

## РЕДКИЕ ФОРМЫ РАКА ТЕЛА МАТКИ

Е.А. Ульрих, Э.Л. Нейштадт

*Для выбора оптимальной тактики лечения больных раком тела матки необходимо определить к какой категории следует отнести заболевание – с высоким или низким риском рецидива. Большинство редких форм рака эндометрия являются крайне агрессивными опухолями с неблагоприятным течением и прогнозом, что заслуживают особого внимания.*

Среди опухолей женского полового тракта рак тела матки отличается относительно благоприятным прогнозом, с общей выживаемостью больных выше 75% [20]. Однако обращает на себя внимание, что существуют исключения из общей закономерности течения опухолей эндометрия. Рак тела матки является морфологически гетерогенной опухолью и преимущественно (>80%) представлен эндометриоидными формами заболевания, которым свойственно благоприятное течение с 5-летней выживаемостью до 90% [40]. На долю редких эндометриальных опухолей приходится лишь 15–20%, однако, именно эта группа ответственна за наибольшее число рецидивов заболевания (50%), а 5-летняя выживаемость этих больных не превышает 40% [36,40].

Поскольку исследования, посвященные проблеме рака тела матки, ведутся во всех странах мира, с каждым годом совершенствуются подходы к диагностике и лечению опухолей женского полового тракта. Однако зачастую для характеристики одного и того же новообразования специалистами могут быть использованы различные термины, а для сравнительного анализа клинико-морфологических исследований требуется единство номенклатуры. Поэтому в 1952 г. подкомитет экспертов ВОЗ принял общие принципы, которыми следует руководствоваться при статистическом анализе опухолей, с учетом их морфологических характеристик [28]. Под эгидой ВОЗ было создано 23 международных центра в разных странах мира, которые проводили сбор и анализ опухолевых тканей с целью создания единой морфологической классификации. После тщательного изучения и анализа микропрепаратов в 1973 г. экспертами ВОЗ в Копенгагене, где с 1969 г. находился Международный справочный центр ВОЗ по морфологическому типированию опухолей женского полового тракта, была разработана и принята Международная гистологическая классификация опухолей женского полового тракта. Поскольку классификация должна отражать современный уровень знаний, очевидна необходимость ее периодического пересмотра. Поэтому в 90-х годах XX века под председательством S. Silverberg была разработана и принята Международная классификация рака эндометрия, которая используется и в настоящее время. Согласно последней классификации ВОЗ [32], выделяют две группы эндометриальных карцином: эндометриоидные и неэндометриоидные (редкие), включающие серозно-папиллярный, светлоклеточный, муцинозный, плоскоклеточный, смешанный и недифференцированный рак.

***Морфологическая классификация эндометриальных карцином (ВОЗ, 1994).***

### **1. Эндометриоидные**

#### **1.1. Аденокарцинома**

##### **1.1.1. Секреторная**

##### **1.1.2. Цилиарно-клеточная (реснитчато-клеточная)**

#### **1.2. Аденокарцинома со сквамозной дифференциацией**

##### **1.2.1. Аденокарцинома со сквамозной метаплазией (аденоакантома)**

##### **1.2.2. Аденосквамозная карцинома**

### **2. Серозно-папиллярный рак\***

### **3. Светлоклеточная аденокарцинома\***

### **4. Муцинозная аденокарцинома\***

### **5. Плоскоклеточная карцинома\***

### **6. Смешанная карцинома\***

### **7. Недифференцированная карцинома\***

\*Редкие формы.

## Серозно-папиллярный рак эндометрия

Серозно-папиллярный рак эндометрия занимает первое место в структуре редких форм рака тела матки (около 70%). По различным данным, на его долю приходится 5–10% всех заболеваний эндометрия. В нашем исследовании, основанном на данных госпитального регистра Санкт-Петербургского онкологического диспансера за период с 1997 по 2000 г., серозно-папиллярная карцинома составила 6% (101 из 1567), а по данным популяционного ракового регистра Санкт-Петербурга за тот же период – 5% [1,2].

Первое упоминание о серозно-папиллярном раке тела матки можно отнести к 1947 г., когда E. Novak [27] описал структуру особой формы папиллярного рака эндометрия. С 1963 г. встречаются единичные публикации о редких случаях рака эндометрия, содержащих псаммозные тельца, с распространенным опухолевым процессом и быстрым прогрессированием заболевания. A.N. Walker и соавт. [42] в 1982 г. описали 11 случаев рака эндометрия, морфологически схожего с карциномой маточной трубы либо серозным раком яичников, имевшим крайне неблагоприятный прогноз. Вследствие развития эндометрия из Мюллерового канала неоплазмы, образующиеся из него, могут гистологически напоминать опухоли влагалища, шейки матки, маточных труб или поверхность мезотелия яичников. В 1982 г. M. Hendrickson и соавт. [18] при анализе прогностических данных больных раком эндометрия I стадии за период с 1959 по 1975 г. обратили внимание на диспропорцию, возникающую в этой группе больных. Поскольку у некоторой части пациенток развились рецидивы и даже наблюдались летальные исходы, он предположил, что существует самостоятельный агрессивный морфологический вариант рака эндометрия, который был назван серозно-папиллярным. С 1982 г. серозно-папиллярный рак эндометрия существует как самостоятельный гистологический вариант, вошедший в последующем в современные классификации рака эндометрия.

Серозно-папиллярным раком эндометрия заболевают женщины более старшей возрастной группы, в отличие от эндометриоидных форм. В нашем исследовании – средний возраст больных составил 63 года [1].

