

Саркомы матки

Подготовила
Студентка 22 группы
5 курса леч. ф-та
Солнцева Алина

Лейомиосаркома матки (ЛМС) - это злокачественная неэпителиальная опухоль, которая развивается из стромы слизистой оболочки, мышечной и соединительной ткани миометрия, незрелых клеточных элементов, мезенхимальных клеток, гетеротопических эмбриональных зачатков.

Эпидемиология

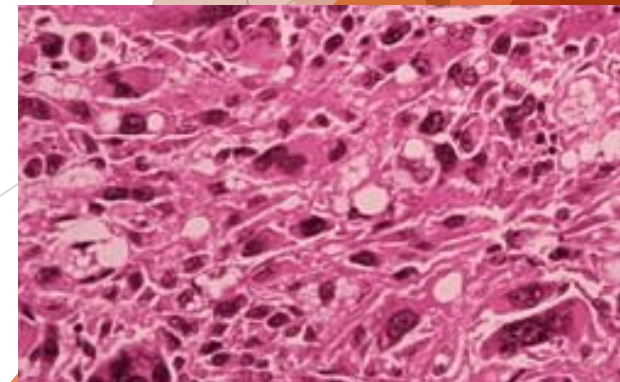
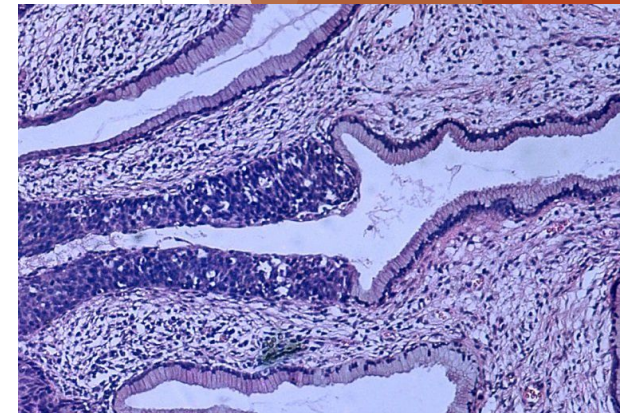
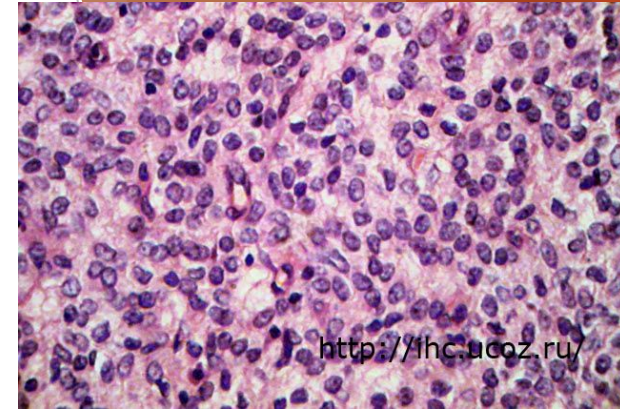
- ▶ Саркомы матки являются редкими формами злокачественных опухолей матки (4-9%) и выявляются с частотой 1-2 случая на 100 000 женского населения. Наиболее частые гистологические формы представлены лейомиосаркомами, эндометриальными стромальными саркомами и карциносаркомами.
- ▶ Стадия заболевания является наиболее важным прогностическим фактором для всех гистотипов, с 5-летней общей выживаемостью 50-55% для I стадии и 8-12% II-IV.
- ▶ Средний возраст больных колеблется от 48 до 54 лет.

