

УДК 618.145-006.3.04-091.8

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ  
НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ САРКОМ ТЕЛА МАТКИ****Кит О.И., Неродо Г.А., Непомнящая Е.М., Черникова Н.В.,  
Порываев Ю.А., Крузе П.А.***ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт»,  
Ростов-на-Дону, e-mail: onko-sekretar@mail.ru*

Представлены результаты морфологического исследования удаленных препаратов у 48 больных саркомами тела матки после проведения неoadьювантной химиотерапии. По гистологическому строению у 18 (37,5%) больных была лейомиосаркома, у 16 (33,3%) – эндометриальная саркома, у 10 (20,8%) – карциносаркома и у 4 (8,3%) – смешанная мезодермальная опухоль. Установлено, что в опухолях имеются изменения в виде некробиотических и дистрофических процессов, что соответствует I–II степени терапевтического патоморфоза, которые наступают вне зависимости от гистологического строения. Применение неoadьювантной химиотерапии в комплексном лечении больных саркомами тела матки позволило достигнуть пятилетней выживаемости у 78% больных.

**Ключевые слова:** саркомы тела матки, химиотерапия, терапевтический патоморфоз**MORPHOLOGICAL CRITERIA FOR EFFECTIVENESS OF NEOADJUVANT  
POLYCHEMO-THERAPY FOR UTERINE SARCOMAS****Kit O.I., Nerodo G.A., Nepomnyashchaya E.M., Chernikova N.V.,  
Poryvaev Y.A., Kruze P.A.***Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, e-mail: onko-sekretar@mail.ru*

The results of morphological investigation of tumor tissues obtained from 48 patients with sarcomas of the corpus uteri after neoadjuvant chemotherapy are presented. 18 (37,5%) patients had leiomyosarcoma, 16 (33,3%) – endometrial sarcoma, 10 (20,8%) – carcinosarcoma and 4 (8,3%) – mixed mesodermal tumors. Tumor tissues showed necrobiotic and degenerative changes correlating with therapeutic pathomorphosis of I–II degree that did not depend on histological type of tumors. Neoadjuvant chemotherapy in complex treatment of patients with uterine sarcomas allowed reaching 5-year survival in 78% of patients.

**Keywords:** uterine sarcomas, chemotherapy, therapeutic pathomorphosis

Несмотря на значительные успехи в изучении злокачественных новообразований гениталий, проблема диагностики и лечения сарком тела матки, по-прежнему, остается нерешенной. Отчасти это обусловлено редкостью данного заболевания: саркомы матки составляют менее 1% от всех опухолей гениталий, в то время как на долю рака тела матки приходится 6,8% [3]. Частота встречаемости сарком тела матки в Ростовской области составляет 1,2%, пик заболеваемости приходится на возрастную группу 50–59 лет [10]. Согласно данным исследований SEER, отмеченная тенденция к увеличению заболеваемости связана большей частью с увеличением численности женского населения пожилого возраста, а также с совершенствованием методов ранней диагностики заболевания [12].

Саркомы отличаются чрезвычайно злокачественным течением и плохим прогнозом, пятилетняя выживаемость больных составляет всего до 30%. До 70% летальных исходов по отношению к общему числу умерших приходится на первые 2 года [3, 9, 4].

К группе сарком относят несколько больших групп злокачественных опухо-

лей, являющихся производными гетерологических эмбриональных зачатков, соединительнотканной и мышечной ткани. Исходным материалом может быть строма слизистой оболочки, элементы сосудов. Более 95% сарком представлено 3 группами: лейомиосаркома, эндометриальная стромальная саркома, гетерологическая мезодермальная смешанная опухоль.

Методика лечения сарком матки в разные годы была различной. Основным методом лечения, является оперативный, однако неудовлетворительные результаты лечения свидетельствуют о неадекватном применении у больных саркомами только хирургического лечения. В связи с этим актуальным является вопрос выбора оптимального сочетания различных лечебных воздействий, в том числе химиотерапии и/или лучевой терапии, а также возникает интерес по изучению клинико-морфологических и молекулярно-биологических критериев прогноза сарком тела матки [1, 6, 2, 8, 10].

**Цель исследования** – изучить морфологические изменения в удаленных препаратах тела матки с различными видами сарком после проведения неoadьювантной химиотерапии.