Описаны случаи развития неоплазмы в полипах. Ряд авторов [35] даже относят их к фоновым поражениям эндометрия при данном морфотипе рака. H. Maia и соавт. [23] описывают наблюдение бессимптомной формы серозно-папиллярного рака эндометрия у пациентки 61 года, при профилактическом сонографическом обследовании которой был выявлен полип эндометрия. После гистероскопического удаления полипа при морфологическом исследовании был диагностирован серозно-папиллярный рак эндометрия.

Однако в нашем исследовании не было выявлено закономерности развития серозно-папиллярной неоплазмы в бессимптомных полипах эндометрия, а основным симптомом заболевания были кровотечения из половых путей

(93%). Другими проявлениями заболевания были увеличение живота в объеме за счет асцита или опухолевых масс, боль в проекции малого таза, наличие опухоли во влагалище, задержка мочи, обильные слизистые выделения из половых путей, изменения в цитологических мазках по Папаниколау с шейки матки. Длительность симптомов при серозно-папиллярном раке эндометрия не отличалась от таковой при эндометриоидных формах.

J.S. Ng, A.C. Nan и соавт. [25] описали два случая установления диагноза серозно-папиллярного рака эндометрия лишь после обнаружения и удаления метастатически измененных отдаленных лимфатических узлов (в мышечной области у одной, в области шейки – у другой). При гистологическом исследовании удаленных лимфатических узлов обнаружен серозно-папиллярный рак. Последовавшее за этим диагностическое выскабливание полости матки позволило определить первичную локализацию опухоли.

При серозно-папиллярном раке эндометрия доминируют III, IV стадия заболевания, в отличие от эндометриоидных форм, которым свойственно преобладание I, II стадий заболевания. У каждой третьей больной серозно-папиллярной карциномой (40%) была III или IV стадия заболевания, тогда как при эндометриоидном раке – только у одной из десяти больных (10%) [1,2].

Для пациенток с серозно-папиллярным раком эндометрия не характерны эндокринно-обменные нарушения, такие как ожирение (только в 19% случаев), сахарный диабет (13% случаев), бесплодие (9% случаев) [1,2]. Также несвойственно наличие гормональных рецепторов в эндометрии, в отличие от высоко- и умереннодифференцированных форм эндометриоидного рака [16].

Учитывая большое сходство опухоли с серозной цистаденокарциномой яичников, были предприняты попытки определения принадлежности серозно-папиллярного рака эндометрия к наследственному синдрому рака яичников и молочной железы. R. Goshen и соавт. [14] в 2000 г. изучили семейный анамнез и BRCA-мутации 56 больных серозно-папиллярным раком эндометрия, и, хотя у больных достаточно часто наследственность была отягощена случаями рака молочной железы (29%), а в 11% случаев женщины страдали раком молочной железы, BRCA-мутации не были обнаружены. Тогда как O. Lavie и соавт. [21] предполагают обратное, обнаружив BRCA1-мутацию в том же году у 9 больных серозно-папиллярным раком эндометрия еврейского Ashkenazi происхождения. Другая группа исследователей при генетическом типировании [19] не нашла сходства между серозно-папиллярным раком эндометрия и серозной цистаденокарциномой яичников, предположив, что развитие этих новообразований идет в различных направлениях.

Макроскопически серозная карцинома схожа с другими эндометриальными карциномами, но при этом имеет характерную микроскопическую картину.

Морфологически серозно-папиллярный рак эндометрия схож с серозной цистаденокарциномой яичников и характеризуется папиллярным строением и клеточным

полиморфизмом. М. Hendrickson и соавт. [18] расценивают строение серозно-папиллярного рака эндометрия настолько характерным, что считают невозможным не распознать эту неоплазму даже по небольшой биопсии или соскобу из полости матки. Новообразование формирует множество ложных и истинных сосочков с соединительнотканными центрами. Строма, поддерживающая сосочки, обычно хорошо выражена, может быть отечна и является также остовом для высокоплекейоморфных и гиперхромных эпителиальных клеток. Соединительнотканские ножки сосочков содержат капиллярного типа кровеносные сосуды, иногда такие сосуды составляют его основу. Значительная часть ветвящихся сосочков анастомозирует друг с другом, формируя при этом псевдожелезистые лабиринтообразные структуры (рис. 1). Эпителий, покрывающий сосочки, характеризуется выраженным атипизмом. Местами он может быть низким, кубическим с округлыми гиперхромными ядрами и узким ободком светлой цитоплазмы, местами – высоким призматическим. Среди кубического и цилиндрического эпителия в разном количестве соотношении выявляются реснитчатые и штифтиковые клетки, а также светлые шаровидные клетки – пузыри. Эпителий, покрывающий сосочки, местами бывает однорядным, в других участках – многорядным, формирует псевдососочки и железистоподобные «аркады». Между сосочковыми структурами нередко определяются солидные или трабекулярные скопления полиморфных эпителиальных клеток, часть которых имеет светлую или оптически пустую цитоплазму. Следует подчеркнуть, что по клеточным признакам серозно-папиллярная карцинома эндометрия в значительной степени идентична серозным (цилиоэпителиальным) цистаденокарциномам яичников. Несмотря на выраженный атипизм опухолевых клеток, проявляющийся в их клеточном и ядерном полиморфизме, в серозно-папиллярных аденокарциномах эндометрия могут присутствовать раковые клетки с ресничками, вискальзующие клетки, палочковидные клетки. Кроме описанных выше клеточных вариантов, в серозно-папиллярных карциномах эндометрия определяются другие клеточные элементы, относящиеся к категории мюллерового эпителия. К их числу относятся клетки цервикального типа, покоящиеся и секретирующие клетки. В то же время, наряду с сосочковыми образованиями возможно обнаружение очагов солидного и солидно-железистого характера, состоящих из эпителия самого разнообразного строения. Раковые клетки таких очагов характеризуются крайне выраженным ядерным и клеточным полиморфизмом, наличием отдельных очень крупных одно- или многоядерных клеток. В 98% наблюдений новообразование развивается на фоне атрофии эндометрия.