Классификация

Согласно *морфологической классификации 2003 г.* саркомы матки подразделяются:

- ▶ Эндометриальные стромальные опухоли:
 - ❑ Эндометриальная стромальная саркома - злокачественная опухоль, состоящая из неопластических клеток, напоминающих строму эндометрия в фазе пролиферации.
 - ❑ Стромальный узелок ЭСС низкой степени злокачественности
 - ❑ Недифференцированная саркома матки

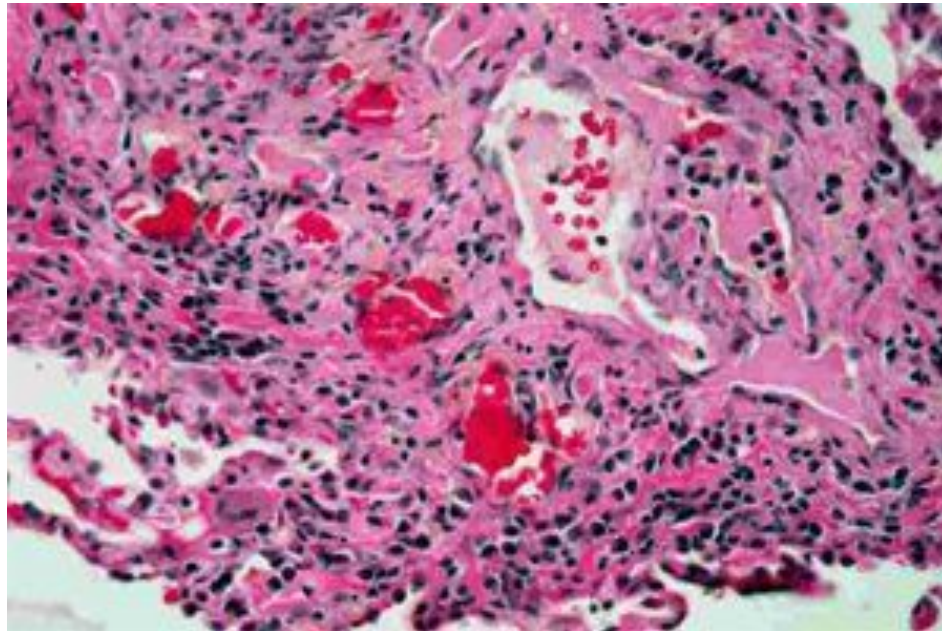
- ▶ Гладкомышечные опухоли с неопределенным злокачественным потенциалом.
- ▶ Лейомиосаркома
- ▶ Смешанные: эндометриальная стромальная саркома и гладкомышечные опухоли
- ▶ Недифференцированная эндометриальная саркома
- ▶ Другие мягкотканые опухоли.



Классификация

По степени дифференцировки делятся:

- ▶ низкодифференцированные (состоят из незрелых клеток, в строме большое количество сосудов):
 - ❑ кругло-,
 - ❑ веретено-,
 - ❑ гиганто-,
 - ❑ полиморфноклеточные саркомы
 - ❑ лимфосаркома
 - ❑ альвеолярная саркома
 - ❑ меланосаркома
- ▶ умереннодифференцированные
- ▶ Высокодифференцированные:
 - ❑ относятся мышечно-клеточные
 - ❑ фибропластические саркомы



Классификация

По классификации NCCN (1) 2008 года саркомы тела матки подразделяются:

- ▶ эндометриальная стромальная саркома (ESS)
- ▶ недифференцированная саркома (HGUD) (включена high-grade эндометриальная стромальная саркома, и группа редких опухолей фиброзная гистиоцитома, рабдомиосаркома, ангиосаркома, липосаркома, хондросаркома и т.д.)
- ▶ лейомиосаркома (LMS)

Гомологичные	Гетерологичные
Чистые	
Лейомиосаркома Эндометриальная стромальная саркома (бывшая Low-Grade Endometrial Stromal Sarcoma)	Рабдомиосаркома* Хондросаркома* Остеосаркома*
Смешанные	
Мюллерова Саркома Карциносаркома	Мезодермальная Мюллерова Саркома Аденосаркома
Недифференцированная Саркома (в т.ч. бывшая High-Grade Endometrial Stromal Sarcoma)	

Примечание:

* - редко встречающиеся гистотипы сарком матки

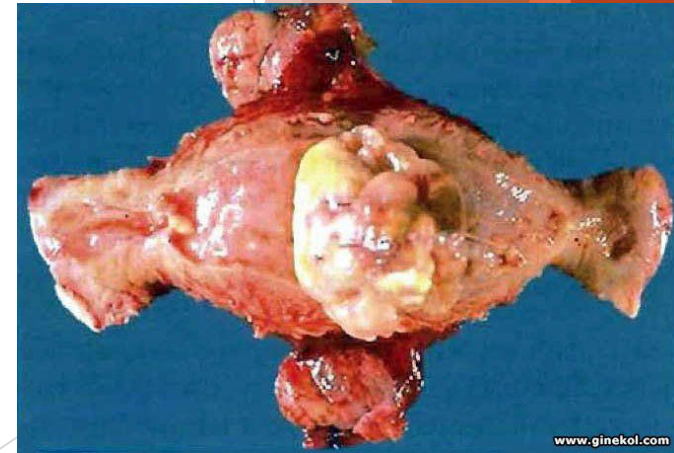
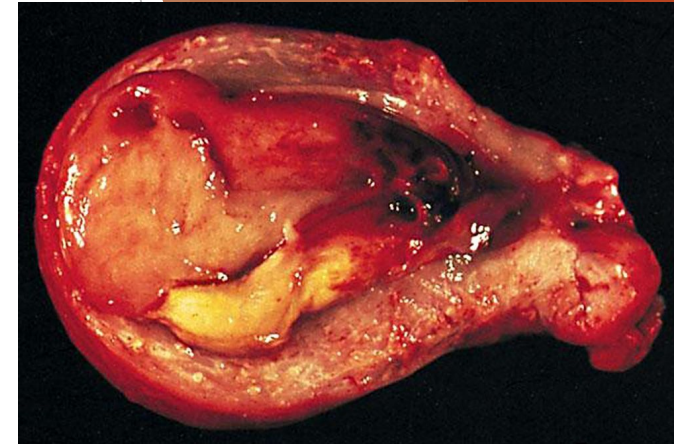
Классификация (FIGO)

Гистологические типы
опухоли(1):

- ▶ эндометриальная стромальная саркома;
- ▶ лейомиосаркома;
- ▶ аденосаркома.

Регионарные
лимфатические узлы

- ▶ тазовые
- параметриальные,
- гипогастральные (обтураторные, внутренние подвздошные),
- общие подвздошные,
- наружные подвздошные,
- сакральные
- ▶ парааортальные.



FIGO стадирование Сарком матки (2009) [6]

Показатель	Лейомиосаркомы	Эндометриальные стромальные саркомы, аденосаркомы	Карциносаркомы (согласно раку тела матки)
I	Опухоль ограничена маткой	Опухоль ограничена маткой	Опухоль ограничена маткой
I A	≤ 5 см	В пределах эндометрия, эндоцервикса, без инвазии миометрия	инвазия в миометрий ≤50%
I B	> 5 см	нвазия в миометрий ≤50%	инвазия в миометрий >50%
I C		инвазия в миометрий >50%	
II	Опухоль за пределами матки, но в пределах таза	Опухоль за пределами матки, но в пределах таза	Опухоль поражает строму шейки матки
II A	Вовлечение придатков матки	Вовлечение придатков матки	
II B	Вовлечение других тканей таза	Вовлечение других тканей таза	
III	Опухоль в пределах брюшной полости	Опухоль в пределах брюшной полости	Локальное и/или региональное распространение
III A	Один очаг	Один очаг	Прорастание серозы матки и/или придатков
III B	Более одного очага	Более одного очага	Вовлечение влагалища и/или параметриев
III C	Метастазы в тазовые и/или парааортальные л/у	Метастазы в тазовые и/или парааортальные л/у	Метастазы в тазовые и/или парааортальные л/у
IV A	Опухоль прорастает в мочевой пузырь и/или прямую кишку	Опухоль прорастает в мочевой пузырь и/или прямую кишку	Опухоль прорастает в мочевой пузырь и/или прямую кишку
IV B	Отдаленные метастазы	Отдаленные метастазы	Отдаленные метастазы

Клиника

При субмукозных узлах (опухоль растет в полость матки):

- ❑ патологические, межменструальные кровянистые выделения, вплоть до кровотечения,
- ❑ боли внизу живота,
- ❑ бели.

