или метастазы)	Более одного очага в пределах брюшной полости
T4	IVA	Прорастание слизистой оболочки мочевого пузыря или прямой кишки	Прорастание слизистой оболочки мочевого пузыря или прямой кишки
Nx		Оценить состояние регионарных лимфатических узлов невозможно	Оценить состояние регионарных лимфатических узлов невозможно
N0		Метастазов в регионарных лимфатических узлах (тазовых или поясничных) нет	Метастазов в регионарных лимфатических узлах нет
	IIIC	Метастазы в регионарных лимфатических узлах (тазовых или поясничных)	Метастазы в тазовых и /или парааортальных лимфатических узлах
	IIIC1	Метастазы в тазовых лимфатических узлах	
	IIIC2	Метастазы в поясничных лимфатических узлах	
M0		Отдаленных метастазов нет	Отдаленных метастазов нет
M1	IVB	Отдаленные метастазы (в том числе метастазы в паховых лимфатических узлах и лимфатических узлах в пределах брюшной полости, кроме тазовых или поясничных лимфатических узлов; за исключением метастазов во влагалище, в придатках матки и по тазовой брюшине)	Отдаленные метастазы

поражением, ограниченным телом матки, были обнаружены: вторичное поражение тазовых лимфатических узлов в 31% случаев, парааортальных – в 15%, положительные перитонеальные смывы – в 30% и вторичное поражение сальника – в 20% [11].

Диагностика

При наличии у женщины >40 лет ациклических маточных кровотечений, рецидивирующих менометроррагий, маточных кровотечений в пери- и постменопаузальный периоды показано гистологическое исключение злокачественной патологии тела матки.

Бимануальное и ректальное исследования дают информацию об увеличении и плотности тела и/или шейки матки, подвижности при смещении, инфильтрации параметриев, дугласова пространства, наличии опухолей яичников.

С помощью трансвагинального ультразвукового исследования (ТВ УЗИ) измеряют толщину эндометрия. Утолщение эндометрия >5 см у женщин в постменопаузальный период требует контрольного осмотра через 3 мес.

Эхографически при КСМ чаще определяется полиповидная форма образования. УЗ-картина характеризуется наличием эхопозитивного неоднородного образования (за счет эхопозитивных тяжей, пронизывающих образование и придающего ему повышенную, по сравнению с миометрием, среднюю эхоплотность) с бугристым контуром, неправильной овальной

или округлой формы в полости матки. Нечеткость контура образования на границе с миометрием свидетельствует об инфильтрации последнего. Появление бесструктурных участков пониженной плотности позволяет судить о степени поражения миометрия. При ТВ УЗИ оценивают глубину поражения миометрия, наличие поражения канала шейки матки, опухоли яичников, асцита и диссеминации по брюшине.

Гистероскопия с раздельным диагностическим curettage – основной метод диагностики злокачественной патологии матки. Забор аспирата из полости матки может быть использован при наличии кровянистых выделений с фрагментами опухолевой ткани в качестве ранней диагностики, амбулаторно, при отсутствии атрезии канала шейки матки.

По данным Н.И. Лазаревой морфологически верифицированный диагноз КСМ был установлен в 68,1% случаев, при аспирационной биопсии отмечен положительный результат в 55% случаев.

Онкомаркер СА-125 используют в диагностике КСМ при распространении процесса за пределы матки, однако чувствительность его невысокая.

С целью уточнения степени распространения процесса показана компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с контрастированием.

При выявлении вторичного поражения легких показано проведение ПЭТ-КТ.

Стадию КСМ определяют по результатам интраопераци-

Эффективность комбинированной химиотерапии при рецидивирующей / метастатической КСМ

Исследование	Режим химиотерапии (каждые 3 нед)	Количество пациенток, n	Общий ответ, %
Sutton et al., 2000 [14]	Цисплатин 20 мг/м ² + ифосфамид 1,5 г/м ² в день; 1–4 дня × 8 циклов в сравнении: ифосфамид 1,5 г/м ² в день; 1–5 дня × 8 циклов	194	54 36
Homesley et al., 2007 [6]	Паклитаксел 135 мг/м ² в день + ифосфамид 1,6 г/м ² в день; 1–3 дня × 8 циклов в сравнении: ифосфамид 2 г/м ² в день; 1–3 дня × 8 циклов	179	45 29
Hoskins et al., 2008	Паклитаксел 175 мг/м ² 1 день + карбоплатин AUC6 – 1 день	40	60
Powell et al., 2010	Паклитаксел 175 мг/м ² 1 день + карбоплатин AUC6 – 1 день	71	54