Характерной, но непостоянной микроскопической особенностью серозно-папиллярных раков эндометрия является наличие известковых конкрементов – псаммозных телец (30%), признак, ранее считавшийся характерным в основном для рака яичников (рис. 2).

Серозно-папиллярный рак эндометрия обладает тенденцией к инвазивному росту, часто в форме обширного

(экстенсивного) проникновения в лимфоваскулярное пространство, и ранней диссеминацией вне полости матки, обычно с вовлечением перитонеальных поверхностей. В нашем исследовании глубокая инвазия в миометрий (>10 мм) выявлена в 4 раза чаще (30%), чем при эндометриоидных неоплазмах (6%). Значительно чаще при серозно-папиллярном раке обнаружены лимфогенные, гематогенные и имплантационные метастазы, чем при эндометриоидных формах (соответственно в 46% и 8% случаев).

Однако быстрое распространение опухоли вне матки не зависит от глубины инвазии в миометрий. Новообразование одинаково часто метастазирует как с глубоким (50%), так и с поверхностным (47%) проникновением в стенку матки [1,2].

Поскольку ни распространение в миометрии, ни лимфоваскулярная инвазия опухоли не являются наиболее значимыми факторами, негативно влияющими на прогноз заболевания, были предприняты попытки изучения биологических особенностей при серозно-папиллярном раке эндометрия. Так, в исследовании М.Е. Sherman и со-

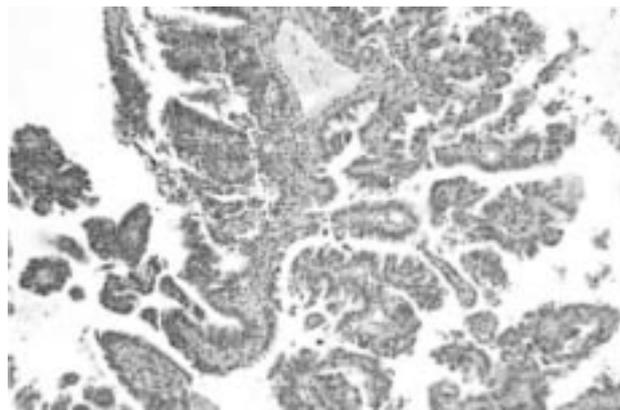


Рис. 1. Кровеносные капилляры в соединительнотканной ножке сосочков при серозно-папиллярном раке эндометрия. Ув. X 100,0; окраска гематоксилином и эозином.

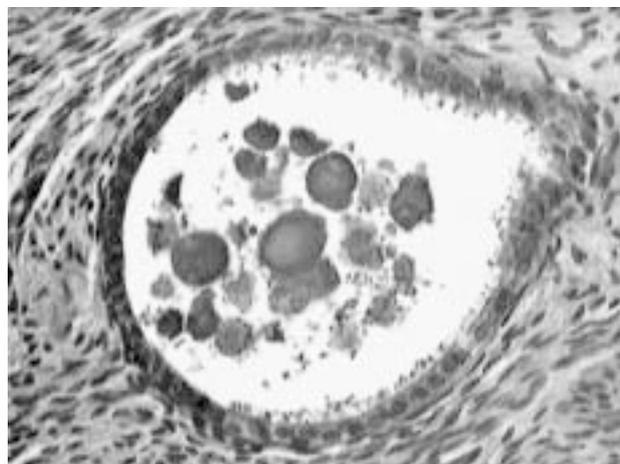


Рис. 2. Псаммозные тельца в железах эндометрия вне узла серозно-папиллярного рака. Ув. X 180,0; окраска гематоксилином и эозином.

авт. [33] аномалии p53 при серозно-папиллярном раке встречались в 4 раза чаще, чем при эндометриоидной аденокарциноме. p53 является ядерным белком, который определяет генетический дефект и запускает механизмы, направленные на восстановление клетки. В случае невозможности восстановления поврежденной ДНК данный белок вместо запуска восстанавливающих механизмов запускает апоптоз (запрограммированная смерть клетки), и, таким образом, предотвращает репликацию поврежденной ДНК. В случае мутации гена p53 – этот протеин может потерять свои способности. Мутированный p53 имеет более длительный период полужизни, по сравнению с другими протеинами, поэтому накапливается в ядре клетки. По мнению D. Bancher-Todesca и соавт. [5], избыточная экспрессия p53 коррелирует с выживаемостью пациенток. В их исследовании чрезмерная экспрессия p53 преимущественно наблюдалась у пациенток с более распространенными формами и практически отсутствовала у пациенток с локализованными формами заболевания. H.Jr. Maia и соавт. [23] отмечают, что значительный подъем p53 и p27 характерен для любых, даже начальных стадий серозно-папиллярного рака эндометрия, тогда как при эндометриоидном раке увеличение данных показателей свойственно для умеренно- и низкодифференцированных форм и не характерно для высокодифференцированных форм, что и влияет на прогноз заболевания.

Способность серозно-папиллярного рака эндометрия, в отличие от эндометриоидных форм карциномы эндометрия, распространяться подобно раку яичников перитонеально еще более увеличивает агрессивность данного заболевания.

Рецидивы, по данным M. Hendrickson и соавт. [18], чаще развиваются в нижних отделах брюшной полости, тогда как H.H. Gallion и соавт. [11] на примере 16 пациенток отмечают преимущественное рецидивирование в легкие и печень (у 5 пациенток рецидивы были в вышеуказанные органы, и только у одной опухоль рецидивировала в область малого таза). В наблюдении C. Tore и соавт. [40] серозно-папиллярный рак эндометрия одинаково часто рецидивировал как в верхней половине брюшной полости, так и в легкие и печень.