При интрамуральном (внутристеночном) расположении опухоли:

- ❑ бессимптомно,
- ❑ реже боли внизу живота,
- ❑ реже ациклические кровотечения.

При субсерозном росте опухоли (в направлении брюшной полости) клинические проявления могут отмечаться со стороны соседних с маткой органов:

- ❑ при давлении на стенку мочевого пузыря - дизурические расстройства, вплоть до острой задержки мочи,
- ❑ при давлении на стенку прямой кишки - запоры, чувство неполного опорожнения при акте дефекации.

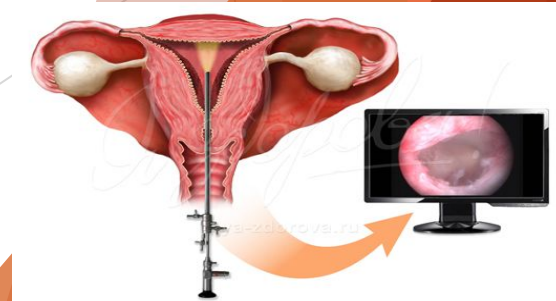
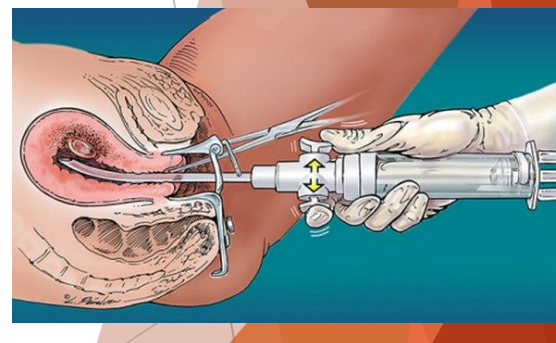
Развитие опухолевого процесса может сопровождаться **общими симптомами**:

слабостью,
потерей массы тела,
анемией,
длительным субфебрилитетом.



Диагностика

- ▶ Сбор анамнеза и физикальное обследование (увеличенная бугристая матка, рождающиеся фиброматозные узлы, метастатические образования во влагалище);
- ▶ Ультразвуковое исследование (локализация, величина узлов, деформация полости матки, патологические изменения эндометрия);
- ▶ Аспирационная биопсия с цитологическим исследованием отделяемого из полости матки;
- ▶ Гистероскопия (различная величина и форма опухолевых образований с ровными или прерывистыми неправильными очертаниями, возможно выполнение прицельной биопсии опухоли);
- ▶ Гистологическое исследование;
- ▶ В морфологической диагностике сарком используется так же иммуногистохимический анализ. Опухолевые клетки ЭСС позитивны к виментину (95,8%) CD - 10, локально к актину. К маркерам мезенхимальной дифференцировки относят десмин, актин, виментин, коллаген IV типа, цитокератины.
- ▶ Окончательный диагноз устанавливают после гистологического исследования удаленной опухоли.



Диагностика

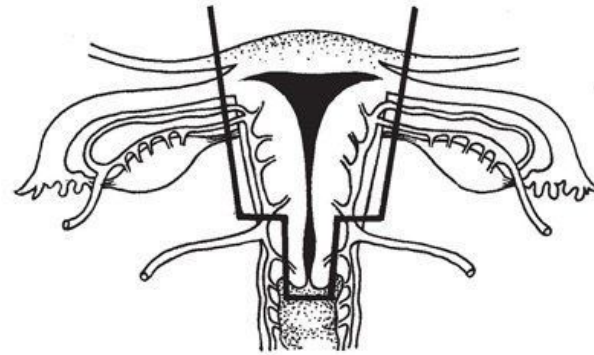
Дополнительные методы исследования:

- ▶ общий анализ крови (может определяться ускорение СОЭ, низкое содержание гемоглобина);
- ▶ исследование мочевыводящих путей,
- ▶ ректосигмоскопия или колоноскопия,
- ▶ рентгенография органов грудной клетки,
- ▶ КТ органов брюшной полости и таза,
- ▶ МРТ таза и т.д.