онной ревизии и результатов гистологического исследования с помощью классификации TNM (UICC, 7-й пересмотр, 2009 г.) или FIGO (2009 г.) [4]. Для стадирования КСМ используют классификацию рака тела матки. Для аденосаркомы и эндометриальной стромальной саркомы используют FIGO-стадирование (2009) (табл. 1.)

При КСМ, как и при СМ, показано проведение дополнительно иммуногистохимического исследования для уточнения диагноза, предиктивных маркеров, определения возможностей терапии.

Лечение КСМ – многоступенчатое, проводится должно в крупных онкологических центрах с возможностью выполнения клинических исследований в связи с агрессивным течением заболевания.

Хирургическое лечение при КСМ – гистерэктомия, двухсторонняя аднексэктомия, оментэктомия, тазовая и параортальная лимфаденэктомия (так как в 61% случаев при диагностике КСМ на дооперационном этапе при ограничении процесса телом матки были получены данные о наличии забрюшинной и тазовой лимфаденопатии (Yamada и соавт., 2000).

При КСМ проводят хирургическое стадирование, включающее перитонеальную цитологию, перитонеальную биопсию, полную (по возможности) или оптимальную циторедукцию очагов.

Стандартный объем хирургического лечения при *аденосаркоме* у пациенток в постменопаузальный период – гистерэктомия с двухсторонней аднексэктомией, ревизией малого таза и брюшной полости. Лимфаденэктомию не проводят, так как было установлено вовлечение лимфатических узлов лишь в 6,5% случаев.

В то же время, у 31% пациенток с аденосаркомой в перименопаузальный период выявлено распространение опухоли за пределы матки, которое может вовлекать влагалище, параметрий, яичники, тазовые и забрюшинные лимфатические узлы.

Лучевая терапия

Влияние лучевой терапии при КСМ на риск развития локального рецидива, других рецидивов (тазовые, перитонеальные), безрецидивную и общую выживаемость было продемонстрировано в рандомизированном исследовании GOG 150 на 206 пациентках с КСМ с I–IV стадией заболевания, при этом пациентки с I–II стадией составили 43%.

После проведенного хирургического лечения (остаточная опухоль <1 см, с предварительным исключением экстраперитонеального метастазирования) проводили сравнительную оценку использования адьювантной лучевой терапии (АЛТ) с 3 циклами цисплатина (20 мг/м² 1–4 дня) + ифосфамида (1,5 г/м² 1–4 дня).

Использование АЛТ приводило к значительному снижению локальных рецидивов (Wolfson et al., 2007). Другие та-

зовые рецидивы с одинаковой частотой наблюдались в обеих группах, в то же время интраабдоминальные (перитонеальные) рецидивы были редки при проведении адьювантной химиотерапии (АХТ). Таким образом, выгода от проведения АЛТ маловероятна при I стадии заболевания после полного хирургического стадирования, в то же время, для уменьшения локальных рецидивов может быть использована брахитерапия. Безрецидивный период при использовании АХТ – 58%, при АЛТ – 52%, 5-летняя выживаемость – соответственно 45% и 35%.

Использование АЛТ не показано при *аденосаркоме* (Clement und Scully, 1990).

Химиотерапия

Кроме эффективной АХТ, приведенной в исследовании GOG 150 (ифосфамид+цисплатин), хорошо зарекомендовал себя режим **паклитаксел+карбоплатин** в ретроспективном исследовании V. Makker и соавторов. По показателям общей и безрецидивной выживаемости режим паклитаксел+карбоплатин сопоставим с ифосфамид+цисплатин [12].