Тактика лечения серозно-папиллярного рака эндометрия по возможности должна включать радикальный хирургический компонент в объеме гистерэктомии с двусторонней овариэктомией, лимфаденэктомией, оментэктомией, цитологическим исследованием брюшной полости и биопсией подозрительных участков брюшной полости, аналогичным операциям при раке яичников.

Поскольку серозно-папиллярный рак эндометрия является крайне агрессивным заболеванием, признана необходимость активного адъювантного лечения. Однако объем терапии остается дискуссионным. Это диктует необходимость поиска системных методов лечения. Облучение и химиотерапия используются для лечения больных серозно-папиллярным раком эндометрия с различными результатами.

R.S. Smith и соавт. [37] считают необходимым при лечении серозно-папиллярного рака эндометрия как ранних, так и запущенных стадий, адъювантное тазово-абдоминальное облучение. Хотя даже при этом 3-летняя безрецидивная выживаемость больных серозно-папиллярным раком эндометрия и больных светлоклеточной аденокарциномой (включенных в одну группу) была ниже (47%), чем у пациенток с эндометриоидными формами рака эндометрия III и IV стадий (79%). Из 16 пациенток с серозно-папиллярным раком эндометрия I стадии, которым проводилось облучение малого таза после операции, у 7 были рецидивы [11]. Однако локализация рецидивов у 6 была вне зоны облучения (в легкие, печень) и только у одной в области малого таза. J. Grice и соавт. [15] использовали в качестве адъювантной терапии тазовое и абдоминальное облучение у 8 пациенток с I и II стадиями заболевания. В течение 50 мес наблюдения у 2 больных развились рецидивы в малом тазу, причем у обеих пациенток была Ic стадия.

Высокая злокачественность серозно-папиллярного рака эндометрия, быстрые темпы прогрессии и метастазирования способствуют диссеминации опухоли уже в начале заболевания. У многих больных к моменту лечения имеется уже значительно большее распространение процесса, чем это устанавливается при клиническом обследовании, что диктует необходимость поиска системных лекарственных методов лечения. C. Levenback и соавт. [22] указывают на относительную устойчивость серозно-папиллярного рака эндометрия к химиотерапии, содержащей цисплатин, доксорубин и циклофосфамид. Однако этими же авторами отмечен полный регресс у 2 из 11 пациенток с опухолью больше 2 см. G. Gitsch и соавт. [13] описывают хороший результат от применения химиотерапии препаратами платины в сочетании и без циклофосфамида у 12 пациенток в сравнении с 6 пациентками, не получавших химиотерапию. L. Ramondetta и соавт. [29] отмечают положительный ответ на паклитаксел в лечении 12 пациенток серозно-папиллярным раком эндометрия с распространенным опухолевым процессом (III–IV стадия) или рецидивами заболевания, хотя в этом исследовании 2 пациентки умерли от прогрессирования заболевания после первого курса химиотерапии. K.M. Zanotti и соавт. [44] отмечали эффективность препаратов платины и паклитаксела у 7 из 11 пациенток, получавших данные препараты по поводу рецидивов серозно-папиллярного рака эндометрия. M.P. Voente и соавт. [6] описывают преимущество схемы карбоплатина/паклитаксела в лечении серозно-папиллярного рака эндометрия в отличие от CAP (цисплатин, доксорубин, циклофосфамид). R.E. Bristow и соавт. [7] на примере 18 больных не наблюдал преимуществ от адъювантной химиотерапии у пациенток с I и II стадиями заболевания, а с III и IV стадиями лучший прогноз был среди пациенток, получавших химиотерапию препаратами платины с паклитакселом, чем с циклофосфаном. B.C. Turner и соавт. [41] при лечении больных серозно-папиллярным раком эндометрия I стадии связывал хороший прогноз среди

38 пациенток с адьювантной химио- и лучевой терапии. P. S. Craighead и соавт. [9] предлагают не использовать адьювантную химио- и лучевую терапию у больных серозно-папиллярным раком эндометрия Ia стадии при условии, что стадия была поставлена после полностью радикальной операции. При Ib, Ic, II, III стадиях после тазово-абдоминального облучения у пациенток реже наблюдались рецидивы в малом тазу (7% рецидивов у пациенток после облучения в отличие от 19% – без облучения), и хотя химиотерапия не влияла на частоту рецидивов в малом тазу, но увеличивала выживаемость больных.

В мониторинге за больными серозно-папиллярным раком эндометрия, помимо клинического и ультразвукового обследования, целесообразно определять уровень СА-125, опухолевого маркера для серозно-папиллярных карцином.

Таким образом, серозно-папиллярный рак эндометрия:

- является наиболее частым новообразованием среди редких форм рака тела матки, которому свойственно крайне агрессивное течение;

- наблюдается в более старшей возрастной группе пациенток, которым несвойственны обменно-эндокринные нарушения;

- выявляется в более поздних стадиях заболевания, несмотря на одинаковую длительность симптомов по сравнению с эндометриоидными формами;

- имеет характерную микроскопическую картину, схожую с серозно-папиллярной карциномой яичников;

- сопровождается глубокой инвазией в миометрий, лимфоваскулярной инвазией;

- обладает способностью быстро метастазировать в регионарные лимфатические узлы, распространяться перитонеально, независимо от глубины инвазии опухоли в миометрий;

- подлежит хирургическому лечению, включающему гистерэктомию с двусторонней овариэктомией, лимфаденэктомией, оментэктомией, цитологическим исследованием брюшной полости и биопсией подозрительных участков брюшной полости;

- учитывая агрессивное течение заболевания, требует использования адьювантного лечения: химиотерапии (САР, АР) и лучевой терапии;

- в мониторинге, возможно, нуждается в контроле СА-125.