### Материалы и методы исследования

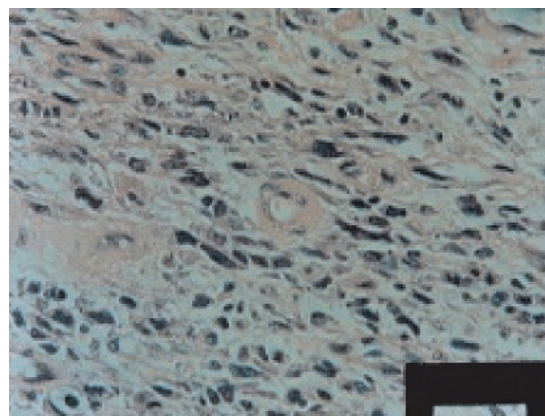
В наше исследование вошло 48 больных с саркомами тела матки в возрасте 50–69 лет, диагноз которым был поставлен на этапе обследования. Верификацию опухоли осуществляли при гистологическом исследовании соскоба из полости матки. В комплексном лечении применялась неoadъювантная химиотерапия, затем проводилось оперативное вмешательство в объеме пангистерэктомии, послеоперационная химиотерапия, наружная лучевая терапия, и при необходимости, последующая многокурсовая химиотерапия. Метод лечения с применением химиотерапии в комплексном лечении больных саркомой тела матки сравнивался с группами больных, подвергшихся только оперативному и комбинированному лечению. Нашим пациенткам для проведения химиотерапии использовались следующие препараты: винкристин, циклофосфан, доксорубин, цисплатин. Распределение пациенток по стадиям было следующим: в I стадии – 14 (29,1%) больных, во II – 12 (25% больных), в III – 12 (25%), в IV – 10 (20,8%). По гистологическому строению: лейомиосаркома была у 18 (37,5%), эндометриальная стромальная саркома – у 16 (33,3%), карциносаркома – у 10 (20,8%), смешанная мезодермальная опухоль – у 4 (8,3%). Для подтверждения эффективности метода химиотерапии был изучен терапевтический патоморфоз в опухоли под действием неoadъювантной химиотерапии.

После оперативного вмешательства, которое заключалось в пангистерэктомии, проводилось морфологическое исследование удаленного препарата, производилась оценка митотической активности, глубины инвазии, степени дифференцировки, оценивался патоморфоз опухоли. Степень терапевтического патоморфоза оценивали по классификации разработанной и предложенной Г.А. Лавниковой [5].

### Результаты исследования и их обсуждение

Лейомиосаркома была представлена 18 наблюдениями. Макроскопически определялись белые плотные волокнистые опухолевые узлы размерами от 2 до 10 см в диаметре. Узлы располагались интрамурально (8 наблюдений), субмукозно (10 наблюдений), в некоторых из них имелись очаги некроза. При гистологическом исследовании основная масса опухоли имела строение лейомиомы, а на отдельных участках – лейомиосаркомы. Во всех наблюдениях опухоли имели высокую митотическую активность (более 6–7 митозов в 10 полях зрения) и обладали выраженным инвазивным ростом – более 1/2 толщины миометрия, глубина инвазии 5–10 мм. В лейомиоцитах отмечались уродливые полигональные ядра, которые иногда сморщивались; местами хроматин был диффузно распределен. Цитоплазма светлая, в некоторых полях зрения вакуолизована. В опухоли встречались многочисленные очаги некроза. Вокруг опухолевых клеток в строме имелось развитие рыхлой волокнистой соединительной ткани, что соответствует I–II степени терапев-

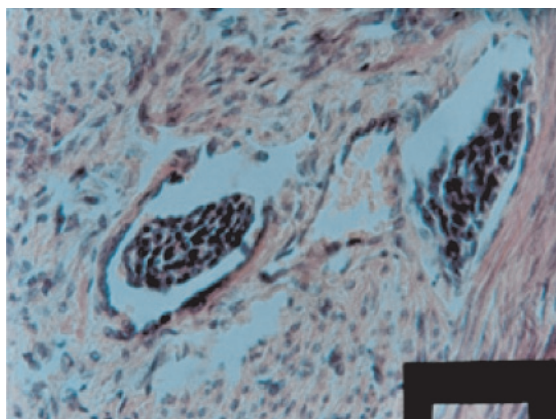
тического патоморфоза. Морфологические изменения под действием неoadъювантной химиотерапии в лейомиосаркоме представлены на рис. 1.



