

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ОНКОЛОГИИ ИМЕНИ Н.Н. ПЕТРОВА»

МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СЕВЕРО-ЗАПАДНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.И. МЕЧНИКОВА»

МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

САФРОНОВА

Кристина Витальевна

**ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РЕДКИХ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ НИЖНЕГО ЖЕНСКОГО
ПОЛОВОГО ТРАКТА (ВУЛЬВЫ, ВЛАГАЛИЩА И ШЕЙКИ МАТКИ)**

3.1.6. – Онкология, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Ульрих Елена Александровна

Научный консультант:
кандидат медицинских наук, доцент
Артемьева Анна Сергеевна

Санкт-Петербург - 2022

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. Обзор литературы	11
Общие сведения об опухолях нижнего женского полового тракта	11
1.1 ЭКСТРАМАММАРНАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕДЖЕТА ВУЛЬВЫ	13
1.2 СВЕТЛОКЛЕТОЧНАЯ КАРЦИНОМА ШЕЙКИ МАТКИ И ВЛАГАЛИЩА	15
1.3 СТЕКЛОВИДНОКЛЕТОЧНАЯ КАРЦИНОМА ШЕЙКИ МАТКИ	19
1.4 КАРЦИНОСАРКОМЫ НИЖНЕГО ЖЕНСКОГО ПОЛОВОГО ТРАКТА	23
1.5 МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ (САРКОМЫ) НИЖНЕГО ЖЕНСКОГО ПОЛОВОГО ТРАКТА	25
3.5.1 ЛЕЙОМИОСАРКОМЫ ВУЛЬВЫ, ВЛАГАЛИЩА И ШЕЙКИ МАТКИ	26
3.5.2 ДЕРМАТОФИБРОСАРКОМА ВУЛЬВЫ (ВЫБУХАЮЩАЯ САРКОМА)	30
1.5.3 РАБДОМИОСАРКОМА ВУЛЬВЫ, ВЛАГАЛИЩА И ШЕЙКИ МАТКИ	30
1.6 МЕЛАНОМА ВУЛЬВЫ, ВЛАГАЛИЩА И ШЕЙКИ МАТКИ	34
1.7 НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ШЕЙКИ МАТКИ	47
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	56
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	65
3.1 Клинические особенности редких злокачественных опухолей нижнего женского полового тракта	65
3.2 Клинические особенности, лечение и прогноз сарком нижнего женского полового тракта	72
3.3 Клинические особенности, лечение и прогноз меланом нижнего женского полового тракта	78
3.4 Клинические особенности, лечение и прогноз экстрамаммарной болезни Педжета вульвы	87
3.5 Клинические особенности, лечение и прогноз светлоклеточных карцином шейки матки и влагалища	89
3.6 Клинические особенности, лечение и прогноз нейроэндокринных карцином шейки матки	94

3.7 Клинические особенности, лечение и прогноз стекловидноклеточных карцином шейки матки	98
3.8 Диагностические особенности редких злокачественных опухолей нижнего женского полового тракта	101
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	108
ВЫВОДЫ	111
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	112
ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ТЕМЫ	112
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ	113
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	114

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Новообразования вульвы, влагалища и шейки матки относят к опухолям нижнего женского полового тракта. Злокачественные опухоли, развивающиеся в этих органах, представляют гетерогенную группу. Среди них наиболее изучены чаще встречаемые морфологические типы - злокачественные эпителиальные опухоли, такие как плоскоклеточные карциномы шейки матки, влагалища и вульвы. Если статистические данные по заболеваемости, смертности, прогнозу и результатам лечения приводятся для рака шейки матки, лидирующей опухоли среди гинекологического рака; то практически отсутствуют по раку вульвы и влагалища, включаемым в раздел «прочие» ввиду малого числа наблюдений. Сведений же по редким злокачественным опухолям нижнего женского полового тракта еще меньше, как по данным популяционных, так и госпитальных регистров, что не позволяет оценивать биологическое поведение этих опухолей, в связи с чем нет четких рекомендаций по их диагностике и лечению. По данным отдельных источников на долю редких злокачественных опухолей вульвы, влагалища и шейки матки приходится от 1 до 10% общего числа злокачественных опухолей нижнего женского полового тракта. К редким злокачественным опухолям этой группы относят неэпителиальные опухоли - саркомы, меланомы, нейроэндокринные опухоли - и отдельные гистотипы аденокарцином - светлоклеточные, стекловидноклеточные карциномы, карциносаркомы и другие.

Проведенный обзор литературы демонстрирует отсутствие единых данных по клинико-морфологическим особенностям редких злокачественных опухолей вульвы, влагалища и шейки матки, особенностям диагностики, лечения и прогнозу заболеваний.

Степень разработанности темы исследования

Редкие злокачественные опухоли нижнего женского полового тракта, к которым относятся: саркомы, меланома, нейроэндокринные карциномы, светлоклеточные карциномы, стекловидноклеточные карциномы, экстрамаммарная болезнь Педжета вульвы и другие редко встречающиеся злокачественные опухоли нижнего женского полового тракта являются группой агрессивных опухолей, которые поражают как кожу, так и слизистые и встречаются крайне редко.

Так, например, количество больных меланомой женских половых органов крайне мало: меланома вульвы составляет менее 10% всех злокачественных новообразований вульвы, а первичная меланома влагалища является еще более редким вариантом болезни. В настоящее время существует ограниченное число научных публикаций, на основании

которых формируются современные рекомендации по обследованию и лечению этих больных. В противоположность, за последние годы наблюдается трёхкратное увеличение заболеваемостью меланомой кожи, и имеются значительные достижения в диагностике и лечении этого заболевания. Это неизбежно приводит к тому, что клинические исследования, посвященные меланоме кожи, используются для построения параллелей применительно к больным с поражением вульвы и влагалища. Однако такой подход является спорным, но, тем не менее, он существует и оказывает серьезное влияние и на современную методологию стадирования, и на методику лечения этой редкой группы больных. Аналогичная тенденция в диагностике, лечении и тактике ведения присуща и для остальных редких опухолей нижнего полового тракта. Основной задачей исследования является выявление особенностей клинической картины, методов диагностики и подходов к лечению больных редкими опухолями нижнего женского полового тракта.

Цели и задачи

Цель исследования: оптимизация диагностики, определение тактики лечения и прогноза заболевания больных редкими злокачественными опухолями нижнего женского полового тракта (вульвы, влагалища и шейки матки).

Для достижения цели исследования были сформулированы следующие **задачи**:

1. Определить частоту встречаемости редких злокачественных опухолей нижнего женского полового тракта.
2. Исследовать клинические особенности больных редкими злокачественными опухолями нижнего женского полового тракта.
3. Выявить морфологические и иммуногистохимические особенности редких злокачественных опухолей нижнего женского полового тракта.
4. Определить прогноз заболевания больных редкими злокачественными опухолями вульвы, влагалища и шейки матки.

Научная новизна

Определена частота редких злокачественных опухолей нижнего женского полового тракта: сарком, меланом, нейроэндокринных опухолей, светлоклеточных карцином, стекловидноклеточных карцином, а также экстрамаммарной болезни Педжета вульвы.

Выявлены клинические особенности у больных редкими злокачественными опухолями вульвы, влагалища и шейки матки, а именно возраст, стадии и течение заболевания. Определен прогноз заболевания в зависимости от гистологического типа

опухоли, стадии заболевания и методов лечения, редкие злокачественные опухоли нижнего женского полового тракта имеют низкие показатели общей выживаемости,

Оптимизированы методы патоморфологической и иммуногистохимической диагностики редких злокачественных опухолей вульвы, влагалища и шейки матки. В работе продемонстрировано, что в ходе морфологического исследования биопсийного или операционного материала при выявлении опухоли нетипичного строения или подозрительной на редкую опухоль обязательно выполнение иммуногистохимического исследования с включением в панель антител для каждого гистологического типа маркеров, а также органоспецифичных маркеров для исключения метастатического поражения.

Теоретическая и практическая значимость работы

Оптимизированные методы диагностики редких злокачественных опухолей нижнего женского полового тракта, а именно использование определенной, для каждого морфологического типа опухоли, дифференциально-диагностической иммуногистохимической панели позволяет правильно установить диагноз и назначить специализированное лечение, что в свою очередь влияет на прогноз редких злокачественных заболеваний вульвы, влагалища и шейки матки.

Разработаны практические рекомендации по диагностике и лечению редких злокачественных опухолей нижнего женского полового тракта. Редкие злокачественные опухоли вульвы, влагалища и шейки матки требуют унифицированный мультидисциплинарный подход к лечению в зависимости от морфологического типа опухоли, степени дифференцировки и биологических особенностей опухоли вне зависимости от локализации первичного очага.

Использование в теоретической и практической онкологии, полученных нами данных, позволит повысить квалификацию практических врачей гинекологов, онкологов, педиатров, патоморфологов.

Методология и методы исследования

При выполнении исследования был проведен анализ историй болезни и данных патоморфологического отделения 157 больных с редкими злокачественными опухолями нижнего женского полового тракта (вульвы, влагалища и шейки матки), получивших лечение на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» в период с 2000 года по 2020 год.

Критерием включения в исследование явилось гистологически подтвержденный диагноз редкой злокачественной опухоли вульвы, влагалища и шейки матки.

Критерием исключения из исследования явилось метастатическая форма заболевания из другой локализации.

Больные распределялись в группы в зависимости от локализации процесса и гистологических типов опухолей. Стадирование заболевания осуществлялось согласно классификации рака женских половых органов Международной Федерации Акушеров и Гинекологов (FIGO, 2014) и классификации злокачественных опухолей TNM (2014).

Изучение морфологической характеристики опухолей проводилось на основании гистологических заключений с использованием гистологической классификации злокачественных опухолей гинекологического тракта, предложенной Всемирной организацией здравоохранения в 2020 году (WHO Classification of Tumours. Female Genital Tumours, 5 th Ed. Lyon, France: IARC, 2020).

Иммуногистохимическое исследование проводилось с целью дифференциальной диагностики с наиболее часто встречающимися гистологическими типами злокачественных опухолей, такими как плоскоклеточный рак и аденокарциномами обычного типа.

В исследовании анализировались результаты проведенного лечения (хирургического, химиотерапевтического, комбинированного, симптоматического). Выявлялись осложнения, рецидивы, возникшие при использовании того или иного метода терапии.

Отдаленные результаты лечения уточнялись на основании данных, полученных при изучении первичной медицинской документации и телефонного опроса.

Все материалы при обработке архивного материала заносились в компьютерную базу данных и обрабатывались статистически с применением современных методов статистического анализа.

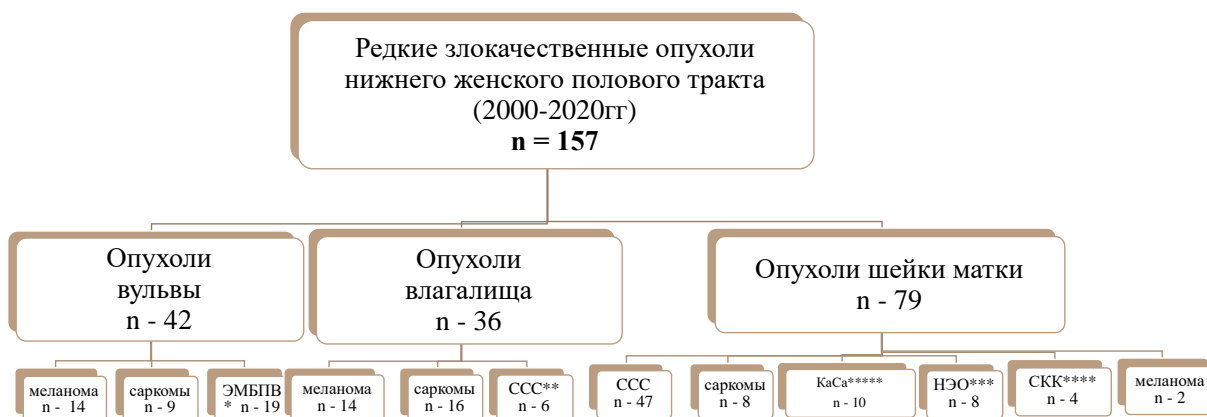
В исследовании представлены данные госпитального ракового регистра Федерального государственного бюджетного учреждения «НМИЦ онкологии имени Н.Н.Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург) за период с 2000 по 2020 гг.

Изначально для работы были отобраны данные 165 больных редкими злокачественными опухолями нижнего женского полового тракта, при обработке данных историй болезни, амбулаторных карт и пересмотре гистологических препаратов, из исследования были исключены 8 случаев, таким образом, в исследовании включены 157 случаев.

Для выполнения поставленных задач исследования пациенты были разделены на 3 группы, в зависимости от анатомической локализации редких злокачественных опухолей: опухоли вульвы, опухоли влагалища и опухоли шейки матки, среди них заболеваний

вульвы – 42 случая, влагалища - 36 и шейки матки – 79 (рис.1)

Дизайн исследования



* ЭМБПВ – Экстрамаммарная болезнь Педжета вульвы

**ССС – светлоклеточная карцинома

***НЭО – нейроэндокринная опухоль

****СКК – стекловидно-клеточная карцинома

***** КаСа - карциносаркомы

Рисунок 1. Дизайн исследования

Положения, выносимые на защиту

Редкие злокачественные опухоли нижнего женского полового тракта имеют низкие показатели общей выживаемости, требуют дальнейшего детального изучения на большой выборке каждого гистологического типа редкой злокачественной патологии.

В работе продемонстрировано, что в ходе морфологического исследования биопсийного или операционного материала при выявлении опухоли нетипичного строения или подозрительной на редкую опухоль обязательно выполнение иммуногистохимического исследования с включением в панель антител для каждого гистологического типа маркеров, а также органоспецифичных маркеров для исключения метастатического поражения.

Редкие злокачественные опухоли вульвы, влагалища и шейки матки требуют унифицированный мультидисциплинарный подход к лечению в зависимости от морфологического типа опухоли, степени дифференцировки и биологических особенностей опухоли вне зависимости от локализации первичного очага.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности полученных результатов определяется достаточным и репрезентативным объемом выборки данных (n=157), а также использованием

современных методов исследования. Методы статистической обработки полученных данных адекватны поставленным задачам. Сформулированные в диссертации выводы, положения и рекомендации аргументированы и логически вытекают из системного анализа значительного объема выборок обследованных пациентов и результатов выполненных разноплановых исследований.

Достоверность работы подтверждается публикацией ее результатов в рецензируемых научных изданиях. По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, в том числе 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, из них 1 статья опубликована в журнале, включенном в международную реферативную базу данных Scopus.

Основные положения диссертации представлены и обсуждены на: Европейском конгрессе онкогинекологов (ESGO) [Афины, 2019], докладе промежуточных результатов на 8-й научно-практической конференции молодых ученых и специалистов «Трансляционная медицина: от теории к практике» 16 апреля 2020 г. «Особенности диагностики и лечения редких злокачественных опухолей нижнего женского полового тракта (вульвы, влагалища и шейки матки)».

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность патологоанатомического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России, а также в учебный процесс кафедры онкологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России.

Личный вклад автора

Автором обоснованы цель и задачи исследования, самостоятельно проведен сбор и анализ литературы по теме исследования, перевод зарубежных источников. Автор лично проводила набор пациентов в группы исследования, анализировала истории болезни и патологоанатомические протоколы, осуществляла клиническое наблюдение за пациентами, лично участвовала в выполнении инструментальных методов обследования пациентов. Непосредственно автором разработаны анкеты-опросники для сбора информации с целью оценки отдаленного прогноза. Автор самостоятельно выполнила обобщение и анализ полученных результатов. Текст диссертации и автореферат написаны лично автором.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.6. - Онкология, лучевая терапия в соответствии с приказом Министерства науки и высшего образования Российской Федерации №118 от 24 февраля 2021г. и письмом Министерства науки и

высшего образования Российской Федерации №МН-3/4439 от 3 июня 2021г., конкретно пункту 2.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 125 страницах, состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Библиографический указатель включает в себя 214 литературных источников, из которых 8 отечественных и 211 зарубежных изданий. Диссертация содержит 22 таблицы, иллюстрирована 33 рисунками.

Глава 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Общие сведения об опухолях нижнего женского полового тракта

Злокачественные опухоли женских половых органов занимают третье место в структуре онкологической заболеваемости женщин, уступая раку молочной железы (20,9%) и новообразованиям кожи (14,6%, с меланомой – 16,5%). Таким образом, наибольший удельный вес в структуре онкологической заболеваемости женщин имеют злокачественные новообразования органов репродуктивной системы (38,9%), при этом опухоли половых органов составляют 18,0% всех злокачественных новообразований у женщин (Каприн А.Д., 2020) [2].

Впервые термин «нижний женский половой тракт» был введен Арнольдом Манором в 1938 г. [127]. К опухолям нижнего женского полового тракта относят новообразования вульвы, влагалища и шейки матки (C51, C52, C53 - рисунок 1). Среди них наиболее изученными являются, чаще встречаемые морфологические типы, такие как плоскоклеточная карцинома и аденокарцинома. Редкие злокачественные опухоли нижнего женского полового тракта представляют собой гетерогенную группу заболеваний, различающуюся морфологическим строением, клинической картиной, агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом.

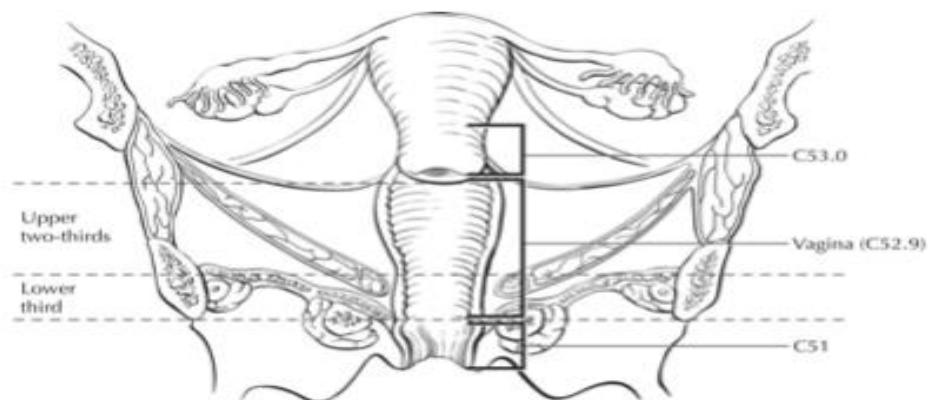


Рисунок 2. Анатомическая локализация злокачественных опухолей нижнего женского полового тракта C51 – заболевания вульвы, C52 – заболевания влагалища и C53 – заболевания шейки матки

РАК ВУЛЬВЫ

Рак вульвы — одна из редких злокачественных опухолей женских половых органов. Заболеваемость составляет 2–3 на 100 тыс. женщин, при небольших колебаниях в зависимости от географических особенностей. Смертность от рака вульвы не превышает 0,5 на 100 тыс. населения. Рак вульвы может быть излечен, если выявлен на ранних

стадиях. К сожалению, во многих странах, в том числе и в России, несмотря на наружную локализацию опухоли, диагноз устанавливают уже при распространенном процессе (III, IV стадии).

Лечение. Основной метод лечения — хирургический, возможно в комбинации с лучевой терапией, или альтернативно проводят самостоятельную лучевую терапию.

Прогноз. Общая пятилетняя выживаемость при раке вульвы не превышает 60 %. Показатели пятилетней выживаемости больных раком вульвы по стадиям: I стадия — 90 %; II — 70–80 %; III — 30–70 % (в зависимости от числа пораженных метастазами лимфатических узлов); IV — 10–20 %.

РАК ВЛАГАЛИЩА

Злокачественные опухоли влагалища можно разделить на две группы: первичные и вторичные (метастатические). Во влагалище метастазируют опухоли как женской половой системы (карциномы и саркомы матки, рак яичника, фаллопиевой трубы), так и других локализаций (опухоли почки, толстой кишки). Преимущественно это опухоли железистого строения; локализуются они в нижней трети передней стенки влагалища под мочеиспускательным каналом.

Первичные злокачественные опухоли влагалища встречаются относительно редко (менее 1 % гинекологических опухолей); заболеваемость ими составляет 0,7 на 100 тыс. женского населения. Рак влагалища вполне обоснованно считают болезнью пожилых — максимум заболеваемости определяется на шестом десятилетии жизни. У 70 % больных раком влагалища заболевание выявляют на стадии локализованного процесса (I–II стадии), но у 25–30 % больных при первичном обращении по-прежнему диагностируют III–IV стадии заболевания, когда результаты лечения остаются неутешительными.

Лечение. Основной метод — лучевая терапия.

Прогноз. По сводным данным FIGO, показатели пятилетней выживаемости при I стадии составляют 61,5 %, при II стадии — 33,7 %, при III стадии — 25,5 % и при IV стадии — 8,9 % случаев.

РАК ШЕЙКИ МАТКИ

В настоящее время в мире ежегодно регистрируют до 500 тыс. новых случаев рака шейки матки. Большинство из них приходится на развивающиеся страны, тем не менее рак шейки матки остается серьезной проблемой и для индустриально развитых стран.

В России раком шейки матки ежегодно заболевают около 17 тыс. женщин. В 2019 г. абсолютное число больных с впервые в жизни установленным диагнозом составило 17 503. За 10-летний период заболеваемость выросла на 2 %, достигнув в 2019 г. 15,4 случая на 100 000 женского населения.

Летальность за 10-летний период остается неизменной, составляя 5 на 100 000 женского населения, в 2019 г. погибло 6389 женщин от данного новообразования.

Средний возраст больных раком шейки матки — 53 года, но заболевают как женщины пожилого, так и молодого возраста. Рак шейки матки остается одной из причин смерти женщин молодого возраста от онкологических заболеваний.

Лечение локализованного рака шейки матки (I стадии) хирургическое или в комбинации с лучевой терапией, альтернативный метод — сочетанная лучевая терапия. При местно-распространенном раке шейки матки прибегают к сочетанной химиолучевой терапии.

Прогноз. Отдаленные результаты хирургического лечения рака шейки матки на I стадии достигают 90 % случаев, при раке шейки матки II стадии — 60–75 %, если радикальное хирургическое лечение комбинируют с лучевой терапией. Пятилетняя выживаемость больных при I стадии после сочетанной лучевой терапии достигает 85–90 %, при II стадии — 45–75 %, при III стадии — 30–45 %. В следующих разделах главы детально рассмотрены редкие злокачественные опухоли нижнего женского полового тракта: экстрамаммарная болезнь Педжета вульвы, светлоклеточные карциномы, стекловидноклеточные карциномы, карциносаркомы, злокачественные мезенхимальные опухоли (саркомы), меланомы, нейроэндокринные опухоли.

1.1 ЭКСТРАМАММАРНАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕДЖЕТА ВУЛЬВЫ

Экстрамаммарная болезнь Педжета вульвы согласно классификации ВОЗ 2020 г. относится к аденокарциномам *in situ* кожи вульвы. Впервые была описана в 1901 г. [133]. На ее долю приходится от 1 до 2 % всех злокачественных опухолей вульвы [196]. Болезнь Педжета вульвы наиболее распространена среди европейских женщин, ее чаще диагностируют у пациенток в период постменопаузы, с более высоким индексом массы тела, а также среди тех, кто применял заместительную гормональную терапию [81].

Стадирование инвазивной формы заболевания осуществляется как стадирование карцином вульвы.

ВОЗ определяет болезнь Педжета вульвы как «внутриэпителиальное новообразование эпителиального происхождения, которое начинается из апокриновых или эккриновых протоков, характеризуются характерными крупными клетками с выраженной цитоплазмой, получивших название клеток Педжета» [208].

Международное общество по изучению терминологии и классификации вульвовагинальных заболеваний и дерматологических нарушений вульвы (World Leader for Vulvovaginal Education and Research — ISSVD, 2011) относит экстрамаммарную

болезнь Педжета вульвы к морфологической группе 2 [60].

Диагноз ставят на основании гистологического исследования пункционной биопсии, морфологическая картина демонстрирует клетки Педжета, которые распространены по всему эпидермису [173]. Экстрамаммарная болезнь Педжета бывает двух типов: интраэпителиального и инвазивного. Инвазивную форму заболевания стадируют как карциному вульвы.

Прогноз при экстрамаммарной болезни Педжета вульвы благоприятный, но частота рецидивов составляет около 40 %, а риск развития инвазивной карциномы достигает 8 %.

Заболевание может протекать бессимптомно или проявляться болью, жжением и зудом в области вульвы. При физикальном обследовании опухолевое образование обычно представлено гиперкератозом с белыми чешуйками и эритематозными пятнами [73, 166].

Морфологическая картина болезни Педжета вульвы характеризуется наличием крупных овальных или полиядерных интраэпителиальных клеток с бледной цитоплазмой и крупными ядрами с выдающимися ядрышками, которые представляют собой так называемые клетки Педжета.

Клетки Педжета окрашиваются гематоксилином и эозином. Они располагаются по отдельности или в кластерах по всему эпителию в различной степени и могут образовывать просвет или железоподобные структуры. Иногда реактивные изменения, такие как акантоз, папилломатоз и гиперкератоз, наблюдаются на окружающей эпителиальной поверхности; сами по себе эти изменения не достаточны для диагностики. В нижележащей папиллярной дерме можно увидеть лихеноидный воспалительный инфильтрат. Инвазия характеризуется наличием дисгезирующих опухолевых клеток Педжета, проникающих в нижележащую дерму или подслизистую оболочку. В случае инвазии патоморфолог должен сообщать о ее глубине, поскольку это имеет прогностическое значение и определяет тактику лечения [85].

ЛЕЧЕНИЕ

При экстрамаммарной болезни Педжета вульвы предпочтительно хирургическое лечение, объем оперативного вмешательства главным образом зависит от размера опухоли. Операции на вульве часто сопровождаются осложнениями. Местные осложнения возникают в основном из-за инфекций, гематом и несостоятельности раны, причем показатели осложнений колеблются в пределах 9–45 % [155, 201]. Согласно оценкам качества жизни обширные операции, такие как радикальная вульвэктомия, связаны с большим дискомфортом, чем широкое местное иссечение [141].

Самая большая серия случаев экстрамаммарной болезни Педжета вульвы в литературе описана на основании данных Национальной базы данных рака США за

период с 2004 по 2015 г., где зарегистрировано 2602 случая данной опухоли [56]. Общая выживаемость рассчитана для пациентов, которые наблюдались не менее месяца с 2004 по 2014 г. Средний возраст на момент постановки диагноза составил 72 года (от 31 до 90 лет). Из 2602 случаев у 994 пациентки (38,2 %) диагностирована неинвазивная форма заболевания *in situ*, в большинстве случаев (95,1 %) удалось выполнить хирургическое лечение в объеме местного иссечения или вульвэктомии. Пятилетняя общая выживаемость этих больных составила 85,8 %. Инвазивная форма болезни Педжета диагностирована у 1608 (61,8 %) пациентов, из них I стадия по FIGO зарегистрирована у 75,3 % пациенток. Большинству пациентов выполнено хирургическое лечение (91,6 %); из них в 53,6 % имели опухолевые клетки в краях резекции, лимфаденэктомию выполняли только в 6,8 % случаев. Для дополнительного лечения инвазивной формы заболевания в послеоперационном периоде использовали лекарственную терапию только в 1,5 % случаев, иммунотерапию в 4,5 % и лучевую терапию только у 2,2 % пациенток. Пациенты с ранней стадией заболевания ($n = 766$) имели лучшую общую выживаемость по сравнению с пациентами с поздней стадией ($n = 278$) (пятилетние показатели составили 84,3 и 73,6 % соответственно), в то время как наличие опухолевых клеток в краях резекции не влияло на общую выживаемость.

Принимая во внимание агрессивное клиническое поведение инвазивной опухоли Педжета вульвы, лечение проводят, как при плоскоклеточном раке вульвы.

Хирургический метод лечения не всегда возможен или желателен из-за местоположения или обширного поражения тканей промежности. Кроме того, частота рецидивов после хирургического лечения высока [56, 155]. В этих случаях предпочтение отдают не менее эффективному методу — лучевой терапии (дистанционному облучению вульвы). Рассматривают также фотодинамическую терапию [162].

1.2 СВЕТЛОКЛЕТОЧНАЯ КАРЦИНОМА ШЕЙКИ МАТКИ И ВЛАГАЛИЩА

Светлоклеточная аденокарцинома шейки матки и влагалища, как и светлоклеточные опухоли других локализаций, имеет схожее морфологическое строение.

Светлоклеточная карцинома влагалища и шейки матки — это редкий вариант аденокарциномы данных локализаций, составляющий менее 4% всех карцином шейки матки и менее 10% всех карцином влагалища. Диагноз светлоклеточной карциномы влагалища и шейки матки устанавливается на основании гистологического исследования [7, 8, 78]. Сам по себе, первичный рак влагалища является редким злокачественным заболеванием, и составляет менее 3 % всех гинекологических опухолей. Согласно данным В.М. Мерабишвили (2020), стандартизованный показатель заболеваемости раком

влагалища в Санкт-Петербурге за 2018 г. — 11 на 100 000 населения [5].

Светлоклеточный рак влагалища и шейки матки имеет бимодальное возрастное распределение. Первый пик приходится на женщин в возрасте от 17 до 37 лет (средний возраст 26 лет), а второй пик приходится на женщин в возрасте от 44 до 88 лет (средний возраст 71 год) [78, 95, 189].

Этиология и патогенез светлоклеточного рака влагалища и шейки матки до сих пор неясны. Тем не менее, многие авторы связывают этот подтип рака с предшествующим внутриутробным воздействием диэтилстильбестрола (ДЭС), синтетического нестероидного гормона эстрогена и тератогена со способностью проникать через плаценту [8]. Хотя имеются противоречивые данные из небольших серий и отдельных сообщений о случаях, более крупные исследования показали, что ВПЧ (вирус папилломы человека), вероятно, не играет этиологической роли в светлоклеточной карциноме шейки матки [7]. По мнению ряда авторов, возможными этиологическими факторами светлоклеточного рака шейки матки являются эндометриоз шейки матки, использование оральных противозачаточных таблеток и ВИЧ-инфекция [80, 83, 84, 99, 149].

Иммуногистохимический статус характеризуется низким митотическим индексом, высоким уровнем экспрессии цитокератина-7 (до 95,83 % опухолей) и PAX8 (до 87,5 %), умеренно повышенным уровнем Ki-67 (в среднем до 37,5 %) и редко — диффузной ядерной экспрессией p53 (в 14–28 % случаев), позитивной оценкой относительно HNF1 β и напсина А и негативной по СЕА, ER и PR (только изредка — очаговая реакция). Из вышеизложенного можно сделать вывод об отсутствии гормоночувствительности данного типа опухоли в связи с очень низкой экспрессией стероидных гормонов [7, 8, 78].

Неоднозначны также результаты по экспрессии p16: в исследовании на выборке из 10 пациентов положительное окрашивание было отмечено почти в половине случаев — 41,67 % [38], тогда как в другом исследовании с 9 наблюдениями экспрессии выявлено не было [154]. Принимая во внимание небольшую выборку в обоих исследованиях, сложно судить о прогностической значимости определения p16 в дальнейших исследованиях.

Клиническими проявлениями светлоклеточной крациномы влагалища и шейки матки в детском и подростковом возрасте, чаще всего являются боли внизу живота, кровянистые или серозные выделения из влагалища с неприятным запахом [84]. У женщин репродуктивного возраста заболевание может проявляться ациклическими кровотечениями. У женщин постменопаузального возраста основным симптомом является лейкорей, кровотечения, гнойные выделения из влагалища [7, 8]. Можно также отметить, что светлоклеточная аденокарцинома шейки матки характеризуется преимущественно эндофитным ростом (80 % случаев) с распространением на тело матки, что происходило

значительно чаще, чем при плоскоклеточном раке шейки матки и других типах аденокарцином [7, 119].

Диагностика светлоклеточного рака шейки матки и влагалища соответствует алгоритму обследования пациенток с подозрением на рак шейки матки/влагалища, на основе вышеперечисленных жалоб: клинический осмотр, цитологическое исследование, УЗИ/МРТ/КТ, биопсия шейки матки/влагалища.

ЛЕЧЕНИЕ

Учитывая отсутствие клинических рекомендаций по лечению светлоклеточных карцином, лечение проводится аналогично стандартам лечения аденокарциномы и плоскоклеточных карцином соответствующей локализации. В исследовании S. Agarwal оценивалась эффективность и пятилетняя выживаемость в зависимости от гистотипа опухоли после радикальной гистерэктомии. В группу включены 18 пациенток с редкими формами рака шейки матки, из них 5 — со светлоклеточной аденокарциномой шейки матки с IV стадией. При этом пятилетняя общая выживаемость у пациенток с редкими формами рака шейки матки составила 67,6 %, у пациенток с плоскоклеточным раком и аденокарциномой шейки матки — 88,3 %. Пятилетняя безрецидивная выживаемость в свою очередь составила 61,2 и 90,1 % соответственно [11].

Для оценки выживаемости и репродуктивной функции у женщин со светлоклеточной аденокарциномой шейки матки и влагалища, подвергшихся внутриутробному воздействию ДЭС, N. Magne и соавт. (2012) проанализировали данные 61 пациентки с гистологически верифицированной светлоклеточной аденокарциномой шейки матки и влагалища, получавшей консервативную терапию в объеме брахитерапии. Из 42 пациенток со светлоклеточной аденокарциномой шейки матки 25 подверглись внутриутробному воздействию ДЭС, из 19 больных светлоклеточной аденокарциномой влагалища — 11. Частота наступления беременности у женщин со светлоклеточной аденокарциномой шейки матки и влагалища, получивших лучевую терапию, составила 10 %. Показатель пятилетней общей выживаемости — 79 %, а среднее время безрецидивной выживаемости — 5,8 года. По полученным данным можно судить об эффективности консервативной терапии у больных светлоклеточной аденокарциномой шейки матки и влагалища, подвергшихся внутриутробному воздействию ДЭС [132].

В ряде исследований на небольшой выборке пациентов (42 и 47 случаев) была оценена эффективность адъювантной химиолучевой терапии [125, 214]. Анализ показал, что лучевая терапия не влияла на общую и безрецидивную выживаемость у пациенток на ранних стадиях (IB–IIA) с промежуточными факторами риска, а адъювантная химиотерапия не влияла на выживаемость (общую и безрецидивную) у пациентов на

ранних стадиях без факторов риска.

P. Singh и соавт. (2011) описали случай применения неoadъювантной химиотерапии с использованием схемы СР с последующей лапароскопической тазовой лимфаденэктомией, радикальной влагалищной трахелэктомией и адъювантной химиотерапией у 13-летней девочки с IV стадией светлоклеточной аденокарциномы шейки матки [183]. Они обнаружили хорошую переносимость и отсутствие токсичности при применении схемы СР в качестве неoadъювантной химиотерапии. При этом отмечено уменьшение размеров опухоли, что способствовало проведению радикальной влагалищной трахелэктомии. Адъювантная химиотерапия в объеме трех циклов по схеме СР была назначена ввиду наличия фактора риска (сохраненной матки). Получен успешный результат. С учетом малой изученности химиотерапии при светлоклеточной аденокарциноме шейки матки и то, что этот случай является первым по использованию неoadъювантной химиотерапии по схеме СР при данном заболевании, хороший эффект может предполагать дальнейшее успешное применение предложенного метода [183].

В сообщении Chan K.L. и соавторов описали случай годичной выживаемости без признаков прогрессии у 14-летней пациентки с III стадией светлоклеточной аденокарциномы цервикального канала после комбинированной лучевой (облучение и брахитерапия) и химиотерапии (цисплатин, карбоплатин, паклитаксел, гемцитабин). Опухоль характеризовалась тубулярно-солидным ростом с наличием железистых и солидных участков, которые наряду с единичными клетками были глубоко погружены в гиалинизированную строму. Поверхностные или внутри- железистые сосочки отсутствовали. Опухолевые клетки обладали оптически светлой цитоплазмой и активно делящимися ядрами. Клетки «в виде шляпки гвоздя» обнаружены не были. Эндоцервикальная дисплазия отсутствовала [35]. Для лечения же инвазивного рака влагалища исторически основным методом является сочетанная лучевая терапия, не утратившая своей ведущей роли и в настоящее время. На сегодняшний день отсутствуют рандомизированные исследования по сравнению эффективности лучевого и химиолучевого методов при опухолях вагины, в том числе и светлоклеточных карциномах. Хирургическое лечение при распространенном раке влагалища применяют крайне редко. При начальных формах выполняют частичную или полную вагинэктомию, а при локализации в верхней трети — операцию Вертгейма – Мейгса [6, 7].

Прогноз

Прогностическими факторами для всех злокачественных новообразований являются стадия, размер опухоли, характер роста, ядерная атипия, митотическая активность и поражение лимфатических узлов, поэтому худший прогноз при ССС в отношении других

подтипов злокачественных новообразований является спорным. По данным Hasanzadeh M. Общая выживаемость пациенток на ранней стадии составляет около 80-85% случаев, при выполнении радикальной гистерэктомии с диссекцией лимфатических узлов, с присоединением послеоперационной лучевой терапии или радикальной трахелэктомии (с целью сохранения фертильности) с проведением химиотерапии. Органосохраняющая операция на ранней стадии возможна у молодых пациенток, одобрена и рекомендована National Comprehensive Cancer Network (of Fort Washington) (NCCN) в 2013 г. Основным методом лечения светлоклеточной карциномы шейки матки на ранней стадии является радикальная гистерэктомия, но важно уделять особое внимание адъювантной химиолучевой терапии у пациентов с высоким риском, чтобы снизить риск отдаленных метастазов [78].

Безрецидивная и общая выживаемость после выявления метастатических или неизмененных лимфатических узлов составляет 31% против 92% ($P < 0,001$) и 80% против 100% ($P = 0,02$) соответственно. Наиболее ожидаемое время рецидива составляет 1 год после радикального лечения. Наиболее распространенной локализацией ранних рецидивов светлоклеточных карцином являются легкие, печень и костная система, но необходимо тщательное наблюдение в течение длительного времени. Рецидивы в малом тазу и во влагалище в основном наблюдались примерно через 4 года после ремиссии [78].