### Светлоклеточный рак эндометрия

Понятие светлоклеточной карциномы как структуры мезонефроидного происхождения и определенного как мезонефрома впервые было использовано W. Schiller в 1939 г. для описания варианта опухоли яичника, микроскопически напоминающей новообразование почки или опухолей, происходящих из мезонефроса [34]. Позднее, в 1967 г. R.E. Scully и F.J. Barlow [32] научно обоснованно связали происхождение вышеуказанных опухолей скорее с Мюллеровым эпителием, нежели с мезонефросом и предложили термин светлоклеточный рак эндометрия.

По различным литературным данным, частота встречаемости данного новообразования колеблется от 1 до 6%, в среднем составляя 4–6% в исследованиях с наибольшим количеством наблюдений [36]. По популяционным данным Санкт-Петербурга, светлоклеточная карцинома выявляется в 1,6% случаев. Заболевание наблюдается в более старшей возрастной группе, для пациенток не характерно наличие ожирения или сахарного диабета.

Агрессивное течение светлоклеточной карциномы эндометрия подтверждено исследованиями многих авторов. Так, V.M. Abeler и соавт. [4] в наибольшем по численности исследовании (181 случай) отметил низкую 5-летнюю выживаемость больных светлоклеточной карциномой эндометрия (43%). Для больных с I стадией заболевания этот показатель составляет 54–72%, а со II стадией – 27–59%.

Морфологически опухоль может формировать железистые, тубулярные или папиллярные структуры, выстланные большими клетками со светлой, оптически «пустой» цитоплазмой, богатой гликогеном, поэтому в большинстве наблюдений отмечается положительная окраска муцикармином. В отличие от клеток секреторной эндометриоидной карциномы, тоже богатых гликогеном, в светлоклеточной карциноме часто встречаются крупные, высокоплеоморфные ядра, часто причудливой и мультиядерной формы. Характерными являются клетки с оптически пустой цитоплазмой, и центрально расположенным ядром, напоминающие по форме гвозди обойщика (рис. 3).

Вероятно, прогностически значимыми факторами для светлоклеточной карциномы эндометрия являются стадия заболевания, возраст пациенток, глубина инвазии опухоли в миометрий, лимфоваскулярная инвазия. Возможно, лишь при опухоли, ограниченной слизистой оболочкой, прогноз будет благоприятным (5-летняя выживаемость приближается к 90%) [4,8].

При сравнительном анализе экспрессии p53 в светлоклеточной карциноме эндометрия и эндометриоидном раке B. Nordstrom и соавт. [26] наблюдали стойкое увеличение p53 в светлоклеточной опухоли (64%), в отличие от сравниваемой группы (19%). D. Bancher-Todesca и соавт. [5], как и в отношении серозно-папиллярного рака

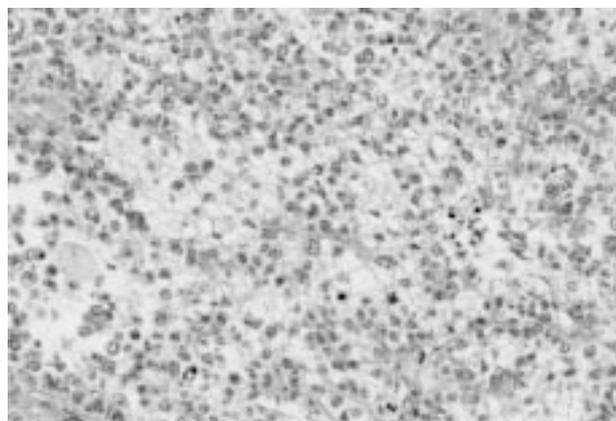


Рис. 3. Светлоклеточная карцинома эндометрия. Ув. X 180,0; окраска гематоксилином и эозином.

эндометрия, считают гиперэкспрессию p53 при светлоклеточной карциноме важным прогностическим фактором. По данным этих ученых, патологическая экспрессия p53 наблюдалась в 45% и 73% случаев соответственно и сопровождалась меньшей выживаемостью.

В исследовании V.M. Abeler и соавт. [4] среди рецидивов заболевания – две трети локализируются вне малого таза и преимущественно определяются в верхнем этаже брюшной полости, легких и печени, что совпадает с результатами других авторов.

В связи с вышеизложенным тактика лечения больных светлоклеточной карциномой эндометрия должна быть комплексной и включать в себя хирургический компонент и адъювантную терапию. Дискутабельным остается вопрос о целесообразности адъювантной терапии в случае Ia стадии, поскольку, по мнению ряда авторов, опухоль, ограниченная эндометрием, имеет низкую потенцию к метастазированию, и предлагают в этом случае ограничиться лишь радикальным хирургическим лечением. Хирургический этап заключается в радикальной гистераднексэктомии с подвздошной лимфаденэктомией, оментэктомией, взятии мазков-отпечатков, биопсии подозрительных участков брюшной полости.

Поскольку при опухолях эндометрия высокого риска традиционно используется адъювантная лучевая терапия, большинство авторов применяют тазовое облучение при светлоклеточной карциноме эндометрия, хотя результаты порой неоднозначны (60% рецидивов возникают вне зоны облучения) [10].

В качестве схем химиотерапии исследовались различные режимы и составляющие, однако большинство работ проводилось среди групп больных с какой-либо одной определенной стадией заболевания, поэтому оценить эффективность лечения крайне затруднительно. Видимо, химиотерапия при этой опухоли должна быть тождественна таковой при светлоклеточной карциноме яичников и содержать препараты платины и доксорубицина [4,40]. Также проводятся работы по использованию паклитаксела, показавшего себя перспективным в лечении светлоклеточной карциномы яичников.