При *рецидивирующей/метастатической КСМ* эффективность комбинированной химиотерапии приведена в табл. 2. Частота ответа в качестве монохимиотерапии на цисплатин составила 20%, около 30% – на ифосфамид, 18% – на паклитаксел, 10% – на доксорубин.

Таким образом, монохимиотерапия менее эффективна в сравнении с комбинированной химиотерапией [14, 16]. Но комбинированная химиотерапия демонстрирует более высокую токсичность, хотя является и более эффективной [5–8, 10, 13, 15, 17].

Несмотря на умеренную химио- и радиочувствительность КСМ 4-летняя выживаемость, по данным Wolfson и соавторов (2007), при I стадии составляет 35%.

Отдельных схем адьювантной и паллиативной ХТ при *аденосаркоме* матки не существует. Используют АХТ, как при КСМ; 5-летняя выживаемость составила 63–84%.

Наблюдение

КСМ – особенно агрессивные опухоли, и их медиана до рецидива составила в среднем < 2 лет.

Контрольный осмотр (гинекологический осмотр, цитологическое исследование из культы влагалища) – каждые 3 мес в течение 3 лет, затем каждые 6 мес в течение еще 2 лет.

В дополнение к уточненному анамнезу и клиническому осмотру – ТВ УЗИ органов малого таза.

Общий анализ крови, как и определение онкомаркера СА-125, не влияют на прогноз. Однако при исходно повышенном уровне СА-125 в сыворотке показано определение уровня перед каждым посещением врача.

Рентгенография органов грудной клетки – 1 раз в год.

ВЫВОДЫ

Таким образом, злокачественная смешанная муллеровская опухоль матки – карциносаркома представляет собой агрессивное новообразование с высокой частотой локальных и отдаленных метастазов. Эпителиальный компонент, представленный серозным или светлоклеточным типом, глубокая инфильтрация миометрия, распространение за пределы матки, наличие вторичного поражения яичников, пожилой возраст оказывают отрицательное влияние на прогноз течения заболевания. Для стадирования КСМ ис-

пользуют классификацию рака тела матки. Стандартный объем хирургического лечения при КСМ – гистерэктомия, двухсторонняя аднексэктомия, оментэктомия, тазовая и парааортальная лимфаденэктомия, хирургическое стадирование. Уменьшение локальных рецидивов может быть достигнуто использованием адъювантной лучевой терапии – брахитерапии. Хорошо зарекомендовал себя режим адъювантной химиотерапии паклитаксел+карбоплатин, который демонстрирует противоопухолевую активность с приемлемой токсичностью.

**Карциносаркома матки:
этапы діагностики та лікування
О.В. Симончук, Н.А. Шарма**

У статті наведені дані про клініко-морфологічні особливості карциносаркоми і аденосаркоми матки; розглянуті діагностика, особливості хірургічного лікування, ефективність ад'ювантної променевої і хіміотерапії, подальше спостереження.

Ключові слова: карциносаркома і аденосаркома матки, діагностика, лікування.

**Uterine carcinosarkoma:
stages of diagnosis und treatment
E.V. Symonchuk, N.A. Sharma**

The article presents data on clinical and morphological features of carcinosarcoma and uterine adenocarcinoma; examined diagnostics, especially surgery to the treatment, the efficacy of adjuvant radiation and chemotherapy, follow-up.

Key words: carcinosarcoma uterine adenocarcinoma, diagnosis, treatment.

Сведения об авторах

Шарма Наталья Адамовна – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломого образования имени П.Л. Шупика, 04210, г. Киев, пр. Героев Сталинграда, 16, тел.: (044) 411-92-33, (066) 217-69-84

Симончук Елена Владимировна – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломого образования имени П.Л. Шупика, 04210, г. Киев, пр. Героев Сталинграда, 16; тел.: (093) 480-10-37