1.3 СТЕКЛОВИДНОКЛЕТОЧНАЯ КАРЦИНОМА ШЕЙКИ МАТКИ

Стекловидноклеточная карцинома (glassy cell carcinoma, GCC) шейки матки является очень редкой формой низкодифференцированных карцином шейки матки, на долю которой приходится примерно 1–2 % всех карцином шейки матки [16, 72, 171]. Впервые стекловидноклеточную карциному шейки матки как специфическую морфологическую форму рака шейки матки описали в 1956 г. А. Glucksmann и С. Cherry и классифицировали эту опухоль как низкодифференцированную аденосквамозную карциному с тремя отличительными признаками: 1) резкие клеточные границы; 2) эозинофильная цитоплазма, имеющая вид матового стекла; 3) большие, круглые или овоидные ядра с выступающими ядрышками [66]. Согласно пересмотренной классификации опухолей женских репродуктивных органов ВОЗ 2014 г., стекловидноклеточную карциному шейки матки классифицируют как подтип «других эпителиальных опухолей» [112].

Средний возраст пациенток со стекловидноклеточными карциномами примерно на 10 лет меньше, чем средний возраст всех пациенток с раком шейки матки [118,123].

Наиболее распространенным симптомом является вагинальное кровотечение в

течение 3–4 мес. В исследовании P. Littman и соавт. стекловидноклеточные карциномы шейки матки быстрее прогрессировали, для них характерна более высокая частота отдаленных метастазов в легкие, печень, селезенку и кости, в отличие от плоскоклеточного рака [118]. По данным H.J. Gray и соавт, и J.S. Reis-Filho и соавт., местные рецидивы обычно обнаруживают в верхней трети влагалища, в параметриях и парааортальных лимфатических узлах [69, 164]. Большинство рецидивов было выявлено в течение 24 мес. после первичной терапии [48, 123], и только в одном случае рецидив диагностирован через 31 мес. после лечения [69].

Стекловидноклеточная карцинома шейки матки — это низкодифференцированная аденосквамозная карцинома. Патоморфологический диагноз стекловидноклеточной карциномы шейки матки основан на критериях, установленных A. Gluksmann и C. Cherry [66] и усовершенствованных P. Littman и соавт. [118].

Существует три основных критерия микроскопической диагностики стекловидноклеточной карциномы шейки матки:

- клетки с умеренным количеством цитоплазмы по типу «матового стекла» или мелкозернистого вида;
- отчетливая клеточная граница, окрашиваемая эозином и PAS-позитивная;
- большие ядра с крупными заметными ядрышками.

Кроме того, следует отметить неспособность опухолевых клеток окрашиваться муцикармином или PAS после переваривания диастазой, отсутствие или редкость плоскоклеточной или железистой дифференцировки, большой размер клеток (в 3–5 раз больше малого лимфоцита или нейтрофила), большое количество фигур митоза с частыми аномальными формами, а также плотный воспалительный инфильтрат, состоящий из плазматических клеток и эозинофилов. Крупные опухолевые клетки с хорошо выраженной цитоплазмой и открытым хроматином придают стекловидноклеточной карциноме характерный стекловидный вид.

Клетки со стекловидными морфологическими характеристиками описывают как преобладающие (более 85 % площади опухоли) или очаговые (33–85 % площади опухоли).

Возможно, стекловидноклеточная карцинома является частью спектра гистологических находок при аденосквамозной карциноме, а не отдельным гистологическим подтипом рака шейки матки [42].

Иммуногистохимически стекловидноклеточная карцинома шейки матки экспрессирует маркеры как плоскоклеточного рака (p63, цитокератин 34бетаE12), так и аденокарциномы (CAM5.2, MUC1, MUC2, СЕА), имеет высокий индекс пролиферации

при окраске моноклональным антителом к Ki-67 (как правило, более 70 % позитивных клеток) [42], что свидетельствует о большой фракции делящихся клеток в этой опухоли и служит ценной прогностической информацией.

Стекловидноклеточная карцинома шейки матки трудно диагностируемая опухоль, она имеет крайне неблагоприятный прогноз. Однако дополнительные исследования, такие как КТ, МРТ и ПЭТ-КТ, значительно улучшают диагностические возможности. Пациентов необходимо оценить на наличие диссеминированного заболевания перед началом лечения. Процесс постановки диагноза следует завершить как можно быстрее из-за агрессивного темпа роста опухоли.

ЛЕЧЕНИЕ

Методом выбора для ранних стадий (I и II стадии по FIGO) стекловидноклеточных карцином является хирургическое лечение — радикальная гистерэктомия с двусторонней тазовой лимфаденэктомией [162]. При наличии поражения тазовых лимфатических узлов существует высокий риск метастазирования в парааортальные лимфатические узлы, в таких случаях стоит рассмотреть парааортальную лимфаденэктомию [143].

Поскольку стекловидноклеточная карцинома шейки матки часто поражает молодых женщин, некоторые авторы рассматривают возможность сохранения яичников во время радикальной операции на ранней стадии заболевания, но агрессивный характер этой опухоли должен быть скорее противопоказанием для сохранения яичников у пациенток со стекловидноклеточной карциномой шейки матки.

Пациенткам с опухолями больших размеров в качестве неоадьювантного лечения может быть проведена химиотерапия по схеме паклитаксел + карбоплатин, что позволяет уменьшить размер образования и провести хирургическое лечение таких пациенток. Эта схема показала свою эффективность при рецидивах стекловидноклеточной карциномы [86, 131, 188].

При местно-распространенных формах заболевания, по данным ряда авторов, эффективными оказались схемы лекарственной терапии: карбоплатин + этопозид + эпирубицин и цисплатин + этопозид + митомицин С [135, 140]. К высоким факторам риска рецидива относятся большой размер опухоли, метастазы в регионарные лимфатические узлы, распространение в параметрии и наличие опухолевых клеток в краях резекции [96].

Промежуточные факторы риска включают лимфоваскулярную инвазию, глубокую стромальную инвазию и размер опухоли более 3 см [69]. Пациенткам со стекловидноклеточной карциномой шейки матки и по крайней мере одним фактором

высокого или промежуточного риска должна быть проведена адъювантная терапия [164].

По данным W.J. Koh и соавт., в качестве адъювантного лечения радиотерапия снижает частоту рецидивов у пациенток со стекловидноклеточной карциномой [109] и улучшает выживаемость [69, 123]. Хотя, по данным A. Glucksmann и C. Cherry, стекловидноклеточная карцинома шейки матки мало чувствительна к лучевой терапии [66]. В своем исследовании авторы отметили, что после облучения стекловидные клетки увеличивались и иногда появлялся некоторый паракератоз, но, как правило, они не проявляли повышенной дифференцировки в форме кератинизации или выработки муцина. P. Lithmann и соавт. [118] наблюдали только заметные радиационные изменения в одном из восьми прооперированных случаев. Это позволяет предположить, что лучевая терапия не приводит к улучшению прогноза при больших размерах опухолей. Комбинированное лечение с послеоперационной химиолучевой терапией на основе паклитаксела и карбоплатина, по данным H. Kuroda и соавт., было эффективным [113]. Однако есть сообщения о случаях, резистентных к любой схеме химиотерапии [110].

Методы лечения пациентов с прогрессированием заболевания пока не определены. Пациенты с поздними стадиями заболевания могут получать в качестве основного лечения курс радикальной химиолучевой терапии или лекарственную химиотерапию. После достижения ремиссии следует рассмотреть возможность радикальной гистерэктомии с лимфаденэктомией. Вопрос химиотерапевтического лечения еще необходимо изучать.

Прогноз

Прогноз у пациенток со стекловидноклеточной карциномой шейки матки хуже, чем у пациенток с другими гистологическими подтипами рака шейки матки [113].

В ранних исследованиях 1976, 1983, 1988 и 1991 гг. пятилетняя выживаемость составляла от 13 до 30 % [72, 96, 171]. В некоторых исследованиях средняя выживаемость была менее года [123]. В 1976 г. P. Littman и соавт. опубликовали результаты изучения первой серии из 13 пациентов со стекловидноклеточной карциномой: выживаемость составила только 31 % [118]. В последующих сериях результаты также были плохими. Однако недавние работы не подтвердили предыдущие сообщения [48]. В 2002 г. H.J. Gray и соавт. изучили прогноз у 22 пациенток со стекловидноклеточной карциномой: общая выживаемость для всех стадий составила 73 %, что было сопоставимо с 75 % выживаемостью всех пациенток с карциномой шейки матки [69]. Пятилетняя общая выживаемость для пациенток со стекловидноклеточной карциномой I стадии, по данным Gray и соавт. [69] и Guitarte и соавт. [72], составила 86 и 73,5 % соответственно, что было сопоставимо с общей выживаемостью для всех пациенток с карциномами шейки матки I

стадии.

В соответствии с более ранними исследованиями большинство стекловидноклеточных карцином выявляют на стадии I, и частота этой стадии сходна с этим показателем при плоскоклеточной карциноме [55].

Предполагают, что улучшение общей выживаемости может быть связано с достижениями в диагностике и хирургии.

В исследовании N. Yoon и соавт. пятилетняя общая выживаемость трех пациентов со стекловидноклеточной карциномой ПВ стадии составила 100 % [211]. Хотя трудно определить причины столь высоких показателей выживаемости из-за небольшого числа случаев, химиолучевая терапия, возможно, улучшила исход болезни для пациентов на II стадии [55].

Комплексная терапия изменила плохой прогноз для пациентов на ранней стадии, и пятилетняя выживаемость в настоящее время составляет 80 % у пациентов с ранней стадией заболевания (I стадии по FIGO) [66, 87].

1.4 КАРЦИНОСАРКОМЫ НИЖНЕГО ЖЕНСКОГО ПОЛОВОГО ТРАКТА

Карциносаркомы женских половых путей — это редкие, очень гетерогенные и клинически очень агрессивные новообразования. Хотя эти опухоли могут возникать в любом женском половом органе, во влагалище и шейке матки они исключительно редки, и в англоязычной литературе к 2000-м годам было описано всего 64 клинических случая карциносаркомы шейки матки и 13 — влагалища. Опухоли состоят из двух различных эпителиальных и мезенхимальных компонентов, оба из которых гистологически злокачественные. Присутствие саркоматозного компонента, связанного с карциноматозным, объясняется несколькими теориями. Наиболее распространенной является точка зрения, в соответствии с которой карциносаркомы — это дедифференцированные (метапластические) карциномы с обоими элементами, карциноматозными и саркоматозными. Таким образом, гистогенетически карциносаркомы в настоящее время считаются эпителиальными новообразованиями, подвергшимися саркоматозной трансформации. В иммуногистохимических исследованиях получены положительные результаты как на цитокератин (присутствующий в карциноматозном элементе), так и на виментин (положительный результат на мезенхимальный компонент). Кроме того, при молекулярном исследовании карциносарком шейки матки и влагалища выявлена интеграция ВПЧ-инфекции, как при карциномах шейки матки [22, 70, 208].

Карциносаркому шейки матки и влагалища диагностируют в основном у женщин на 6–8-м десятилетии, в постменопаузе; средний возраст пациенток при постановке

диагноза составляет 64 года, возрастной диапазон варьирует от 25 до 93 лет [22, 144, 185].

Почти все пациентки жалуются на аномальное влагалищное кровотечение, при обследовании у них обнаруживают опухолевое образование на шейке матки или на различных участках влагалища. Макроскопически опухоль представляет собой изъязвленную полиповидную массу от 3 до 15 см в диаметре [13, 22]. На разрезе видна мягкая мясистая ткань, которая может быть частично некротизирована.

Микроскопически карциносаркома шейки матки может содержать как аденогенный, так и плоскоклеточный злокачественный эпителиальный компонент, а различные варианты злокачественных мезенхимальных опухолей (лейомиосаркома, хондросаркома и др.) — саркоматозный.

Микроскопически эпителиальный компонент при карциносаркоме влагалища чаще представлен плоскоклеточной карциномой, реже — аденокарциномой или анапластической карциномой и может возникать из слизистой оболочки влагалища высокой степени SIL (squamous intraepithelial lesion).

В случаях карциносаркомы влагалища с аденогенным компонентом, особенно при расположении опухоли на передней стенке влагалища, под мочеиспускательным каналом, необходимо исключать вагинальные метастазы из других органов репродуктивной системы.

ЛЕЧЕНИЕ

Из-за редкой встречаемости карциносарком шейки матки нет единых стандартов лечения данного заболевания. Лечебная тактика соответствует клиническим рекомендациям при карциномах шейки матки в зависимости от стадии [1]. Учитывая агрессивное течение заболевания, при альтернативных методах лечения (хирургическое, комбинированное, самостоятельная химиолучевая терапия) предпочтение отдают радикальной операции — радикальной гистерэктомии с влагалищной манжеткой, аднексэктомией и лимфаденэктомией (в 20 % выявляют лимфогенные метастазы) с последующей послеоперационной химиолучевой терапией. При прогрессировании заболевания при выборе химиотерапии помимо традиционной платино-таксановой схемы рассматривают схемы комбинации с доксорубицином или ифосфамидом, предлагаемые для сарком мягких тканей.

В отношении карциносарком влагалища также в первую очередь рассматривают хирургическое лечение, несмотря на то что при карциномах влагалища преимущественно проводят лучевую терапию в силу анатомии области.

Прогноз

В 2010 г. были опубликованы популяционные данные программы SEER

(Surveillance, Epidemiology, and End Results) — 26 % покрытия населения популяционными раковыми регистрами в США — по диагностированным злокачественным опухолям шейки матки за период 1988–2005 гг., в котором была выделена группа сарком с включением карциносарком. Среди 33 074 заболевших женщин у 323 (1 %) была выявлена саркома шейки матки. При этом среди сарком наибольшее число случаев было представлено карциносаркомами — 128 (40 %). Прогноз для женщин с саркомами шейки матки был хуже, чем при плоскоклеточных карциномах и аденокарциномах, сопоставимых по стадиям. Даже для женщин с опухолями IV стадии пятилетняя выживаемость составила всего 67 %. Однако в статье не приведен прогностический анализ по отдельным гистотипам сарком, в том числе не выделена группа карциносарком. Авторы указывают, что в популяционном исследовании невозможно определить предпочтения пациента и врача, которые повлияли на планирование лечения, особенно для женщин с редкими новообразованиями. Исследователи пришли к заключению, что в силу редкости этих новообразований лечение пациенток с саркомами шейки матки должно быть индивидуальным с учетом клинических и патологических особенностей [22].

В 2007 г. R. Laterza и соавт. сообщили о результатах лечения 33 пациенток с карциносаркомой шейки матки [116]. В исследование было включено 16 пациенток с IV стадией заболевания, 3 пациентки со II стадией, 2 пациентки с III стадией, у 12 пациенток стадия не определена. Из 16 пациенток с карциносаркомой IV стадии 6 пролечены только хирургически, 5 больных в дополнение к хирургическому лечению получили адъювантную лучевую терапию, оставшимся 4 хирургическое лечение дополнено адъювантной химиотерапией с облучением или без него, и лишь 1 из 16 пациенток проведена только лучевая терапия. Медиана наблюдения составила 16 (от 6 до 156) мес.: у 6 пациенток признаки заболевания отсутствовали, 1 женщина была жива с рецидивом заболевания, 5 больных умерли от прогрессирования болезни, 2 выбыли из наблюдения. Из 3 пациенток со II стадией 2 пролечены хирургически с адъювантной лучевой терапией, 1 из 3 пациенток получила только лучевую терапию. У 2 пациенток не было признаков заболевания, а 1 умерла от прогрессирования заболевания. Две пациентки с III стадией подверглись лучевой терапии, обе умерли от прогрессирования заболевания. Таким образом, только в 50 % случаев у пациенток на ранних стадиях в течение всего периода наблюдения не произошло рецидива. Медиана общей выживаемости составила 10,5 (от 2 до 42) мес.

К настоящему времени описаны отдаленные результаты лечения лишь

14 случаев карциносарком влагалища, при этом опухоль характеризовалась

агрессивным течением. Из 14 пациенток 7 умерли от заболевания, 4 живы, но с рецидивом заболевания через 3, 5, 6 и 8 мес. наблюдения, 1 пациентка вы- была из наблюдения, 3 живы без признаков рецидива в течение 12, 14 и 60 мес. наблюдения [22].

1.5 МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ (САРКОМЫ) НИЖНЕГО ЖЕНСКОГО ПОЛОВОГО ТРАКТА

Саркомы вульвы, влагалища и шейки матки встречаются крайне редко, на их долю приходится менее 1 % всех злокачественных опухолей этих локализаций.

Мезенхимальные злокачественные опухоли нижнего женского полового тракта классифицируют аналогично саркомам мягких тканей, при стадировании рабдомиосаркомы дополнительно используют классификацию Международной группы по изучению рабдомиосаркомы (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group, IRS) (послеоперационная, для определения группы риска и выбора тактики дальнейшего лечения).

3.5.1 ЛЕЙОМИОСАРКОМЫ ВУЛЬВЫ, ВЛАГАЛИЩА И ШЕЙКИ МАТКИ

ЛЕЙОМИОСАРКОМА ВУЛЬВЫ

Саркому вульвы регистрируют крайне редко, на ее долю приходится менее 1 % всех злокачественных опухолей вульвы [208].

Среди сарком вульвы наиболее часто выявляют лейомиосаркому [49, 146, 168, 174]. Так, в 1994 г. E.J. Aartsen и соавт. представили сводные мировые данные о 47 случаях сарком вульвы, среди которых чаще всего встречались лейомиосаркомы [9]. Лейомиосаркому вульвы диагностируют у женщин среднего (40–50 лет) и старшего (60–70 лет) возраста, возрастной диапазон составляет 20–68 лет, средний возраст больных соответствует 30–40 годам, в литературе описан случай данной опухоли у пациентки в возрасте 14 лет [9, 68].

Наиболее частой локализацией лейомиосаркомы являются большие половые губы, второй — малые половые губы, далее клитор и бартолиновы железы. Опухоль характеризуется быстрым ростом, при этом клинически может протекать бессимптомно, а может проявляться хроническим зудом в области вульвы в течение длительного времени. При локализации опухоли в области бартолиновой железы ее клинические проявления сходны с проявлениями воспалительных процессов бартолиновой железы, что приводит к трудностям в диагностике и ошибочному диагнозу — «бартолиновая киста» или «абсцесс».

Лейомиосаркома вульвы по гистологическим характеристикам схожа с лейомиосаркомами других локализаций. Лейомиосаркома, как и доброкачественная

лейомиома, проявляет иммунореактивность к мышечным маркерам, а именно к десмину, гладкомышечному актину и мышечно-специфическому актину. На сегодняшний день самым специфичным для гладкомышечной дифференцировки считается h-кальдесмон. Возможна также фокальная экспрессия маркера S-100 и цитокератинов. В отличие от доброкачественных опухолей лейомиосаркома характеризуется повышенной экспрессией Ki-67 и белка p53 [9, 146].

Ряд авторов предлагают для дифференциальной диагностики лейомиом и лейомиосарком использовать следующие критерии:

- диаметр опухоли более 5 см;
- инфильтративный характер роста;
- митотический индекс более 5 в 10 полях зрения;
- цитологическая атипия от умеренной до тяжелой.

При этом авторы для постановки диагноза лейомиосаркомы руководствуются наличием как минимум трех из вышеупомянутых критериев [68, 134].

ЛЕЧЕНИЕ

Основной метод лечения — хирургический: от гемивульвэктомии до тотальной вульвэктомии. Стандартом хирургического вмешательства при саркомах мягких тканей является широкое иссечение опухоли в пределах здоровых тканей с учетом принципов футлярности и зональности. Один сантиметр отступа от новообразования считается минимальным, удаление опухоли в мышечной фасции или муфте подразумевает край более 1–5 см.

Спорным остается вопрос об адьювантном лечении. В качестве возможного адьювантного лечения ряд авторов рассматривают дистанционную лучевую терапию, предлагаемую для сарком мягких тканей (до 50 Гр) [122, 163, 214], хотя в других работах не была продемонстрирована эффективность адьювантной лучевой терапии с целью снижения риска развития рецидива лейомиосарком вульвы [68, 134]. Кроме того, предлагается неoadьювантная лучевая терапия до операции при местно-распространенном процессе. При метастатическом опухолевом процессе рассматривают моно- и комбинированную химиотерапию (доксорубицин, ифосфамид, трабектедин и др.).

Прогноз

В большинстве публикаций отмечено крайне неблагоприятное течение заболевания. Опухоль характеризуется быстрым ростом, высоким метастатическим потенциалом, частыми рецидивами, агрессивным поведением и высоким уровнем смертности [49, 146, 168]. По мнению ряда авторов, прогноз главным образом зависит от размера опухоли и вовлечения соседних тканей, а также полного хирургического

удаления опухоли [122, 163, 214].

ЛЕЙОМИОСАРКОМА ВЛАГАЛИЩА

Лейомиосаркома влагалища — крайне редкое злокачественное новообразование, гистологическая структура аналогична таковой при других локализациях этих опухолей. Из-за редкости этого патологического образования диагноз редко устанавливают до операции. Лейомиосаркому влагалища выявляют у взрослых женщин. В мировой литературе описано около 200 случаев, что составляет менее 2 % всех злокачественных опухолей влагалища.

Средний возраст больных — 45,2 года (возрастной диапазон — 21–86 лет), возраст большинства женщин составляет 40–49 лет [12, 147, 184]. Наиболее часто образование во влагалище клинически не проявляется, реже регистрируют боли во влагалище, прямой кишке или мочевом пузыре, кровотечение или серозно-кровянистые выделения из влагалища или прямой кишки. Опухоль чаще локализуется на задней стенке, реже — на передней и боковой стенках влагалища [12]. Дифференциальный диагноз включает отличие этого редкого новообразования от множества других доброкачественных и злокачественных опухолей, которые могут поражать влагалище (киста гартнерова хода, гранулема и эпителиальная инклюзионная киста, нейрофиброма, лейомиома, рабдомиома и капиллярная гемангиома).

ЛЕЧЕНИЕ

Основной метод лечения — хирургический. В случае прогрессирования и рецидивов большинство исследователей рекомендуют химиотерапевтическое лечение, аналогично лечению лейомиосарком вульвы. Однако, по данным D. Khosla и соавт., химиотерапия с использованием ифосфамида и доксорубицина достоверно не влияла на увеличение выживаемости больных с прогрессированием и рецидивированием заболевания [103].

До настоящего времени почти все публикации состоят из описания отдельных случаев лейомиосарком влагалища.

Прогноз

Лейомиосаркомы влагалища агрессивные новообразования, которые часто рецидивируют локально и метастазируют [44, 147].

ЛЕЙОМИОСАРКОМА ШЕЙКИ МАТКИ

По данным S. Bansal и соавт., лейомиосаркома шейки матки составляет 0,21% всех инвазивных опухолей шейки матки [23], чаще встречается у женщин на 4–6-м десятилетии жизни, реже в молодой возрастной группе [50].

D.D. Whitcombe и соавт. в 2016 г. сообщили о случае лейомиосаркомы шейки матки

у 18-летней беременной пациентки. В литературе описано еще 4 случая лейомиосаркомы шейки матки, ассоциированной с беременностью [207]. S. Bansal и соавт. проанализировали популяционную базу данных SEER пациенток со злокачественными опухолями шейки матки ($n = 33074$) за период с 1988 по 2005 г.: в 0,98 % ($n = 323$) случаев была диагностирована саркома, из них в 67 случаях — лейомиосаркомы. В данном анализе пациентки с саркомами относились к более молодой возрастной группе, опухоли у них были более крупного размера, и заболевание было диагностировано на более поздней стадии [23].

Признаками и симптомами лейомиосаркомы шейки матки чаще всего являются кровотечение и патологические выделения из половых путей, боль и ощущение распирания в области малого таза и брюшной полости. Большинство опухолей на момент осмотра имеют большие размеры — от 10 до 12 см. Могут также наблюдаться различные симптомы сдавления, такие как учащение мочеиспускания и иногда задержка мочи. Пациентки обычно жалуются на потерю массы тела, снижение аппетита.

Диагностика основана на патоморфологических данных. Критериями установки диагноза являются присутствие некроза опухолевых клеток, митотический индекс >10 и атипия клеток от умеренной до выраженной.

Морфологические проявления лейомиосаркомы шейки матки принципиально не отличаются от таковых при опухолях других локализаций.

ЛЕЧЕНИЕ

Основным методом лечения лейомиосаркомы шейки матки является хирургический, но могут в адьювантном режиме быть добавлены опции лекарственной терапии и лучевой терапии.

В отличие от плоскоклеточного рака и аденокарциномы шейки матки, поражение лимфатических узлов и параметриев при лейомиосаркоме встречается крайне редко. С учетом особенности опухолевого распространения и метастазирования рутинная лимфаденэктомия не показана, так как она не влияет на пятилетнюю специфическую выживаемость больных [112].

Подобно другим гистологическим вариантам сарком, за некоторыми исключениями, основной путь метастазирования лейомиосаркомы — гематогенный. Наиболее часто отдаленные метастазы лейомиосаркомы шейки матки локализуются в легких.

Роль химиотерапии экстраполирована от лейомиосарком тела матки: наиболее часто используемые препараты — доксорубицин и ифосфамид. При этом режиме общая частота ответа составляет 30 % при запущенных и метастатических формах заболевания

[207]. Другими химиотерапевтическими препаратами являются циклофосфамид, гемцитабин и доцетаксел, с частотой ответа примерно 30 % [186].

Ряд клиницистов в качестве адъювантного лечения для профилактики рецидива заболевания предлагают лучевую терапию в дозе 50 Гр, разделенной на 25 фракций в течение 5 нед., с последующей брахитерапией, состоящей из 2–3 сеансов; авторы допускают возможность проведения внутрисполостной терапии во время дистанционной лучевой терапии для уменьшения общей длительности лечения с целью увеличения скорости местного воздействия на опухоль [136].

Прогноз

Существуют различные прогностические факторы, включая стадию опухоли, степень дифференцировки, митотический индекс, размер опухоли, возраст и менопаузальный статус. Среди этих факторов более значимы стадия, степень дифференцировки и митотический индекс.

Прогноз при лейомиосаркоме шейки матки хуже, чем при других распространенных злокачественных опухолях, таких как плоскоклеточный рак и аденокарцинома [103].

3.5.2 ДЕРМАТОФИБРОСАРКОМА ВУЛЬВЫ (ВЫБУХАЮЩАЯ САРКОМА)

Дерматофибросаркома — поверхностная фибробластическая неоплазия с характерной гистологической картиной.

Чаще всего встречаются у пожилых женщин [27]. К настоящему времени в литературе описано не более 50 случаев. М. Edelweiss и соавт. (2010) приводят 13 случаев [52]. В большинстве из них опухоль представляла собой одиночную твердую бляшку красного или синего цвета, реже встречались множественные мелкие подкожные узлы [27].

Гистологическая картина: опухоль состоит из слабополиморфных веретеновидных клеток, формирующих короткие пересекающиеся пучки и муаровые структуры с характерным сотовым рисунком инфильтрации подкожно-жировой клетчатки [75, 152].

ЛЕЧЕНИЕ

Лечебная тактика соответствует лечению лейомиосарком вульвы. В качестве адъювантного метода R. Neff и соавт. предлагают лучевую терапию [145]. Однако достоверно не доказано, что она обеспечивает снижение риска рецидива для этого подтипа саркомы, особенно в случаях полной резекции.

Прогноз

Часто наблюдаются рецидивы, на фоне которых возможна прогрессия, при этом

потенциал метастазирования низкий [27, 152].

1.5.3 РАБДОМИОСАРКОМА ВУЛЬВЫ, ВЛАГАЛИЩА И ШЕЙКИ МАТКИ

Рабдомиосаркомы — злокачественные опухоли, развивающиеся из поперечнополосатой мускулатуры. Выделяют три гистотипа: эмбриональную рабдомиосаркому; альвеолярную рабдомиосаркому и плеоморфную рабдомиосаркому.

Рабдомиосаркома вульвы, влагалища и шейки матки чаще представлена эмбриональным гистотипом и диагностируется в детском возрасте, преимущественно до 15 лет [3], она может поражать любую часть тела [181]. В детском возрасте локализация этой опухоли на половых органах занимает второе место после головы и шеи. Рабдомиосаркомы нижнего женского полового тракта локализуются преимущественно во влагалище или на шейке матки, реже на вульве.

Рабдомиосаркома вульвы, влагалища и шейки матки обычно имеет вид полиповидного образования, сопровождающегося кровотечением и/или слизистыми выделениями.

Помимо локального инфильтративного роста рабдомиосаркоме свойственны лимфогенные и гематогенные метастазы.

Гистологически рабдомиосаркома образована примитивными мезенхимными клетками на разных стадиях миогенеза с различным содержанием рабдомиобластов. Опухоль редко встречается у взрослых.

Эмбриональная рабдомиосаркома типична для возраста младше 8 лет (в среднем 3 года), но в литературе описаны случаи данной патологии и у пожилых женщин [19, 24, 57, 129]. До пятого пересмотра морфологической классификации ВОЗ в 2020 г. использовали термин «ботриоидная рабдомиосаркома», название было дано в связи со сходством опухоли с виноградными гроздьями — ботриоидами (по-гречески). В настоящее время этот термин не употребляют. В случаях локализации на вульве или влагалище опухоль клинически проявляется наличием полипа и аномальными кровотечениями из половых путей [208].

ЛЕЧЕНИЕ

За последние несколько десятилетий парадигма лечения рабдомиосарком сместилась со сверхрадикального хирургического лечения в сторону неoadъювантной химиотерапии и органосохраняющего хирургического вмешательства [20, 82, 105, 161, 203].

До 1972 г. стандартом лечения рабдомиосаркомы влагалища и шейки матки являлась экзентерация малого таза [19]. Первое межгрупповое исследование в этой области (IRS) в 1972–1978 гг. продемонстрировало клиническую эффективность

комбинированного лечения, включавшего неoadьювантную химиотерапию, хирургическое лечение и лучевую терапию. В группах пациенток с полностью резецированным и локализованным заболеванием пятилетняя безрецидивная и общая выживаемость составила 80 и 83 % соответственно [82, 161]. Для сравнения эффективности различных режимов химиотерапии с 1972 по 1994 г. группой IRS проведено еще три исследования [105]. В последнем исследовании IRS-IV оценивали три различных режима химиотерапии: винкристин + дактиномицин + циклофосфан, винкристин + дактиномицин + ифосфамид и винкристин + ифосфамид + этопозид. Результаты подтвердили необходимость первичной химиотерапии с последующим хирургическим лечением и лучевой терапией для пациенток, которые не ответили на химиотерапию.

Таким образом, оптимальным лечением в случаях рабдомиосарком является комбинированная терапия, включающая химиотерапевтический и хирургический методы. Более консервативный подход — хирургическое иссечение первичной опухоли с целью минимизировать анатомический дефект органа, в котором локализуется опухоль, но при инфильтративном росте опухоли это может вызвать затруднения.

Согласно клиническим рекомендациям Национального общества детских гематологов и онкологов (НОДГО) 2019 г. «Саркомы мягких тканей у детей» пациентам с рабдомиосаркомой проводят риск-адаптированную терапию [3].

Прогностические факторы следует анализировать до начала специфической терапии. Ниже представлены группы риска пациентов с рабдомиосаркомой.

Группа низкого риска, подгруппа А

Стратификация. Благоприятная гистология (не альвеолярная), IRS, группа I, любая локализация, N0, M0, благоприятный возраст (< 10 лет) и благоприятный размер опухоли (≤ 5 см).

Операция. После первоначального полного удаления дальнейшие операции не проводят.

Химиотерапия. Винкристин + актиномицин D (курсы VA), 4 курса (22 нед.) (винкристин по 1,5 мг/м² внутривенно струйно в 1-й, 8-й, 15-й и 22-й день суммарно 6 мг/м²; актиномицин D по 1,5 мг/м² в 1-й и 22-й день суммарно 3 мг/м²).

Лучевая терапия. Не показана.

Группа стандартного риска, подгруппы В, С, D

Стратификация. В эту группу риска входят три различные подгруппы пациентов. У всех пациентов благоприятная гистология и отсутствуют признаки вовлечения лимфатических узлов или метастатической опухоли.

Подгруппа В. IRS, группа I, любая локализация, неблагоприятные размер опухоли (> 5 см) и/или возраст пациента (≥ 10 лет).

Подгруппа С. IRS, группа II или III, благоприятная локализация, любой размер опухоли, любой возраст.

Подгруппа D. IRS, группа II или III, неблагоприятная локализация, но благоприятные размер (≤ 5 см) и возраст (< 10 лет).

Операция. В группах IRS I и II после первоначального удаления дальнейшие операции не проводят (но у пациентов из группы II следует рассмотреть возможность первичного повторного удаления). У пациентов из группы III возможно выполнение операции после первоначальной химиотерапии.

Химиотерапия. Ифосфамид + винкристин + актиномицин D (курсы IVA2), 9 курсов (25 нед.). Однако ифосфамид в подгруппе В после начальных четырех курсов не назначают. То же самое относится к подгруппе С после пяти курсов, если выполняют лучевую терапию.

Лучевая терапия. Не проводят при R0-резекции при постановке диагноза в подгруппе В, а также у пациентов из подгруппы С отсроченной R0-резекцией и благоприятными размером и возрастом. Все прочие пациенты должны получать лучевую терапию согласно рекомендациям по лучевой терапии; в зависимости от состояния краев при удалении и ответа дозу варьируют от 36 до 50,4 Гр. Исключения могут быть сделаны для пациентов самого младшего возраста (< 3 лет) или для пациентов с опухолями в особенно чувствительных областях.

Группа высокого риска, подгруппы E, F, G

Стратификация.

Подгруппа E. Пациенты из группы IRS II или III с благоприятной гистологией, но неблагоприятной локализацией, неблагоприятным размером и/или возрастом. Подгруппа F. Пациенты из группы IRS II или III с благоприятной гистологией, любой локализацией, любым размером опухоли и любым возрастом пациента, но с поражением лимфатических узлов.

Подгруппа G. Все пациенты с неблагоприятной гистологией, кроме альвеолярной с N1.

Операция. После первоначального удаления в группах IRS I и II дальнейшие операции не проводят (но у пациентов из группы IRS II следует рассмотреть возможность первичного повторного удаления опухоли). У пациентов из группы IRS III возможно выполнение операции после первоначальной химиотерапии или лучевой терапии.

Лучевая терапия. Все пациенты должны получать лучевую терапию согласно

рекомендациям по лучевой терапии; в зависимости от гистологии, состояния краев при удалении и ответа дозу варьируют от 36 до 50,4 Гр.

Группа очень высокого риска, подгруппа Н

Стратификация. Неблагоприятная гистология (альвеолярная рабдомиосаркома) и поражение лимфатических узлов (N1), но отсутствие метастазов (M0), вне зависимости от других факторов риска (подгруппа Н).

Операция. После первоначального удаления в группах IRS I и II дальнейшие операции не проводят (но у пациентов из группы IRS II следует рассмотреть возможность первичного повторного удаления опухоли). У пациентов из группы IRS III возможно выполнение операции после первоначальной химиотерапии.

Химиотерапия. Химиотерапия ифосфамидом, винкристином, актиномицином D и доксорубицином. Первые два цикла включают курс IVAd2, чередующийся в каждом цикле с IVA2 и IVAd2. Последний цикл содержит 3 курса IVA (всего 25 нед.).

Лучевая терапия. Все пациенты получают лучевую терапию согласно рекомендациям по лучевой терапии; в зависимости от состояния краев при удалении и ответа дозу варьируют от 41,4 до 50,4 Гр.

Прогноз основан на:

- локализации опухоли (например, прогноз лучше при непараменингеальных злокачественных опухолях головы/шеи и злокачественных опухолях мочеполовой системы, не связанных с мочевым пузырем/простатой);
- завершенности резекции;
- наличии метастазов;
- возрасте (прогноз хуже для детей возрастом менее 1 года или более 10 лет);
- гистологии (эмбриональная рабдомиосаркома ассоциирована с лучшим результатом, чем альвеолярная).

Возможными факторами, влияющими на прогноз рабдомиосарком, по мнению С.Н. Kirsch и соавт., являются гистологический тип (эмбриональный), размер опухоли более 5 см, наличие отдаленных метастазов и возраст младше/старше 10 лет на момент постановки диагноза [105].

Прогноз при неметастатической рабдомиосаркоме благоприятный, средняя пятилетняя выживаемость в настоящее время составляет 85–90 % [3, 40].

1.6 МЕЛАНОМА ВУЛЬВЫ, ВЛАГАЛИЩА И ШЕЙКИ МАТКИ

Злокачественная меланома является одной из наиболее агрессивных опухолей, которая поражает как кожу, так и слизистые оболочки. Первичная меланома женского

полового тракта встречается крайне редко, на ее долю приходится менее 10 % всех меланом, диагностируемых у женщин.

К опухолям кожи нижнего отдела женского полового тракта относится меланома вульвы с частотой встречаемости 5–10 % всех злокачественных новообразований вульвы. Кожа вульвы относится к «специализированным областям» кожи, и, несмотря на то что на ее долю приходится только 1–2 % площади поверхности тела, на этом участке диагностируют от 3 до 7 % меланом у женщин [43, 187]. Опухоль характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом. Меланомы слизистых оболочек нижнего женского отдела полового тракта представлены опухолями влагалища и шейки матки, которые являются еще более редким вариантом злокачественных заболеваний (менее 5 % в структуре онкогинекологической заболеваемости данных локализаций) [36].