Таким образом, светлоклеточной карциноме эндометрия свойственны следующие особенности.

- Морфологически она схожа с тканями Мюллера эпителия, имеет крайне агрессивное течение.

- Опухоль возникает в более старшей возрастной группе, пациенткам несвойственны обменно-эндокринные нарушения.

- Прогноз зависит, в первую очередь, от стадии заболевания, возраста пациенток, а также глубины инвазии опухоли в миометрий, лимфоваскулярной инвазии.

- Лишь при Ia стадии заболевания прогноз благоприятен.

- Хирургическое лечение должно быть аналогично процедуре, применяемой при раке яичников.

- Учитывая агрессивное течение заболевания, необходимо использование адъювантного лечения: химиотерапии (включающей препараты платины) и лучевой терапии.

## Муцинозная аденокарцинома

Муцинозная аденокарцинома является крайне редкой формой рака тела матки. Но поскольку чистый клеточный вариант этой опухоли крайне редок, то частота встречаемости установлена для опухолей с доминирующими морфологическими признаками муцинозной карциномы и составляет 5% всех случаев рака тела матки, а среди I стадии эндометриального рака тела матки ее частота достигает 9% [30]. По популяционным данным Санкт-Петербурга, лишь 0,3% приходится на долю муцинозной карциномы среди всего рака эндометрия.

Опухоль походит на муцинозную карциному яичников и эндоцервикса (рис.4). Существуют два варианта: в одном клетки столбчатые с базально ориентированными ядрами; в другой, клетки более псевдостратифицированы, как в аденокарциноме толстой кишки или муцинозной карциноме яичников. Редкие варианты муцинозной карциномы эндометрия могут быть схожи с клетками кишечника, содержа многочисленные клетки-кубки. Характерные клеточные структуры должны быть представлены более чем в 50% от всей опухоли. Как правило, имеются папиллярные образования и кистозно расширенные железы, выстланные столбчатым или псевдостратифицированным столбчатым эпителием. Цитоплазма позитивна для карциноэмбрионального антигена, к муцикармину и не всегда к реактиву Шиффа, однако, к диастазе резистентна [39]. Эта опухоль отличается от светлоклеточной карциномы и секреторного эндометрия наличием большего количества муцина и меньшего количества гликогена. Муцин, в отличие от других форм рака тела матки, содержится в пределах цитоплазмы. Обычно атипия и митотическая активность не свойственны опухоли. Железистые структуры обычно хорошо выражены, и чаще всего хорошо дифференцированы. Чтобы установить происхождение опухоли из эндометрия, необходимо исключить первичную опухоль эндоцервикса. Если в шейке матки обнаружена та же самая опухоль, участок происхождения должен быть тщательно установлен, так как этот тип клеток характерен для неоплазм эндоцервикса. Муцинозная карцинома эндометрия имеет тот же самый прогноз, что и обычная эндометриальная карцинома [30,39] (рис.4).

Таким образом, муцинозная карцинома эндометрия:

- морфологически схожа с муцинозной карциномой яичников и эндоцервикса,

- требует исключения первичной опухоли эндоцервикса для постановки диагноза,

- характеризуется в целом благоприятным прогнозом.

## Плоскоклеточная карцинома

Диагноз плоскоклеточной карциномы устанавливается после исключения плоскоклеточной карциномы шейки матки. Не должно быть никакой связи с плоскоклеточным эпителием шейки матки, как и не должно быть признаков происхождения из доброкачественных или злокачественных трансформаций шейки матки. Хотя опубликовано несколько работ, описывающих плоскоклеточ-



Рис. 4. Муцинозная карцинома эндометрия. Ув. X 100,0; окраска гематоксилином и эозином.

ную карциному эндометрия в сочетании с новообразованиями шейки матки [38,43]. Обнаружение опухоли часто ассоциировано со стенозом цервикального канала, пиометрой и хроническим воспалением. Первичная плоскоклеточная карцинома встречается крайне редко, в литературе описано не более 100 случаев этой опухоли, исследования преимущественно основаны на единичных наблюдениях. Такая малочисленность плоскоклеточной карциномы утешительна, поскольку эта опухоль прогностически крайне неблагоприятна [3]. Представляется интересной работа Y.S. Zidi и соавт. [45], рассматривающих развитие плоскоклеточной карциномы эндометрия через последовательные диспластические процессы, при этом роль HPV-инфекции, однако, остается сомнительной [38, 45].

Таким образом, плоскоклеточная карцинома эндометрия:

- одна из наиболее малочисленных новообразований среди редких форм рака тела матки,
- требует для постановки диагноза исключения опухоли шейки матки,
- характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом.