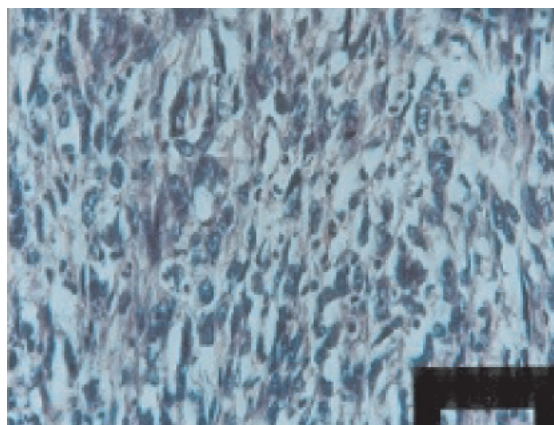
*Рис. 1. Лейомиосаркома тела матки под действием неoadъювантной ХТ (выраженные дистрофические изменения в опухолевых клетках, очаговый фиброз вокруг опухолевых клеток лейомиосаркомы. Окраска гематоксилином и эозином ×100)*

Эндометриальная стромальная саркома (8 наблюдений) была представлена полиповидной формой, опухоль имела размеры от 4 до 7 см в диаметре с обширными очагами некроза и кровоизлияний. При гистологическом исследовании во всех наблюдениях эндометриальные стромальные саркомы были высокой степени злокачественности. В мелких гиперхромных ядрах отмечались митозы (3–5 и более) при подсчете в 10-ти полях зрения. Опухолевые клетки инфильтрировали миометр, проникая между лейомиоцитами. Глубина инвазии была больше 1/2 толщины стенки миометрия, составляя 4–10 мм. При этом вокруг клеток цитогенной стромы определялось развитие рыхлой волокнистой соединительной ткани и отграничение опухолевого инфильтрата от рядом лежащих клеток миометрия (рис. 2). Очаги некроза были немногочисленны. В отдельных клетках имелись выраженные признаки кариопикноза, кариорексиса. Таким образом, в эндометриальной стромальной саркоме отмечались явления терапевтического патоморфоза I–II степени.

Группа карциносарком составила 10 наблюдений. Опухоли были высокой степени злокачественности, обладали глубоким инфильтративным ростом – более 1/2 толщины стенки миометрия. Глубина инвазии составляла 10 мм. Железистый компонент опухоли был представлен умеренно



*Рис. 2. Эндометриальная стромальная саркома под действием неoadъювантной ХТ (очаговый фиброз под действием неoadъювантной ХТ. Дистрофические изменения в опухолевых клетках. Окраска гематоксилином и эозином  $\times 400$ )*



*Рис. 3. Карциносаркома тела матки под действием неoadъювантной ХТ (выраженные изменения в раковых клетках (кариопикноз, кариорексис, цитоллизис). Окраска гематоксилином и эозином  $\times 400$ )*

дифференцированной аденокарциномой. Как в эпителиальном, так и в саркоматозном компонентах опухоли отмечали выраженные некробиотические и дистрофические процессы: кариопикноз, кариорексис, кариолизис, цитоллизис. В опухоли имелись немногочисленные очаги некроза. Местами вокруг опухолевых клеток как карциноматозного, так и саркоматозного компонентов, определялось развитие рыхлой и более плотной волокнистой соединительной ткани, представленной пучками коллагеновых волокон. Саркоматозный компонент в карциносаркомах был представлен лейомиосаркомой с выраженными некробиотическими и дистрофическими изменениями в опухолевых клетках (кариопикноз, кариорексис, цитоллизис). В одном наблюдении в саркоматозном компоненте определялись крупные гиперхромные клетки полигональной формы с некробиотическими и дистрофическими изменениями в опухолевых клетках. Некоторые поля клеток саркоматозного компонента были ограничены прослойками коллагеновых волокон. Очаги некроза немногочисленны. Морфологические изменения под действием неoadъювантной химиотерапии в карциносаркоме представлены на рис. 3, и соответствуют I–II степени терапевтического патоморфоза.