В структуре заболеваемости меланом нижнего отдела женского полового тракта на первом месте находится меланома вульвы (70 %), на втором и третьем — меланома влагалища и меланома шейки матки. Заболеваемость варьирует в зависимости от расовой принадлежности. Так, по данным SEER, за 20-летний период (с 1992 по 2012 г.) был зарегистрирован 721 случай меланомы вульвы, влагалища и шейки матки (521, 186 и 14 больных соответственно) [201]. Отмечена связь возникновения меланомы нижнего женского полового тракта с расовой принадлежностью (количество случаев на 1 млн женщин): 0,87 — у чернокожих, 0,75 — у белых американцев, 1,03 — у азиатов и жителей тихоокеанских островов, 1,22 — у латиноамериканцев, 1,90 — у не латиноамериканцев [93].

Заболеваемость меланомой вульвы составляет 0,48–1,40 случая на 1 млн ежегодно [183]. Меланоме вульвы обычно выявляют, на 5-м или 6-м десятилетии жизни (диапазон возраста больных 54–76 лет) [21, 183]. В крупном эпидемиологическом шведском исследовании за период с 1960 по 1984 г. из 245 пациенток с меланомой вульвы и влагалища (219 и 26 соответственно) 70 % были старше 60 лет [160].

Меланома влагалища составляет менее 3 % всех опухолей влагалища и 0,4–0,8% меланом нижнего женского полового тракта [67]. Впервые случай меланомы влагалища в литературе описан в 1887 г., в то время как за последние годы известно менее чем о 500 случаях [100]. В США за период с 1980 по 2009 г. среди зарегистрированных 80 тыс. случаев злокачественных новообразований женского полового тракта только 37 случаев меланом влагалища [58]. Возрастной диапазон на момент постановки диагноза составил 57–68 лет.

Меланома шейки матки является чрезвычайно редкой злокачественной опухолью. По данным SEER, за период с 1992 по 2012 г. зарегистрировано 14 случаев первичной

меланомы шейки матки, что составило 1,84 % всех выявленных меланом женского полового тракта [201]. Средний возраст больных составляет 50–60 лет. Так, в обзоре S. Puscaddu и соавт. среди 80 пациенток 2/3 были старше 50 лет [159].

Этиологические факторы, относящиеся к меланомам женских половых органов, менее понятны и изучены, чем при меланоме кожи. К примеру, эти опухоли не подвергаются воздействию ультрафиолетового излучения. Морфологически меланомы берут начало из меланоцитов, предшественники которых мигрируют во время фазы гаструляции от нервного гребня через эмбриональную мезенхиму [187]. Современные представления о патогенезе меланом вне зависимости от их ассоциации с солнечным повреждением подразумевают этапность процесса туморогенеза, то есть последовательное накопление мутаций. Меланомы вульвы относятся к I патогенетическому варианту меланоцитарных опухолей (ассоциированы с низким уровнем кумулятивного солнечного повреждения/CSD), а меланомы влагалища и шейки матки, как и другие меланомы слизистых оболочек, — к VI патогенетическому варианту (неассоциированные с ультрафиолетовым повреждением) (WHO Classification of skin tumors, 2018).

В вульве большинство меланом гистологически характеризуются поверхностным распространяющимся типом роста, как и большинство кожных меланом, ассоциированных с низким уровнем кумулятивного солнечного повреждения/CSD. A. Rohwedder и соавт. в 2002 г. описали два случая меланомы вульвы, в которых как в опухоли, так и в окружающих тканях были идентифицированы множественные типы вируса папилломы человека (ВПЧ), включая вирус 16-го типа [167]. Тем не менее роль ВПЧ в патогенезе меланомы не доказана.

Меланома вульвы может быть представлена в виде пятен, папул или узелков неравномерной окраски с асимметричными границами [151].

Для дифференциальной диагностики злокачественной опухоли от доброкачественных пигментных поражений, таких как невус вульвы и меланоз вульвы, в клинической практике используют дерматоскопию, особенно у молодых женщин. Невусы вульвы имеют вид равномерно пигментированных папул или макул размером около 1 см с правильными границами и окрашены от красного до темно-коричнево-черного цвета, в то время как меланоз вульвы характеризуется одиночными или множественными неравномерно пигментированными пятнами от коричневого до черного или пятнами с неровными границами. До 27 % случаев меланомы вульвы являются амеланотическими [21].

Меланому вульвы наиболее часто обнаруживают в клиторальной области и на

больших половых губах, затем на малых половых губах и в периуретральной области, но частая многоочаговая природа опухоли осложняет идентификацию одного конкретного участка [21, 158].

Меланома влагалища имеет вид пигментированной бляшки, язвы или полиповидного образования, обычно расположенного на передней стенке влагалища, чаще в нижней трети, клинически опухоль проявляется кровотечением и изъязвлением [137, 187].

Меланома шейки матки может быть представлена экзофитной полиповидной опухолью или четко очерченным плоским или изъязвленным узелком, цвет которого варьирует от красного до коричневого, серого, черного или синего, размеры — от 0,5 до 9 см [31]. В некоторых случаях меланома шейки матки амеланотическая, что затрудняет диагностику по аналогии с амеланотическими меланомами вульвы [18]. Большинство случаев меланомы шейки матки симптомные и проявляются аномальным вагинальным кровотечением, патологическими выделениями из влагалища и диспареунией [18].

После обнаружения меланомы необходимо обследовать кожу всего тела и глаза, чтобы исключить другие возможные первичные очаги меланомы.

Любые опухоли, клинически или дерматоскопически подозрительные на меланому, следует гистологически верифицировать с помощью биопсии.

Для диагностики заболевания проводят гинекологический осмотр, выполняют дерматоскопию для меланом вульвы, кольпоскопию для меланом шейки матки, исследование мазков-отпечатков, биопсию или тонкоигольную аспирационную биопсию [148].

Наиболее важные признаки ранней меланомы [183]:

- размер 6 мм и более;
- границы поражения;
- неравномерная пигментация;
- асимметрия;
- быстрое изменение ранее существовавшего очага.

Дифференциальную диагностику меланомы проводят с доброкачественными и другими злокачественными пигментными поражениями, такими как меланоз, лентиго и невусы, в частности диспластические невусы. В некоторых случаях пигментированная интраэпителиальная неоплазия вульвы и болезнь Педжета вульвы клинически могут напоминать поверхностно распространяющуюся меланому.

Для диагностики меланомы шейки матки в 1966 г. Н.Н. Norris и Н.В. Taylor [150] предложили следующие критерии:

- наличие меланина в нормальном эпителии шейки матки;
- отсутствие меланомы в других частях тела;
- визуальные изменения в шейке матки;
- наличие метастазов в соответствии с общей картиной поражения шейки матки.

Среди всех иммуногистохимических маркеров S100 и SOX10 являются одними из наиболее чувствительных меланоцитарных маркеров, но обладают ограниченной специфичностью, так как встречаются в других опухолях нейроэктодермального происхождения [65]. Кроме того, для дифференциальной диагностики меланом от немеланоцитарных гистологических имитаторов используют такие антитела, как мелан (melan) А, НМВ-45, КВА.62, MITF, тиразиназа (tyrosinase). При диагностике меланом вульвы может быть выявлена мутация в гене BRAF (V600E). Мутации в генах c-KIT и NRAS чаще встречаются при меланомах слизистых оболочек, в том числе нижнего женского полового тракта [67]. Эти мутации вызывают aberrantную передачу в сигнальных путях MAPK и PI3K/AKT, которые служат потенциальными мишенями для таргетной терапии у пациентов с распространенной или метастатической меланомой слизистой оболочки [58, 100]. J. An и соавт. с помощью секвенирования нового поколения (next-generation sequencing, NGS) идентифицировали мутацию BRAF в 7,6 %, мутацию c-KIT в 27,6 %, мутацию NRAS в 27,6 % и мутацию p53 в 7,6 % из 15 случаев меланом вульвы [137]. Эти мутации не коррелировали с глубиной инвазии, изъязвлением, стадией, состоянием лимфатических узлов и результатами лечения. K. Omholt и соавт. выявили мутации c-KIT, NRAS и BRAF в 35, 0 и 9 % случаев из 23 меланом вульвы соответственно и в 0, 43 и 0 % случаев из 7 меланом влагалища [151]. S. Aulmann и соавт. обнаружили мутации c-KIT, NRAS и BRAF в 18, 12 и 0 % случаев из 50 меланом вульвы соответственно и в 0, 13 и 0 % случаев из 15 меланом влагалища [21]. При анализе этих исследований установлено, что, несмотря на анатомическую близость, развитие меланом вульвы и влагалища включает различные молекулярные пути, характерные для особенностей этой зоны кожи и слизистых оболочек.

J.Y. Ноу и соавт. выявили мутации c-KIT в 22 % случаев из 51 меланомы нижнего отдела женского полового тракта, включая 37 меланом вульвы и 14 меланом влагалища, по сравнению с 3 % случаев из 2127 меланом кожи [90]. Среди меланом вульвы и влагалища опухоли с мутацией в гене KIT более склонны к экспрессии молекулярных маркеров, указывающих на резистентность к препаратам платины (ERCC1), чувствительность к алкилирующим агентам (MGMT) и антрациклину (TOP2A), по сравнению с опухолями с мутацией c-KIT.

Молекулярные особенности меланом нижней части женского полового тракта делают эти опухоли уникальным подтипом меланомы, поэтому молекулярно направленную терапию и иммунотерапию следует оценивать в клинических исследованиях, включающих пациенток с меланомой женского полового тракта.

Поскольку меланомы женского полового тракта склонны к локальному распространению, а также к лимфогенному и гематогенному метастазированию, необходима точная диагностика и постановка диагноза, включая КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза, ПЭТ всего тела, КТ или МРТ головного мозга [117, 183]. Эти исследования нужны, так как наиболее часто меланома метастазирует в легкие, кости, брюшину, печень и головной мозг [94, 101, 106, 167]. Состояние лимфатических узлов для установления стадии оценивают при помощи клинического осмотра, инструментальных исследований и процедуры биопсии сторожевого лимфатического узла.

Согласно классификации TNM/AJCC (8-е издание, 2017) для определения стадии используют следующие критерии:

- для первичной меланомы — толщину опухоли, наличие или отсутствие ее изъязвления, митотический индекс (количество митозов на 1 мм²);
- для метастазов в регионарных лимфатических узлах — количество пораженных лимфатических узлов, характер поражения (макро-/микро-), наличие или отсутствие изъязвления первичной опухоли.

Гистологические прогностические особенности включают тип меланомы, размер опухоли, глубину инвазии, наличие/отсутствие и размер изъязвления, количество митозов на квадратный миллиметр, наличие/отсутствие перинеуральной и лимфоваскулярной инвазии, наличие или отсутствие пигмента меланина, радиальную фазу роста и инфильтрирующие опухолью лимфоциты. Толщину измеряют в миллиметрах в соответствии с критериями Бреслоу, в коже с уровнями Кларка (табл. 1) или ее модифицированной системой, известной как уровни Чунга (табл. 2).

Таблица 1 - Классификация Кларка (уровень инвазии) меланомы кожи

Уровень инвазии	Описание
I	Поражение с участием только эпидермиса (меланома <i>in situ</i>); неинвазивное поражение
II	Инвазия папиллярной дермы; не достигает папиллярно-ретикулярной дермальной границы
III	Инвазия заполняет и расширяет папиллярную дерму, но не проникает в

	ретикулярную дерму
IV	Инвазия в ретикулярную дерму, но не в подкожную клетчатку
V	Инвазия через ретикулярную дерму в подкожную клетчатку

Таблица 2 - Модифицированная классификация Чунга (уровень инвазии) меланомы

Уровень инвазии	Описание
I	Опухоль ограничена эпителием (то есть уровень I по Кларку)
II	Опухоль проникает в базальную мембрану и проникает на глубину ≤ 1 мм
III	Опухоль проникает на глубину 1–2 мм
IV	Опухоль проникает на глубину > 2 мм, но не в подкожно-жировую клетчатку
V	Опухоль проникает в подкожный жир (то есть уровень V по Кларку)

В современной классификации меланомы по стадиям уделено особое внимание такой характеристике опухоли, как толщина. Чем тоньше меланома, тем выше шанс на полное излечение. В связи с этим толщина по Бреслоу считается одним из наиболее значимых факторов в прогнозировании прогрессирования заболевания. Этот показатель свидетельствует о степени прорастания опухоли в ткань кожи, измеряется он в миллиметрах и отражает расстояние от верхнего края опухоли до максимально глубокого ее слоя.

По Бреслоу меланомы различают по толщине, выделяют опухоли с толщиной дермального компонента:

- менее 0,75 мм;
- 0,75–1,5 мм;
- 1,5–3,0 мм;
- 3,0–4,0 мм;
- более 4,0 мм.

ЛЕЧЕНИЕ

Радикальное иссечение первичной опухоли в пределах здоровых тканей — обязательный этап лечения локальной меланомы. Хирургический отступ выбирают на основании результатов морфологического исследования, а именно толщины опухоли. В настоящее время общепринятыми отступами для уже установленной стадии являются (Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи. RUSSCO, 2018):

- 0,5 см — для меланомы *in situ*;

- 1,0 см — при толщине опухоли по Бреслоу 2 мм и более;
- 2,0 см — при толщине опухоли более 2 мм.

Подобно лечению рака вульвы, влагалища и шейки матки, хирургический подход к лечению меланомы данных локализаций изменился от обширных циторедуктивных операций (экзентерация таза) к органосохраняющим.

В ранних исследованиях авторы предлагали первичную радикальную агрессивную операцию для меланом нижнего отдела женского полового тракта. Так, J.P. Geisler и соавт. в 1995 г. получили лучшие показатели выживания при выполнении первичной экзентерации таза у пациенток с опухолями толщиной более 3 мм. В более поздних исследованиях клинический исход заболевания не коррелировал с объемом хирургического вмешательства. Следовательно, широкое иссечение в пределах здоровой ткани следует рассматривать как оптимальный объем хирургического лечения [94, 98, 106, 117]. При этом необходимо отступать от опухоли на 1 или 2 см здоровой ткани в зависимости от глубины инвазии меланомы по Бреслоу.

Таким образом, хирургический объем лечения меланомы вульвы и влагалища зависит от объема образования, размера опухоли, глубины инвазии. Радикально может быть осуществлено широкое иссечение опухоли в пределах здоровой ткани, проведены тотальная вульвэктомия или вагинэктомия, либо гистерэктомия с вагинэктомией и вульвэктомией, либо экзентерация таза в зависимости от локализации опухоли [30, 67, 98, 176]. У пациенток, подвергшихся хирургическому лечению, была значительно более длительная общая выживаемость, в отличие от тех, кто не получал хирургического лечения [58, 94].

Для ранней стадии меланомы шейки матки хирургическое лечение является первичным. Оптимальный объем хирургического лечения складывается из радикальной гистерэктомии с тазовой лимфаденэктомией. Однако в литературе описаны случаи выполнения простой гистерэктомии [137, 159, 182]. Некоторые авторы предложили проводить тазовую лимфаденэктомию пациенткам с макроскопически увеличенными лимфатическими узлами или в случаях распространения опухоли за пределы шейки матки [31]. Для лечения местно-распространенных форм меланомы рассматривают тазовую экзентерацию [159].

За последние годы при локализованных формах меланомы отсутствуют расширенные показания к лекарственной терапии в адъювантном режиме; при распространении опухоли в регионарные лимфатические узлы или в случае отдаленной локализации возможно назначение лекарственного противоопухолевого лечения.

Лечение меланомы нижнего отдела женского полового тракта основано на

современных рекомендациях по лечению рака вульвы, влагалища и шейки матки и стандартах лечения меланомы кожи. А. Gadducci и соавт. в 2018 г. разработали алгоритм лечения меланом нижнего женского полового тракта [62].

Хирургическое лечение меланомы вульвы

Стадия IA–IIС по классификации FIGO (толщина опухоли 1–4 мм, без метастазов в лимфатических узлах): радикальное иссечение первичной опухоли в пределах здоровых тканей — отступ 1 см по окружности для меланомы толщиной по Бреслоу до 2 мм и 2 см для более толстых опухолей. Двусторонняя биопсия сигнального лимфатического узла. Широкого иссечения опухоли достаточно, если сигнальный лимфатический узел отрицательный. Если сигнальный лимфатический узел положительный, лечение выполняют, как при III стадии. При подозрительных паховых лимфатических узлах (клинически или инструментально — УЗИ, КТ, МРТ, ПЭТ) выполняют биопсию, при гистологическом подтверждении — паховую лимфаденэктомию, как при III стадии. Стадия III по классификации FIGO (опухоль любой толщины с метастазами в лимфатических узлах, без отдаленных метастазов): радикальное иссечение первичной опухоли в пределах здоровых тканей, как рекомендовано для IA–IIС стадии; возможна радикальная вульвэктомия. Если сигнальный лимфатический узел положительный с одной стороны, выполняют одностороннюю паховую лимфаденэктомию, если сигнальный лимфатический узел положительный с обеих сторон — двустороннюю паховую лимфаденэктомию.

Стадия IV по классификации FIGO: возможно иссечение первичной опухоли в пределах здоровых тканей, как рекомендовано для IA–IIС стадии; можно выполнить радикальную вульвэктомию. Оценка лимфатического узла как при III стадии. Иссечение метастатических очагов.

Хирургическое лечение меланомы влагалища

Стадия IA–IIС по классификации FIGO (толщина опухоли 1–4 мм, без метастазов в лимфатических узлах): широкое иссечение в пределах здоровых тканей с хирургическим отступом 1 см по окружности для меланомы толщиной по Бреслоу до 2 мм и 2 см для опухолей толщиной более 2 мм. Из-за местоположения опухоли рассматривают более радикальные хирургические операции (вагинэктомия, экзентерация таза). Биопсия сигнального лимфатического узла является сложной задачей, поэтому удаляют лимфатические узлы, если они подозрительны при диагностике (УЗИ, КТ, МРТ, ПЭТ).

Стадия III по классификации FIGO (опухоль любой толщины с метастазами в лимфатических узлах, без отдаленных метастазов): локальная хирургия, как при IA–IIС стадии. В зависимости от локализации метастатических лимфатических узлов —

односторонняя или двусторонняя паховая лимфаденэктомия. Стадия IV по классификации FIGO: локальная хирургия, как при IA–IC стадии. Лимфаденэктомия, как при III стадии. Возможна резекция метастатических узлов.

Хирургическое лечение меланомы шейки матки

Стадия IA–IIA по классификации FIGO: радикальная гистерэктомия с верхней третью влагалища и тазовой лимфаденэктомией.

Стадия IIB–IVA по классификации FIGO: показания и объем хирургического вмешательства (экзентерация таза) должны быть определены с учетом состояния пациентки и локализации опухоли. Как альтернативу радикальной хирургии можно рассмотреть лучевую терапию.

Стадия IVB по классификации FIGO: местный контроль над заболеванием может быть эффективней при радикальном хирургическом лечении (от радикальной гистерэктомии с включением верхней трети влагалища до экзентерации малого таза) без опухолевых клеток в краях резекции. Удаление макроскопически увеличенных паховых или тазовых лимфатических узлов позволяет улучшить контроль над заболеванием. Однако многие авторы не рекомендуют выполнять тазовую лимфаденэктомию пациенткам без клинического поражения лимфатических узлов по данным предоперационной диагностики ввиду редкого метастазирования в регионарные лимфатические узлы [106, 182].

Адьювантную терапию рекомендуют пациенткам с опухолью в краях резекции/метастатическими лимфатическими узлами:

- лучевая терапия;
- ингибиторы иммунных контрольных точек (check-point-ингибиторы —
- ниволумаб, ипилимумаб);
- таргетная терапия (иматиниб, вемурафениб, дабрафениб).

Лечение распространенных форм или рецидивов

Лучевая терапия рекомендована пациенткам с нерезектабельными опухолями, рассматривают комбинацию лучевой терапии с химиотерапией или иммунотерапией.

Меланома вульвы: план лучевой терапии, как при меланоме кожи. Меланома влагалища или шейки матки: в сочетании с брахитерапией. Химиотерапия: возможно назначение декарбазина, темозоломида, нитрозомочевины и паклитаксела с цисплатином или карбоплатином.

Таргетная терапия: ингибиторы иммунных контрольных точек, ингибитор c-KIT (иматиниб), ингибиторы BRAF (вемурафениб, дабрафениб), ингибиторы MEK (траметиниб, кобиметиниб).

Лучевая терапия

Нет однозначного мнения среди специалистов относительно роли адьювантной лучевой терапии в отношении клинического прогноза для пациенток с метастатически измененными лимфатическими узлами [45]. Несмотря на то, что меланома считается радиорезистентной, высокодозная лучевая терапия (>40 Гр) способна улучшить локальный контроль над заболеванием для пациенток на поздних стадиях заболевания [41].

Лучевая терапия рекомендована пациенткам при наличии опухоли в краях резекции, при распространении опухолевого процесса в параметрии или при наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах. Первичную лучевую терапию с брахитерапией или без нее назначают пациенткам с неоперабельными опухолями в основном с паллиативной целью [182]. В качестве альтернативы может быть предложена протонная терапия. К. Karasawa и соавт. провели лучевую терапию ионами углерода с суммарной очаговой дозой 57,6 Гр 23 пациенткам с меланомой нижнего отдела полового тракта (меланома вульвы — 6 случаев, влагалища — 14 случаев, шейки матки — 3) с метастазами в паховых или тазовых лимфатических узлах [101]. Трехлетний контроль над заболеванием и общая трехлетняя выживаемость составляли 49,9 и 53 % соответственно.

Лекарственная терапия

Многие авторы не рекомендуют адьювантную лекарственную терапию пациенткам с меланомой вульвы, влагалища и шейки матки на ранних стадиях (IA–IIIC). Остальным пациенткам в адьювантном режиме долгие годы назначали дакарбазин в монорежиме или в комбинации с другими химиопрепаратами [209]. Ввиду редкости заболевания и отсутствия рандомизированных исследований современное лекарственное лечение меланом вульвы, влагалища и шейки матки экстраполировано с рекомендаций по лечению меланом кожи и слизистых оболочек. В качестве системного лечения меланом нижнего женского полового тракта применяли дакарбазин, темозоломид, нитрозомочевину и паклитаксел с цисплатином или карбоплатином, но ни одна комбинация достоверно не привела к хорошим результатам. Однако эти препараты целесообразно использовать при рецидиве или прогрессировании заболевания [77, 98].

M.S. Harting и K.B. Kim [77] сообщили результаты лечения 11 пациенток с прогрессирующей меланомой вульвы и влагалища, получивших химиотерапию в комбинации с иммунотерапией. В 8 случаях терапия состояла из комбинации цисплатина, винбластина, дакарбазина, интерферона альфа и интерлейкина-2, в 1 случае — из цисплатина, винбластина, дакарбазина и интерферона альфа, в 2 случаях — из цисплатина, интерферона альфа и других агентов. Полный ответ не был достигнут ни в

одном случае, лишь у 4 пациенток достигнут частичный ответ (36 %). Медиана общей выживаемости от начала терапии составила 10 мес. По мнению авторов, этот метод лечения следует рассматривать как вариант системной терапии при прогрессирующей, рецидивирующей или метастатической меланоме вульвы и влагалища, если хирургическое лечение не представляется возможным. В литературе представлены данные только об одном случае неoadъювантной химиотерапии карбоплатином, паклитакселом в комбинации с бевацизумабом. При использовании данного режима крупная меланома вульвы уменьшилась на 50–60 % [98]. После неoadъювантной полихимиотерапии выполнена радикальная вульвэктомия, затем в адъювантном режиме проведено два цикла химиотерапии по схеме TCarb (карбоплатин + + паклитаксел). Период наблюдения составил 24 мес., пациентка жива без признаков прогрессирования заболевания.

Комбинация химиотерапии и традиционной иммунотерапии при лечении распространенной меланомы вульвы (интерферон альфа или интерлейкин) в целом привела к хорошим непосредственным результатам, хотя это не отразилось на показателях общей выживаемости. При этом данная комбинация обладала большим спектром токсичности [206].

В работе клиники Мейо 33 пациенткам с меланомой вульвы в 10 (30,3 %) случаях проводили адъювантную терапию с различными комбинациями цитостатиков (темозоломид, карбоплатин ± паклитаксел ± бевацизумаб) и иммунологических агентов (интерферон альфа и др.) [98]. Адъювантная терапия не повлияла на показатели безрецидивной и общей выживаемости с учетом распределения пациентов по статусу лимфатических узлов и глубине инвазии опухоли.

При постановке диагноза или рецидиве меланомы вульвы, влагалища и шейки матки рекомендовано выполнение молекулярно-генетического исследования (с-KIT, NRAS и BRAF-статус опухоли). P.B. Chapman и соавт. сообщили о результатах использования вемурафениба (селективного ингибитора онкогенной мутантной киназы BRAF V600E) у 675 пациенток с первичной метастатической меланомой, содержащей мутацию гена BRAF V600E. Применение данного таргетного препарата значительно улучшило безрецидивную и общую выживаемость [38].

При выявлении мутации с-KIT у пациенток с метастатической меланомой значительную активность продемонстрировал иматиниб (низкомолекулярный ингибитор KIT) [206].

В настоящее время активно изучается иммунотерапия как самостоятельный метод лечения распространенной меланомы нижнего отдела женского полового тракта. В

ретроспективное исследование Q. Huang и соавт. была включена 31 пациентка, 19 проведена иммунотерапия (интерлейкин-2, интерферон альфа, бацилла Кальметта – Герена, дендритные клетки или лимфоцитарно-активируемые клетки-киллеры) [94]. Пятилетняя общая выживаемость составила 47 % для пациенток, получавших хирургическое лечение в комплексе с иммунотерапией, по сравнению с 29 % пациенток, получивших только хирургическое лечение.

Дальнейшее изучение иммунологических методов лечения пациенток с метастатической меланомой привело к открытию эффективности ингибиторов иммунных контрольных точек (check-point-ингибиторов), поскольку были продемонстрированы лучшие показатели общей и безрецидивной выживаемости у данных пациенток при использовании этих препаратов. Среди них ниволумаб и ипилимумаб показали лучшие результаты.

Поскольку использование ингибиторов иммунных контрольных точек, таких как ипилимумаб, пембролизумаб и ниволумаб, и молекулярно направленных агентов, таких как ингибиторы BRAF (вемурафениб, дабрафениб) и ингибиторы MEK (траметиниб, кобиметиниб), позволило достичь значимых результатов, в настоящее время они включены в стандарт адъювантного лечения пациенток с III и IV стадиями заболевания после циторедуктивных операций и значительно увеличивают показатели безрецидивной выживаемости [200].

Прогноз

По данным SEER (за период с 1988 по 2010 г.), общая пятилетняя выживаемость достигает 89 % для меланомы кожи и 34 % для меланомы слизистой оболочки [26].

Прогноз пациенток с меланомой нижнего отдела женского полового тракта неблагоприятный. По данным голландского регистра, за период с 1989 по 2012 г. из 6436 случаев злокачественных новообразований вульвы среди выявленных 350 пациенток с меланомой вульвы [158] общая пятилетняя выживаемость составила 35 %. Однако стоит отметить, что в последние десятилетия пятилетняя общая выживаемость пациенток с меланомой вульвы увеличилась с 37 % в 1989–1999 гг. до 45 % в 2000–2012 гг.

По сообщениям Онкологического центра им. М.Д. Андерсона, где за 25-летний период лечилась 51 пациентка с меланомой вульвы, медиана общей выживаемости всех больных составила 41 (5–324) мес., при этом пятилетняя общая выживаемость для пациентов с I стадией — 91 % против 31 % для пациенток с более распространенной стадией заболевания [198]. В австралийском исследовании среди 85 больных меланомами вульвы и влагалища, диагностированных с 1960 по 2011 г., также отмечены лучшие показатели пятилетней выживаемости больных меланомами с I–II стадиями заболевания

(n = 59) по сравнению с пациентками с III стадией (n = 12): 63,6 и 0 % соответственно [172]. Ретроспективный анализ 16 пациенток с меланомой вульвы, перенесших операцию в Университетской клинике Индианы (США) в период с 1973 по 1988 г., показал, что рецидив заболевания зависел от глубины инвазии по Бреслоу: у всех пациенток со средней глубиной инвазии 4,6 мм (диапазон — 3–8 мм) наблюдался рецидив в течение 24 мес., в отличие от пациенток со средней глубиной инвазии 0,9 мм (диапазон — 0,1–1,75 мм), у которых рецидив заболевания не был диагностирован.

E.L. Trimble и соавт. оценили также влияние глубины инвазии опухоли по Бреслоу на прогноз. За период с 1949 по 1990 г. было обследовано 80 пациенток с меланомой вульвы, результаты 10-летней общей выживаемости распределились неоднозначно в зависимости от толщины опухоли: 0,75 мм — 48 %; 0,75–1,50 мм — 68 %; 1,51–3,00 мм — 44 %; 3,0 мм — 22 %, но авторы не стратифицировали пациенток по возрасту [194].

Прогностически важным фактором является также оценка состояния регионарных лимфатических узлов. Так, в исследовании V.E. Sugiyama и соавт., в которое вошли 644 пациентки с меланомой вульвы, пятилетняя общая выживаемость составила 68,3 % среди пациенток без метастазов в лимфатических узлах, в отличие от 19,5 % у пациенток с метастазами в лимфатических узлах. В качестве прогностических переменных при меланоме вульвы были изучены и другие факторы. Пожилой возраст пациенток с меланомой вульвы ухудшает прогноз заболевания. Общая пятилетняя выживаемость составляет 72 % для пациенток в возрасте 68 лет и младше против 47,7 % для женщин старше 68 лет [183].

Прогноз для пациенток с меланомой влагалища крайне неблагоприятный: пятилетняя выживаемость, по данным разных авторов, колеблется от 13 до 32,3 % [94, 106, 160]. Наиболее значимыми предикторами выживаемости считают стадию опухоли по классификации AJCC, размер опухоли и статус лимфатических узлов. В обзоре D.J. Buchanan и соавт., включавшем 67 пациенток с меланомой влагалища, медиана общей выживаемости составила 41 мес. для случаев с размером опухоли менее 3 см против 12 мес. для более крупных опухолей [30].

В серии из Онкологического центра им. М.Д. Андерсона у пациенток с метастатическими лимфатическими узлами медиана общей выживаемости была значительно ниже, чем у пациенток без метастазов (7,8 мес. против 30 мес.) [58]. Метастатическое поражение лимфатических узлов связано с увеличением риска смерти в 1,98 раза, что продемонстрировано среди 201 пациентки с меланомой влагалища из базы данных SEER [106].

В исследовании Q. Huang и соавт. в 2013 г. пятилетняя общая выживаемость

зависела от макроскопической структуры опухоли и составляла 20, 38 и 40 % ($p = 0,039$) для пациенток с опухолями в виде «цветной капусты», узелковыми и изъязвленными соответственно [94].

Данные общей выживаемости пациенток с меланомой шейки матки крайне ограничены. По данным G. Cantuaria и соавт., из 24 пациенток у 88 % была диагностирована I стадия, у 12 % — II стадия. S. Puscettu и соавт. проанализировали данные мировой литературы о 88 случаях меланомы шейки матки. Распределение по стадиям FIGO было следующим: I стадия — 41 %, II стадия — 34,4 %, III стадия — 18 %, IV стадия — 6,5 % [159]. В то же время К.С. Clark и соавт. в 1999 г. при анализе данных 37 пациенток с меланомой шейки матки выявили, что только у 8 % всей когорты больных заболевание было диагностировано на IA стадии, в 50 % случаев опухоль занимала до 2/3 влагалища [41].

Пятилетняя общая выживаемость больных меланомой шейки матки для I стадии колеблется от 18,8 до 25 %, для II стадии — от 11,1 до 14 % и для III–IV стадий — 0 %, при этом большинство пациенток умирает в течение 3 лет после постановки диагноза [31, 159, 167]. G. Cantuaria и соавт. (1998) сообщили, что только 2 из 26 пациенток пережили 5 лет, несмотря на то что большинство случаев было диагностировано на ранней стадии [31].

1.7 НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ШЕЙКИ МАТКИ

Нейроэндокринные опухоли являются весьма редкими и агрессивными злокачественными новообразованиями нижнего отдела женского полового тракта, среди которых нейроэндокринные опухоли шейки матки встречаются чаще других [190]. Впервые нейроэндокринную карциному шейки матки описал Albores- Saavedra в 1972 г. [14].

На долю нейроэндокринных опухолей приходится 1,4 % всех инвазивных злокачественных опухолей шейки матки, ежегодно в США регистрируют до 200 новых случаев [17, 112].

Для нейроэндокринных карцином, в отличие от плоскоклеточных карцином и аденокарцином, наиболее характерны лимфоваскулярная инвазия, высокая частота метастазирования в регионарные лимфатические узлы, а также развитие местных и отдаленных рецидивов. Термин «нейроэндокринный» означает, что опухолевые клетки происходят из эмбриональной нейроэктодермы и обладают иммуногистохимическим профилем, соответствующим нормальным нейроэндокринным клеткам [61]. Чаще всего нейроэндокринные опухоли развиваются в желудочно-кишечном тракте, поджелудочной

железе, легких и подразделяются на высокодифференцированные и низкодифференцированные [104]. Редко эти опухоли выявляют в женском половом тракте [71].

По частоте встречаемости нейроэндокринных опухолей шейки матки на первом месте находится мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома (80 %), на втором месте — крупноклеточная нейроэндокринная карцинома (12 %), затем другие гистологические типы, такие как недифференцированные нейроэндокринные опухоли (8 %) [169].

По мнению Klimstra D.S. и соавт., дифференцировка нейроэндокринных опухолей определяется секрецией в кровоток биологически активных веществ, обычно пептидных гормонов или биоаминов, опухолевыми клетками [107]. Большинство нейроэндокринных опухолей происходят из нейроэндокринных клеток, распределенных по кишечнику, эпителию дыхательных путей, и из парафолликулярных клеток в щитовидной железе. Гипофиз, паращитовидная железа и адреномедуллярные новообразования имеют определенные общие характеристики с этими опухолями, но их рассматривают отдельно. Нейроэндокринные опухоли обнаруживают практически во всех тканях организма [71, 193]. Независимо от анатомического расположения клинические и патологические особенности общие для нейроэндокринных новообразований, при этом могут добавляться проявления данных опухолей, характерные только для органа происхождения. Высокодифференцированные и низкодифференцированные нейроэндокринные опухоли представляют собой две разные категории опухолей с различной этиологией, патогенезом, клинической картиной, патоморфологическими особенностями, молекулярными изменениями, прогнозом и ответом на терапию. Высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли обычно диагностируют у пациентов с нейроэндокринными неопластическими синдромами, такими как множественная эндокринная неоплазия, или синдромом фон Гиппеля – Линдау, и большинство из них относительно индолентны [61].

По данным программы SEER, за 26-летний период в США (1977–2003) зарегистрировано 290 женщин с нейроэндокринными опухолями, 27 527 с плоскоклеточным раком и 5231 с аденокарциномой шейки матки, с ежегодной заболеваемостью 0,06; 6,6 и 1,2 на 100 000 женщин соответственно [39]. При ретроспективном анализе выявлено 127 332 пациентки с инвазивным раком шейки матки из Национальной базы данных рака за период с 1998 по 2011 г. [128]. Из них у 1896 женщин (1,5 %) диагностирована нейроэндокринная карцинома шейки матки, у 101 240 (79,5 %) зарегистрирован плоскоклеточный рак, а у 24 196 (19,0 %) установлена аденокарцинома. Пациентки с нейроэндокринными карциномами, по сравнению с больными плоскоклеточным раком, были моложе, большинство белой расы и чаще с распространенным опухолевым

процессом. Обнаруживают также смешанные формы нейроэндокринных карцином, ассоциированные с плоскоклеточным раком или аденокарциномой шейки матки [10, 76, 192].

Этиология нейроэндокринных опухолей шейки матки до конца не изучена. В современной литературе представлены данные о связи нейроэндокринных опухолей с ВПЧ, в то время как таковая связь между плоскоклеточной карциномой, аденокарциномой и железисто-плоскоклеточной карциномой шейки матки с ВПЧ хорошо изучена и научно доказана [46, 139]. Alejo и соавт. в исследовании, включившем 49 случаев нейроэндокринных карцином шейки матки, выявили ДНК ВПЧ, определили их генотипы и связь с гистологическими и иммуногистохимическими особенностями опухоли [15]. По данным исследования, у 86 % нейроэндокринных опухолей выявлен ВПЧ, одиночная инфекция (один тип ВПЧ) обнаружена у 98 %, среди них ВПЧ 16-го типа отмечен у 55 % нейроэндокринных опухолей, ВПЧ 18-го типа — у 41, и 4 % опухолей были положительными для других типов ВПЧ. При нейроэндокринных опухолях ВПЧ 18-го типа встречался в четыре раза чаще, чем иные типы ВПЧ — 41 % против 10 % соответственно, по сравнению с плоскоклеточной карциномой и аденокарциномой. Авторы предположили, что более высокая частота ВПЧ 18-го типа как в нейроэндокринных опухолях, так и в аденокарциномах указывает на большее сродство ВПЧ 18-го типа к эндокринным железистым клеткам, по сравнению с другими типами ВПЧ. Нейроэндокринные опухоли чаще ассоциированы с сопутствующими железистыми (а не плоскоклеточными) поражениями. Нейроэндокринные карциномы значительно чаще сопровождаются лимфоваскулярной инвазией, именно это характерно для ВПЧ 18-ассоциированных опухолей [115]. В исследовании Kasuga Y. и соавт. из 37 случаев низкодифференцированных нейроэндокринных карцином в 72 % выявлен ВПЧ высокого риска (ВПЧ 16-го типа у 14 % и ВПЧ 18-го типа у 86 %) [102].