## Литература

1. Ульрих ЕА, Нейштадт ЭЛ, Зельдович ДР, Урманчеева АФ. Омплексное лечение больных серозно-папиллярным раком / Материалы науч.-практ. конф., посвящ. 85-летию со дня основания ЦНИРРИ МЗ РФ. – СПб., 2003. – С. 233-234
2. Урманчеева АФ, Ульрих ЕА, Нейштадт ЭЛ, Зельдович ДР, Дикарева АВ. Серозно-папиллярный рак эндометрия (клинико-морфологические особенности // Вопр. Онкол. – 2002. – Т. 48, №6. – С. 679-683.
3. Abeler VM, Kjørstad KE. Endometrial adenocarcinoma in Norway. A study of a total population // Cancer – 1991. – Vol. 67. – P. 3093-3103.
4. Abeler VM, Vergote IB, Kjørstad KE. et al. Clear cell carcinoma of the endometrium. Prognosis and metastatic pattern // Cancer. – 1996. – Vol. 78. – P. 1740-1747.
5. Bancher-Todesca D, Gitsch G, Williams KE. et al. p53 protein overexpression: a strong prognostic factor in uterine papillary serous carcinoma // Gynecol. Oncol. – 1998. – Vol.71 (1). – P. 59-63.
6. Boente MP, Schilder RJ, Campbell FJ. et al. Carboplatin (CARBO) and Paclitaxel (PAC) in advanced and recurrent papillary serous uterine carcinoma (UPSC) // Int. J. Gynecol. Cancer. – 1999. – Vol.9 (1). – 74 p.
7. Bristow RE, Asrari F, Trimble EL, Montz FJ. Extended surgical staging for uterine papillary serous carcinoma: survival outcome of locoregional (Stage I-III) disease // Gynecol. Oncol. – 2001. – Vol. 81 (2). – P. 279-286.
8. Carcangiu ML, Chambers JT. Early pathologic stage clear cell carcinoma and uterine papillary serous carcinoma of the endometrium: comparison of clinicopathologic features and survival // Int. J. Gynecol. Pathol. – 1995. – Vol. 14 (1). – P. 30-38.
9. Craighead PS, Sait K, Stuart G.C. et al. Management of aggressive histologic variants of endometrial carcinoma at the Tom Baker Cancer Centre between 1984 and 1994 // Gynecol. Oncol. – 2000. – Vol. 77 (2). – P. 248-253.

## Недифференцированная карцинома

Недифференцированная карцинома эндометрия не имеет никакой железистой, плоскоклеточной или саркоматозной дифференциации в обычных микропрепаратах. Большинство содержат эпителиальные антигены, обнаруживаемые иммунологически. Некоторые могут содержать аргирофильные клетки или нейросекреторные гранулы, обнаруживаемые иммуногистохимически или при помощи электронной микроскопии. Нейросекреторные продукты, очевидно, не циркулируют в организме женщины или находятся в неактивной форме, потому что ни одна пациентка не имела соответствующих жалоб. Нейроэндокринные гранулы поэтому не имеют никакой клинической или прогностической значимости. По мнению J.P. Geisler и соавт. [12], лишь FIGO стадия и гиперэкспрессия белка p53 являются единственными независимыми прогностическими значимыми факторами для данной опухоли. Исследования М. Miyazaki [24] демонстрируют аналогичную картину недифференцированного рака в отношении p53. М.К. Heatley [17] обнаружил высокий индекс апоптоза среди редких опухолей эндометрия, однако, наибольшие показатели были свойственны лишь недифференцированным карциномам эндометрия. Недифференцированная карцинома, как серозно-папиллярная и светлоклеточная карцинома, относится к новообразованиям высокого риска – 5-летняя выживаемость не превышает 58% [3].

Таким образом, недифференцированному раку эндометрия свойственны следующие особенности:

- микроскопически нет признаков железистой, плоскоклеточной или саркоматозной дифференциации,
- новообразование характеризуется гиперэкспрессией p53, высоким индексом апоптоза по отношению к остальным редким формам рака тела матки,
- опухоли свойственно крайне неблагоприятное течение, прогностически значимыми факторами являются стадия заболевания, гиперэкспрессия p53.