Лечение саркомом матки

Лейомиосаркома матки



Хирургическое:

- ✓ экстирпацию матки с придатками,
- ✓ Возможно сохранение яичников (у молодых пременопаузальных больных с ранней стадией заболевания),
- ✓ Удаление тазовых и парааортальных лимфатических узлов нецелесообразно, так как их поражение наблюдается менее чем в 3 %.

Химиотерапевтическое лечение:

- ✓ При I стадии *возможно наблюдение или ХТ.*
- ✓ При II, III, IV стадиях *возможна ХТ.*
- ✓ При IV стадии или при неоперабельном процессе *показана ХТ.*

Эндометриальная стромальная саркома матки

Хирургическое:

- ✓ Экстирпация матки с придатками и удаление макроскопически определяемых опухолей (гормонозависимая опухоль)
- ✓ Лимфодиссекция нецелесообразна.



Химиотерапевтическое лечение:

- ✓ обсуждается вопрос о назначении гормонотерапии адъювантно, но пока она не является стандартом.
- ✓ применение тамоксифена категорически противопоказано (запускает канцерогенез опухолей этого типа)



Недифференцированная саркома матки

Хирургическое:

- ✓ Выполняют экстирпацию матки с придатками и удаление макроскопически определяемых опухолей.
- ✓ Лимфодиссекция нецелесообразна.



Химиотерапевтическое лечение:

- ✓ Адъювантная химиотерапия показана вне зависимости от размеров и распространенности первичной опухоли.

Эффективность химиотерапии 1-ой линии в лечении распространенных, метастатических форм ЛМС [18, 22, 25-29]

Автор	Цитостатик	Доза и режим	Общий ответ
Omura, 1983	Доксорубин	60 мг/м ² каждые 4 недели	25%
Sutton, 1992	Ифосфамид	1, 5 г/м ² 1-5-й дни	6 /35 17%
Sutton, 2005	Липосомальный доксорубин	50 мг/м ² каждые 4 недели	5 /32 25%
Lorigan, 2007	Ифосфамид	9 г/м ² инфузия 1-3 дни, либо 3 г/м ² в день в течение 3 часов 1,2, 3 дни	8,4%, 5,5%
Lorigan, 2007	Доксорубин	75мг/м ² каждые 3 недели	11,8%
Look, 2003	Гемцитабин	1000 мг/м ² 1, 8, 15-й дни	9 /42 18%
Hensley, 2002	Гемцитабин + Доцетаксел	900 мг/м ² 1 и 8-й дни +100 мг/м ² 8-й день каждые 3 недели	17 /42 40%
Maki, 2007	Гемцитабин	10 мг/м ² /мин10 в течение 120-мин в/в инфузии, 1,200 мг/м ² 1 и 8 день, каждые 21 день	27%
Maki, 2007	Гемцитабин + Доцетаксел	900 мг/м ² 1 и 8-й дни, Доцетаксел 100 мг/м ² в 8-й день, каждые 21 день	32%

Таблица 5.

Эффективность химиотерапии 2-ой линии в лечении распространенных, метастатических форм ЛМС [30- 32]

Показатель	Общая выживаемость через год	Общая выживаемость через 2 года	Медиана общей выживаемости	Источник
Гемцитабин + Доцетаксел	51%	15%	12,1 месяцев	Bay et al. 2006
Ифосфамид (выс.доза)	40%	15%	12 месяцев	Van Oosterom et al. 2002
Трабектедин	61%	32%	14 месяцев	Morgan 2007

Эффективность монокимиотерапии в лечении распространенных, метастатических форм КрС [35-38]

Автор	Цитостатик	Доза и режим	Общий ответ
Sutton, 1989	Ифосфамид	1, 5 г/м ² 1-5 дни	9 /23 32%
Thigpen, 1991	Цисплатин	50 мг/м ²	12 /63 18%
Curtin, 2001	Паклитаксел	135-170 мг/м ²	8 /44 19%
Miller, 2005	Топотекан	1.5 мг/м ² 1-5 дни	5/48 10%

Таблица 7.