Castle P.E. и соавт. опубликовали анализ 32 исследований, включивших 403 пациентки с мелкоклеточной нейроэндокринной карциномой, и девять исследований, включивших 45 случаев крупноклеточной нейроэндокринной карциномы [32]. Авторы обнаружили, что 85 % случаев мелкоклеточных карцином были ВПЧ-ассоциированными, при этом ВПЧ высокого риска 16-го и/или 18-го типа наблюдался у 78 % пациенток. В субанализе пяти исследований, в который вошли 75 пациенток с мелкоклеточной нейроэндокринной карциномой, все 100 % случаев были ВПЧ-ассоциированы и 93 % — p16-положительны. Крупноклеточные нейроэндокринные карциномы ВПЧ-ассоциированы у 88 % (ВПЧ 16-го и/или 18-го типа — 86 %).

Возможная связь между нейроэндокринными карциномами шейки матки и ВПЧ

является очень важной находкой, поскольку развитие злокачественных заболеваний можно предотвратить с помощью вакцинации против ВПЧ. Это также открывает перспективы применения иммунотерапии или терапевтических вакцин для лечения женщин с этим заболеванием.

До 2017 г. классификация нейроэндокринных опухолей шейки матки была аналогична классификации эндокринных опухолей легких и тимуса. В настоящее время нейроэндокринные опухоли шейки матки рассматривают и классифицируют отдельно. В статье, опубликованной Kim J.Y. и соавт. в 2017 г. интерпретирована классификация ВОЗ 2014 г. и гистологическая дифференцировка опухоли относительно митотической активности и индекса пролиферации опухоли (Ki-67). Нейроэндокринные опухоли шейки матки представлены высокодифференцированными нейроэндокринными неоплазиями, включающими нейроэндокринные опухоли G1 (также известные как типичный карциноид), нейроэндокринные опухоли G2 (также известные как атипичный карциноид) и нейроэндокринные опухоли G3, низкодифференцированными нейроэндокринными карциномами, включающими мелкоклеточные и крупноклеточные нейроэндокринные карциномы (табл. 3) [104].

Таблица 3 - Дифференцировка нейроэндокринных неоплазий шейки матки

Классификация/дифференцировка	Митотический индекс*	Индекс Ki-67**
Высокодифференцированные НЭН		
НЭО G1	< 2/10	≤ 2
НЭО G2	2–20	3–20
НЭО G3***	> 20	> 20
Низкодифференцированные НЭН		
НЭК G3	> 20	> 20
Мелкоклеточные карциномы		
Крупноклеточные карциномы		

* Митотический индекс основан на оценке митозов в 50 полях зрения (на большом увеличении микроскопа; 0,2 мм² каждое) в областях с более высокой клеточной плотностью; выражается в количестве митозах на 10 полей (митоз/2 мм²).

** Индекс пролиферации Ki-67 основан на оценке ≥ 500 опухолевых клеток в областях с наиболее выраженным ядерным окрашиванием (так называемые горячие точки).

*** НЭТ G3 определяется как НЭТ с индексом пролиферации Ki-67/митотическим индексом > 20 и без морфологических особенностей мелкоклеточной НЭК или крупноклеточной НЭК.

Примечание. НЭО — нейроэндокринная опухоль; НЭК — нейроэндокринная карцинома; НЭН — нейроэндокринная неоплазия.

Крупноклеточный нейроэндокринный рак характеризуется наличием крупных полигональных клеток с низким ядерноцитоплазматическим соотношением, ядра которых с грубым хроматином и с крупными ядрышками. Крупноклеточной карциноме также свойственны высокая митотическая активность, солидный, трабекулярный, псевдогландулярный типы роста [92].

Мелкоклеточный нейроэндокринный рак характеризуется наличием монотонной популяции клеток с овоидным или немного вытянутым гиперхромным ядром со скудной слабовыраженной цитоплазмой, высокой митотической активностью и наличием апоптотических телец, также могут присутствовать артефакты сдавления (crush-феномен), фрагментация ядер, некрозы. Чаще наблюдается диффузный тип роста, могут также отмечаться гнездный, трабекулярный, псевдогландулярный и другие типы роста.

Для постановки диагноза нейроэндокринной карциномы необходимо выполнить морфологическое исследование.

T. Giorgaze и соавторы рекомендуют проводить жидкостную цитологию с использованием иммуноцитохимической панели нейроэндокринных маркеров (синаптофизин, хромогранин и CD56), помимо цитокератина и p16 [64].

В онкологическом американском центре им. М.Д. Андерсона разработан алгоритм диагностики нейроэндокринных карцином шейки матки. Он заключается в тщательном гинекологическом обследовании, включая ректовагинальное обследование и ПЭТ/КТ-сканирование для клинического стадирования. При локализованных формах нейроэндокринной карциномы с целью оценки местного распространения заболевания перед хирургическим лечением выполняют МРТ или УЗИ органов малого таза, в то время как при местно-распространенной форме заболевания эти методы применяют для планирования лучевой терапии [169].

Выполнение МРТ головного мозга рекомендовано только при наличии метастазов в легких или печени или при выявлении неврологических симптомов.

Стадирование нейроэндокринных карцином осуществляют по той же системе FIGO 2018 г., которую применяют и для стадирования других форм злокачественных новообразований шейки матки.

Мелкоклеточную нейроэндокринную карциному следует дифференцировать от других мелкоклеточных опухолей, которые могут метастатически поражать шейку матки, таких как лимфома, меланома, нейробластома, рабдомиосаркома и саркома Юинга. Необходимо также провести дифференциальную диагностику с мелкоклеточным типом

плоскоклеточного рака. Диффузная ядерная позитивность p63 информативна для подтверждения мелкоклеточного типа плоскоклеточной карциномы, а не мелкоклеточной нейроэндокринной карциномы, хотя иногда мелкоклеточная и крупноклеточная нейроэндокринная карцинома может проявлять ядерную иммунореактивность p63 [91, 132].

Наиболее часто пациентки жалуются на аномальное кровотечение из половых путей и посткоитальные выделения, иногда на боль в животе или дизурию [34, 47]. По данным ряда авторов, клиническое проявление «карциноидного синдрома» встречается крайне редко, несмотря на нейроэндокринное происхождение этих опухолей [14, 97, 108, 120]. При гинекологическом осмотре может быть выявлено опухолевое поражение шейки матки (размером от 0,5 до 11 см в диаметре). Сами образования, как правило, большие, иногда с «бочкообразным» видом [28, 34].

Мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома проявляется чрезвычайно агрессивным биологическим поведением, с высокой склонностью к лимфогенному и гематогенному распространению, с последующей высокой смертностью даже среди пациенток, у которых диагностирована ранняя стадия заболевания [47, 64, 114, 205]. Наиболее распространенными участками отдаленных метастазов являются метастазы в кости, головной мозг, печень и костный мозг [39, 51]. Таким образом, пациенткам с подтвержденной мелкоклеточной нейроэндокринной карциномой рекомендовано применение дополнительных методов диагностики (ПЭТ/КТ, МРТ, УЗИ, остеосцинтиграфия и др.) с целью исключить метастазы в кости, печени, головной и костный мозг [51].

Средний возраст пациенток с мелкоклеточной нейроэндокринной карциномой составляет от 37 до 46 лет (возрастной диапазон — 14–78 лет) [37, 47, 88, 89, 113, 199, 213].

По мнению ряда авторов, наиболее важный прогностический фактор — стадия опухоли [28, 37, 39, 88, 89, 213].

Chan J.K. и соавт. сообщили о результатах лечения 34 пациенток, получавших лечение в медицинском центре Калифорнийского университета в Ирвине (США) [33]. Медиана общей выживаемости составила 31 мес. для I–IIA стадий по FIGO против 10 мес. для IIB–IV стадий. В исследовании Zivanovic O. и соавт., в которое вошли 17 пациенток, получавших лечение в Онкологическом центре Мемориал Слоан Кеттеринг (США), общая выживаемость составила 31,2 мес. для IA1–IB2 стадий и 6,4 мес. для IIB–IV стадий [213]. В ретроспективном тайваньском исследовании, включавшем 104 пациентки с I стадией, 19 с ПА стадией, 23 с IIB стадией, 9 с III стадией и 24 с IV стадией, средняя

безрецидивная и общая выживаемость равнялись 16,0 и 24,8 мес. соответственно [206].

При оценке регионарных лимфатических узлов у пациенток, перенесших радикальное хирургическое вмешательство, метастатические лимфатические узлы выявлены у 45–57 % пациенток, лимфоваскулярная инвазия зафиксирована примерно в 80 % случаев [25, 28, 175]. Общая пятилетняя выживаемость варьировала от 14 до 67 % для всех стадий с колебаниями от 30 до 60 % для ранних и от 0 до 17 % для поздних стадий [10, 25, 33, 175, 206].

Кроме состояния лимфатических узлов [25, 111], другими не менее значимыми прогностическими факторами являются размер опухоли [28, 36, 40, 92], глубина инвазии, лимфоваскулярная инвазия [111] и отрицательный край резекции [33]. В исследовании Bermúdez A. и соавт. пятилетняя общая выживаемость пациенток с опухолями менее 4 см составила 76 % против 18 % для пациенток с опухолями более 4 см [25]. С учетом статуса лимфатических узлов общая выживаемость для пациенток с неметастатическими лимфатическими узлами составила 72 %, а для пациенток с метастатическим поражением лимфатических узлов 11 % [25, 111].

В исследовании SEER 2008 г. независимыми прогностическими факторами для общей выживаемости помимо стадии были возраст и раса [11]. При крупноклеточных нейроэндокринных карциномах средний возраст пациенток составлял от 37 до 57 лет (диапазон — 21–75 лет) [14, 53, 63, 111, 170]. Для данного типа опухоли характерно агрессивное биологическое поведение с высоким риском рецидива и отдаленного метастазирования даже на ранних стадиях, большинство пациенток умирают в течение 2–3 лет после постановки диагноза [25, 33, 54, 59, 175, 206]. Rhemtula H. и соавт. сообщили, что 3 из 5 пациенток умерли в течение 6 мес. [165]. Embry J.R. и соавт. из 62 случаев крупноклеточной нейроэндокринной карциномы I стадию по FIGO установили у 58 % пациентов, II — у 16 %, III — у 2 %, IV — у 8 % (не стадированы — 16 %) [53]. Медиана общей выживаемости равнялась 16,5 мес. (диапазон — 0,5–151 мес.) для всех стадий. В частности, медиана общей выживаемости составила 19 мес. для I стадии, 17 мес. — для II стадии, 3 мес. — для III стадии и 1,5 мес. — для IV. Стадия опухоли была независимой прогностической переменной при многофакторном анализе.

На сегодняшний день не разработаны рекомендации по лечению пациенток с нейроэндокринными карциномами шейки матки. Современный комплексный подход, объединяющий радикальную гистерэктомию, системную химиотерапию и лучевую терапию, в основном экстраполирован из данных, опубликованных по поводу лечения нейроэндокринных карцином легкого [25, 33, 54, 59, 175, 206].

Исследование Gilks C.B. и соавт. включало 12 пациенток с крупноклеточными

нейроэндокринными карциномами: у 2 пациенток диагностирована IA2 стадия, у 9 — IB стадия и у 1 — IIА [66]. Всем пациенткам выполнена радикальная гистерэктомия с последующей адъювантной химиотерапией (в 8 случаях), дополненной послеоперационной лучевой терапией в 2 случаях. В течение 6–24 мес. наблюдения у семи из них зарегистрирован рецидив опухоли, все умерли от прогрессирования заболевания.

Krivak T.C. и соавт. описали два случая нейроэндокринной карциномы шейки матки. Одной пациентке с IB1 стадией проведена радикальная гистерэктомия с тазовой и парааортальной лимфаденэктомией без адъювантного лечения, через 6 мес. после операции выявлены множественные метастазы в легких [111]. Пациентка получила химиотерапию с последующим хирургическим удалением метастазов в легких. Три месяца спустя у пациентки вновь появились метастазы в легком, которые последовательно лечили различными химиотерапевтическими линиями, радиотерапией и ингибитором протеинкиназы С. Пациентка умерла через 35 мес. после постановки диагноза. Пациентка с IIА стадией получила курс химиолучевой терапии, через 9 мес. после первичного лечения диагностированы метастазы в легкие и печень [111]. Она отказалась от дальнейшей терапии и умерла от прогрессирования заболевания через 33 мес. после постановки диагноза.

В исследовании Sato Y. и соавт. 2003 г. всем 6 пациенткам с крупноклеточной нейроэндокринной карциномой шейки матки IB–IIА стадий на первом этапе выполнена радикальная операция с последующей адъювантной химиотерапией (режим не указан) и курсом дистанционной лучевой терапии [170]. Четверо из этих пациенток (67 %) умерли от рецидива заболевания, одной пациентке с выявленными через 12 мес. после первичной операции метастазами в легких выполнена лобэктомия и лучевая терапия, ремиссия — 139 мес. Еще одна пациентка жива без признаков рецидива заболевания в течение 12 мес. после операции.

Rhemtula H. и соавт. сообщили о 5 пациентках с крупноклеточной нейроэндокринной карциномой: у 3 — местно-распространенное заболевание, у 2 — с отдаленными метастазами [165]. Две пациентки, получившие лучевую терапию, умерли от прогрессирования заболевания через 3 мес., у одной пациентки с IB стадией, диагностированной через 6 нед. после родов, выполнена радикальная гистерэктомия с тазовой и парааортальной лимфаденэктомией с последующим проведением пяти циклов адъювантной химиотерапии [59]. Пациентка жива без признаков заболевания 24 мес. после постановки диагноза.

Заключение

По данным популяционного ракового регистра злокачественных новообразований в России на 2019 год, злокачественные опухоли женских половых органов занимают пятое место в структуре онкологической заболеваемости женщин, составляя 17,4% от всех злокачественных опухолей в женской популяции и третье место в мире, причем 80% случаев приходится на развивающиеся страны. Ежегодно в России регистрируется более 45 тыс. новых случаев (Каприн А.Д., 2020). Хотя, на долю редких злокачественных опухолей нижнего женского полового тракта, таких как: саркомы, меланома, нейроэндокринные карциномы, светлоклеточные карциномы, стекловидноклеточные карциномы, экстрамаммарная болезнь Педжета вульвы, приходится меньше 10%, эта группа заболеваний вызывает интерес клиницистов и патоморфологов, так как отличается агрессивным клиническим проявлением, затрудненной диагностикой и ограниченными подходами в лечении.

Проведенный обзор литературы демонстрирует отсутствие стандартизированной классификации, методов диагностики и опций лечения редких злокачественных опухолей вульвы, влагалища и шейки матки. Поэтому современный взгляд на имеющиеся данные указывает на актуальность работы и подчеркивает важность продолжения ее дальнейшего развития, изучение особенностей диагностики и лечения редких злокачественных опухолей нижнего женского полового тракта.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего было выявлено 157 клинических случая диагностики и лечения больных редкими злокачественными опухолями нижнего женского полового тракта, которые находились на лечении в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России в период с 2000 по 2020 годы. Непосредственным материалом исследования были истории болезни, амбулаторные карты, протоколы операций, данные телефонного опроса пациентов и/или их родственников, микропрепараты гистологического и иммуногистохимического исследований, а также сведения, полученные из протоколов завершенных клинических исследований.

При оценке показателей выживаемости больных использована база данных НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова, фиксирующая состояние пациента на момент последнего контакта, телефонная связь с пациентами и их родственниками.

Проведение клинического наблюдательного неинтервенционного исследования было одобрено проблемной комиссией и локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России (выписка из протокола заседания Локального Этического комитета №11 от 29.11.2018г.).

Больные распределялись в группы в зависимости от локализации процесса и гистологических типов опухолей. Стадирование заболевания осуществлялось согласно классификации рака женских половых органов Международной Федерации Акушеров и Гинекологов (FIGO, 2014) и 8-й классификации злокачественных опухолей TNM (2017).

Изучение морфологической характеристики опухолей проводилось на основании гистологических заключений с использованием гистологической классификации злокачественных опухолей гинекологического тракта, предложенной Всемирной организацией здравоохранения в 2014 году (Kurman R.J. et al., WHO classification of tumors of female reproductive organs, 2014).

Иммуногистохимическое исследование проводилось с целью дифференциальной диагностики с наиболее часто встречающимися гистологическими типами злокачественных опухолей, такими как плоскоклеточный рак и аденокарциномами обычного типа.

В исследовании анализировались результаты проведенного лечения (хирургического, химиотерапевтического, комбинированного, симптоматического). Выявлялись осложнения, рецидивы, возникшие при использовании того или иного метода терапии.

Все материалы при обработке архивного материала заносились в компьютерную базу данных и обрабатывались статистически с применением современных методов статистического анализа.

В исследовании представлены данные госпитального ракового регистра ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России за период с 2000 по 2020 гг.

Изначально для работы были отобраны данные 165 больных редкими злокачественными опухолями нижнего женского полового тракта, при обработке данных историй болезни, амбулаторных карт и пересмотре гистологических препаратов, из исследования были исключены 8 случаев низкодифференцированной плоскоклеточной карциномы, таким образом, в исследовании включены 157 случаев.

Для выполнения поставленных задач исследования пациенты были разделены на 3 группы, в зависимости от анатомической локализации редких злокачественных опухолей: опухоли вульвы, опухоли влагалища и опухоли шейки матки, среди них заболеваний вульвы – 42 случая, влагалища - 36 и шейки матки – 79.

Таблица 4 - Распределение больных по гистологическому типу злокачественной патологии в зависимости от локализации

Гистотип локализация	САРКОМЫ				МЕЛАНОМА	ССС	ЭМБПВ	НЭО	СКК
	ЛМС	РМС	ДФС	КаСа					
ВУЛЬВА	5	3	1	0	14	0	19	0	0
ВЛАГАЛИЩЕ	6	10	0	0	14	6	0	0	0
ШЕЙКА МАТКИ	5	3	0	10	2	47	0	8	4
Всего	16	16	1	10	30	53	19	8	4

*ЛМС – лейомиосаркома, РМС – рабдомиосаркома, ДФС – дерматофибросаркома, КаСа – карциносаркома, СССР – светлоклеточная карцинома, ЭМБПВ – экстратаммарная болезнь Педжета вульвы, НЭО – нейроэндокринные опухоли, СКК – стекловидноклеточная карцинома

2.1 Иммуногистохимическое исследование редких злокачественных опухолей вульвы, влагалища и шейки матки

Группа пациенток с опухолями вульвы: иммуногистохимический анализ проведен в 6 случаях сарком, 3 меланом и 5 случаях экстратаммарной болезни Педжета вульвы.

Группа пациенток с опухолями влагалища: иммуногистохимический анализ проведен в 7 случаях сарком, 4 меланом и 2 случаях светлоклеточной карциномы.

Группа пациенток с опухолями шейки матки: иммуногистохимический анализ проведен в 11 случаях сарком, 1 случае меланомы, 4 случаях стекловидноклеточной карциномы, 24 случаях светлоклеточной карциномы и 8 случаях нейроэндокринных карцином.

Методика иммуногистохимического окрашивания

Материалом исследования послужили микропрепараты опухолей, окрашенные гематоксилин-эозином, а также микропрепараты иммуногистохимического исследований.

Готовые микропрепараты опухолей, окрашенные гематоксилином и эозином, отсканированы с помощью сканера гистологических препаратов Pannoramic 250 (3D Histech, Венгрия). С помощью программного обеспечения Case Viewer (3D Histech, Венгрия) полученные цифровые изображения визуально проанализированы и размечены для определения наилучшего места для последующего получения столбика ткани из соответствующего парафинового блока с целью формирования ТМА-матрицы (мультиблока). В каждом гистологическом срезе определены 2 наилучшие локации, содержащие наиболее репрезентативные участки опухоли. При помощи установки ТМА Grand Master (3D Histech, Венгрия) изготовлены 5 ТМА-матриц (мультиблоков). Каждый сформированный мультиблок содержал по 20 - 28 столбцов ткани.

Далее с готовых мультиблоков выполнены срезы толщиной 3 - 4 мкм при помощи микротомы Microm HM 340E (Thermo scientific, США). Иммуногистохимическая окраска проведена в автоматизированной системе Ventana BenchMark ULTRA (Ventana, США) (таб. 5).

Таблица 5 - Антитела для иммуногистохимического анализа в автоматизированной системе Ventana BenchMark ULTRA (Ventana, США)

Антитело	Производное	Страна производитель
ER	SP1 Rabbit Monoclonal	Ventana, Roche (USA)
PR	1E2 Rabbit Monoclonal	Ventana, Roche (USA)
Ki67	30-9 Rabbit Monoclonal	Ventana, Roche (USA)
p53	DO-7 Mouse Monoclonal	Dako, Agilent Dako (Denmark)
p16	E6H4 Mouse Monoclonal	Ventana, Roche (USA)

А также выполнено иммуногистохимическое исследование в ручном режиме по стандартным протоколам окраски (таб. 6).

Таблица 6 - Антитела для иммуногистохимического анализа в ручном режиме

Антитело	Производное	Страна производитель
Calponin	Clone CALP Mouse Monoclonal	Dako, Agilent Dako (Denmark)
Caldesmon	E89 Rabbit Monoclonal	Ventana, Roche (USA)
CD34	QBEND/10 Mouse Monoclonal	Leica, Leica biosystems, (Germany)
EMA	E29 Mouse Monoclonal	CellMarque (Germany)
MSA	HHF35 Mouse Monoclonal	Leica, Leica biosystems, (Germany)
SMA	1A4 Mouse Monoclonal	Dako, Agilent Dako (USA)
Desmin	D33 Mouse Monoclonal	Dako, Agilent Dako (Denmark)
S100	Mouse Polyclonal	Dako, Agilent Dako (Denmark)
KBA.62	KBA.62 Mouse Monoclonal	CellMarque (Germany)
HMB-45	HMB-45 Mouse Monoclonal	Dako, Agilent Dako (Denmark)
Melan A	A103 Mouse Monoclonal	Dako, Agilent Dako (Denmark)
SOX10	EP268 Mouse Monoclonal	CellMarque (Germany)
MITF	D5 Mouse Monoclonal	Dako, Agilent Dako (Denmark)
Tyrosinase	T311 Mouse Monoclonal	Dako, Agilent Dako (Denmark)
CD117	Rabbit Polyclonal	Dako, Agilent Dako (Denmark)
CD10	56C6 Mouse Monoclonal	Leica, Leica biosystems, (Germany)
Napsin	MRQ-60 Mouse Monoclonal	CellMarque (Germany)
Pax8	Rabbit Polyclonal	CellMarque (Germany)
Carbonic Anhydrase IX	MRQ-54, Mouse Monoclonal	CellMarque (Germany)
MCK	AE1/AE3, Mouse Monoclonal	Dako, Agilent Dako (Denmark)
CK7	OV-TL 12/30, Mouse Monoclonal	CellMarque (Germany)
PTEN	6H2.1, Mouse Monoclonal	Dako, Agilent Dako (Denmark)

Окрашенные иммуногистохимические стекла отсканированы с помощью сканера гистологических препаратов Pannoramic 250 (3D Histech, Венгрия), полученные цифровые изображения ТМА-матриц оценивали помощью программного обеспечения Case Viewer 3D (Histech, Венгрия) используя визуально-количественную шкалу.

Степень экспрессии **ER** и **PR** оценивали полуколичественным способом, учитывалось ядерное окрашивание:

0 – отсутствие окрашивания

1 – слабое и/или фокальное окрашивание

2 – выраженное и/или диффузное окрашивание.

Индекс пролиферативной активности опухолей **Ki-67** вычисляли как соотношение площади окрашенных ядер к площади всех ядер, выраженное в процентах.

Наличие мутации в гене TP53 определяли путем оценки экспрессии белка **p53**:

0 – фокальное слабое ядерное окрашивание менее 30% опухолевых клеток, рассматривалось как отсутствие мутации (wild type).

1 – выраженное ядерное диффузное окрашивание более 30% опухолевых клеток, рассматривалось как наличие мутации (mutant type).

Ассоциация опухоли с вирусом папилломы человека (HPV), устанавливалась с помощью определения экспрессии белка **p16**:

0 – слабое фокальное цитоплазматическое non-block type окрашивание рассматривалось как отсутствие ассоциации с вирусом.

1 – выраженное диффузное ядерно-цитоплазматическое окрашивание рассматривалось как наличие ассоциации с вирусом.

Наличие мутации в гене белка **PTEN** определяли путем оценки экспрессии соответствующего белка:

0 – наличие ядерного, в том числе слабого, окрашивания, рассматривалось как отсутствие мутации.

1 – отсутствие ядерного, в том числе слабого, окрашивания, рассматривалось как наличие мутации.

Оценка экспрессии остальных антигенов в каждом гистологическом типе опухоли осуществлялась путем полуколичественной оценки окрашивания:

0 – отсутствие экспрессии.

1 – слабая экспрессия.

2 – выраженная экспрессия.

Для антител CD 34, EMA, KBA.62, CD10, CAIX, MCK и CK 7 оценивалась мембранная экспрессия.

Для антител Pax8, MITF, SOX10, оценивалась ядерная экспрессия.

Для антител Calponin, Caldesmon, MSA, SMA, HMB-45, Melan A, Tyrosinase, CD117 и Napsin, оценивалась цитоплазматическая экспрессия.

Для каждой отдельной гистологической группы опухолей использовали уникальную дифференциально-диагностическую панель (рис. 3-12).

1. Саркомы: SMA, S100, CD 34, Ki67, ER, PR, p53, EMA, CD 117, Caldesmon, Calponin, CD 10, MSA
2. Меланомы: SOX10, KBA.62, MelanA, HMB-45, Ki67, MCK, p16, MITF, Thyrosinaza
3. Светлоклеточная карцинома: CA IX, CK7, ER, PR, Napsin, Pax 8, p16, p53
4. Стекловидно-клеточная (glassy cell) карцинома: MUC2, p16, p40, MLH 1, MSH 2, MSH 6, PMS 2
5. Нейроэндокринная карцинома: p16, Synaptophysin, Chromogranin A, p40, S100, MCK, Ki67

Оценка иммуногистохимического окрашивания различных типов редких злокачественных опухолей:

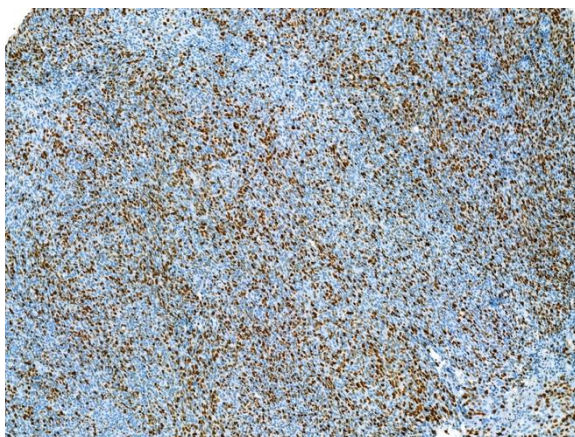


Рисунок 3. Оценка Ki-67 в саркоме
влагалища

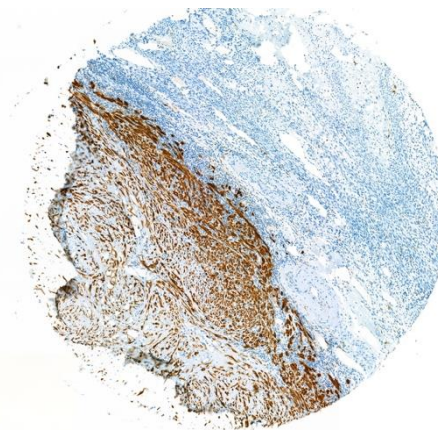


Рисунок 4. Оценка p16 в карциносаркоме шейки
матки

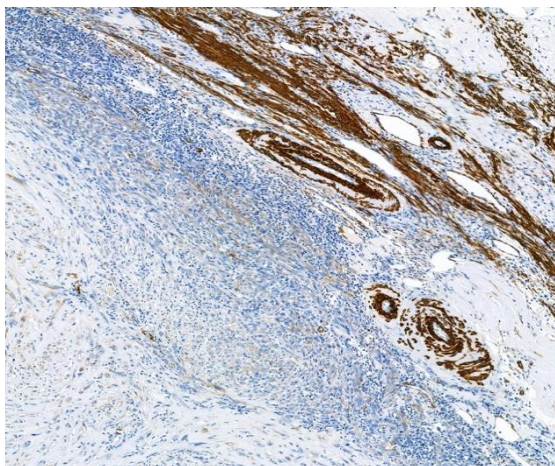


Рисунок 5. Оценка гладкомышечных
маркеров при карциносаркоме шейки
матки

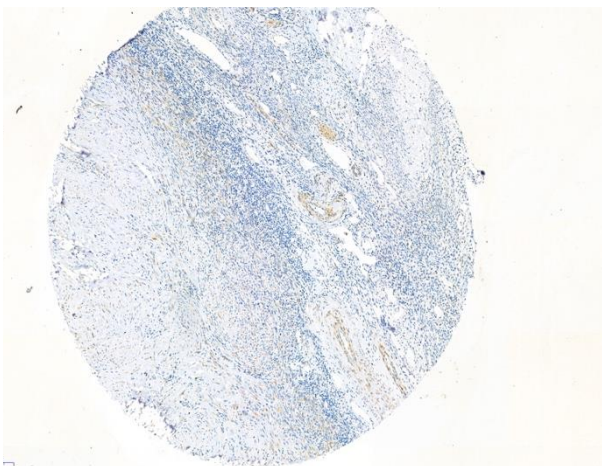


Рисунок 6. Оценка PTEN мутации в
карциносаркоме шейки матки

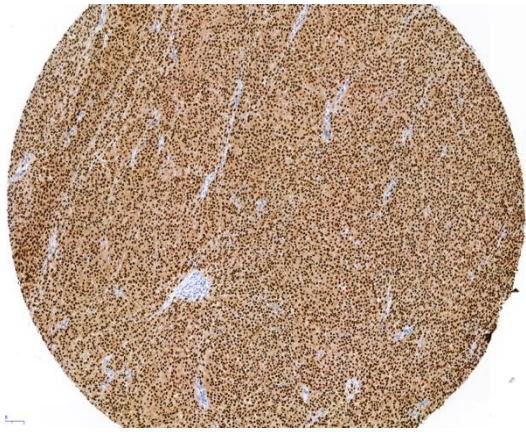


Рисунок 7. Оценка SOX10 в меланоме шейки матки

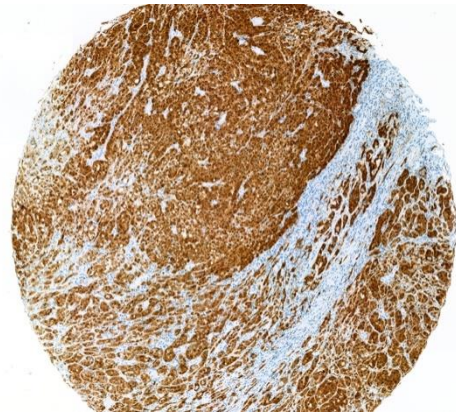


Рисунок 8. Оценка Tyrosinase в меланоме шейки матки



Рисунок 9. Оценка p16 в меланоме шейки матки

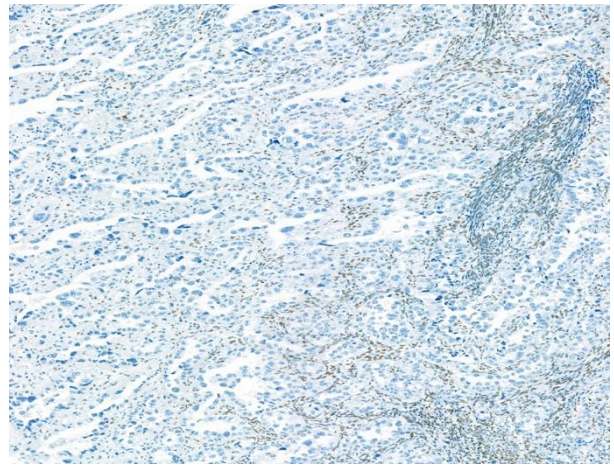


Рисунок 10. Отсутствие экспрессии ER в светлоклеточной карциноме шейки матки

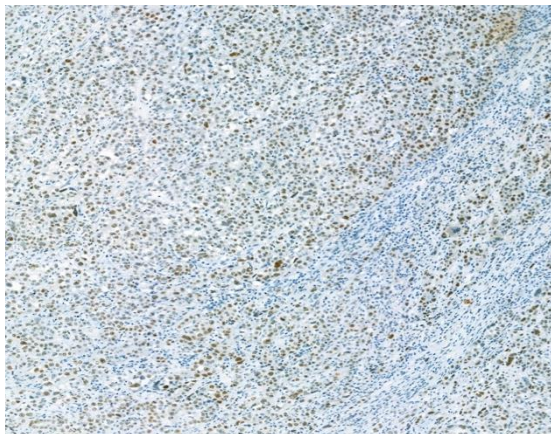


Рисунок 11. Оценка экспрессии p16 в светлоклеточной карциноме шейки матки

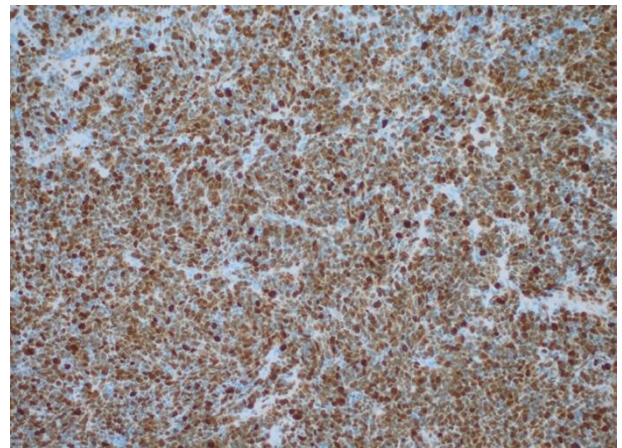


Рисунок 12. Оценка Ki67 в мелкоклеточной нейроэндокринной карциноме шейки матки

Статистический анализ

Полученные в процессе выполнения работы клинические результаты обрабатывались с использованием программной системы STATISTICA for Windows (версия 10 Лиц. ВХХR310F964808FA-V).

Массив исходных данных по нашему исследованию состоял из 5 показателей, полученных у 157 пациенток в 3-х группах.

Описательные статистики количественных показателей рассчитывались по всему традиционному набору характеристик: среднее значение, разброс данных, минимум, максимум, медиана и квартили. Для качественных параметров определяли абсолютные значения и процентные доли в соответствующих задачах работы группах и подгруппах.

Сравнение количественных параметров (возраст, метод лечения, период наблюдения), в исследуемых группах осуществлялось с использованием критериев Манна-Уитни, Вальда, медианного хи-квадрат и модуля ANOVA.

Анализ выживаемости в соответствии с целями и задачами исследования проводился нами на основе подходов к оценке функции выживания, называемой множительной оценкой, впервые предложенной Капланом и Мейером (1958).

Мы имели цензурированные наблюдения, т.е. интересующая нас зависимая переменная представляла момент наступления анализируемого события, а длительность исследования была ограничена по времени. Наши задачи соответствовали правому многократному цензурированию I типа. Так как было известно, в какой момент слежение за пациентом было начато и что оно закончится в момент времени, расположенный справа от точки начала эксперимента. При этом про пациентов, прошедших определенный курс лечения в различных объемах (или разной продолжительности), было известно, что они дожили до соответствующего момента цензурирования и у нас не было задачи иметь заранее определенное число умерших или рецидивирующих больных. Для анализа данных, содержащих цензурированные наблюдения, разработаны специальные методы, основной из которых метод Каплана-Мейера. Его преимущество (по сравнению, например, с методом таблиц жизни) состоит в том, что оценки не зависят от разбиения времени наблюдения на интервалы, т.е. от группировки. В модуле «Анализ выживаемости» системы Statstica for Windows имеется пять различных (в основном непараметрических) критериев для цензурированных данных: обобщенный (Геханом) критерий Вилкоксона, F-критерий Кокса, логарифмический ранговый критерий, а также обобщенный Пето (Peto R. и Peto J.) критерий Вилкоксона. Большинство этих критериев приводят соответствующие z-значения (значения стандартного нормального распределения); эти z-значения могут быть использованы для статистической проверки

любых различий между группами. Для сравнения нескольких групп использовался многовыборочный критерий, который представляет собой развитие критерия Вилкоксона, обобщенного Геханом, критерия Вилкоксона, обобщенного Пето, и логарифмически рангового критерия. Сначала каждому времени жизни приписывается его вклад в соответствии с процедурой Ментела (Mantel, 1967); далее на основе этих вкладов (по группам) вычисляется значение статистики хи-квадрат. Если выделены только две группы, то критерий эквивалентен критерию Вилкоксона, обобщенному Геханом.

Для визуализации структуры исходных данных и полученных результатов их анализа мы использовали графические возможности системы Statistica for Windows и модуль построения диаграмм системы Microsoft Office. Для представления частотных характеристик признаков были построены столбиковые и круговые диаграммы. Количественные показатели в различных исследуемых подгруппах для полноты описания и удобства восприятия и сравнения мы представили в форме «Box & Whisker Plot», когда на одном поле при различных группировках на основе качественных критериев отражены среднее значение, ошибка среднего и стандартное отклонение для указанного параметра.

Критерием статистической достоверности получаемых выводов мы считали общепринятую в медицине величину $P < 0,05$.

Глава 3

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Клинические особенности редких злокачественных опухолей нижнего женского полового тракта

Частота встречаемости редких злокачественных опухолей нижнего женского полового тракта

За период с 2000 по 2020 г. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России зарегистрировано 8336 случаев злокачественных опухолей вульвы, влагалища и шейки матки, среди них 157 пациенток с редкими гистологическими типами, что составляет всего 2 % (рис. 13).