10. *Creutzberg C.L., van Putten W.L., Koper P.C. et al.* Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma // *Lancet*. – 2000. – Vol. 355. – P. 1404-1411.
11. *Gallion H.H., Van Nagell J.R., Koborn E.J. et al.* Stage I papillary carcinoma of endometrium // *Cancer*. – 1989. – Vol. 63. – P. 2224-2228.
12. *Geisler J.P., Geisler H.E., Wiemann M.C.* p53 expression as a prognostic indicator of 5-year survival in endometrial cancer // *Gynecol. Oncol.* – 1999. – Vol. 74 (3). – P. 468-471.
13. *Gitsch G., Friedlander M.L., Wain G.V., Hacker N.F.* Uterine papillary serous carcinoma. A clinical study // *Cancer*. – 1995. – Vol. 75 (9). – P. 2239-2243.
14. *Gosben R., Chu W., Elit L. et al.* Is uterine papillary serous adenocarcinoma a manifestation of the hereditary breast-ovarian cancer syndrome? // *Gynecol. Oncol.* – 2000. – Vol. 79 (3). – P. 477-481.
15. *Grice J., Ek M., Greer B. et al.* Uterine papillary serous carcinoma: evaluation of long-term survival in surgically staged patients // *Gynecol. Oncol.* – 1998. – Vol. 69 (1). – P. 69-73.
16. *Halperin R., Zebavi S., Habler L. et al.* Comparative immunohistochemical study of endometrioid and serous papillary carcinoma of endometrium // *Europ. J. Gynaecol. Oncol.* – 2001. – Vol. 22 (2). – P. 122-126.
17. *Heatley M.K.* A high apoptotic index occurs in subtypes of endometrial adenocarcinoma associated with a poor prognosis. *Pathology*. – 1997. – Vol. 29 (3). – P. 272-275.
18. *Hendrickson M., Ross J., Eifel P. et al.* Uterine papillary serous carcinoma: a highly malignant form of endometrial adenocarcinoma // *Amer. J. Surg. Pathol.* – 1982. – Vol. 6 (2). – P. 93-108.
19. *Herzog T.J., Kowalski L.D., Liu H. et al.* Evaluation of a region on chromosome 1p in ovarian serous carcinoma that is frequently deleted in uterine papillary serous carcinoma // *Gynecol. Oncol.* – 2001. – Vol. 82 (1). – P. 139-142.
20. IARC. *Survival of Cancer Patients in Europe: Eurocare 2 Study*. – Lyon: Sci. Publ. – 1999. – 151 p.
21. *Lavie O., Hornreich G., Ben Arie A. et al.* BRCA1 germline mutations in women with uterine serous papillary carcinoma // *Obstet. Gynecol.* – 2000. – Vol. 96 (1). – P. 28-32.
22. *Levenback C., Burke T.W., Silva E. et al.* Uterine papillary serous carcinoma (UPSC) treated with cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide (PAC) // *Gynecol. Oncol.* – 1992. – Vol. 46 (3). – P. 317-321
23. *Maia H.J., Maltez A., Rodrigues M., Coutinho E.M.* Uterine serous papillary carcinoma arising inside an endometrial polyp removed by hysteroscopy // *Gynaecol. Endoscopy*. – 2000. – Vol. 9. – P. 331-335.
24. *Miyazaki M.* Immunohistochemical study of PCNA, p53 gene product and c-erbB-2 gene product in endometrial carcinoma // *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi*. – 1996. – Vol. 48 (4). – P. 269-276
25. *Ng J.S., Han A.C., Edelson M.I., Rosenblum N.G.* Uterine papillary serous carcinoma presenting as distant lymph node metastasis // *Gynecol. Oncol.* – 2001. – Vol. 80 (3). – P. 417-420.
26. *Nordstrom B., Strang P., Lindgren A. et al.* Endometrial carcinoma: the prognostic impact of papillary serous carcinoma (UPSC) in relation to nuclear grade, DNA ploidy and p53 expression // *Anticancer Res.* – 1996. – Vol. 16 (2). – P. 899-904.
27. *Novak E.* *Gynecological and Obstetrical Pathology*. – Philadelphia: W.B. Saunders, 1947. – P. 225-241.
28. *Off. Rec. Wld. Hlth. Org.* – Resolution WHA10.18. – 1957. – P. 79-467.
29. *Ramondetta L., Burke T.W., Levenback C. et al.* Treatment of uterine papillary serous carcinoma with paclitaxel // *Gynecol. Oncol.* – 2001. – Vol. 82 (1). – P. 156-161.
30. *Ross J.C., Eifel P.J., Cox R.S. et al.* Primary mucinous adenocarcinoma of the endometrium. A clinicopathologic and histochemical study // *Amer. J. Surg. Pathol.* – 1983. – Vol. 7. – P. 715-729.
31. *Scully R.E., Poulson H., Sobin L.H.* *International histological classification and histologic typing of female genital tract tumors*. – Berlin: Springer, 1994.
32. *Scully R.E., Barlow J.F.* Mesonephroma of ovary. Tumor of Mullerian nature related to the endometrioid carcinoma // *Cancer*. – 1967. – Vol. 20. – P. 1405-1417.
33. *Sherman M.E., Bitterman P., Rosenshein N.B. et al.* Uterine serous carcinoma. A morphologically diverse neoplasm with unifying clinicopathologic features // *Amer. J. Surg. Pathol.* – 1992. – Vol. 16 (6). – P. 600-610.
34. *Schiller W.* Mesonephroma ovarii // *Amer. J. Cancer*. – 1939. – Vol. 35 – P. 1-21.
35. *Silva E.G., Jenkins R.* Serous carcinoma in endometrial polyps // *Mod. Pathol.* – 1990. – Vol. 3. – P. 120-128.
36. *Silverberg S., Kurman R.* Tumours of the uterine corpus and gestational trophoblastic disease // *Armed forces institute of pathology*. – 1992. – Atlas of tumor pathology. – Third Series. – Fascicle 3. – D.C. Washington. – P. 240-288.
37. *Smith R.S., Kapp D.S., Chen Q., Teng N.N.* Treatment of high-risk uterine cancer with whole abdominopelvic radiation therapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2000. – Vol. 48 (3). – P. 767-778.
38. *Teixeira M., de Magalhaes F.T., Pardal-de-Oliveira F.* Squamous-cell carcinoma of the endometrium and cervix // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 1991. – Vol. 35 (2). – P. 169-173.
39. *Tiltman A.J.* Mucinous carcinoma of the endometrium // *Obstet. Gynecol.* – 1980. – Vol. 55. – 244 p.
40. *Trope C., Kristensen G.B., Abeler V.M.* Clear-cell and papillary serous cancer: treatment options // *Baillieres Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol.* – 2001. – Vol. 15 (3). – P. 433-446.

41. Turner B.C., Knisely J.P., Kacinski B.M. et al. Effective treatment of stage I uterine papillary serous carcinoma with high dose-rate vaginal apex radiation (192Ir) and chemotherapy // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1998. – Vol. 40 (1). – P. 77-84.
42. Walker A.N., Mills S.E. Serous papillary carcinoma of endometrium: A clinicopathologic study of 11 cases // Diagn. Gynecol. Obstet. – 1982. – Vol. 4. – P. 261-267.
43. Wolk B.M., Kime W., Albites V. Simultaneous in situ squamous cell carcinoma and microinvasive adenocarcinoma of the cervix // Int. J. Gynecol. Obstet. – 1981. – Vol. 19 (1). – P. 69-72.
44. Zanotti K.M., Belinson J.L., Kennedy A.W. et al. The use of paclitaxel and platinum-based chemotherapy in uterine papillary serous carcinoma // Gynecol. Oncol. – 1999. – Vol. 74 (2). – P. 272-277.
45. Zidi Y.S., Bouraoui S., Atallah K. et al. Primary in situ squamous cell carcinoma of the endometrium, with extensive squamous metaplasia and dysplasia // Gynecol. Oncol. – 2003. – Vol. 88 (3). – P. 444-446.

*Поступила в редакцию 19.02.2004 г.*