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бохман Я.В., Урманчеева А.Ф. Саркомы матки (монография). – СПб: Гиппократ, 1996. – 128 с.
2. Урманчеева А.Ф., Кутушева Г.Ф., Ульрих Е.А. Саркомы женских половых органов / Диагностика и лечение. Клиническая онкология (избранные лекции) Под ред. В.М. Моисеенко, А.Ф. Урманчевой, в 2-х томах. – СПб.: Изд. дом СПбМАПО, 2006. – С. 127–143.
3. Лазарева Н.И., Кузнецов В.В., Захарова Т.И. Саркомы/ Клиническая онкология: Руководство для врачей. Под ред. В.П. Козаченко. – М.: ОАО Изд. Медицина, 2005. – С. 178–219.
4. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. FIGO staging for uterine sarcomas // J. Gynaecol. Obstet. – 2009. – Vol. 104: 179.
5. Hensley ML. Uterine sarcomas and carcinosarcomas: advances for advanced disease and updates on adjuvant therapy. ASCO Educational Book. 2006; 301–304.
6. Homesley HD, Filiaci V, Markman M, Bitterman P, Eaton L, Kilgore LC, Monk BJ, Ueland FR. Phase III trial of ifosfamide with or without paclitaxel in advanced uterine carcinosarcoma: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol. 2007; 25:526–531.
7. Hoskins PJ, Le N, Ellard S, Lee U, Martin LA, Swenerton KD, Tinker AV. British Columbia Cancer Agency Carboplatin plus paclitaxel for advanced or recurrent uterine malignant mixed mullerian tumors. The British Columbia Cancer Agency experience. Gynecol Oncol. 2008;108: 58–62.
8. Kawaguchi W, Itamochi H, Kigawa J, Kanamori Y, Oishi T, Shimada M, Sato S, Sato S, Terakawa N. Chemotherapy consisting of paclitaxel and carboplatin benefits a patient with malignant mixed mullerian tumor of the fallopian tube. Int J Clin Oncol. 2008; 13:461–463.
9. McCluggage W.G. Malignant biphasic uterine tumours: carcinosarcomas or metaplastic carcinomas // J. Clin. Pathol. 2002; Vol. 55 (5):460–469.
10. Pectasides D, Pectasides E, Papaxoinis G, Xiros N, Sykiotis C, Papachristodoulou A, Tountas N, Panayiotides J, Economopoulos T. Combination chemotherapy with carboplatin, paclitaxel and pegylated liposomal doxorubicin for advanced or recurrent carcinosarcoma of the uterus: clinical experience of a single institution. Gynecol Oncol. 2008; 110:299–303.
11. Petru E., Jonat W., Fink D., Kochli O. Praxisbuch Gynakologische Onkologie. Springer. Heidelberg. 2009;54–58.
12. Powell MA, Filiaci VL, Rose PG, Mannel RS, Hanjani P, Degeest K, Miller BE, Susumu N, Ueland FR. Phase II evaluation of paclitaxel and carboplatin in the treatment of carcinosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol.2010; 28: 2727–2731.
13. Ramondetta LM, Lacour RA, Euscher ED, Iyer RB, Atkinson EN, Gano JB, Milam MR, Ramirez PT, Levenback CF, Burke TW. Phase II multicenter trial of paclitaxel and carboplatin in women with advanced or recurrent malignant mixed mullerian tumors (MMMT) of the uterus. J Clin Oncol.2007; 25:18.
14. Sutton G, Brunetto VL, Kilgore L, Soper JT, McGehee R, Olt G, Lentz SS, Sorosky J, Hsiu JG. A phase III trial of ifosfamide with or without cisplatin in carcinosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group Study. Gynecol Oncol.2000; 79:147–153.
15. Sutton G, Kauderer J, Carson LF, Lentz SS, Whitney CW, Gallion H. Adjuvant ifosfamide and cisplatin in patients with completely resected stage I or II carcinosarcomas (mixed mesodermal tumors) of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol. 2005; 96:630–634.
16. Thigpen JT, Blessing JA, Beecham J, Homesley H, Yordan E. Phase II trial of cisplatin as first-line chemotherapy in patients with advanced or recurrent uterine sarcomas: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol.1991; 9:1962–1966.
17. Toyoshima M, Akahira J, Matsunaga G, Niikura H, Ito K, Yaegashi N, Tase T. Clinical experience with combination paclitaxel and carboplatin therapy for advanced or recurrent carcinosarcoma of the uterus. Gynecol Oncol. 2004; 94: 774–778.

Статья поступила в редакцию 18.05.2016