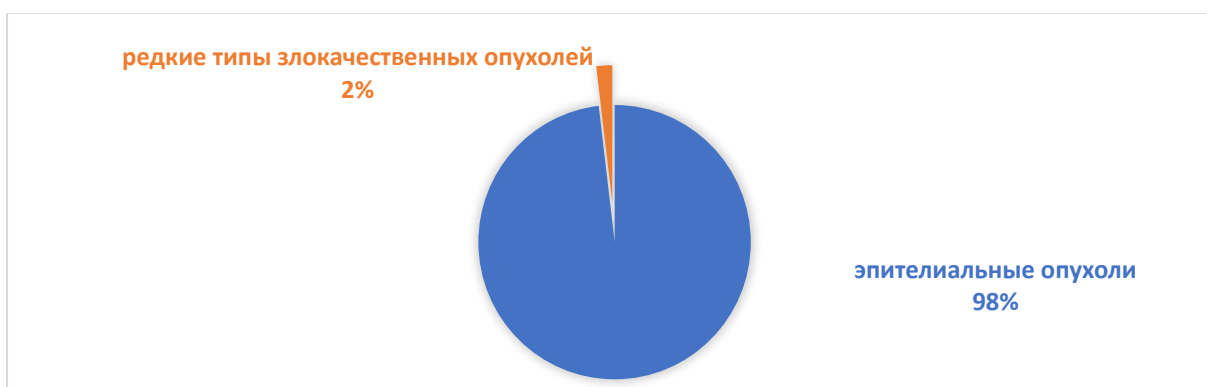


Рисунок 13. Частота встречаемости редких злокачественных опухолей нижнего женского полового тракта составляет 2% от всех злокачественных опухолей вульвы, влагалища и шейки матки за 20-летний период в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России

В группе злокачественных опухолей вульвы 683 больных, из которых 42 случая редкой патологии: экстрамаммарная болезнь Педжета вульвы 19 больных (ЭМБПВ) (3%), 14 (2%) – меланома, 9 (1%) – саркомы (рис. 14).

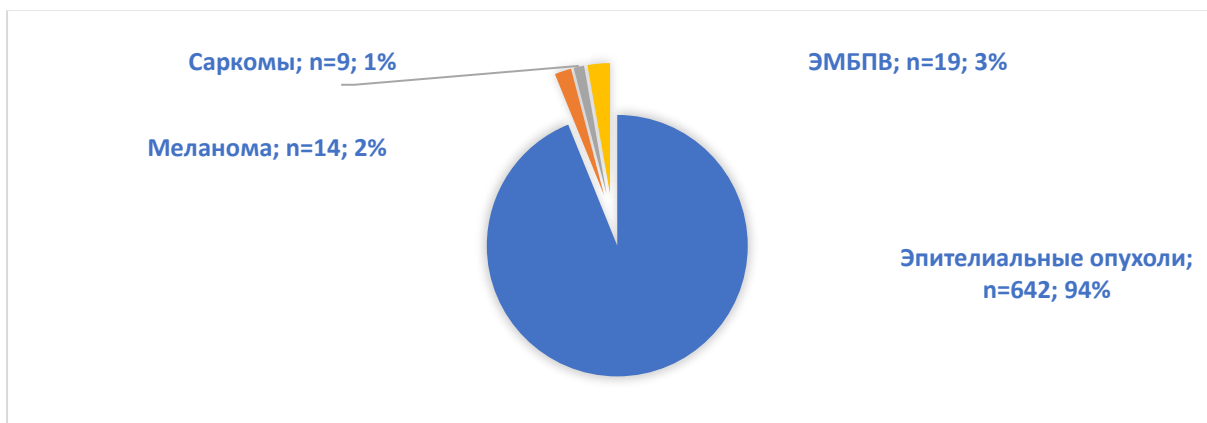


Рисунок 14. Частота встречаемости редких злокачественных опухолей вульвы (саркомы – 1%, меланомы – 2% и ЭМБПВ – 3%) в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России

В группе больных опухолями влагалища 364 случая, из которых 36 редких злокачественных опухолей: 10 (3%) пациенток с рабдомиосаркомой, 6(1%) с лейомиосаркомой; 14 (4%) случаев с меланомой и 6 (2%) со светлоклеточной карциномой влагалища (рис. 15).

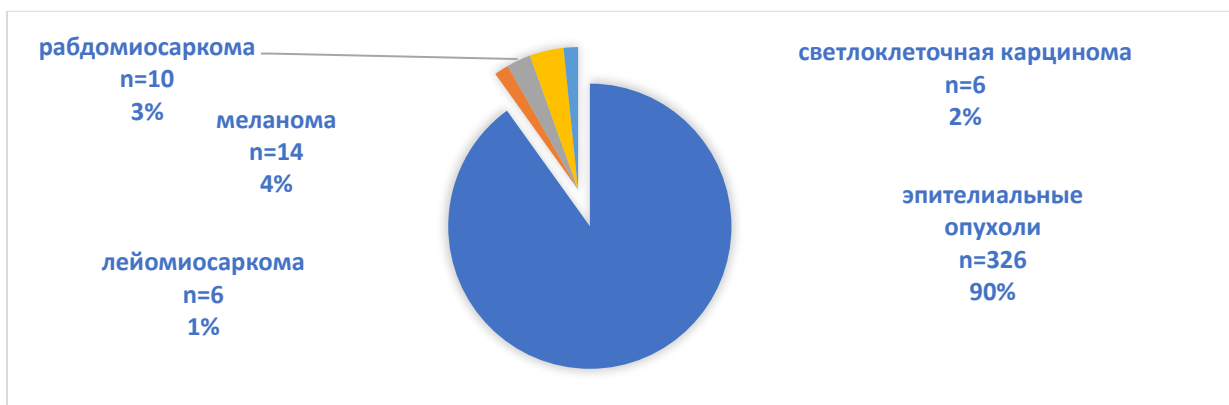


Рисунок 15. Частота встречаемости редких злокачественных опухолей влагалища (РМС – 3%, ЛМС – 1%, меланома – 4% и светлоклеточная карцинома – 2%) в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России

В группе пациентов с опухолями шейки матки зарегистрировано 7289 случаев, среди которых редкие типы диагностированы у 78 женщин: 47 – светлоклеточная карцинома, 18 – саркомы (карциносаркома – 10, лейомиосаркома – 5, рабдомиосаркома – 3), 8 – нейроэндокринных карцином, 4 – стекловидно-клеточных карцином и 2 случая меланомы шейки матки (рис. 16).

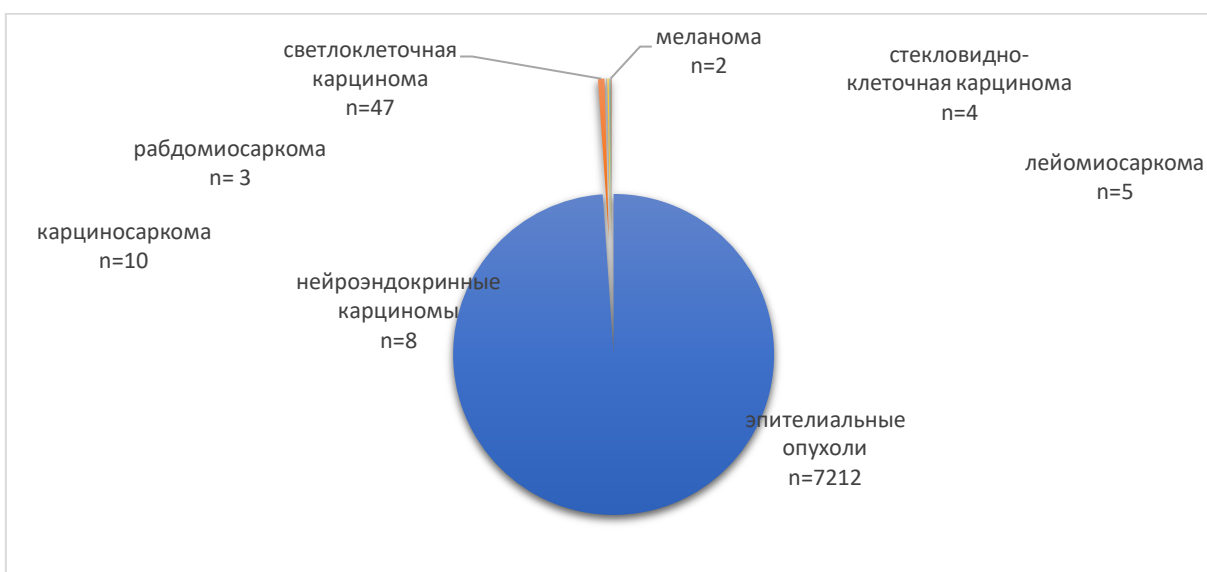


Рисунок 16. Частота встречаемости редких злокачественных опухолей шейки матки в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России

Возраст больных с редкими злокачественными опухолями нижнего женского полового тракта

Возраст больных редкими злокачественными опухолями нижнего женского полового тракта (n=157) варьировал от 1 года до 85 лет, в среднем составляя 49,8 лет. Как продемонстрировано на представленной диаграмме (рис. 17), наиболее часто редкие злокачественные опухоли вульвы наблюдались в возрастной группе 60-70 лет (44%), в группе опухолей влагалища и шейки матки 40-50 лет, одинаково часто выявлялись у детей (от 1 года до 15 лет).

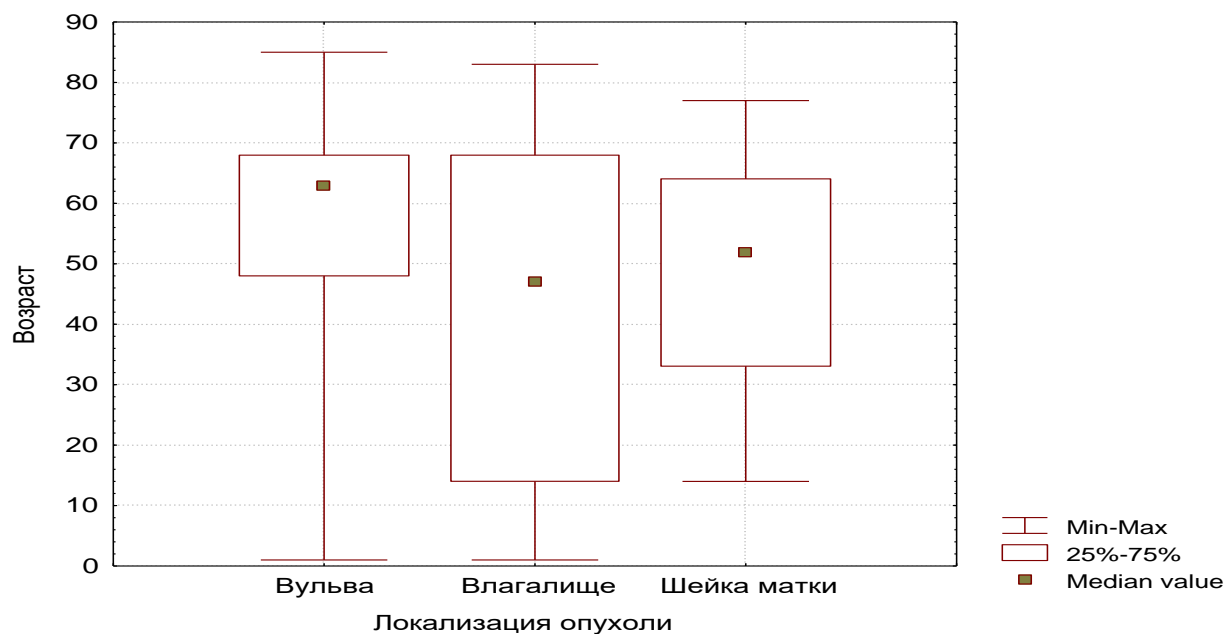


Рисунок 17. Распределение больных с редкими злокачественными опухолями нижнего женского полового тракта по возрасту.

Лечение редких злокачественных опухолей нижнего женского полового тракта

Выбор тактики лечения основывался на локализации опухоли, размере образования, распространении опухоли на окружающие ткани, наличии метастазов и решался консилиумом в каждом отдельном случае. В 51% случаев применялась комбинированная терапия, хирургическое лечение проводилось в 32 % случаях и только лекарственное лечение выполнено 17% пациентов (рис. 18).

Хирургическое лечение чаще выполнялось в случае локализации опухоли на вульве, и носило радикальный характер, в группе больных редкой злокачественной патологией влагалища и шейки матки преобладала комбинированная терапия и лекарственное лечение (рис. 19).

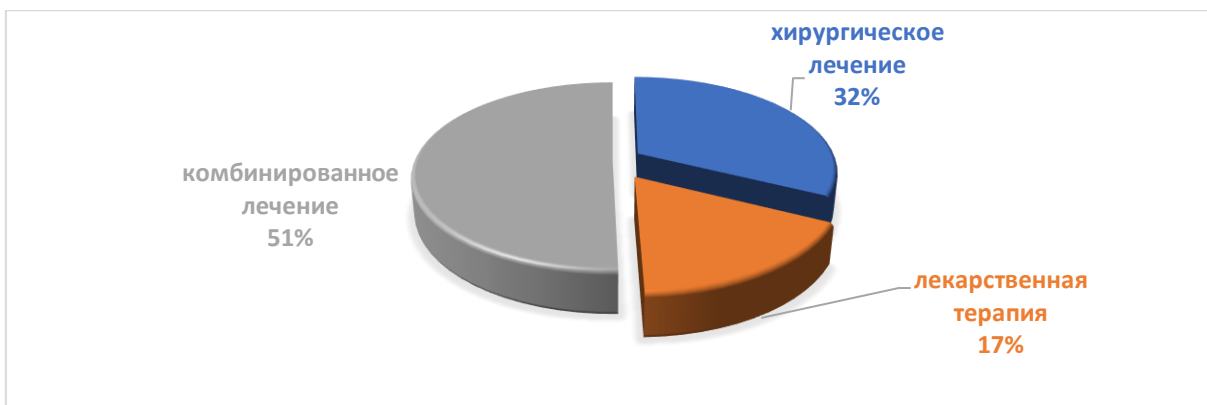


Рисунок 18. Распределение всех случаев редких злокачественных опухолей нижнего женского полового тракта в зависимости от метода лечения

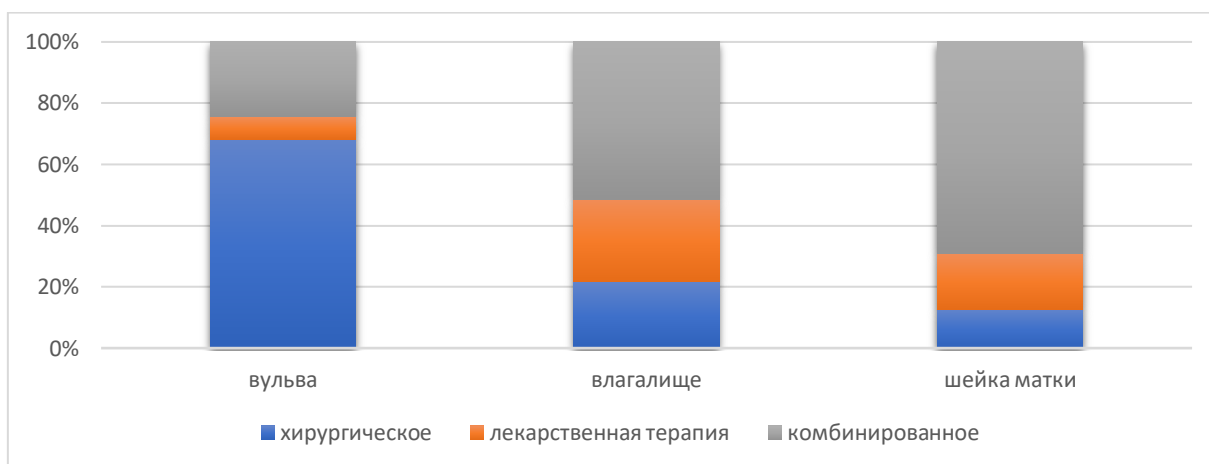


Рисунок 19. Распределение лечения всех случаев редких злокачественных опухолей нижнего женского полового тракта от локализации

Стадии заболевания редкими злокачественными опухолями вульвы, влагалища и шейки матки

В группе редких злокачественных опухолей вульвы стадии заболеваний распределились следующим образом: саркомы вульвы представлены I и II стадиями, 3 и 6 случаев соответственно; меланомы вульвы в большинстве своем представлены ранними стадиями I и II стадиями – 10 пациенток (8 и 2 случая соответственно), III и IV стадия диагностированы только у 4 больных (III – 3 и IV – 1 случай); среди больных экстрамаммарной болезнью Педжета вульвы преобладали начальные стадии заболевания – *in situ* в 12 случаях, I стадия у 5 женщин и III стадия только в двух случаях, данные представлены на рисунке 20.

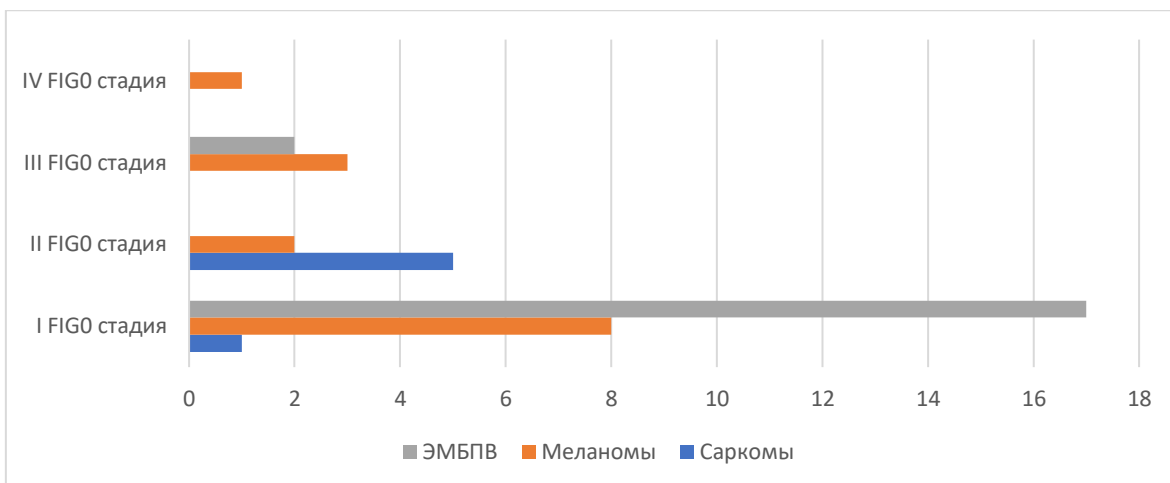


Рисунок 20. Распределение больных по стадиям в зависимости от гистологического типа злокачественной опухоли вульвы

Редкие злокачественные опухоли влагалища чаще были диагностированы на ранних стадиях I и II – 29 случаев (20 и 9 случаев соответственно), у 4х пациенток с меланомой установлена III стадия, и у 3х больных IV стадия в случае недифференцированной саркомы и 2 случая меланомы влагалища (рис. 21).

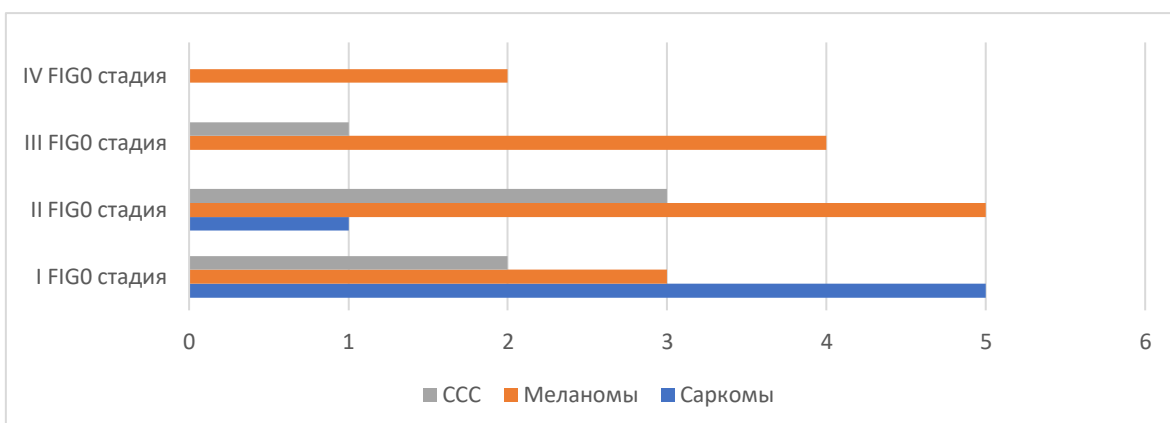


Рисунок 21. Распределение больных по стадиям в зависимости от гистологического типа злокачественной опухоли влагалища

У пациенток с редкими злокачественными опухолями шейки матки I стадия диагностирована в 23 случаях, II – 21 случай, III в 28 случаях и IV стадия в 6 случаях (рис. 22).

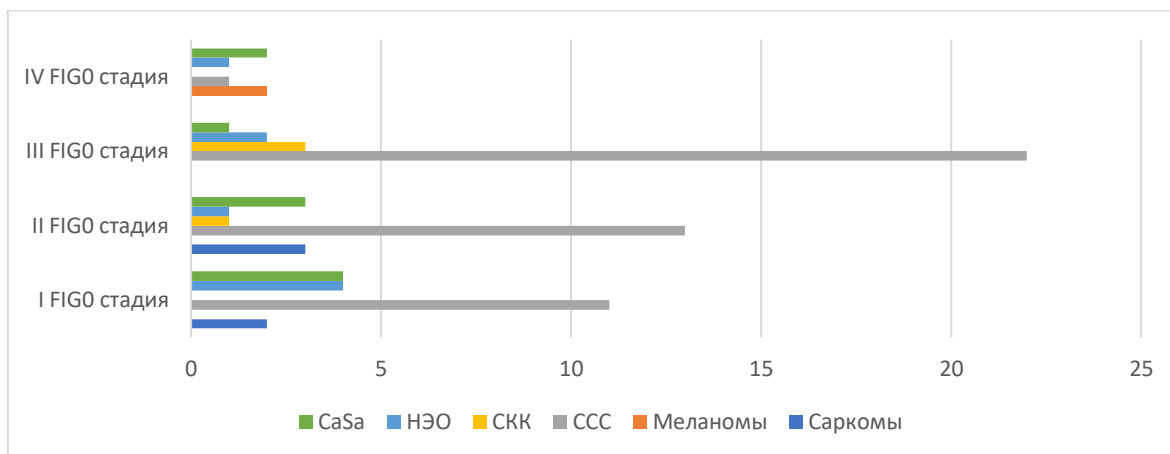


Рисунок 22. Распределение больных по стадиям в зависимости от гистологического типа злокачественной опухоли шейки матки

Прогноз заболевания

В исследовании прослежены все 157 пациенток с редкими злокачественными опухолями нижнего женского полового тракта. Общая годовичная выживаемость составила 87,9%, 2-летняя – 51,8%, 3-летняя – 37,6%, 4-летняя составила 28,6%, пятилетняя только 22,5%. Данные представлены на рисунке 22. Общая выживаемость выше в группе опухолей вульвы, в группе опухолей шейки матки и влагалища прогноз заболевания крайне неблагоприятный.

Экстрамаммарная болезнь Педжета вульвы является единственной редкой злокачественной патологией вульвы с благоприятным прогнозом заболевания, в то время как саркомы и меланомы той же локализации характеризуются крайне неблагоприятным прогнозом (рис. 23).

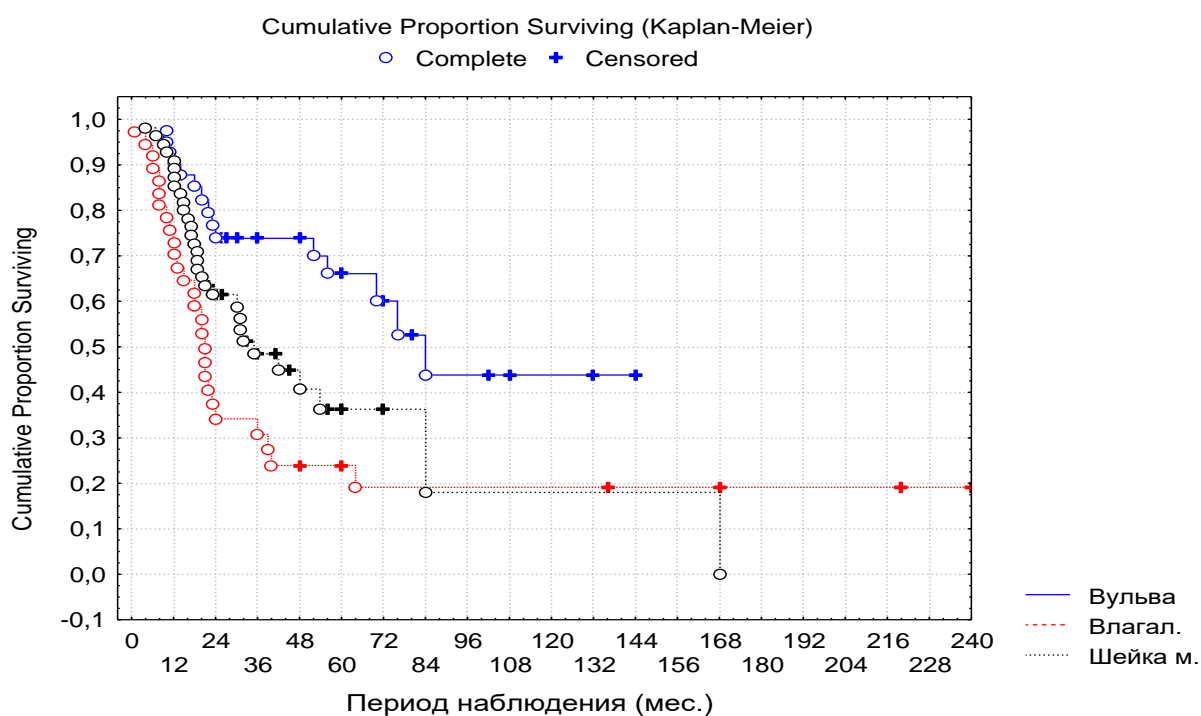


Рисунок 23. Общая выживаемость больных редкими злокачественными опухолями нижнего женского полового тракта (группа опухоли вульвы и влагалища - $P < 0,001$, группа опухоли вульвы и шейки матки - $P < 0,05$ (0,041), группа опухоли влагалища и шейки матки $P < 0,05$ (0,035)).

В группе редких злокачественных опухолей вульвы благоприятный прогноз и длительная общая выживаемость наблюдалась только при экстрамаммарной болезни Педжета вульвы, в случаях меланом и сарком прогноз крайне неблагоприятный (рис. 24).

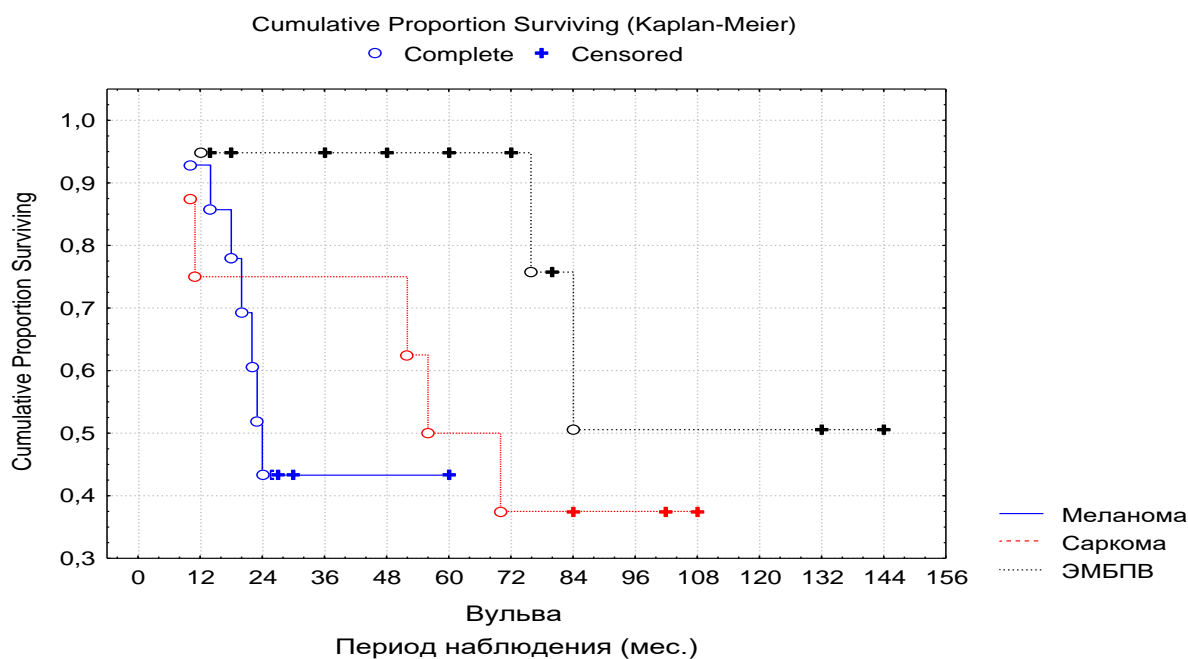


Рисунок 24. Общая выживаемость больных с редкими злокачественными опухолями вульвы

Одной из агрессивных гистологических типов злокачественной патологии является меланома, из 30 выявленных случаев меланомы только 9 пациенток живы: 7 с меланомой вульвы и 2 больных с меланомой влагалища. Медиана наблюдения составила 24,5 месяцев с диапазоном от 8 до 64 месяцев (рис. 25). Таким образом, меланома кожи имеет лучшую выживаемость по сравнению с меланомой слизистых оболочек.

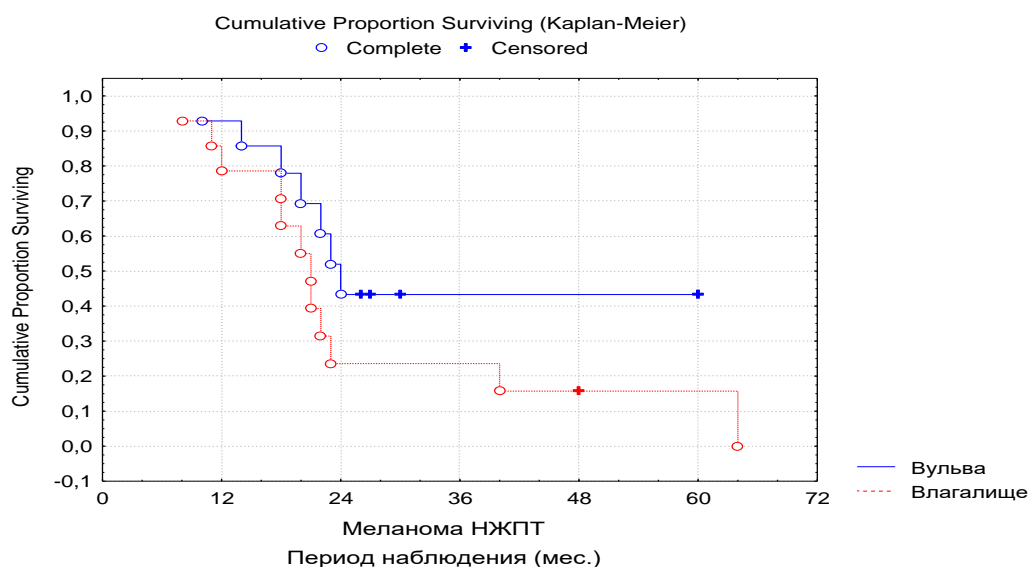


Рисунок 25. Общая выживаемость больных с меланомой вульвы, влагалища и шейки матки

3.2 Клинические особенности, лечение и прогноз сарком нижнего женского полового тракта

За период с 2000 по 2020 г. в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова) зарегистрировано всего 43 случая сарком нижнего женского полового тракта: 9 случаев сарком вульвы, 17 – сарком влагалища и 17 сарком шейки матки.

Гистологические типы распределялись следующим образом: 6 случаев сарком вульвы у взрослых пациенток – 5 случаев лейомиосаркомы, 1 случай дерматофибросаркомы; 3 случая РМС у детей; 17 случаев злокачественных неэпителиальных опухолей влагалища: 10 РМС у детей, 6 ЛМС и 1 случай недифференцированной саркомы; 17 случаев сарком шейки матки. Морфологически опухоли распределялись следующим образом: 10 случаев карциносарком, 3 случая ЛМС, 1 случай недифференцированной саркомы и 3 случая РМС (все 3 случая – у детей) (таблица 7).

Таблица 7 - Морфологические типы сарком нижнего женского полового тракта

гистологический тип	количество больных		
	вульва	влагалище	шейка матки
рабдомиосаркома	3	10	3
лейомиосаркома	5	6	3
Дерматофибросаркома	1	-	-

выбухающая			
недифференцированная саркома	-	1	1
карциносаркома	-	-	10
Всего	9	17	17

Саркомы вульвы

Средний возраст взрослых пациенток составил $53,3 \pm 1,2$ года (от 1 месяца до 85 лет), возраст девочек с рабдомиосаркомой вульвы 1 месяц, 11 месяцев и 2 года (Таблица 8).

Таблица 8 - Распределение больных саркомаами вульвы по возрасту

Гистологический тип возраст больных	Саркомы вульвы
<18 лет	3 (33,3%)
18-50	2 (22,2%)
50-70	3 (33,3%)
>70 лет	1 (11,1%)
Всего	9

Все саркомы вульвы были представлены ранними стадиями заболевания: 8 случаев I стадия заболевания (IA – 6, IB - 2), только в одном случае II стадия заболевания (Таблица 9).

Таблица 9 - Распределение больных по стадиям заболевания

Гистологический тип Стадия	Рабдомиосаркома	Лейомиосаркома	Дерматофибросаркома выбухающая
IA	2	3	-
IB	-	2	1
II	1	-	-
Всего	3	5	1

Клиническим проявлением у детей явилось образование в области вульвы, которые были обнаружены матерями. В старшей группе пациенток у половины пациенток жалобами явились боли и дискомфорт в области вульвы, вторая половина предъявляла жалобы на образование в области вульвы. При осмотре у всех пациенток с лейомиосаркомой обнаружены мягкотканые образования размерами до 5 см (рис. 26), у

пациентки с дерматофибросаркомой в области большой правой половой губы экзофитное образование до 3 см.



Рисунок 26. Лейомиосаркома вульвы

Лечение и наблюдение пациенток с саркомами вульвы

Во всех случаях выполнялось хирургическое лечение в объеме вульвэктомия. В дальнейшем двум пациенткам с ЛМС IV стадией проведена адъювантная лучевая терапия.

Из всех прослеженных пациенток в группе лейомиосарком вульвы время наблюдения составило 77,6 месяцев от 52 до 108 месяцев. Две пациентки умерли от сопутствующей патологии (острое нарушение мозгового кровообращения), одна через 5 лет после постановки диагноза в возрасте 90 лет и вторая через 56 месяцев в возрасте 70 лет. У одной больной выявлен рецидив заболевания через 4 года после лечения, выполнено повторное иссечение, пациентка жива без признаков заболевания 102 месяца. Всем девочкам с РМС выполнялось иссечение опухоли, двум в послеоперационном периоде проводилась химиотерапия - пациентки (11 месяцев и 2 лет) погибли через год от прогрессирования заболевания. Одна пациентка, которой в возрасте 1 мес была иссечена опухоль размером до 1,5 см на большой половой губе, жива без рецидива заболевания (период наблюдения >20 лет).

Саркомы влагалища

В группе РМС (n = 10) возраст пациенток варьировал от 11 месяцев до 13,5 лет, в группе других типов сарком (n = 7) – от 37 до 83 лет (таб. 9).

Таблица 9 - Распределение больных саркомами влагалища по возрасту.

Гистологический тип	рабдомиосаркома	лейомиосаркома
возраст больных		

<18 лет	10	-
18-50	-	2
50-70	-	2
>70 лет	-	2
Всего	10	6

Среди пациенток с ЛМС преобладала I стадия заболевания (5 из 6 случаев) и только одна больная со II стадией заболевания.

Клиническим проявлением рабдомиосаркомы у всех девочек было кровотечение из половых путей, при осмотре выявлены «гроздевидные» полипы влагалища. У пациенток старшей возрастной группы при осмотре выявлялся полип на стенке влагалища, треть пациенток предъявляли жалобы на кровотечение из половых путей.

Лечение и наблюдение пациенток с саркомами влагалища

Во всех случаях выполнялось хирургическое лечение. В дальнейшем 2 пациенткам с ЛМС I стадии в качестве адъювантного лечения выполнялась брахитерапия. Из 6 пациенток с лейомиосаркомой влагалища прослежены 5 больных, период наблюдения составил 75,2 (36–168) мес. Все пациентки живы без признаков заболевания.

В группе РМС влагалища все девочки умерли от прогрессирования заболевания, медиана наблюдения составила 9,8 (диапазон от 1 до 24 месяцев).

Саркомы шейки матки

Саркомы шейки матки в исследовании диагностированы у 18 пациенток, карциносаркомы у 10 больных, лейомиосаркомы у 5 женщин и 3 случая рабдомиосаркомы у девочек.

Средний возраст взрослых пациенток составил 55,8 (47–78) года. В группе детей (n = 2) возраст пациенток на момент постановки диагноза был 14 и 15 лет (таблица 10).

Таблица 10 - Распределение больных саркомами шейки матки по возрасту

Гистологический тип возраст больных	Рабдомиосаркома	Лейомиосаркома	Карциносаркома
<18 лет	3	-	-
18-50	-	2	2
50-70	-	3	8
Всего	3	5	10

В группе больных с карциносаркомой шейки матки распределение по стадиям было следующим: I стадия диагностирована в 4 случаях, II стадия – в 3 случаях, III стадия – в 1 случае, IV стадия – в 2 случаях. В группе пациенток с лейомиосаркомой шейки матки 2 пациентки с I стадией заболевания и у трех пациенток диагностирована III стадия заболевания.