Эффективность полихимиотерапии в лечении распространенных, метастатических форм КрС [39-43]

Автор	Цитостатик	Доза и режим	Общий ответ
Sutton, 2000	Цисплатин+ Ифосфамид	20 мг/м ² 1-5 дни, 1,5 г/м ² 1-5 дни	54%
Toyoshima, 2004	Паклитаксел + Карбоплатин	175 мг/м ² +AUC 6	4/5 80%
Homesley, 2007	Ифосфамид + Паклитаксел	1,6 г/м ² 1-3 дни + 135 мг/м ² 1 день	40/88 45%
Hoskins, 2008	Карбоплатин + Паклитаксел	AUC 6 1 день +175 мг/м ² 1 день	60%
Powell, 2010	Карбоплатин+ Паклитаксел	AUC 6 1 день +175 мг/м ² 1 день	25/46 54%

Принципы проведения лучевой терапии

- ▶ Лучевая терапия предусматривает проведение дистанционного и / или внутрисполостного облучения.
- ▶ Планируемый объем облучения должен включать в себя непосредственно первичную опухоль, общие, наружные и внутренние подвздошные лимфатические узлы, параметральную область, верхнюю треть влагалища / паравагинальную область и пресакральные лимфатические узлы. Суммарная доза достигает 46-50 Гр.
- ▶ Возможно применение лучевой и химиотерапии в плане адъювантного лечения при распространенном опухолевом процессе.
- ▶ Паллиативная лучевая терапия рассматривается с учетом степени распространенности опухолевого процесса и общего состояния больной. Суммарные дозы достигают 40-50 Гр в зависимости от конкретного случая.
- ▶ При рецидиве в культе влагалища или наличии метастаза во влагалище как единственного проявления заболевания показано проведение внутритканевой лучевой терапии. Суммарные дозы подводятся с учетом ранее проведенного лечения на планируемый объем опухолевого образования и достигают 30-40 Гр.

Лечебная тактика при саркомах матки

Гистотип	Хирургическое лечение	Адьювантная лучевая терапия	Адьювантная терапия (?)
Лейомиосаркома	Тотальная гистерэктомия с аднексэктомией	-	3 цикла ифосфамидом ($1,2 \text{ г/м}^2$ 1-3 дни)+доксорубицином (20 мг/м^2 1-3 дни) /эпирубицином (25 мг/м^2 1-3 дни) каждые 3 недели
Карциносаркома	Тотальная гистерэктомия с аднексэктомией + тазовая и,или парааортальная лимфаденэктомия	Облучение малого таза	+ 3 цикла цисплатином (20 мг/м^2 1-3 дни) + ифосфамидом ($1,2 \text{ г/м}^2$ 1-3 дни) ± доксорубицином (20 мг/м^2 1-3 дни) /эпирубицином (25 мг/м^2 1-3 дни) каждые 3 недели
Эндометриальная стромальная саркома низкой степени	Тотальная гистерэктомия с аднексэктомией	-	Прогестинотерапия мегестрол ацетатом 160 мг ежедневно в течение 24 месяцев
Недифференцированная эндометриальная стромальная саркома	Тотальная гистерэктомия с аднексэктомией	-	3 цикла ифосфамидом ($1,2 \text{ г/м}^2$ 1-3 дни)+доксорубицином(20 мг/м^2 1-3 дни) /эпирубицином (25 мг/м^2 1-3 дни) каждые 3 недели

Спасибо за внимание!