#### **Заключение**

Таким образом, проведенное морфологическое исследование сарком тела матки под действием неoadъювантной химиоте-

рапии показало, что в опухолях имеются изменения в виде некробиотических, дистрофических процессов. Установлено, что в саркомах тела матки эти изменения наступают вне зависимости от гистологического строения. Полученные данные позволяют говорить о терапевтическом патоморфозе I–II степени, происходящем в саркомах тела матки под действием неoadъювантной химиотерапии. Обнаруженные морфологические изменения коррелировали с клинической картиной заболевания.

Дистрофические изменения были представлены в клетках вакуализацией и лизисом ядер и цитоплазмы, кариопинозом, кариорексисом, плазморексисом. Данные изменения соответствуют I–II степени терапевтического патоморфоза. В случаях установления диагноза саркомы тела матки до операции, лечение целесообразно проводить комплексное, с включением неoadъювантной химиотерапии.

Сочетание трех методов лечения (химиотерапии, операции и наружной лучевой терапии) позволило улучшить общую 5-летнюю выживаемость для всех стадий, и достигнуть 78 %, тогда как при использовании только оперативного лечения она составила 10 %, а при комбинированном (операция и наружная лучевая терапия) – 49 %. У больных подвергшихся комплексному лечению с использованием неoadъювантной химиотерапии было получено наименьшее количество рецидивов в первые 2 года при всех стадиях у 14,9 %, а наибольшее при только оперативном лечении – у 80 %.

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что метод неоадьювантной химиотерапии в комплексном лечении сарком тела матки обладает выраженной эффективностью, что подтверждается данными терапевтического патоморфоза, и может быть рекомендован для неоадьювантного лечения больных саркомами тела матки.

#### Список литературы

1. Авдалян А.М., Бобров И.П., Климачев В.В., и соавт. Лейомиосаркома тела матки: некоторые молекулярно-биологические критерии прогноза // Сибирский онкологический журнал. – 2010. – № 1(37). – С. 45–49.
2. Авдалян А.М., Круглова Н.М., Лазарев А.Ф. Молекулярно-биологические параметры и прогноз лейомиосаркомы тела матки с большим количеством многоядерных клеток // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2012. – № 1. – С. 25–27.
3. Давыдов М.И., Летягина В.П., Кузнецова В.В. Опухоли женской репродуктивной системы. – М.ж: «МИА», 2007. – С. 228, С. 328.
4. Завольская Ж.А., Кузнецов В.В., Лазарева Н.И. и соавт. Факторы прогноза и тактика лечения больных эндометриальными стромальными саркомами матки // Сибирский онкологический журнал. – 2008. – № 3(27). – С. 16–20.
5. Лавникова Г.А. Некоторые закономерности лучевого патоморфоза опухолей человека и их практическое использование // Вестник академии медицинских наук. – 1976. – № 6. – С. 13–19.
6. Лазарев А.Ф., Авдалян А.М. Индивидуальный прогноз при лейомиосаркоме тела матки I и II стадии (по критериям FIGO): комбинированная бимолекулярная и клинко-морфологическая модель 10-летней выживаемости // Сибирский онкологический журнал. – 2011. – № 5(47). – С. 29–33.
7. Лазарев А.Ф., Авдалян А.М., Бобров В.В., и соавт. Клинико-морфологические факторы риска развития рецидива и метастазирования лейомиосаркомы тела матки // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2013. – № 1. – С. 27.
8. Неродо Г.А. Черникова Н.В. Аутогемохимиотерапия в ком-плексном лечении больных саркомой тела матки // Паллиативная медицина и реабилитация: материалы V конгресса «Паллиативная медицина и реабилитация в здравоохранении». – Египет, 2003. – № 2. – Т. II. – С. 79.
9. Неродо Г.А., Непомнящая Е.М., Черникова Н.В. Клинико-морфологические параллели сарком тела матки // Известия вузов Северо-Кавказский регион. Естественные науки. Проблемы патологической анатомии и онкологии. Спецвыпуск. – 2006. – С. 29–31.
10. Philip J. DiSaia MD, William T. Creasman MD. /Clinical gynecologic oncology // Mosby Elsevier. – 2012. II. 88.