Лечение и наблюдение пациенток с саркомами шейки матки

Всем пациенткам с I стадией заболевания выполнена радикальная операция в объеме пангистерэктомии, двусторонней тазовой лимфаденэктомии, в адъювантном режиме 3 пациенткам проведена брахитерапия, все живы без признаков рецидива заболевания, медиана наблюдения составила 46 (3–108) мес. Пациентке со II стадией заболевания выполнена радикальная операция, через 70 месяцев диагностирован рецидив, через 168 мес зарегистрирована смерть от генерализации опухолевого процесса. Пациентка с III стадией заболевания получила радикальный курс сочетанной лучевой терапии, выбыла из наблюдения. Обе пациентки с IV стадией получили в качестве основного лечения полихимиотерапию, 1 пациентка умерла через 4 мес от начала лечения, другая – через 20 мес. В группе ЛМС 1 пациентка была с I стадией, 1 – со II стадией, у 1 больной стадия не была определена; всем проведено радикальное хирургическое лечение, в адъювантном режиме выполнена полихимиотерапия, у всех диагностирован рецидив через 11, 6 и 14 мес соответственно.

Рабдомиосаркома шейки матки диагностирована у девочек 11 мес, 14 и 15 лет. Пациентке в возрасте 11 мес проведена полихимиотерапия, через 10 мес зарегистрирована смерть от прогрессирования опухолевого процесса. Пятнадцатилетней пациентке проведен курс лекарственной противоопухолевой терапии по схеме VAC с полным клиническим ответом, результат – 67 мес без признаков рецидива. Четырнадцатилетней девочке после цервикогистерорезектоскопии по месту жительства и верификации заболевания в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова выполнено повторное иссечение опухоли гистероскопически с целью попытки сохранения матки, проведена полихимиотерапия по схеме VAC, по данным ультразвукографии и магнитно-резонансной томографии данных, указывающих на наличие остаточной опухоли, не получено, однако при контрольной гистерорезектоскопии после биопсии шейки матки гистологически верифицирован продолженный рост опухоли; выполнена радикальная гистерэктомия без придатков. Пациентка на данный момент находится под наблюдением без признаков рецидива заболевания.

Прогноз заболевания в группе сарком нижнего женского полового тракта

Саркома нижнего женского полового тракта представляет собой группу агрессивных опухолей, встречающихся как у взрослых, так и у детей, период наблюдения варьировался от 1 месяца до 168 месяцев, в среднем 48,2 месяца. При статистическом анализе достоверные результаты общей выживаемости не были получены ($P > 0,1$), ввиду малой выборки пациентов в исследовании (рис. 27).

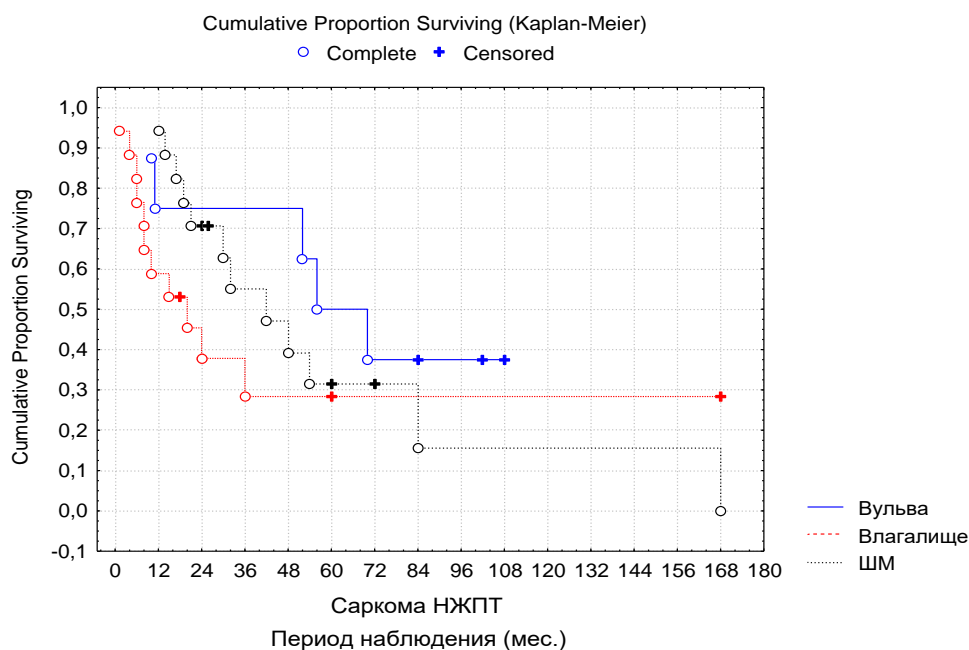


Рисунок 27. Кривые общей выживаемости сарком вульвы, влагалища и шейки матки

Обсуждение. Саркомы вульвы, влагалища и шейки матки – гетерогенная группа редких злокачественных новообразований, характеризующиеся неспецифическими клиническими проявлениями, агрессивным течением и высокой летальностью. К настоящему времени отсутствуют стандарты по диагностике и лечению данного типа опухолей, существующие рекомендации основаны на единичных наблюдениях и мнении экспертов. Чаще встречающимся морфологическим типом сарком в нашей работе выявлены лейомиосаркомы, так же как в работе Salehin D. et al., 2012, Dewdney S., 2005 и Shankar S., 2006. В нашем исследовании средний возраст больных саркомами вульвы составил 53,3 года (от 28 до 85 лет), что соответствует данным сообщений Mensch L.S. et al., 2009 и Rawal N. et al., 2005. В группе сарком влагалища средний возраст больных составил 58,2 года (диапазон от 37 до 83 лет), в исследовании Ahram J., 2006.

В имеющихся публикациях, как и по результатам собственных наблюдений, саркомы нижнего женского полового тракта чаще диагностируются у пациенток старше

50 лет, исключением являются рабдомиосаркомы, которые преимущественно поражают детей.

Неблагоприятный, малопредсказуемый прогноз связан, как с высоким метастатическим потенциалом новообразований, так и зависит от размера, степени инвазии и митотической активностью первичной опухоли. Основными методами лечения остаются хирургический, лучевой, лекарственный, как самостоятельные, так и в комбинации.

3.3 Клинические особенности, лечение и прогноз меланом нижнего женского полового тракта

За 20-летний период с 2000 по 2020 г. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России зарегистрировано 14 случаев меланом вульвы, 14 случаев меланомы влагалища и 2 случая меланомы шейки матки.

Клинические особенности меланом вульвы

Средний возраст пациенток составил 65,5 лет (диапазон от 30 лет до 82 лет) (таб. 11). Клинически опухоль у 11 пациенток в виде узелков неравномерной окраски с асимметричными границами (рис. 28). У 3 пациенток меланома была представлена в виде пятен неравномерной окраски с асимметричными границами (рис. 29).



Рисунок. 28 Меланома вульвы узловая форма

Рисунок 29. Меланома вульвы в виде пятен

Таблица 10 Распределение больных меланомой вульвы по возрасту

возраст больных \ гистотип	Меланома
< 50	5 (35,7%)
50-70	8 (57,2%)
>70	1 (7,1%)
Всего	14

Стадирование осуществлялось согласно классификации и определения стадии меланомы кожи TNM / AJCC (8-е издание Классификации злокачественных опухолей 2017 г.), пациентки распределились следующим образом: стадия IA – 7 случаев, IB – 2, IIA – 1, IIC – 1, IIIC - 3, IV – 1 (таб. 11).

Таблица 11 - Распределение больных меланомой вульвы по стадиям в соответствии с возрастом

Стадия	TNM	Количество случаев	< 50 лет	50-70 лет	>70 лет
IA	T1aNoMo	6	4	2	0
	T1bNoMo	1	0	0	1
IB	T2aNoMo	1	1	0	0
IIA	T3aNoMo	1	0	1	0
IIC	T4bNoMo	1	0	1	0
IIIC	T3aN1Mo	1	0	1	0
	T3bN1Mo	1	0	1	0
	T4bN1Mo	1	0	1	0
IV	T3N2M1	1	0	1	0
Всего		14	5	8	1

Лечение и наблюдение пациенток с меланомой вульвы

Хирургическое лечение выполнено 8 пациенткам, лишь одна пациентка с IV стадией заболевания в качестве первичного лечения получила монокимиотерапию. Адьювантную терапию не проводили пациенткам с ранними стадиями заболевания (IA - IIC), для определения тактики послеоперационного лечения в случае распространенной формой меланомы (III и IV стадий), выполнялось молекулярно-генетическое

исследование. Из обследованных 4-х пациенток только у одной пациентки с III стадией заболевания выявлена мутация в гене BRAF V600E. Ей была проведена таргетная терапия Дабрафенибом и Вемурафенибом, достигнут частичный регресс метастатических очагов, далее пациентка выбыла из наблюдения. Учитывая отсутствие мутаций у двух других пациенток с III стадией, была проведена комбинированная химиотерапия с иммунотерапией. В одном случае терапия представляла комбинацию декарбазина с альфа-глобулином, диагностировано прогрессирование заболевания, в качестве 2 линии терапии проведено 2 цикла полихимиотерапии по схеме CDV (декарбазин+винбластин+цисплатин), отмечено дальнейшее прогрессирование с метастатическим поражением в легких, шейку матки и влагалище, пациентка умерла через 24 месяца после начала лечения. Во втором случае пациентке в адьювантном режиме проведена вакциноterapia (АДКВ) в комбинации с циклофосфамидом, на фоне лечения отмечено прогрессирование заболевания в легкие, внутригрудные лимфоузлы и мягкие ткани малого таза, рекомендована смена лекарственной терапии на монокимиотерапию декарбазином, от генерализации опухолевого процесса пациентка умерла (через 23 месяца после начала лечения). Из всех 9 случаев меланом вульвы прослежены 8, медиана наблюдения составила 23.75 месяцев (от 12 до 48). Четверо пациенток живы без признаков рецидива заболевания, 4 умерли (через 12, 23, 24 и 24 месяца).

Клинические особенности меланом влагалища

Средний возраст пациенток составил 65,5 лет (от 34 лет до 82 лет). У 8 пациенток клиническим проявлением было самостоятельное обнаружение опухоли во влагалище, двум пациенткам диагноз установлен при профилактическом осмотре гинекологом, у 4 пациенток отмечались кровянистые выделения из половых путей, при этом у трех из них были так же жалобы на боли в тазу и пояснице. При клиническом осмотре у 10 пациенток были выявлены экзофитные бляшки ярко окрашенные от сине-коричневого до черного цвета, размерами от 1 см до 5 см, в 4 случаях на слизистой влагалища меланома была представлена обесцвеченными пятнами с нечеткими контурами. По стадиям пациентки распределились следующим образом: стадия I – 3 случая, стадия II – 6 случаев, III – 3 случая и IV стадии – 1 случай (таблица 12).

Таблица 12 - Распределение больных меланомой влагалища по стадиям в зависимости от возраста

возраст	Всего	<50 лет	51 -70 лет	>71 года
стадия				

I	3 (21,4%)	1	1	1
II	5 (35,7%)	0	2	4
III	4 (28,6%)	0	3	1
IV	2 (14,3%)	1	0	0
Всего	14	2	6	6

Лечение и наблюдение пациенток с меланомами вульвы

Хирургическое лечение выполнено 12 пациенткам, одна пациентка 34 лет с IV стадией заболевания в качестве первичного лечения получила 6 циклов полихимиотерапии по схеме «таксол, карбоплатин», при контрольном обследовании прогрессирование заболевания в легких и кости, получала симптоматическую терапию, через 12 месяцев от постановки диагноза пациентка умерла от генерализации заболевания; второй пациентке 75 лет с III стадией заболевания проведена лучевая терапия СОД 50 Гр, на контрольном обследовании выявлено прогрессирование заболевания в виде метастатического поражения печени, проведена монокимиотерапия дакарбазином, отмечено дальнейшее прогрессирование заболевания, появление болевого синдрома, получала симптоматическую терапию по месту жительства, смерть от прогрессирования заболевания наступила через 23 месяца от начала заболевания.

Только хирургическое иссечение меланомы влагалища было выполнено трем пациенткам двум с I стадией заболевания и одной с III стадией в возрасте 44 лет, 82 лет и 67 лет соответственно, далее пациентки выбили из наблюдения. Одной пациентке с I стадией заболевания 68 лет выполнена экстирпация матки с придатками с удалением опухоли влагалища и двусторонней паховой лимфаденэктомией, через 7 месяцев при контрольном осмотре выявлено прогрессирование заболевания в виде метастазов в легкие и плевру. Пациентка от лечения отказалась, смерть констатирована через 6 месяцев после диагностирования рецидива.

Пациентке 72 лет со II стадией заболевания первым этапом лечения выполнено широкое иссечение с адьювантной лучевой терапией СОД 40 Гр, далее проведена иммунотерапия Интерфероном 10 месяцев, при контрольном обследовании выявлено прогрессирование в шейку матки, смена на 2 линию иммунотерапия ниволумабом 5 введений, диагностирован рецидив в мягких тканях промежности – смена терапии на темозоламид в течении 5 месяцев. Дальнейшее прогрессирование заболевания, пациентка умерла через 23 месяца от постановки диагноза.

Пациентке 60 лет со II стадией заболевания первым этапом выполнено широкое иссечение опухоли влагалища, через 2 месяца выявлен местный рецидив – произведено повторное иссечение, еще через 2 месяца второй местный рецидив, проведена экстирпация матки с придатками, экстирпацией влагалища и резекцией задней стенки мочевого пузыря, через 3 месяца диагностировано прогрессирование в легких и местный рецидив, по поводу которого выполнено широкое иссечение рецидива, начата вакциноterapia (4 вакцинации). При контрольном обследовании дальнейшее прогрессирование заболевания, проведено 2 цикла монокимioterапии дакарбазином, отмечено дальнейшее прогрессирование. Резкое ухудшение соматического состояния получала симптоматическую терапию, смерть через 23 месяца от постановки диагноза.

Двум пациенткам 78 лет и 71 года со стадиями I и II соответственно, после хирургического иссечения в адьювантном режиме проведена только лучевая терапия. В обоих случаях через 12 месяцев от хирургического лечения выявлен местный рецидив и прогрессирование по легким, специализированное противоопухолевое лечение не проводилось, ввиду ухудшения соматического состояния больных, через 18 месяцев от постановки диагноза умерла пациентка 78 лет и через 21 месяц – пациентка 71 года.

Пациентке 76 лет с II стадией заболевания выполнено иссечение меланомы влагалища в пределах здоровой ткани через 2 месяца отмечено появление очагов рецидива на вульве произведена вульвэктомия. Через 5 месяцев при осмотре обнаружено образование на уретре, появление очагов в легких - начата иммунотерапия атезолизумабом и кобиметинибом, лечение сопровождалось пневмонитом, появлением очагов в легких через 4 месяца, терапия приостановлена из-за осложнений. Пациентка более не получала лечение, через 18 месяцев от постановки диагноза - смерть от прогрессирования меланомы.

В двух случаях с III стадией заболевания 57 и 64 лет выполнена резекция опухоли и паховая лимфаденэктомия, через 5 месяцев у обеих пациенток выявлено прогрессирование заболевания в легких и печень. Одна женщина, 57 лет, получила иммунотерапию ниволумабом 4 цикла, отмечено дальнейшее прогрессирование в легких и печени, через 4 месяца наступила смерть от генерализации заболевания. Пациентка 64 лет по поводу рецидива получала вакциноterapia (10 вакцинаций) – отмечено прогрессирование новые метастатические очаги в печени, метастатические очаги в позвоночнике, выполнено 2 введения дакарбазина, отмечено дальнейшее прогрессирование процесса. Через 22 месяца после начала лечения пациентка погибла от прогрессирования заболевания.

Лишь у одной пациентки 70 лет с меланомой влагалища со II стадией заболевания было диагностировано полное излечение. Предоперационно получила 6 введений дакарбазина, затем широкое иссечение меланомы в пределах здоровых тканей, в адьювантном режиме проведена вакциноterapia – 20 вакцинаций, отмечена ремиссия в течение 6 лет после постановки диагноза, пациентка умерла от нарушения сердечного ритма.

Клинические особенности меланом шейки матки

В архиве НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова зарегистрировано всего 2 случая меланомы шейки матки одна в 2016 году, вторая в 2018 году.

Случай 1. Пациентка Б., 74 лет, обратилась в марте 2016 года с жалобами на появление кровянистых выделений из влагалища. При клиническом осмотре обнаружено патологическое образование шейки матки. По результатам гистологического исследования - меланома шейки матки. По данным обследования данных за отдаленные метастазы не выявлено. В июле 2016 г. выполнена операция Вертгейма. По результатам ГИ № 47051: эпителиоидноклеточная меланома шейки матки инвазирует в строму без распространения на цервикс, опухоль заполняет всю полость матки, инвазирует на всю толщу миометрия, распространяется на правую маточную трубу - pT4N0M0. Мутации BRAF, Skit не обнаружены. Далее пациентка наблюдалась. По данным МРТ органов брюшной полости от ноября 2016 г. обнаружены метастазы в печени и левом надпочечнике, с целью верификации образования печени выполнена биопсия. По данным ГИ: метастазы эпителиоидной меланомы. В декабре 2016 г. выполнена термоабляция очагов в печени. По данным КТ от января 2017 г.: метастаз в левом надпочечнике, в легких. В январе 2017 года проведен 1 цикл лечения дакарбазином, выявлено прогрессирование процесса в виде увеличения метастатических очагов в легких. С апреля 2017 года проведено 6 введений полихимиотерапии по схеме «таксол, карбоплатин», при контрольном обследовании после химиотерапии установлена стабилизация процесса. В октябре 2017 года при контрольном обследовании выявлено прогрессирование заболевания в легких. Пациентка получала лечение интерфероном по месту жительства, в институте онкологии не наблюдалась, по телефонному контакту сын сообщил о смерти в феврале 2018 года, в заключении аутопсии - прогрессирование меланомы.

Случай 2. Пациентка П., 61 года, в октябре 2017 г. заметила водянистые выделения из влагалища. При обследовании установлен диагноз: меланома шейки матки T1b2N0M0. По данным МРТ опухоль шейки матки размером 4,3x4,4 см. Получала 2 курса МХТ дакарбазином с декабря 2017 до января 2018гг. По данным контрольного осмотра: шейка матки представлена экзофитной опухолью черной окраски до 3 см в диаметре, контактно

кровоточит (рис. 30). В июне 2018г. выполнена экстирпация матки с придатками и верхней 1/3 влагалища, двусторонняя тазовая лимфаденэктомия (рис. 31). По данным гистологического исследования №371595: изъязвленная эпителиоидноклеточная меланома шейки матки, лимфатические узлы без метастазов. Продолжено лечение дакарбазином. При контрольном обследовании от ноября 2018 г.: прогрессирование заболевания - рецидив на слизистой влагалища (рис. 32), появление рецидивных узлов в области культи влагалища, появление вторично изменённых наружных подвздошных лимфатических узлов слева, метастазов в легких. Учитывая прогрессирование опухолевого процесса по данным контрольного обследования, рекомендована смена режима химиотерапии. Вторая линия химиотерапии по схеме "ТС". По телефонному контакту муж пациентки сообщил о смерти пациентки от генерализации заболевания в апреле 2019 года.

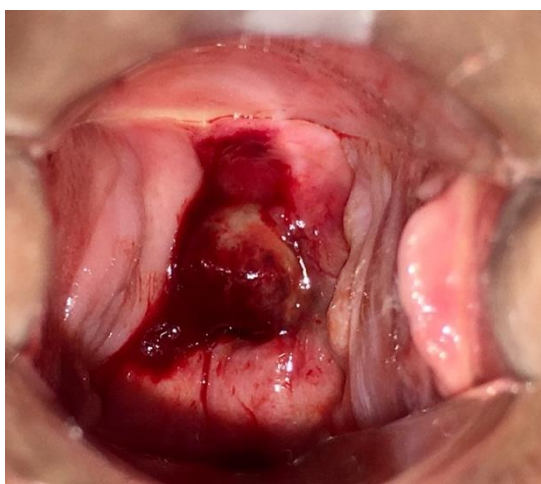


Рисунок 30. Меланома шейки матки после 2-х курсов дакарбазином



Рисунок 31. Меланома шейки матки в разрезе на препарате после операции



Рисунок 32. Рецидив на слизистой влагалища в виде пигментных пятен (прогрессирование заболевания)

Обсуждение. Первичные меланомы женских половых путей встречаются редко и обычно возникают в вульве и влагалище. Поражение шейки матки встречается крайне редко. Особенно беспигментные меланомы требуют тщательной дифференциальной диагностики.

Злокачественная меланома является одной из агрессивных опухолей, которая поражает как кожу, так и слизистые. Первичная меланома женского полового тракта встречается крайне редко, на ее долю приходится менее 10% всех меланом, диагностируемых у женщин.

В исследование были отобраны 30 случаев меланом нижнего женского полового тракта, из них меланома кожи, а к ней относят меланомы вульвы – 14 случаев, меланомы слизистых оболочек, к которым относят меланомы влагалища и шейки матки – 14 и 2 случаев соответственно.

Лечение меланомы нижнего женского полового тракта основывалось на современных данных, касающихся злокачественных опухолей женского полового тракта и на стандартах лечения меланомы кожи. Для меланомы вульвы и влагалища использовалась система стадирования меланомы AJCC, в то время как для меланомы шейки матки применима система FIGO.

Средний возраст больных в группе меланомы вульвы составил 65,5 лет (диапазон от 34 лет до 82 лет), такие же данные представили в своих исследованиях Sugiyama V.E., 2007 и Aulmann S., 2014; в группе меланомы влагалища составил средний возраст составил 65,5 лет (диапазон от 34 лет до 82 лет), как и в сообщении Frumovitz M., 2010.

В группе меланомы вульвы преобладала I стадия заболевания – 8 случаев (57,1%), II стадия заболевания была выявлена у 2 пациенток, III и IV в 3 и 1 случае соответственно.

В группе меланом влагалища преобладали случаи ранних стадий меланом I и II стадии: 3 (21,4%) и 5 (35,7%) соответственно. Распространенные формы III и IV стадией выявлены у 4 (28,5%) и 2 (14,3%) пациенток соответственно.

У одной пациентки с меланомой шейки матки заболевание было локализовано в шейке матки, во втором случае опухоль замещала всю ткань шейки матки и распространилась на тело матки и правую маточную трубу, при этом не было выявлено инвазии в парацервикс. В первом случае пациентке выполнено радикальное хирургическое лечение, во втором случае перед хирургическим лечением пациентка получала монокимиотерапию дакарбазином, затем выполнена радикальная экстирпация шейки матки с верхней третью влагалища. В обоих случаях диагностирован рецидив заболевания, обе пациентки получали специализированное лечение,

Хирургическое лечение является предпочтительным методом на ранних стадиях меланомы вульвы и влагалища: широкое иссечение в пределах здоровых тканей показывает аналогичные показатели выживаемости по сравнению с более агрессивными хирургическими подходами, хотя в некоторых случаях они могут применяться. Хирургическое лечение меланомы вульвы и влагалища в части случаев затруднено, в виду близкого анатомического расположения мочевого пузыря, заднего прохода и прямой кишки. Эффективность использования предоперационной неоадьювантной системной терапии не доказана, необходимо продолжать исследования этой опции лечения. Картирование СЛУ необходимо выполнять всем пациентам с диагностированной меланомой вульвы, в то время как это может быть проблемой при меланоме влагалища. Пахово-бедренную лимфаденэктомию следует рассматривать только для отдельных пациентов с клинически подозрительными метастатическими лимфоузлами. Для ранних стадий меланом шейки матки стандартом лечения является радикальная гистерэктомия с верхней третью влагалища и тазовой лимфаденэктомией.

Прогноз для пациентов с меланомой нижнего женского полового тракта неблагоприятный: общая выживаемость (ОВ) в течение 5 лет составляет 37–50% для вульвы, 13–32% для влагалища и приблизительно 10% для меланомы шейки матки.

Большинство исследований показало, что нет достоверных результатов эффективности адьювантной поддерживающей химиотерапии или иммунотерапии. Лучевая терапия может быть использована в качестве адьювантного лечения для пациенток с положительными краями резекции или метастатическими лимфоузлами. Другим показанием для лучевой терапии является лечение пациенток на поздних стадиях заболевания или при неоперабельных рецидивах.

Тесное сотрудничество различных специалистов, занимающихся диагностикой и лечением меланом, позволит улучшить показатели выживаемости пациентов с меланомами редких локализаций.

3.4 Клинические особенности, лечение и прогноз экстрамаммарной болезни

Педжета вульвы

За период с 2000 года по 2020 год в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России зарегистрировано 19 случаев экстрамаммарной болезни Педжета вульвы. Средний возраст всех пациенток составил 63,4 года (диапазон от 38 до 84 лет) (таблица 32). В нашем исследовании 2 пациентки были репродуктивного возраста, 17 пациенток менопаузального периода.

Таблица 13 - Распределение больных экстрамаммарной болезнью Педжета вульвы по возрасту

Возраст больных	Количество случаев
<40 лет	2 (10,5%)
40-60 лет	3 (15,8%)
60-70 лет	10 (52,7%)
70-80 лет	4 (21%)
Всего	19

По стадиям пациентки распределились следующим образом: у 13 пациенток стадия *in situ*; у 5 – IB FIGO стадия и у двух III FIGO стадия (таб. 14).

Таблица 14 - Распределение больных экстрамаммарной болезнью Педжета вульвы по стадиям

Стадия заболевания	Количество случаев
<i>in situ</i>	12 (63,2%)
IB	5 (26,3%)
III	2 (10,5%)
Всего	19

Клиническими проявлениями у 8 пациенток были в виде зуда и сухости в области вульвы, у 2 – жалобами на новообразование в области вульвы и в 9 случаях в виде крауроза вульвы (рис. 33).



Рисунок 33. Болезнь Педжета вульвы экстрамаммарная

Лечение и наблюдение пациенток с экстрамаммарной болезнью Педжета вульвы

Хирургическое лечение выполнено 17 пациенткам, лишь двум пациенткам с IB и III стадией заболевания в качестве лечения проведена только фотодинамическая терапия. У двух пациенток с IB FIGO стадией диагностирован рецидив заболевания, у одной через 24 месяца, ей проведено повторное хирургическое иссечение и ФДТ, ремиссия 60 месяцев; вторая пациентка получает лечение в настоящее время.

Медиана наблюдения составила 53 месяца (от 1 месяца до 19 лет). За весь период наблюдения три пациентки умерли: одна от острого нарушения мозгового кровообращения, одна пациентка с III FIGO стадией от прогрессирования заболевания. Две пациентки из наблюдения выбыли.

Из исследования выбыла одна пациентка 63 лет с первоначальным диагнозом первично-множественное заболевание: 1) Аденокарцинома шейки матки IIВ ст. 2. Болезнь Педжета вульвы III ст. Хирургическое лечение от 10.2013г. Прогрессирование процесса с метастазами в легких и внутригрудных л/у. Однако, при пересмотре гистологического материала архива патоморфологии - болезнь Педжета вульвы не подтвердилась, а расценена как педжетоидный метастаз аденокарциномы в вульву.

Обсуждение. Экстрамаммарная болезнь Педжета вульвы редкая злокачественная опухоль вульвы, на долю которой приходится от 1 до 2% всех злокачественных опухолей этой локализации, в нашем исследовании было исследовано 19 случаев ЭМБПВ зарегистрированных за период с 2000 по 2020 годы в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова.

Средний возраст всех пациенток составил 63,4 года (диапазон от 38 до 84 лет), как и в исследовании Lloyd J, 2000. Среди исследованных 19 случаев ЭМБПВ: 17 пациенток менопаузального периода и только 2 репродуктивного возраста.

По стадиям пациентки распределились следующим образом: у 13 пациенток стадия in situ; у 5 – IB FIGO стадия и у двух III FIGO стадия.

Хирургическое лечение выполнено 17 пациенткам, лишь двум пациенткам с IB и III стадией заболевания в качестве лечения проведена только фотодинамическая терапия (ФДТ). У двух пациенток с IB FIGO стадией диагностирован рецидив заболевания, у одной через 24 месяца, ей проведено повторное хирургическое иссечение и ФДТ, ремиссия 60 месяцев; вторая пациентка получает лечение в настоящее время. Медиана наблюдения составила 53 месяца (от 1 месяца до 19 лет). За весь период наблюдения три пациентки умерли: одна от острого нарушения мозгового кровообращения, одна пациентка с III FIGO стадией от прогрессирования заболевания и одна от прогрессирования рака шейки матки. Две пациентки из наблюдения выбыли.

Таким образом, экстратаммарная болезнь Педжета вульвы имеет относительно благоприятный прогноз. На прогноз лечения и общей выживаемости влияют различные факторы: размер опухоли, глубина инвазии, раса, сопутствующая патология, стадия заболевания.

3.5 Клинические особенности, лечение и прогноз светлоклеточных карцином

Клинические особенности светлоклеточных карцином шейки матки

В патологоанатомическом архиве ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России за 20-летний период (2000 по 2020 гг.) обнаружено 50 микропрепаратов светлоклеточных карцином шейки матки. Для детального исследования было отобрано 47 историй болезни для клинического исследования и 24 микропрепарата для определения иммуногистохимического статуса пациенток со светлоклеточным раком шейки матки.

Средний возраст больных светлоклеточной карциномой шейки матки в исследовании составил $48,6 \pm 1,2$ года (от 15 до 79 лет) (табл.14).

Таблица 14 - Распределение больных светлоклеточным раком шейки матки по возрасту

Гистологический тип возраст больных	Количество случаев
<18 лет	3 (6,4%)
18-50	21 (44,7%)
50-70	19 (40,4%)
>70 лет	4 (8,5%)
Всего	47

До 18 лет было три пациентки 15-и, 16-и и 17-и лет. Девочек беспокоили боли внизу живота, кровянистые выделения из влагалища с неприятным запахом.

У больных репродуктивного возраста основными жалобами при обращении к врачу были ациклические кровотечения. У женщин постменопаузального возраста основной симптом заболевания – лейкоррея, кровотечения, гнойные выделения из влагалища.

Распределение по стадиям было следующим: I стадия - у 6 (25%) больных, II стадия – у 5 (20,8%) больных, III стадия – у 13 (54,2%) (Таблица 15).

Таблица 15 - Распределение больных светлоклеточным раком шейки матки по стадиям в зависимости от возраста

стадия \ возраст	Всего	< 18 лет	> 18 лет
IA	2	1	1
IB	9	1	8
IIA	8	0	8
IIB	5	1	4
IIIB	4	0	4
IIIC	18	0	18
IV	1	0	1
ВСЕГО	47	3	44

Лечение и наблюдение пациенток со светлоклеточной карциномой шейки матки

Хирургическое лечение выполнено 40 пациенткам, что составляет 83,3% случаев, из них в 50% было дополнено послеоперационной химиолучевой и полихимиотерапией. Сочетанное лучевое лечение проведено – 7 (16,7%) пациенткам. Рецидивы отмечены в 12 (25%) случаях из 47: у 6-х - со II стадией заболевания, у 6 – с III стадией. Пятилетняя общая выживаемость составила 51%.

Обсуждение. Светлоклеточная карцинома шейки матки – редкая злокачественная эпителиальная опухоль шейки матки. Средний возраст больных светлоклеточной карциномой шейки в нашем исследовании (47 больных) составил 42,2 г. (15-77лет). Только 3 больных были юного возраста (до 18 лет). Половина больных были репродуктивного возраста (45,8%), а половина (54,2%) – старше 50 лет.

В нашем исследовании у половины больных (50%) были локализованные стадии рака шейки матки (I, II стадии), так же как и в исследовании Maaike A., 2010 г., где половина наблюдений составили пациентки с I стадией заболевания – 51%. Только хирургическое лечение проведено только у 4 женщин (16,7%), комбинированное – 50%, а сочетанная лучевая терапия – 16,7%.

Рецидивы отмечены в 12 (25%) случаях из 47: у 6-х - со II стадией заболевания, у 6 – с III стадией. Пятилетняя общая выживаемость составила 51%. Пятилетняя общая выживаемость составила 51%, что подтверждает мнение некоторых авторов о плохом прогнозе при светлоклеточных карциномах шейки матки.

Клинические особенности светлоклеточных карцином влагалища

За период с 2000 по 2020 гг. из всех пациенток, получавших лечение на онкогинекологическом отделении ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России, было выявлено 9 случаев, гистологически подтвержденной светлоклеточной карциномы влагалища, для детального клинико-морфологического исследования отобраны 6, которые приведены ниже:

Пациентка Л., 47 лет, с жалобами на выделения из половых путей с неприятным запахом, установлен клинический диагноз: Рак влагалища I стадии. В анамнезе - эрозия шейки матки. У гинеколога регулярно не наблюдалась. При гистологическом исследовании диагностирован низкодифференцированный рак. Проведен курс внутрисполостной лучевой терапии (СОД=60 Гр) с последующим регрессом опухоли. Через год выявлен рецидив рака во влагалище. Гистологически верифицирован как светлоклеточная карцинома. Проведен повторный курс брахитерапии на слизистую влагалища (ТγТ СОД=56 Гр). Через 6 месяцев отмечено прогрессирование опухолевого процесса с метастазированием в паховые л/узлы слева, произведена операция Дюкена слева. Гистологически - метастаз низкодифференцированного солидного светлоклеточного рака влагалища. В послеоперационном периоде какой-либо терапии не проводилось. Смерть пациентки в апреле следующего года (через 21 месяц).

Пациентка Г., 40 лет, обратилась с клиническим диагнозом: Рак гартнерова хода влагалища II стадии (T2NxM0). Биопсийный материал (№ К-37807) гистологически верифицирован, как низкодифференцированная мезонефроидная аденокарцинома. Проведен курс сочетанной лучевой терапии: брахитерапия на слизистую влагалища (СОД=70 Гр) и дистанционная лучевая терапия на малый таз (СОД=45 Гр). В постлучевом периоде получала гормонотерапию: 17-ОПК. В течение 11 лет рецидивов отмечено не было.

Пациентка С., 67 лет, поступила с диагнозом: Рецидив злокачественной опухоли влагалища II стадии. Из анамнеза известно, что в 2003 году в другом лечебном учреждении проведен курс лучевой терапии по поводу рака влагалища. Больной проведены эндовагинальные аппликации кобальта (в общей дозе 3934 mgh) – с положительным эффектом. В течение 15 лет рецидивов не отмечено.

Пациентка Б., 57 лет, поступила с диагнозом: Рак влагалища II стадии (T2NxM0).

Произведена биопсия опухоли влагалища. При гистологическом исследовании № Б-195574 - высокодифференцированная светлоклеточная аденокарцинома. Проведен курс сочетанной лучевой терапии: дистанционной лучевой терапии на малый таз (СОД=40 Гр) и на слизистую влагалища (СОД=60 Гр). Через 12 месяцев – констатирована смерть от генерализации процесса.

Пациентка Н., 21 года, обратилась с диагнозом рак влагалища II стадии. Опухоль выявлена при обращении в женскую консультацию по поводу диспареунии в связи с наличием перегородки во влагалище. По месту жительства была выполнена резекция перегородки и верифицирован как низкодифференцированная светлоклеточная карцинома влагалища, наличие интраваскулярных опухолевых эмболов.

Клинически при осмотре в зеркалах 2\3 правой боковой стенки влагалища с переходом на заднюю стенку влагалища и правой шейки матки определяется опухолевая ткань, кровоточит при контакте.

Учитывая распространенность процесса и невозможность оптимальной резектабельности опухоли, выполнена химиолучевая терапия с оценкой эффекта через 2 месяца.

На первом этапе лечения проводилось дистанционное облучение в дозе РОД=2 Гр до СОД= 40 Гр и внутрисполостная терапия РОД=12 Гр до СОД=36 Гр. Кроме того, каждые 3-4 недели проводился курс химиотерапии в комбинации паклитаксел 175 мг/м² с цисплатином 75 мг/м² (3 цикла с интервалом 21 день).

При контрольном исследовании по данным МРТ малого таза с контрастированием, отмечена положительная динамика - уменьшение размеров опухолевого инфильтрата в малом тазу на 20% (до 28x15x17мм) и паховых лимфоузлов на 30% (до 10x7мм). Учитывая положительную динамику на проведенное лечение, принято решение продолжить системное лекарственное лечение суммарно до 6 циклов.

При выполнении МРТ органов малого таза через 1 месяц после окончания системного лечения (6 циклов ПХТ по схеме «ТС») диагностирован продолженный рост опухолевого инфильтрата в проекции m.levator ani, появление округлого кистозно-солидного узла в проекции промежности размерами 10x13мм, увеличение паховых узлов, наружных подвздошных и obturatorных с двух сторон. Учитывая прогрессирование опухолевого процесса, проводилась 2-ая линия лекарственного лечения по схеме «адриабластин+ифосфамид». После 2-х циклов второй линии химиотерапии отмечается прогрессирование заболевания в виде увеличения протяженности тканевых масс в просвете влагалища.

Учитывая полученные данные при обследовании и неэффективность высокодозной химиотерапии, принято решение о проведении хирургического лечения. Хирургическое лечение в объеме пангистерэктомии с экстирпацией влагалища, вульвы и уретры, подвздошно-тазовая и паховая лимфаденэктомия, пластика тазового дна VARM-лоскутом, наложение эпицистостомы. Через четыре месяца после хирургического лечения по данным контрольного обследования - метастатические очаги вдоль подвздошных сосудов с 2х сторон, запирающей ямке слева и клетчатке седалищно-прямокишечной ямки, рекомендована метронимная терапия этопозидом. В течение 6 месяцев наблюдалась стабилизация процесса. После чего по данным МРТ отмечен рост опухолевого узла.

С целью подбора таргетной терапии выполнено молекулярно-генетическое исследование стекловидных тел. Методом флуоресцентной *in situ* гибридизацией (FISH) при использовании пробы ON ERBB2, Her-2/Neu (17q12)/ SE 17 (Kreatech) в опухолевых клетках обнаружена амплификация гена Her-2/neu. В ядрах опухолевых клетках выявляется полисомия 17 хромосомы. По результатам исследования рекомендован прием препарата трастузумаб и винорелбин.

До начала приема таргетной терапии выявлен гидронефроз 1 ст (расширение ЧЛС до 33мм) единственной почки. Установлена разгрузочная чрескожная пункционная нефростомия.

Спустя 2 месяца от начала приема трастузумаба выполнено контрольное обследование - отмечается распространение опухолевых изменений на стенки мочевого пузыря и распространением опухоли вдоль эпицистостомической трубки на переднюю брюшную стенку, общими размерами 110x65мм. Увеличение опухолевого узла вдоль медиальных волокон левой внутренней запирающей мышцы 18x13мм (ранее 13x13мм).

Пациентка погибла от сердечно-сосудистой недостаточности на фоне прогрессирования заболевания через 39 месяцев от начала лечения.

Пациентка Л., 16 лет, обратилась с диагнозом рак влагалища II стадии. при обследовании, по данным УЗИ – объемное образование мочевого пузыря. Выполнена трансуретральная резекция опухоли мочевого пузыря. Гистологическое исследование – светлоклеточная аденокарцинома мочевого пузыря с неясным типом роста и гистогенеза. Через 2 месяца в связи с повторными кровянистыми выделениями из влагалища, проведено повторное эндоскопическое исследование: при цистоскопии отмечен продолженный рост опухоли на месте ТУР; при вагиноскопии выявлено наличие опухоли в просвете влагалища с ростом предположительно из шейки матки. Гистологическое исследование – наиболее вероятно первичная светлоклеточная аденокарцинома влагалища со вторичным поражением мочевого пузыря.

Основное заболевание Светлоклеточная аденокарцинома влагалища с распространением в мочевой пузырь IV cT4NxMx. Проведено 4 линии лекарственной терапии. В октябре 2015 года выявлено прогрессирование заболевания в виде местного прогрессирования и метастатического поражения легких. Пациентка признана инкурабельной, рекомендована симптоматическая терапия. В январе 2016 года по телефонному контакту мама сообщила о смерти девочки.

Обсуждение. Светлоклеточный рак влагалища является казуистикой по данным мировых источников, так и нашего исследования: за период с 2000 по 2020 гг., выявлено 6 случаев светлоклеточной карциномы влагалища среди всех пациенток, получавших лечение в онкогинекологическом отделении НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Из анализа данных 6 больных, четверо были старше 40 лет и 2 пациентки молодого возраста. По данным исследования не выявлено связи с гормональным фактором (эндометриоз, прием матерями во время беременности ДЭС)

Описанные случаи молодых пациенток светлоклеточными карциномами влагалища подтверждают редкость данной формы злокачественной патологии органов репродуктивной системы.

Случай годичной выживаемости без признаков прогрессии у 14-летней пациентки с III стадией светлоклеточной аденокарциномы цервикального канала описан в работе китайских ученых. Пациентка получила курс комбинированной лучевой терапии (облучение и брахитерапия) и химиотерапии (цисплатин, карбоплатин, паклитаксел, гемцитабин) (Chan K.K.L. et al., 2008).

В 2011 году Singh Piksi с коллегами описали похожий случай применения неoadьювантной химиотерапии с использованием карбоплатина и паклитаксела, с последующей лапароскопической тазовой лимфаденэктомией, радикальной влагалищной трахелэктомией и проведением адьювантной химиотерапии у 13-летней девочки с I В стадией светлоклеточной аденокарциномы шейки матки. Был отмечен успешный результат.

Светлоклеточная карцинома влагалища – редкое злокачественное новообразование, для которого характерно агрессивное течение и высокая летальность. Рандомизированные данные о лечении светлоклеточной карциномы влагалища в мировой литературе не представлены. Вопрос оказания эффективной помощи, при данном виде опухоли, требует детального изучения морфологической и генетической структуры опухоли, а также организации многоцентровых исследований.

3.6 Клинические особенности, лечение и прогноз нейроэндокринных карцином шейки матки

За 10-летний период с 2010 года по 2020 года в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России зарегистрировано 8 случаев нейроэндокринных опухолей шейки матки. В 2010 году одна пациентка, в 2017 году – 3 пациентки, в 2019 году – 3 и одна в 2020г. У всех 8 пациенток НЭК шейки матки клиническим проявлением были кровянистые выделения из половых путей, из них репродуктивного возраста 4 пациентки и 4 – в менопаузальном периоде. Морфологически из 8 пациенток у 5-х диагностирована крупноклеточная нейроэндокринная карцинома, у 3-х - мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома.

Средний возраст пациенток с крупноклеточными НЭК составил 49,8 лет, возрастной диапазон от 32 лет до 71 года. В группе мелкоклеточных НЭК возраст пациенток был 32, 45 и 66 лет (таблица 15).

Таблица 15 - Распределение больных нейроэндокринными карциномами шейки матки по гистологическому типу в зависимости от возраста

Возраст	Количество случаев	Крупноклеточная НЭК	Мелкоклеточная НЭК
30 – 50 лет	5	3	2
60-70 лет	2	0	1
>70 лет	1	2	0
Всего	8	5	3

Распределение по стадиям в группе крупноклеточных нейроэндокринных карцином: у 1 пациентки IB1 стадия по FIGO, 2 – IB2 стадия по FIGO, 1 – IIIВ стадия по FIGO и с 1 – IV стадия по FIGO. В группе мелкоклеточных НЭК у одной пациентки - IB1 стадия по FIGO, у двух пациенток установлена IIIВ стадия по FIGO (таблица 16).

Таблица 16 - Распределение больных с нейроэндокринными карциномами шейки матки по стадиям в зависимости от возраста

Стадия	Всего случаев	30 – 50 лет	60-70 лет	>70 лет
IB1	2	2	0	0
IB2	2	1	0	1

IIIВ	1	2	1	0
IV	1	0	0	1
Всего	8	5	1	2

При дифференциальной диагностике нейроэндокринных карцином могут возникнуть проблемы как с отличием от других новообразований, так и с подтверждением цервикального происхождения. Это важно, так как лечение критически зависит от правильного гистологического диагноза.

Лечение и наблюдение пациенток с нейроэндокринными карциномами шейки матки

Учитывая стадию заболевания, в каждом отдельном случае нейроэндокринной карциномы шейки матки проводилось индивидуализированное лечение. Хирургическое лечение в объеме радикальной гистерэктомии выполнено трем пациенткам, с последующим проведением адъювантной химиотерапии, одной пациентке перед хирургическим лечением проведено 3 цикла химиотерапии, при гистологическом исследовании диагностирован полный патоморфологический регресс опухоли, в адъювантном режиме проведено 3 цикла консолидирующей химиотерапии, одной пациентке проведен курс радикальной химиолучевой терапии, и двум пациенткам проведена только химиотерапия.

Из 8 пациенток с диагнозом нейроэндокринная карцинома шейки матки, одна пациентка с IIIВ стадией выбыла из наблюдения, из 7 прослеженных: 3 пациентки (две с IIIВ и одна с IV стадией) умерли от прогрессирования заболевания через 6, 11 и 12 месяцев соответственно, одна с IV1 стадией после комбинированного лечения находится в ремиссии 36 месяцев. Пациентке с IV стадией заболевания проведено 6 циклов ПХТ по схеме «этопозид, цисплатин» при контрольном обследовании диагностирован частичный регресс, проведена монокимиотерапия «цисплатином» 4 цикла, отмечено резкое прогрессирование заболевания и ухудшение соматического состояния. Через 10 месяцев от постановки диагноза пациентка умерла.

Обсуждение. Нейроэндокринные карциномы шейки матки представляют собой группу крайне агрессивных заболеваний. Среди 8 случаев НЭК шейки матки морфологическая форма крупноклеточных карцином встречались чаще мелкоклеточных НЭК: 5 и 3 случая соответственно, однако, по данным исследования Gadducci A. et al., 2016 преобладали

мелкоклеточные нейроэндокринные карциномы. Средний возраст пациенток составил 49 лет, как и в сообщениях Deng G.H., 2010, Kuroda N., 2013, и других авторов.

У 100% пациенток НЭК шейки матки клиническим проявлением были кровянистые выделения из половых путей.

При диагностике всем пациенткам выполнялось иммуногистохимическое исследование. У всех пациенток с крупноклеточной нейроэндокринной карциномой отмечено положительное окрашивание синаптофизин, CK8, CK18, p16, при этом проводя дифференциальную диагностику, не гистологические препараты не окрашивались p40, S100, виментином. При диагностике мелкоклеточной карциномы у одной пациентки отмечено положительное окрашивание на синаптофизин, во втором случае отрицательное, в обоих случаях положительное окрашивание CK8, CK18, хромогранин А. Индекс пролиферации (Ki 67) во всех 6 случаях варьировался от 80 до 100%. Для постановки диагноза нейроэндокринная карцинома шейки матки достаточно положительного окрашивания двумя специфичными нейроэндокринными маркерами. Учитывая стадию заболевания, в каждом отдельном случае нейроэндокринной карциномы шейки матки проводилось индивидуализированное лечение с учетом стадии заболевания.

3.7 Клинические особенности, лечение и прогноз стекловидноклеточных карцином шейки матки

За период с 2015 по 2019 гг. из всех пациенток, получавших лечение на онкогинекологическом отделении ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России, было выявлено 4 случая, гистологически подтвержденной стекловидноклеточной карциномы шейки матки - один в 2015 году и три случая в 2019 году. Детальное клинкоморфологическое исследование проведено во всех четырех случаях, которые представлены ниже:

Пациентка М., 27 лет, обратилась в поликлинику НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова в мае 2015 года. Из анамнеза: наблюдалась у гинеколога по месту жительства по поводу эрозии, лечения не получала, в мае 2015 года при очередном осмотре выявлена опухоль шейки матки легко кровоточит при скарификации, направлена к онкологу. В НМИЦ онкологии дообследована, ГИ№ 93868: наиболее вероятна стекловидноклеточная карцинома шейки матки (низкодифференцированный вариант аденосквамозной карциномы). Иммунофенотип характерен для стекловидноклеточной карциномы шейки матки (**glassy cell carcinoma**). Установлен диагноз Рак шейки матки IIB cT2bNxM0. Первым этапом выполнено хирургическое стадирование: двусторонняя тазовая

лимфаденопатии. При гистологическом исследовании метастазы в 1 лимфатическом узле справа и в 1 лимфатическом узле слева. Окончательный диагноз: Рак шейки матки **ПВ T2bN1M0**. Вторым этапом выполнена сочетанная лучевая терапия, далее монокимиотерапия цисплатином проведено 2 курса. В июле 2016 года при контрольном обследовании выявлено прогрессирование заболевания в виде метастатического поражения печени, канцероматоза брюшины, появления асцита. Проведено 2 цикла полихимиотерапии по схеме «ТС» в августе и сентябре 2016 года, осложнилось анемией тяжелой степени, тромбоцитозом, лейкопенией, пациентка госпитализирована в хоспис. В июле состояние пациентки резко ухудшилось, 06.07.2017 пациентка умерла от прогрессирования заболевания.

Пациентка Р., 33 лет, обратилась в поликлинику НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова в марте 2019 года с жалобами на обильные выделения желтого цвета, на тянущие боли в пояснице, внизу живота, тяжесть в паху с обеих сторон, на боли в подколенных ямках, отек голеней, слабость 1ст. Из анамнеза: жалобы отмечает в течение последних 2-3 месяцев. С 20.03.2019 по 22.03.2019 госпитализирована в ГБ Мариинскую больницу (СПб) с кровотечением из половых путей. Выполнена биопсия шейки матки. ГИ: биоптат-плоскоклеточный неороговевающий рак шейки матки G2 с инвазией в строму на всю толщину представленных фрагментов (не менее 1,5 мм). При осмотре в зеркалах: слизистая влагалища не изменена, шейка матки увеличена в размерах, portio vaginalis эрозирована более 4см визуально, определяются патологические сосуды, на нижней губе следы биопсии. повторно взята биопсия. ГИ № 381860: плоскоклеточный неороговевающий рак шейки матки G2 с инвазией в строму на всю толщину представленных фрагментов (не менее 1,5 мм), после иммуногистохимического исследования: Биоптат: низкодифференцированный рак шейки матки с инвазией в строму на всю толщину представленных фрагментов (не менее 1,5 мм), наиболее вероятно стекловидноклеточная карцинома (**Glassy cell carcinoma**). Цистоскопия от 22.03.19 - без патологии. По данным МРТ таза от 11.04.2019: Экзофитная опухоль преимущественно по задней губе с распространением на переднюю губу по правой полуокружности с признаками глубокой инвазии стромы не < 15 мм. Общие размеры образования ~46x46 мм. Распространения тело матки нет. Дистально: нельзя исключить вовлечение сводов по правой полуокружности. Параметрий: макроскопических МР-признаков инвазии параметриев не выявлено. Боковые стенки таза интактны. Установлен диагноз: Рак шейки матки **ПВ cT2bNxM0**. Учитывая морфологический тип и размер опухоли, принято решение о проведении НАПХТ по схеме ТС (карбоплатин, паклитаксел). Проведено 2 цикла последний от 14.06.2019г. При контрольном обследовании от 20.06.2019г. выявлено

прогрессирование заболевания в виде метастатического поражения наружных подвздошных лимфоузлов слева, общие подвздошные лимфоузлы справа. От дальнейшего лечения в НМИЦ онкологии пациентка отказалась, на связь не выходила.

Пациентка Д., 27 лет, обратилась в поликлинику НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова в октябре 2019 года, с жалобами на ациклические на кровянистые выделения из половых путей. Из анамнеза: в марте 2018 года впервые появились мажущие кровянистые выделения из половых путей. К гинекологу не обращалась. В июле кровомазание усилилось, обратилась к гинекологу 08.07.2019. При осмотре онкологом обнаружено "опухолевое перерождение шейки матки". Цитологическое исследование - от 09.07.2019 цитограмма плоскоклеточного ороговевающего рака на фоне воспаления и большого количества эритроцитов. УЗИ малого таза от 10.07.19 - заболевание шейки матки, овуляторный цикл, рекомендована консультация онколога. Биопсия шейки матки 10.07.2019 - высокодифференцированный неороговевающий рак шейки матки. МРТ малого таза от 16.07.19 в полости цервикального канала образование с нечеткими контурами 3,9x3,3x1,1 см, образование широким основанием исходит из влагалища, не распространяется за пределы стенок влагалища и цервикального канала. По месту жительства в г. Калининград проведено 2 цикла ПХТ по схеме цисплатин+фторурацил. Пациентка самостоятельно обратилась в НМИЦ онкологии, при осмотре: слизистая влагалища не изменена, вся р.в. шейки матки замещена экзофитной, легко кровоточащей при дотрагивании опухолью, справа достигающий до свода, не переходящей на влагалище. Дообследована: ГИ № 390459: иммунофенотип характерен для стекловидноклеточной карциномы шейки матки (**glassy cell carcinoma**) (CK8, p16, p40, мис 2 (единичные клетки) - положительны в клетках опухоли; ER, HER2/neu - отрицательны. MLH1, PMS2, MSH2, MSH6 - положительны в клетках опухоли - не выявлено дефицита белков системы репарации неспаренных нуклеотидов ДНК (MMR). PD-L1: CPS 90). Установлен диагноз: Рак шейки матки **IIIb T1b2N1M0**. Рекомендовано проведение неоадьювантной полихимиотерапии по схеме «таксол, карбоплатин» - всего 3 курса с интервалом 10 дней., отмечен частичный регресс. Принято решение о проведении ПХТ по схеме «паклитаксел, цисплатин», с октября по декабрь 2019г. После 4го цикла ПХТ при контрольном обследовании выявлено прогрессирование заболевания в виде увеличения размеров опухоли шейки матки, метастатического поражения подвздошных и парааортальных лимфатических узлов. МРТ органов малого таза от 11.12.2019г.: Шейка матки размерами 39x36 мм, по передне-левой полуокружности, пролабирующая в просвет влагалища экзофитной опухолью, с признаками инвазии стромы шейки матки на всю толщину, общими размерами образования ~42x35 мм. Лимфатические узлы: вдоль наружных

подвздошных сосудов с двух сторон визуализируются увеличенные овоидные лимфатические узлы размерами до 16x11 мм, сниженной кортико-медуллярной дифференцировки (N1, уровень 1 по Querleu). Результат – отрицательная динамика после двух циклов ПХТ.

Проведен радикальный курс сочетанной лучевой терапии. С 11.02.2020г. по 25.04.2020г. - проведен курс химиолучевого лечения по радикальной программе - курс дистанционной конформной лучевой терапии, СОД=46Гр, внутриволостной брахитерапии СОД 28 Гр, в сочетании с радиосенсибилизацией химиопрепаратом "Цисплатин", 40мг/м² (РД = 60мг, СД = 300мг). При контрольном обследовании в мае 2020 года отмечен частичный регресс.

В июне 2020 года пациентка самостоятельно обратилась в МРНЦ им. А.Ф. Цыба (г. Москва), с жалобами на боли внизу живота, госпитализирована с 06.07.2020г. -выявлен двусторонний гидронефроз выполнена двухсторонняя нефростомия, 21.07.2020г. выполнена лапаротомия, экстирпация матки с придатками с верхней третью влагалища, резекцией мочевого пузыря, стентированием мочеточника, тазовой лимфаденэктомией. Рекомендовано наблюдение онкологом по месту жительства.

В сентябре 2020 года пациентка обратилась на консультацию в Клинику высоких медицинских технологий им. Н. И. Пирогова СПбГУ (СПб). Учитывая молодой возраст пациентки, морфологический тип опухоли, характер заболевания, неэффективность стандартных опций лечения и гиперэкспрессию 70% белка PD-L1(рецептор белка программируемой клеточной смерти-1 сокр. от Programmed cell Death-1) рекомендована попытка проведения иммунотерапии Пембролизумабом, выполнено 1 введение в ноябре 2020г.

Пациентка Р., 33 лет, обратилась в поликлинику НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова в апреле 2020 года с жалобами на хроническую сильную боль в пояснице, внизу живота, опоясывающего характера. Из анамнеза: В январе 2019 года - третьи роды. Боли появились в конце июля 2019 года; к врачу обратилась в октябре 2019 года. Обследовалась у невролога, гинеколога, гастроэнтерологов. В больницу им Семашко госпитализирована с острыми болями 10.03.2020 - диагноз НМЦ. 13.04.2020 МРТ малого таза с контрастированием - в правых отделах шейки матки определяется эндометриальная опухоль размерами ~ 43x28x38 мм. Соскоб с шейки матки на онкоцитологию от 16.04.2020 – без атипии. Направлена к онкологу. Обратилась в НМИЦ онкологии. При осмотре в зеркалах от 14.04.2020г.: шейка матки покрыта неизменным эпителием, рубцово деформирована; выделения слизистые, скудные. При бимануальном осмотре:

матка плотная, нормальных размеров, подвижная, безболезненная при пальпации и смещении; придатки матки не определяются; имеется инфильтрат не до стенки таза справа, болезненный при исследовании. Выполнена трепан-биопсия шейки матки – ГИ №397911 низкодифференцированная инвазивная карцинома, наиболее вероятно стекловидноклеточная (**Glassy cell carcinoma**), ИГХ: Muc-2, p 16, p 40 - положительное окрашивание в опухолевых клетках. p 16 - выраженное диффузное block type окрашивание в опухолевых клетках. Установлен диагноз: Рак шейки матки **IIIB T2bN1Mo**. Проведен курс сочетанной химиолучевой терапии по радикальной программе с 27.05.2020 по 24.07.2020г - курс дистанционной конформной лучевой терапии, СОД=46Гр, внутриволостной брахитерапии СОД 28 Гр, в сочетании с радиосенсибилизацией химиопрепаратом "Цисплатин", 40мг/м² (РД = 60мг, СД = 400мг). При контрольном обследовании частичный регресс заболевания. Далее пациентка отправлена под наблюдение.

Стекловидноклеточная карцинома шейки матки характеризуется отчетливыми цитологическими особенностями и агрессивным клиническим течением. Хотя эта опухоль обычно считалась низко дифференцированной разновидностью аденосквамозной карциномы, все же требуется уточнение фенотипа и гистогенеза.

Обсуждение. Стекловидноклеточная карцинома (Glassy cell carcinoma) шейки матки является казуистикой по данным мировых источников, так и нашего исследования: за период с 2015 по 2019 гг., выявлено 4 случая стекловидноклеточной карциномы шейки матки среди всех пациенток, получавших лечение в онкогинекологическом отделении НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. В исследовании клинко-морфологическое исследование проведено во всех 4 случаях стекловидноклеточной карциномы шейки матки. Все пациентки были молодого возраста две пациентки 27 лет и две пациентки 33 лет. По стадиям заболевания одна пациентка имела IIВ стадию и три – IIIВстадию. У всех пациенток были жалобы на ациклические кровотечения из половых путей. При иммуногистохимическом исследовании все исследованные опухоли имели выраженное block type окрашивание с белком p16. У 3х из 4х случаев опухолей имели характерный иммунофенотип MUC2+ и p40+. В одном случае диагноз был поставлен на основе морфологических и клинко-диагностических особенностей опухоли. Во всех 4 случаях не было выявлено дефицита белков системы репарации неспаренных нуклеотидов.

3.8 Диагностические особенности редких злокачественных опухолей нижнего женского полового тракта

Иммуногистохимические особенности сарком вульвы, влагалища и шейки матки

Для установления нозологического варианта сарком вульвы, влагалища и шейки матки, целесообразно использовать единую дифференциально-диагностическую иммуногистохимическую панель, в то время как в отдельной группе карциносарком имеет смысл расширять панель за счет эпителиальных маркеров и транскрипционных факторов.

Иммуногистохимический анализ с использованием 16 антител выполнен во всех 10 обнаруженных карциносарком шейки матки (таб. 17). Морфологически карциносаркомы шейки матки отличает то, что это двухкомпонентные опухоли со злокачественной эпителиальной и мезенхимальной составляющей. Саркоматозный компонент происходит из карциноматозного компонента в результате эпителиально-мезенхимального перехода. Бифазная опухоль со злокачественным эпителиальным (чаще карцинома высокой степени злокачественности) и саркоматозным (как правило представлен недифференцированной саркомой, может иметь место гетерологическая дифференцировка) компонентами с достаточно вариабельной морфологической картиной и иммунофенотипом. Мышечные маркеры, такие как: SMA, Caldesmon, Calponin, MSA экспрессировались с разной степенью выраженности в мезенхимальном компоненте всех опухолей, и были отрицательны в эпителиальном компоненте 100% опухолей. CD10 экспрессировался в мезенхимальном компоненте всего в 36% случаев, тогда как положительная реакция с CD 34 наблюдалась более чем в половине случаев (54,5%). Индекс пролиферации Ki67 был также очень различным от 5% до 100%. В мезенхимальном компоненте опухолей отмечалась низкая экспрессия рецепторов гормонов эстрогена и прогестерона, слабое фокальное окрашивание выявлено лишь в 27,27% случаев, тогда как в эпителиальном компоненте положительная реакция наблюдалась в 54,54% случаев.

Таблица 17 - Иммуногистохимический профиль карциносарком шейки матки

Оценка окрашивания ИГХ маркер	Карциноматозный компонент			Саркоматозный компонент		
	0	1	2	0	1	2
EMA	-	100%	-	90%	10%	-
Caldesmon	100%	-	-	50%	20%	30%
Calponin	100%	-	-	50%	20%	30%

MSA	100%	-	-	20%	50%	30%
CD10	100%	-	-	60%	10%	30%
CD34	100%	-	-	50%	50%	-
P53	100%	-	-	-	90%	10%
ER	40%	60%	-	70%	30%	-
PR	90%	10%	-	70%	30%	-

* 0 – отсутствие окрашивания, 1 – слабое и/или фокальное окрашивание, 2 – выраженное и/или диффузное окрашивание.

В других саркомах (лейомиосаркома, дерматофибросаркома и недифференцированных саркома) вульвы, влагалища и шейки матки иммуногистохимическое исследование выполнялось единой дифференциально-диагностической панелью с использованием 13 маркеров в 12 случаях (таб. 18).

Таблица 18 - Иммуногистохимический профиль сарком вульвы, влагалища и шейки матки

Оценка окрашивания ИГХ маркер	0	1	2
EMA	66,7%	33,3%	-
Caldesmon	66,7%	16,7%	16,7%
Calponin	66,7%	16,7%	16,7%
MSA	-	50%	50%
CD10	25%	25%	50%
CD34	83,3%	16,7%	-
P53	Дикий тип мутации		
ER	66,7%	33,3%	-
PR	83,3%	16,7%	-
S100	41,7%	58,3	-
CD117	75%	25%	-
SMA	16,6%	41,7%	41,7%

* 0 – отсутствие окрашивания, 1 – слабое и/или фокальное окрашивание, 2 – выраженное и/или диффузное окрашивание.

Мезенхимальные новообразования нижнего женского полового тракта включают гетерогенную группу опухолей с различной морфологией и иммунофенотипом. Самой распространенной злокачественной опухолью в исследованной выборке явилась лейомиосаркома.

Мышечные маркеры, такие как: SMA, Caldesmon, Calponin, MSA экспрессировались с разной степенью выраженности во всех исследованных образцах. CD10 экспрессировался в 75% опухолей разной локализации. CD34 экспрессия наблюдалась лишь в 2 случаях (16,6%). 58% опухолей были положительны при окраске антителами к белку S100. Мутация в гене TP53 не была выявлена ни в одной из исследованных опухолей. Индекс пролиферации Ki67 был также очень различным от 5% до 100%. Наиболее высокие средние значения наблюдались в опухолях влагалища – 56,4%, тогда как в опухолях вульвы среднее значение составило всего 31,2%. В опухолях всех локализаций отмечалась низкая экспрессия рецепторов гормонов эстрогена и прогестерона, что позволяет расценивать их как гормононечувствительные опухоли.

Мезенхимальные новообразования нижнего женского полового тракта включают гетерогенную группу опухолей с различной морфологией и иммунофенотипом. Самой распространенной злокачественной опухолью в исследованной выборке явилась лейомиосаркома.

Мышечные маркеры, такие как: SMA, Caldesmon, Calponin, MSA экспрессировались с разной степенью выраженности во всех исследованных образцах. CD10 экспрессировался в 75% опухолей разной локализации. CD34 экспрессия наблюдалась лишь в 2 случаях (16,6%). 58% опухолей были положительны при окраске антителами к белку S100. Мутация в гене TP53 не была выявлена ни в одной из исследованных опухолей. Индекс пролиферации Ki67 был также очень различным от 5% до 100%. Наиболее высокие средние значения наблюдались в опухолях влагалища – 56,4%, тогда как в опухолях вульвы среднее значение составило всего 31,2%. В опухолях всех локализаций отмечалась низкая экспрессия рецепторов гормонов эстрогена и прогестерона, что позволяет расценивать их как гормононечувствительные опухоли.

Иммуногистохимические особенности меланом нижнего женского полового тракта

Иммуногистохимический анализ по 9 критериям был проведен в 3 случаях меланом вульвы, 4 случаях меланом влагалища и одном случае меланомы шейки матки, результаты представлены в таблице 19.

Таблица 19 - Иммуногистохимический профиль меланом нижнего женского полового тракта

ИГХ маркер № гисто- препарата	Ki67	МСК	p16	HMB-45	КВА.62	MITF	SOX10	MelanA	Thyrosinaza
343890	10	0	0	1	0	0	1	1	0
359532	15	0	1	1	1	1	1	1	1
339837	5	0	1	1	1	1	1	1	1
113892	1	0	0	1	0	0	1	1	1
356398	20	0	1	1	0	1	1	1	0
359249	35	0	0	1	0	1	1	1	1
363509	20	0	0	1	0	1	1	1	1
371595	15	0	1	1	1	1	1	1	1

При иммуногистохимическом исследовании выявлено:

1) выраженная цитоплазматическая экспрессия во всех 100% исследованных опухолей с такими чувствительными меланоцитарными маркерами как S-100, HMB45, SOX10 и MelanA;

2) в 75% опухолей клетки также окрашивались MiTF и Tyrosinasa;

3) все опухоли были отрицательными при окрашивании мультцитокератином, что исключало их эпителиальное происхождение. В совокупности иммуногистохимические и морфологические данные позволили установить диагноз меланомы.

4) в 50% случаев опухоль имела экспрессию p16. Потеря экспрессии данного белка наблюдается при наличии мутации в гене CDKN2A, кодирующем его, которая является одним из ключевых событий в патогенезе меланом. Наличие экспрессии p16 в 50% злокачественных меланом вульвы, влагалища и шейки матки, не позволяет использовать этот маркер в качестве инструмента дифференциальной диагностики меланоцитарных новообразований разного потенциала злокачественности.

Примечание. Из исследования исключена пациентка 36 лет с диагнозом ПМЗО: 1) Меланома шейки матки IIIВ стадии. 2) Меланома кожи поясницы ТхNх. При пересмотре гистологических препаратов и проведения иммуногистохимического исследования: GI № 347093 опухолевые клетки экспрессируют S100, КВА.62, MelanA, тирозиназу, МСК и p16

– негативны, что соответствует иммунофенотипу меланомы кожи. Опухоль шейки матки расценена как метастаз кожи спины.

Иммуногистохимические особенности светлоклеточных карцином шейки матки

Иммуногистохимический анализ по 8 критериям был проведен в 24 случаях светлоклеточных карцином шейки матки (таблица 20).

Таблица 20 - Иммуногистохимический профиль светлоклеточного рака шейки матки

№ гистопрепарата \ ИГХ маркер	CA IX	CK7	Napsin	Pax 8	p16	p53	ER	PR
299444	0	2	1	1	1	0	0	0
189005	0	2	0	2	1	0	0	0
230737	1	2	0	1	0	1	0	0
341358	0	0	1	2	0	0	0	0
348291	1	1	1	2	0	0	0	0
288048	0	1	2	2	1	0	0	0
258158	0	2	1	1	0	0	0	0
242788	0	2	1	1	0	0	0	0
268776	0	2	1	1	0	0	0	0
294010	0	1	2	1	0	0	0	0
344001	0	1	1	2	0	0	0	0
317838	0	2	1	2	0	0	0	0
257111	0	2	1	2	0	0	0	0
281474	1	2	0	0	1	0	0	0
190984	0	1	1	1	0	0	0	0
307841	0	2	1	2	1	0	0	0
338567	0	2	1	2	1	0	0	0
102345	0	2	0	0	1	0	0	0
313638	0	1	1	2	1	0	0	0
103652	1	1	1	0	1	1	0	0
364227	0	2	1	2	1	0	0	0
315298	1	2	0	1	0	0	0	0
202837	0	2	1	2	0	0	1	0
283990	0	2	1	2	0	0	0	0

Иммуногистохимическая характеристика выглядела следующим образом: изучение рецепторного статуса опухолей показало низкую экспрессию ER, которая была выявлена всего в 1 случае, в 100% случаев отсутствовала экспрессия PR. Вышеизложенное позволяет характеризовать данную опухоль как гормононечувствительную. В 95,83% опухолей выявлено положительное окрашивание с цитокератином 7 (CK7) и 87,50% с Pax8, что соответствует иммунофенотипу первичной

опухоли шейки матки. Почти половина случаев имела положительное block type окрашивание с p16 (41,67%/ n=10). Несмотря на отрицательный статус ВПЧ, опухоли могут проявлять положительную реакцию на p16 со спектром от очагового до диффузного.

Иммуногистохимические особенности нейроэндокринных карцином шейки матки

Иммуногистохимический анализ по 7 критериям был проведен во всех 8 случаях нейроэндокринных карцином шейки матки (таблица 21)

Таблица 21 - Иммуногистохимический профиль нейроэндокринных карцином шейки матки

ИГХ маркер № гистопрепарата	p16	Chromogranin A	Synaptophysin	МСК	p40	S100	ki67
355257	+	+	+	+	-	-	80%
10404418	+	+	-	+	-	-	90%
120331	+	+	+	+	-	-	90%
386651	+	+	+	+	-	-	95%
387957	+	+	+	+	-	-	85%
76263	+	+	+	+	-	-	90%
363632	+	-	+	+	-	-	100%
114834	+	-	+	+	-	-	95%

У всех пациенток с крупноклеточной нейроэндокринной карциномой отмечено окрашивание с нейроэндокринными маркерами: синаптофизином, хромогранинном. А также положительное окрашивание с мультицитокератином МСК. Все 100% случаев имели положительное окрашивание с p16. При этом, проводя дифференциальную диагностику с низкодифференцированной неороговевающей плоскоклеточной карциномой и эпителиодноклеточной меланомой, гистологические препараты окрашивались p40, S100, и все 100% случаев имели негативное окрашивание. Индекс пролиферации (Ki 67) во всех 8 случаях варьировал от 80 до 100%, что указывает на агрессивный морфологический тип опухоли. Для постановки диагноза нейроэндокринная карцинома шейки матки достаточно явного положительного окрашивания одним специфичным нейроэндокринным маркером.

Иммуногистохимические особенности стекловидноклеточных карцином шейки матки

Иммуногистохимический анализ с использованием 7 маркеров был проведен во всех 4 случаях стекловидноклеточных карцином шейки матки (таб. 22).

Таблица 22 - Иммуногистохимический профиль стекловидноклеточных карцином шейки матки

ИГХ маркер №гисто препарата	MUC2	p16	p40	MLH 1	MSH 2	MSH 6	PMS 2
93868	1	1	1	1	1	1	1
381860	0	1	0	1	1	1	1
390459	1	1	1	1	1	1	1
397911	1	1	1	1	1	1	1

Все исследованные опухоли имели выраженное block type окрашивание с белком p16. 3 из 4 опухолей имели характерный иммунофенотип MUC2+ и p40+. В одном случае диагноз был поставлен на основе морфологических и клиничко-диагностических особенностей опухоли. Во всех 4 случаях не было выявлено дефицита белков системы репарации неспаренных нуклеотидов.

Заключение

В данной работе проведен анализ историй болезни 157 пациентов с диагнозом редкой злокачественной опухоли вульвы, влагалища и шейки матки за двадцатилетний период, что делает работу в большей степени описательной. Однако этот факт доказывает уникальность и редкость данных патологий. За столь продолжительный период очень сильно менялись подходы к лечению и диагностике нейроэндокринных новообразований, сарком, маланом, светлоклеточных карцином, стекловидноклеточных карцином и экстрамаммарной болезни Педжета вульвы, что не позволяет прийти к единому алгоритму действий в обследовании и лечении этой группы пациентов. Так же с течением времени развивалась и совершенствовалась морфологическая диагностика, вероятнее всего, данная группа больных была бы более многочисленной, если бы использовались современные иммуногистохимические исследования в более ранние периоды времени.

По итогам данной работы можно прийти к выводу, что по гистологическому типу все редкие злокачественные опухоли нижнего женского полового тракта можно поделить на две группы: гистологические варианты, редко встречающиеся именно в этой локализации, но с разной частотой выявляемые в других органах и тканях; и редкие сайт-

специфические опухоли, характерны именно для женского полового тракта. К первой группе можно отнести нейроэндокринные опухоли, меланому и различные варианты сарком. Эти опухоли, возникающие в шейке матки, влагалище и/или вульве демонстрируют морфологические и иммуногистохимические черты аналогичные наблюдаемым при опухолях соответствующего гистотипа, возникающих в других локализациях.

Во вторую группу попадают светлоклеточная карцинома, стекловидноклеточная карцинома, экстрамаммарная болезнь Педжета и карциносаркома.

Болезнь Педжета вульвы имеет сходные с болезнью Педжета соска морфологические проявления, но по литературным данным реже демонстрирует гиперэкспрессию HER2, кроме того, в дифференциальный диагноз помимо интраэпителиальных плоскоклеточных поражений и меланомы, необходимо включать интраэпидермальное распространение аденокарциномы прямой кишки, которая часто сохраняет экспрессию CK20.

Карциносаркома женского полового тракта по современным представлениям является опухолью эпителиального генеза, развивающейся из эпителиев Мюллера типа, которая в части опухолевых клонов теряет эпителиальные черты, дедифференцируется и подвергается эпителиально-мезенхимальному переходу, в результате чего и приобретает бифазные морфологические характеристики. Эпителиальный (карциноматозный) компонент опухоли может демонстрировать различную степень дифференцировки, морфологические и иммуногистохимические черты различных вариантов карцином из Мюллера эпителиа (эндометриоидной, серозной, светлоклеточной, эндоцервикальной), в то время как мезенхимальный (саркоматоидный) компонент чаще представлен недифференцированной саркомой с «немым» иммунофенотипом, или демонстрирует черты различных вариантов сарком, так как возможно возникновение гетерологической дифференцировки (формирование участков с чертами специфических сарком: рабдомиосаркомы, остеогенной саркомы и т.п.).

Светлоклеточная карцинома является редким гистологическим вариантом ВПЧ-независимых аденокарцином, развивающихся из Мюллера эпителиа. Несмотря на отсутствие ассоциации с ВПЧ высокого онкогенного типа, эти опухоли могут демонстрировать block type экспрессию p16 вне связи с вирусной инфекцией, за счет других механизмов накопления белка p16. По нашим данным светлоклеточные карциномы положительны в 79,2% (n=20) к Napsin A, что согласуется с литературными данными, в 95,9% случаев выявлено окрашивание с цитокератином 7(CK7) и 88% с Pax8, что подтверждает Мюллерово происхождение данной опухоли. Подавляющее

большинство опухолей демонстрирует отсутствие экспрессии рецепторов стероидных гормонов, что подтверждено и на нашей выборке.

Стекловидноклеточная карцинома в соответствии с классификацией ВОЗ 2014 года является ВПЧ-ассоциированной низкодифференцированной железисто-плоскоклеточной карциномой, что может быть подтверждено только при помощи дополнительных окрасок. Для этого гистологического варианта характерно наличие экспрессии p16, которая как правило ограничена частью опухолевых клеток. Блоковая экспрессия p16 обусловлена вирусом папилломы человека, а окрашивание p40 отражает плоскоклеточную дифференцировку.

Редкие злокачественные опухоли вульвы, влагалища и шейки матки - отдельная группа опухолей, имеющая особенности клинического течения и требующая несколько иного подхода к диагностике и лечению, чем наиболее распространенные злокачественные новообразования тех же локализаций. В целом, на основании анализа полученных данных, тактика лечения редких злокачественных опухолей нижнего женского полового тракта подбирается уникально и мультидисциплинарно в каждом отдельном выявленном случае, в зависимости от типа опухоли и стадии заболевания.

Выводы

1. Определена частота редких злокачественных опухолей нижнего женского полового тракта: сарком, меланом, нейроэндокринных опухолей, светлоклеточных карцином, стекловидноклеточных карцином, а также экстратаммарной болезни Педжета вульвы, которая составила 2% от всех злокачественных новообразований вульвы, влагалища и шейки матки.
2. Определен средний возраст пациенток с редкими злокачественными опухолями нижнего полового тракта: у детей диагностирована только рабдомиосаркома – средний возраст – 4 года (от 1 месяца до 15 лет), в когорте взрослых больных: экстратаммарная болезнь Педжета вульвы - 63,4 года; лейомиосаркома вульвы - 53,3 года, влагалища - 58,3, шейки матки - 55,8 лет; меланома вульвы - 65,5 лет, влагалища - 65,5 лет, шейки матки - 67,5; светлоклеточная карцинома влагалища - 41,3 год, шейки матки - 42,2 года; стекловидноклеточная карцинома шейки матки - 30 лет, карциносаркома шейки матки – 57,8 лет; нейроэндокринные карциномы шейки матки - 48 лет.
3. Редкие опухоли нижнего женского полового тракта, более часто встречающиеся в других локализациях (нейроэндокринные опухоли, меланома, саркомы) имеют морфологические и иммунофенотипические черты общие для всех локализаций. При оценке результатов иммуногистохимического исследования меланомы нижнего женского полового тракта отмечено, что 100% случаев имели окрашивание с S-100, HMB45, SOX10 и MelanA; в 75% случаев выявлено окрашивание к MITF и Tyrosinase, а также 100% негативны при окрашивании мультцитокератинами.
4. Выявлено, что сайт-специфические редкие опухоли нижнего женского полового тракта: стекловидноклеточные карциномы – низкодифференцированная железисто-плоскоклеточная карцинома, экспрессирующая *тис 2* (75% случаев), *p16* (100% случаев) и *p40* (75% случаев); светлоклеточная карцинома - *Napsin A* (79,2% случаев), цитокератином 7(CK7) (95,9% случаев) и *Pax8* (88% случаев); карциносаркома – эпителиальный компонент демонстрирует черты эпителиев Мюллера типа, саркоматозный компонент чаще демонстрировал признаки гладкомышечной дифференцировки (30% случаев окрашивались диффузно *calponin*, *caldesmon*, *MSA*).
5. Выявлено, что меланома вульвы диагностирована в более ранних стадиях (I-II стадии) в отличие от меланом влагалища и шейки матки (71,4% и 57,1% соответственно). Саркомы нижнего женского полового тракта и нейроэндокринные опухоли чаще представлены I-II стадией (в 62,5% случаев). Светлоклеточные опухоли одинаково часто диагностированы в ранних и поздних стадиях (54,5% и 45,5%, соответственно). Большинство случаев экстратаммарной болезни Педжета вульвы представлены начальной стадией (*in situ* и I стадия - 89,5%).
6. Установлено, что редкие злокачественные опухоли нижнего женского полового тракта характеризуются неблагоприятным прогнозом. Общая годовая выживаемость составила 87,9%, 2-летняя – 51,8%, 3-летняя – 37,6%, 4-летняя составила 28,6%, пятилетняя только 22,5%. Единственная опухоль нижнего женского полового тракта с благоприятным прогнозом - экстратаммарная болезнь Педжета вульвы (100% трехлетняя выживаемость).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Оптимизированные методы диагностики редких злокачественных опухолей нижнего женского полового тракта, а именно использование определенной для каждого морфологического типа опухоли, дифференциально-диагностической иммуногистохимической панели позволяют правильно установить диагноз и назначить специализированное лечение больных, что влияет на прогноз редких злокачественных заболеваний вульвы, влагалища и шейки матки. При выявлении опухоли вульвы, влагалища и шейки матки, подозрительной на меланому, необходимо использовать следующие антитела: S-100, HMB45, SOX10, MelanA, MiTF и Tyrosinasa, а при диагностике нейроэндокринных карцином целесообразно использование иммуногистохимической панели: p16, Chromogranin A, Synaptophysin, MCK, p40, S100, ki67.

Редкая злокачественная опухоль вульвы, влагалища и шейки матки может быть диагностирована в любом возрасте, при подозрении на редкий тип опухоли необходимо полное дообследование и мультидисциплинарный подход в специализированном медицинском центре.

Тактика лечения определяется, прежде всего, морфологическим типом опухоли, подтвержденного иммуногистохимическим исследованием, и стадией заболевания редких злокачественных опухолей вульвы, влагалища и шейки матки.

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ТЕМЫ

Создание регистра редких злокачественных опухолей нижнего женского полового тракта позволит в будущем проводить исследования по разработке единых клинических рекомендаций.

Необходимо дальнейшее проведение и изучение ретро- и проспективных многоцентровых исследований редких злокачественных опухолей нижнего женского полового тракта (вульвы, влагалища и шейки матки) для разработки клинических рекомендаций с целью улучшения результатов лечения онкологических больных.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВПЧ	вирус папилломы человека
КТ	компьютерная томография
ЛМС	лейомиосаркома
МРТ	магнитно-резонансная томография
НЭК	нейроэндокринная карцинома
НЭН	нейроэндокринная неоплазия
НЭО	нейроэндокринная опухоль
ПЭТ/КТ	позитронно-эмиссионная компьютерная томография
РМС	рабдомиосаркома
УЗИ	ультразвуковое исследование
ЭМБПВ	экстрамаммарная болезнь Педжета вульвы
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics – Международная федерация гинекологии и акушерства

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Каприн А.Д., Ашрафьян Л.А., Стилиди И.С. / Онкогинекология. Национальное руководство / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2019 г. (заболеваемость и смертность) / МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. М., 2020. 252 с.
3. Клинические рекомендации Национального общества детских гематологов и онкологов (НОДГО) 2019 года «Саркомы мягких тканей у детей» 2020 г.
4. Кутушева Г.Ф., Урманчеева А.Ф. Опухоли и опухолевидные образования половых органов у девочек. СПб.: Искусство России, 2001. 143 с.
5. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных / под ред. Ю.А. Щербука. СПб.: Коста, 2020. 407 с.
6. Филатова Е.И. Первичный рак влагалища. Диагностика и лечебная тактика // Практическая онкология. 2006. Т. 7. № 4. С. 228–235.
7. Халимбекова Д.И. Мезонефроидный рак женских половых органов (клинико-морфологическое исследование): автореф. дис канд. мед. наук. СПб., 2013. 24 с.
8. Халимбекова Д.И., Ульрих Е.А. Мезонефроидный (светлоклеточный) рак женских половых органов (обзор литературы) // Сибирский онкологический журнал. 2012. № 6 (54). С. 76–83.
9. Aartsen E.J., Albus-Lutter C.E. Vulvar sarcoma: clinical implications // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 1994. Vol. 56, No. 3. P. 181–189.
10. Abeler V.M., Holm R., Nesland J.M., Kjørstad K.E. Small cell carcinoma of the cervix. A clinicopathologic study of 26 patients // Cancer. 1994. Vol. 73. P. 672–677.
11. Agarwal S., Schmeler K.M., Ramirez P.T., Sun C.C. Outcomes of patients undergoing radical hysterectomy for cervical cancer of high-risk histological subtypes // Int. J. Gynecol. Cancer. 2011. Vol. 21. P. 123–127.
12. Ahram J., Lemus R., Schiavello H.J. Leiomyosarcoma of the vagina: case report and literature review // Int. J. Gynecol. Cancer. Vol. 16. P. 884–891.
13. Ahuja A., Safaya R., Prakash G., Kumar L., Shukla N.K. Primary mixed mullerian tumor of the vagina — a case report with review of the literature // Pathol. Res. Pract. 2011. Vol. 207. P. 253–255.
14. Albores-Saavedra J., Gersell D., Gilks C.B. et al. Terminology of endocrine tumors of the uterine cervix: results of a workshop sponsored by the College of American Pathologists and the National Cancer Institute // Arch. Pathol. Lab. Med. 1997. Vol. 121. P. 34–39.
15. Alejo M., Alemany L., Clavero O. et al. Contribution of human papillomavirus in neuroendocrine tumors from a series of 10,575 invasive cervical cancer cases // Papillomavirus Res. 2018. Vol. 5. P. 134–142.
16. Alfsen G.C., Thoresen S.O., Kristensen G.B. Histopathologic subtyping of cervical adenocarcinoma reveals increasing incidence rates of endometrioid tumors in all age groups: a population based study with review of all nonsquamous cervical carcinomas in Norway from 1966 to 1970, 1976 to 1980, and 1986 to 1990 // Cancer. 2000. Vol. 89, No. 6. P. 1291–1299.
17. Ambros R.A., Park J.S., Shah K.V. et al. Evaluation of histologic, morphometric, and immunohistochemical criteria in the differential diagnosis of small cell carcinomas of the cervix with particular reference to human papillomavirus types 16 and 18 // Mod. Pathol. 1991. Vol. 4. P. 586–593.
18. An J., Li B., Wu L. et al. Primary malignant amelanotic melanoma of the female genital tract: report of two cases and review of literature // Melanoma Res. 2009. Vol. 19. P. 267–270.
19. Andrassy R.J., Hays D.M., Raney R.B. et al. Conservative surgical management of vaginal and vulvar pediatric rhabdomyosarcoma: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study III // J. Pediatr. Surg. 1995. Vol. 30. P. 1034–1036.

20. Andrassy R.J., Wiener E.S., Raney R.B. et al. Progress in the surgical management of vaginal rhabdomyosarcoma: a 25-year review from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group // *J. Pediatr. Surg.* 1999. Vol. 34, No. 5. P. 731–734; discussion 734–735.
21. Aulmann S., Sinn H.P., Penzel R. et al. Comparison of molecular abnormalities in vulvar and vaginal melanomas // *Mod. Pathol.* 2014. Vol. 27. P. 1386–1393.
22. Babarović E., Sladoljev K., Perin E. et al. Primary carcinosarcoma of the vagina associated with differentiated squamous intraepithelial neoplasia in a patient with complete uterine prolapse: case report and review of the literature // *Int. J. Surg. Pathol.* 2018. Vol. 26, No. 4. P. 370–376.
23. Bansal S., Lewin S.N., Burke W.M. et al. Sarcoma of the cervix: natural history and outcomes // *Gynecol. Oncol.* 2010. Vol. 118, No. 2. P. 134–138.
24. Behtash N., Mousavi A., Tehranian A. et al. Embryonal rhabdomyosarcoma of the uterine cervix: case report and review of the literature // *Gynecol. Oncol.* 2003. Vol. 91, No. 2. P. 452–455.
25. Bermúdez A., Vighi S., García A., Sardi J. Neuroendocrine cervical carcinoma: a diagnostic and therapeutic challenge // *Gynecol. Oncol.* 2001. Vol. 82. P. 32–39.
26. Bishop K.D., Olszewski A.J. Epidemiology and survival outcomes of ocular and mucosal melanomas: a population-based analysis // *Int. J. Cancer.* 2014. Vol. 134. P. 2961–2971.
27. Bogani G., Cromi A., Uccella S. et al. Dermatofibrosarcoma protuberans of the vulva // *J. Obstet. Gynaecol.* 2014. Vol. 14. P. 1–2.
28. Boruta 2nd D.M., Schorge J.O., Duska L.A. et al. Multimodality therapy in early-stage neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix // *Gynecol. Oncol.* 2001. Vol. 81. P. 82–87.
29. Boyd J., Takahashi H., Waggoner S.E. et al. Molecular genetic analysis of clear cell carcinoma of the vagina and cervix associated and unassociated with diethylstilbestrol exposure in utero // *Cancer.* 1996. Vol. 77, No. 3. P. 507–513.
30. Buchanan D.J., Schlaerth J., Kurosaki T. Primary vaginal melanoma: thirteen-year disease-free survival after wide local excision and review of recent literature // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1998. Vol. 178. P. 1177–1184.
31. Cantuaria G., Angioli R., Fernandez-Abril A., Penalver M. Primary malignant melanoma of the uterine cervix: case report and review of the literature // *Prim. Care Update Ob. Gyns.* 1998. Vol. 5. P. 159–160.
32. Castle P.E., Pierz A., Stoler M.H. A systematic review and meta-analysis on the attribution of human papillomavirus (HPV) in neuroendocrine cancers of the cervix // *Gynecol. Oncol.* 2018. Vol. 148. P. 422–429.
33. Chan J.K., Loizzi V., Burger R.A. et al. Prognostic factors in neuroendocrine small cell cervical carcinoma: a multivariate analysis // *Cancer* 2003. Vol. 97. P. 568–574.
34. Chan J.K., Tsui W.M., Tung S.Y., Ching R.C. Endocrine cell hyperplasia of the uterine cervix. A precursor of neuroendocrine carcinoma of the cervix? // *Am. J. Clin. Pathol.* 1989. Vol. 92. P. 825–830.
35. Chan K.K.L., Kwong P.P., Tam K.F. et al. A combination of chemoradiation and chemotherapy for treatment of advanced clear cell adenocarcinoma of the cervix // *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2008. Vol. 18. P. 559–563.
36. Chang A.E., Karnell L.H., Menck H.R. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society // *Cancer.* 1998. Vol. 83. P. 1664–1678.
37. Chang T.C., Lai C.H., Tseng C.J. et al. Prognostic factors in surgically treated small cell cervical carcinoma followed by adjuvant chemotherapy // *Cancer* 1998. Vol. 83. P. 712–718.

38. Chapman P.B., Hauschild A., Robert C. et al. BRIM-3 Study Group, Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 364. P. 2507–2516.
39. Chen J., Macdonald O.K., Gaffney D.K. Incidence, mortality, and prognostic factors of small cell carcinoma of the cervix // *Obstet. Gynecol.* 2008. Vol. 111. P. 1394–1402.
40. Chokoeva A.A., Tchernev G., Cardoso J.C. et al. Vulvar sarcomas: Short guideline for histopathological recognition and clinical management. Part 1 // *International Journal of Immunopathology and Pharmacology.* 2015. Vol. 28, No. 2. P. 168–177.
41. Clark K.C., Butz W.R., Hapke M.R. Primary malignant melanoma of the uterine cervix: case report with world literature review // *Int. J. Gynecol. Pathol.* 1999. Vol. 18. P. 265–273.
42. Costa M.J., Kenny M.B., Hewan-Lowe K., Judd R. Glassy cell features in adenosquamous carcinoma of the uterine cervix — histologic, ultrastructural, immunohistochemical and clinical findings // *Am. J. Clin. Pathol.* 1991. Vol. 96. P. 520–528.
43. Creasman W.T., Phillips J.L., Menck H.R. A survey of hospital management practices for vulvar melanoma // *J. Am. Coll. Surg.* 1999. Vol. 188. P. 670–675.
44. Curtin J.P., Saigo P., Slucher B., Venkatraman E.S. et al. Soft-tissue sarcoma of the vagina and vulva: a clinicopathologic study // *Obstet. Gynecol.* 1995. Vol. 86. P. 269–272.
45. Danish H.H., Patel K.R., Switchenko J.M. et al. The influence of postoperative lymph node radiation therapy on overall survival of patients with stage III melanoma, a National Cancer Database analysis // *Melanoma Res.* 2016. Vol. 26. P. 595–603.
46. de Sanjose S., Quint W.G., Alemany L. et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study // *Lancet Oncol.* 2010. Vol. 11. P. 1048–1056.
47. Deng G.H., Zhang X., Wu L.Y. Clinicopathological analysis of nine cases of small cell carcinoma of the uterine cervix // *Chin. J. Oncol.* 2010. Vol. 32. P. 199–202.
48. Deshpande A., Kotwal M., Bobhate S. Glassy cell carcinoma of the uterine cervix: a rare histology. Report of three cases with a review of the literature // *Indian J. Cancer.* 2004. Vol. 41. P. 92–95.
49. Dewdney S., Kennedy C.M., Galask R.P. Leiomyosarcoma of the vulva: A case report // *J. Rep. Med.* 2005. Vol. 50. P. 630–632.
50. Dhull A.K., Kaushal V., Marwah N. The uncovered story of leiomyosarcoma of the cervix: a rare case report and review of literature // *BMJ Case Rep.* 2013;2013. PII: bcr2013008616.
51. Dongol S., Tai Y., Shao Y. et al. A retrospective clinicopathological analysis of small-cell carcinoma of the uterine cervix // *Mol. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 2. P. 71–75.
52. Edelweiss M., Malpica A. Dermatofibrosarcoma protuberans of the vulva: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 13 cases // *Am. J. Surg. Pathol.* 2010. Vol. 34, No. 3. P. 393–400.
53. Embry J.R., Kelly M.G., Post M.D., Spillman M.A. Large cell neuroendocrine carcinoma of the cervix: prognostic factors and survival advantage with platinum chemotherapy // *Gynecol. Oncol.* 2011. Vol. 120. P. 444–448.
54. Emerson R.E., Michael H., Wang M. et al. Cervical carcinomas with neuroendocrine differentiation: a report of 28 cases with immunohisto-chemical analysis and molecular genetic evidence of common clonal origin with coexisting squamous and adenocarcinomas // *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2016. Vol. 35. P. 372–384.
55. Estape R.E., Angioli R., Madrigal M. et al. Close vaginal margins as a prognostic factor after radical hysterectomy // *Gynecol. Oncol.* 1998. Vol. 68. P. 229–232.

56. Fanning J., Lambert H.C., Hale T.M. et al. Paget's disease of the vulva: prevalence of associated vulvar adenocarcinoma, invasive Paget's disease, and recurrence after surgical excision // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1999. Vol. 180, No. 1. P. 24–27.
57. Ferguson S.E., Gerald W., Barakat R.R. et al. Clinicopathologic features of rhabdomyosarcoma of gynecologic origin in adults // *Am. J. Surg. Pathol.* 2007. Vol. 31. P. 382–389.
58. Frumovitz M., Etchepareborda M., Sun C.C. et al. Primary malignant melanoma of the vagina // *Obstet. Gynecol.* 2010. Vol. 116. P. 1358–1365.
59. Futagami M., Yokoyama Y., Mizunuma H. Presentation of a patient with pT2bN1M0 small cell carcinoma of the uterine cervix who obtained long-term survival with maintenance chemotherapy, and literature-based discussion // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2011. Vol. 32. P. 99–102.
60. Gaarenstroom K.N., Kenter G.G., Trimbos B.B. Postoperative complications after vulvectomy and inguinofemoral lymphadenectomy using separate groin incisions // *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2003. Vol. 13, No. 4. P. 522–527.
61. Gadducci A., Carinelli S., Aletti G. Neuroendocrine tumors of the uterine cervix: a therapeutic challenge for gynecologic oncologists // *Gynecol. Oncol.* 2017. Vol. 144. P. 637–646.
62. Gadducci A., Carinelli S., Guerrieri M.E., Aletti G.D. Melanoma of the lower genital tract: Prognostic factors and treatment modalities // *Gynecol. Oncol.* 2018. Vol. 150, No. 1. P. 180–189.
63. Gilks C.B., Young R.H., Gersell D.J., Clement P.B. Large cell neuroendocrine [corrected] carcinoma of the uterine cervix: a clinicopathologic study of 12 cases // *Am. J. Surg. Pathol.* 1997. Vol. 21. P. 905–914.
64. Giorgaze T., Kanhere R., Pang C. et al. Small cell carcinoma of the cervix in liquid-based Pap test: utilization of split-sample immunocyto-chemical and molecular analysis // *Diagn. Cytopathol.* 2012. Vol. 40. P. 214–219.
65. Gleason B.G., Hirsch M.N., Nucci M.R. et al. Atypical genital nevi. A clinicopathologic analysis of 56 cases // *Am. J. Surg. Pathol.* 2008. Vol. 32. P. 51–57.
66. Glucksmann A., Cherry C. Incidence, histology, and response to radiation of mixed carcinomas (adenoacanthomas) of the uterine cervix // *Cancer.* 1956. Vol. 9. P. 971–979.
67. Gökaslan H., Şişmanoğlu A., Pekin T. et al. Primary malignant melanoma of the vagina: a case report and review of the current treatment options // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2005. Vol. 121. P. 243–248.
68. González-Bugatto F., Añón-Requena M.J., López-Guerrero M.A. et al. Vulvar leiomyosarcoma in Bartholin's gland area: A case report and literature review // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2009. Vol. 279. P. 171–174.
69. Gray H.J., Garcia R., Tamimi H.K. et al. Glassy cell carcinoma of the cervix revisited // *Gynecol. Oncol.* 2002. Vol. 85. P. 274–277.
70. Grayson W., Taylor L.F., Cooper K. Carcinosarcoma of the uterine cervix: a report of eight cases with immunohistochemical analysis and evaluation of human papillomavirus status // *Am. J. Surg. Pathol.* 2001. Vol. 25. P. 338–347.
71. Guadagno E., De Rosa G., de Del Basso Caro M. Neuroendocrine tumours in rare sites: differences in nomenclature and diagnostics — a rare and ubiquitous histotype // *J. Clin. Pathol.* 2016. Vol. 69. P. 563–574. doi: 10.1136/jclinpath-2015-203551.
72. Guitarte C., Alagkiozidis I., Mize B. et al. Glassy cell carcinoma of the cervix: a systematic review and meta-analysis // *Gynecol. Oncol.* 2014. Vol. 133. P. 186–191.
73. Gunther V., Malchow B., Schubert M. et al. Impact of radical operative treatment on the quality of life in women with vulvar cancer — a retrospective study // *Eur. J. Surg. Oncol.* 2014. Vol. 40, No. 7. P. 875–882.
74. Guzin K., Eser S.K., Yigit A., Zemheri E. Primary clear cell carcinoma of the vagina that is not related to in utero diethylstilbestrol use // *Gynecol. Surg.* 2006. Vol. 3. P. 281–284.

75. Hammonds L.M., Hendi A. Dermatofibrosarcoma protuberans of the vulva treated using mohs micrographic surgery // *Dermatol. Surg.* 2010. Vol. 36. P. 558–563.
76. Hara H., Ishii E., Hondo T. et al. Cytological features of atypical carcinoid combined with adenocarcinoma of the uterine cervix // *Diagn. Cytopathol.* 2012. Vol. 40. P. 724–728.
77. Harting M.S., Kim K.B. Biochemotherapy in patients with advanced vulvovaginal mucosal melanoma // *Melanoma Res.* 2004. Vol. 14. P. 517–520.
78. Hasanzadeh M, Jafarian AH, Mousavi Seresht L. Primary Clear Cell Carcinoma with no Diethylstilbestrol Exposure; Case Series. *Iran J Med Sci.* 2019 Mar;44(2):163-167.
79. Hashiguchi M., Kai K., Nishiyama S. et al. Clear cell carcinoma of the uterine cervix presented as a submucosal tumor arising in a background of cervical endometriosis // *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2018. Vol. 37, No. 1. P. 88–92.
80. Hatch E.E., Herbst A.L., Hoover R.N. et al. Incidence of squamous neoplasia of the cervix and vagina in women exposed prenatally to diethylstilbestrol // *Cancer Causes Control.* 2001. Vol. 12, No. 9. P. 837–845.
81. Hatta N., Yamada M., Hirano T. et al. Extramammary Paget's disease: treatment, prognostic factors and outcome in 76 patients // *Br. J. Dermatol.* 2008. Vol. 158, No. 2. P. 313–318.
82. Hays D.M., Shimada H., Raney R.B. Jr et al. Sarcomas of the vagina and uterus: the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study // *J. Pediatr. Surg.* 1985. Vol. 20. P. 718–724.
83. Heinonen O.P. Diethylstilbestrol in pregnancy. Frequency of exposure and usage patterns // *Cancer.* 1973. Vol. 31, No. 3. P. 573–577.
84. Herbst A.L., Ulfelder H., Poskanzer D.C. Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women // *N. Engl. J. Med.* 1971. Vol. 284. P. 878–881.
85. Hinten F., van den Einden L.C.G., Hendriks J.C.M. et al. Risk factors for short- and long-term complications after groin surgery in vulvar cancer // *Br. J. Cancer.* 2011. Vol. 105, No. 9. P. 1279–1287.
86. Hirashima Y., Kobayashi H., Nishiguchi T. et al. A case of glassy cell carcinoma of the uterine cervix effectively responding to chemotherapy with paclitaxel and carboplatin // *Anticancer Drugs.* 2001. Vol. 12. P. 627–630.
87. Hiromura T., Tanaka Y.O., Nishioka T. et al. Clear cell adenocarcinoma of the uterine cervix arising from a background of cervical endometriosis // *Br. J. Radiol.* 2009. Vol. 82, No. 973. P. 20–22.
88. Hoskins P.J., Swenerton K.D., Pike J.A. et al. Small-cell carcinoma of the cervix: fourteen years of experience at a single institution using a combined-modality regimen of involved-field irradiation and platinum-based combination chemotherapy // *J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 21. P. 3495–3501.
89. Hoskins P.J., Wong F., Swenerton K.D. et al. Small cell carcinoma of the cervix treated with concurrent radiotherapy, cisplatin, and etoposide // *Gynecol. Oncol.* 1995. Vol. 56. P. 218–225.
90. Hou J.Y., Baptiste C., Hombalegowda R.B. et al. Vulvar and vaginal melanoma: a unique subclass of mucosal melanoma based on a comprehensive molecular analysis of 51 cases compared with 2253 cases of nongynecologic melanoma // *Cancer.* 2017. Vol. 123. P. 1333–1344.
91. Houghton O., McCluggage W.G. The expression and diagnostic utility of p63 in the female genital tract // *Adv. Anat. Pathol.* 2009. Vol. 16. P. 316–321.
92. Howitt B.E., Kelly P., McCluggage W.G. Pathology of neuroendocrine tumours of the female genital tract // *Curr. Oncol. Rep.* 2017. Vol. 19, No. 9. P. 59.
93. Hu D.N., Yu G.P., McCormick S.A. Population-based incidence of vulvar and vaginal melanoma in various races and ethnic groups with comparisons to other site-specific melanomas // *Melanoma Res.* 2010. Vol. 20. P. 153–158.

94. Huang Q., Huang H., Wan T. et al. Clinical outcome of 31 patients with primary malignant melanoma of the vagina // *J. Gynecol. Oncol.* 2013. Vol. 24. P. 330–335.
95. Huo D, Anderson D, Herbst AL. Follow-up of Patients with Clear-Cell Adenocarcinoma of the Vagina and Cervix. *N Engl J Med.* 2018 May 03;378(18):1746-1748.
96. Inoue T., Okumura M. Prognostic significance of parametrial extension in patients with cervical carcinoma stages IB, IIA and IIB: a study of 628 cases treated by radical hysterectomy and lymphadenectomy with and without postoperative radiation // *Cancer.* 1984. Vol. 54. P. 1714–1719.
97. Ishibashi-Ueda H., Imakita M., Yutani C. et al. Small cell carcinoma of the uterine cervix with syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion // *Mod. Pathol.* 1996. Vol. 9. P. 397–400.
98. Juliao I, Carvalho SD, Patricio V, Raimundo A. Primary malignant melanoma of the cervix: a rare disease. *BMJ Case Rep.* 2017;2017:bcr2017219361.
99. Jiang X., Lin Y., Huang H.P. et al. Clear cell carcinoma of the uterine cervix: clinical characteristics and feasibility of fertility-preserving treatment // *Onco. Targets Ther.* 2014. Vol. 7. P. 111–116.
100. Kalampokas E., Kalampokas T., Damaskos C. Primary vaginal melanoma, a rare and aggressive entity. A case report and review of the literature // *In Vivo.* 2017. Vol. 31. P. 33–39.
101. Karasawa K., Wakatsuki M., Kato S. et al. Working Group for Gynecological Tumors. Clinical trial of carbon ion radiotherapy for gynecological melanoma // *J. Radiat. Res.* 2014. Vol. 55. P. 343–350.
102. Kasuga Y., Miyakoshi K., Nishio H. et al. Mid-trimester residual cervical length and the risk of preterm birth in pregnancies after abdominal radical trachelectomy: a retrospective analysis // *BJOG: Int. J. Obstet. Gy.* 2017. Vol. 124. P. 1729–1735.
103. Khosla D., Gupta R., Srinivasan R. et al. Sarcomas of uterine cervix: clinicopathological features, treatment, and outcome // *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2010. Vol. 22, No. 6. P. 1026–1030.
104. Kim J.Y., Hong S.M., Ro J.Y. Recent updates on grading and classification of neuroendocrine tumors // *Ann Diagn. Pathol.* 2017. Vol. 29. P. 11–16.
105. Kirsch C.H., Goodman M., Esiashvili N. Outcome of female pediatric patients diagnosed with genital tract rhabdomyosarcoma based on analysis of cases registered in SEER database between 1973 and 2006 // *Am. J. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 37. P. 47–50.
106. Kirschner A.N., Kidd E.A., Dewees T., Perkins S.M. Treatment approach and outcomes of vaginal melanoma // *Cancer.* 2013. Vol. 23. P. 1484–1489.
107. Klimstra D.S., Modlin I.R., Coppola D. et al. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems // *Pancreas.* 2010. Vol. 39. P. 707–712.
108. Koch C.A., Azumi N., M.A. et al. Carcinoid syndrome caused by an atypical carcinoid of the uterine cervix // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999. Vol. 84. P. 4209–4213.
109. Koh W.J., Panwala K., Greer B. Adjuvant therapy for high-risk, earlystage cervical cancer // *Semin. Radiat. Oncol.* 2000. Vol. 10. P. 51–60.
110. Kosin'ska-Kaczyn'ska K., Mazanowska N., Bomba-Opon' D. et al. Glassy cell carcinoma of the cervix — a case report with review of the literature // *Ginekol. Pol.* 2011. Vol. 82. P. 936–939.
111. Krivak T.C., McBroom J.W., Sundborg M.J. et al. Large cell neuro-endocrine cervical carcinoma: a report of two cases and review of the literature // *Gynecol. Oncol.* 2001. Vol. 82. P. 187–191.
112. Kurman R.J., Carcangiu M.L., Herrington C.S., Young R.H. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014.

113. Kuroda H., Toyozumi Y., Masuda T. et al. Glassy cell carcinoma of the cervix: cytologic features and expression of estrogen receptor, progesterone receptor and Her2/neu protein // *Acta Cytol.* 2006. Vol. 50. P. 418–422.
114. Kuroda N., Wada Y., Inoue K. et al. Smear cytology findings of large cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix // *Diagn. Cytopathol.* 2013. Vol. 41. P. 636–639.
115. Lai C.-H., Chang C.-J., Huang H.-J. et al. Role of human papillomavirus genotype in prognosis of early-stage cervical cancer undergoing primary surgery // *JCO.* 2007. Vol. 25. P. 3628–3634.
116. Laterza R., Seveso A., Zefiro F. et al. Carcinosarcoma of the uterine cervix: case report and discussion // *Gynecol. Oncol.* 2007. Vol. 107. P. 98–100.
117. Leonardi GC, Falzone L, Salemi R, Zanghi A, Spandidos DA, McCubrey JA, Candido S, Libra M. Cutaneous melanoma: from pathogenesis to therapy (Review) *Int J Oncol.* 2018;52:1071–1080.
118. Littman P., Clement P.B., Henriksen B. et al. Glassy cell carcinoma of the cervix // *Cancer.* 1976. Vol. 37. P. 2238–2246.
119. Liu Z., Li J., Gu H. et al. Clear Cell Adenocarcinoma of Uterine Cervix: A Single Institution Retrospective Experience // *Front. Oncol.* 2020. Vol. 10. P. 532748.
120. Lojek M.A., Fer M.F., Kasselberg A.G. et al. Cushing's syndrome with small cell carcinoma of the uterine cervix // *Am. J. Med.* 1980. Vol. 69. P. 140–144.
121. Larribere L, Utikal J. Stem cell-derived models of neural crest are essential to understand melanoma progression and therapy resistance. *Front Mol Neurosci.* 2019;12:111.
122. Lösch A., Joura E.A., Stani J. et al. Leiomyosarcoma of the vulva. A case report // *J. Rep. Med.* 2001. Vol. 46. P. 609–612.
123. Lotocki R.J., Krepert G.V., Paraskevas M., Vadas G. et al. Glassy cell carcinoma of the uterine cervix: a bimodal treatment strategy // *Gynecol. Oncol.* 1992. Vol. 44. P. 254–259.
124. Lu B., Wang J., Yang B. et al. Morphologic and immunohistochemical study of clear cell carcinoma of the uterine endometrium and cervix in comparison to ovarian clear cell carcinoma // *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2018. Vol. 37, No. 4. P. 388–396.
125. Murata H, Okonogi N, Wakatsuki M, Kato S, Kiyohara H, Karasawa K, Ohno T, Nakano T, Kamada T, Shozu M The Working Group of Gynecological Tumors TWGOG. Long-term outcomes of carbon-ion radiotherapy for malignant gynecological melanoma. *Cancers (Basel)* 2019;11:482.
126. Magne N., Chargari C., Levy A. et al. Clear Cell Adenocarcinoma of the Female Genital Tract. Long-term outcome and fertility aspects after brachytherapy aimed at a conservative treatment // *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2012. Vol. 22, No. 8. P. 1378–1382.
127. Manor A. Sulfanilamid: its use in the treatment of gonorrhoea of the lower genital tract of the female. *Cal West Med* 1938;49(3):208–10.
128. Margolis B., Tergas A.I., Chen L. et al. Natural history and outcome of neuroendocrine carcinoma of the cervix // *Gynecol. Oncol.* 2016. Vol. 141. P. 247–254.
129. Martelli H., Oberlin O., Rey A. et al. Conservative treatment for girls with nonmetastatic rhabdomyosarcoma of the genital tract: A report from the Study Committee of the International Society of Pediatric Oncology // *J. Clin. Oncol.* 1999. Vol. 17. P. 2117–2122.
130. Maru Y, Tanaka N, Ebisawa K, Odaka A, Sugiyama T, Itami M, Hippo Y. Establishment and characterization of patient-derived organoids from a young patient with cervical clear cell carcinoma. *Cancer Sci.* 2019 Sep;110(9):2992-3005.
131. Matsuura Y., Murakami N., Nagashio E. et al. Glassy cell carcinoma of the uterine cervix: combination chemotherapy with paclitaxel and carboplatin in recurrent tumor // *J. Obstet. Gynecol. Res.* 2001. Vol. 27. P. 129–132.

132. McCluggage W.G., Kennedy K., Busam K.J. An immunohisto-chemical study of cervical neuroendocrine carcinomas: neoplasms that are commonly TTF1 positive and which may express CK20 and P63 // *Am. J. Surg. Pathol.* 2010. Vol. 34. P. 525–532.
133. Mendivil A.A., Abaid L., Epstein H.D. et al. Paget's disease of the vulva: a clinicopathologic institutional review // *Int. J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 74. P. 17e569.
134. Mensch L.S., Trask C.E., Eltabbakh G.H. Leiomyosarcoma of the vulva: A brief communication // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2000. Vol. 21, No. 1. P. 61.
135. Mikami M., Ezawa S., Sakaiya N. et al. Response of glassy cell carcinoma of the cervix to cisplatin, epirubicin, and mitomycin C // *Lancet.* 2000. Vol. 355. P. 1159–1160.
136. Mittal S., Verma Y.P., Kumar T. Primary leiomyosarcoma of cervix: now it counts! // *Int. J. Curr. Res* 2017. Vol. 9, No. 4. P. 49398–401.
137. Mordel N., Mor-Yosef S., Ben-Baruch N., Anteby S.O. Malignant melanoma of the uterine cervix: case report and review of the literature // *Gynecol. Oncol.* 1989. Vol. 32. P. 375–380.
138. Mukonoweshuro P, McCluggage WG. Clear Cell Carcinoma of the Cervix With Choriocarcinomatous Differentiation: Report of an Extremely Rare Phenomenon Associated With Mismatch Repair Protein Abnormality. *Int J Gynecol Pathol.* 2017 Jul;36(4):323-327.
139. Muñoz N., Bosch F.X., de Sanjosé S. et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 348. P. 518–527.
140. Nagai T., Okubo T., Sakaguchi R. et al. Glassy cell carcinoma of the uterine cervix responsive to neoadjuvant intraarterial chemotherapy // *Int. J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 13. P. 541–544.
141. Nasioudis D., Bhadra M., Ko E.M. Extramammary Paget disease of the vulva: Management and prognosis // *Gynecol. Oncol.* 2020. Vol. 157, No. 1. P. 146–150.
142. Nasu K., Hirakawa T., Okamoto M. et al. Advanced small cell carcinoma of the uterine cervix treated by neoadjuvant chemotherapy with irinotecan and cisplatin followed by radical surgery // *Rare Tumors.* 2011. Vol. 3. P. e6.
143. Nasu K., Takai N., Narahara H. Multimodal treatment of glassy cell carcinoma of the uterine cervix // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2009. Vol. 35, No. 3. P. 584–587.
144. Neesham D., Kerdemelidis P., Scurry J. Primary malignant mixed Müllerian tumor of the vagina // *Gynecol. Oncol.* 1998. Vol. 70, No. 2. P. 303–3037.
145. Neff R., Collins R., Backes F. et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: A rare and devastating tumor of the vulva // *Gynecol. Oncol. Reports.* 2019. Vol. 28. P. 9–11.
146. Newman P.L., Fletcher C.D. Smooth muscle tumours of the external genitalia: clinicopathological analysis of a series // *Histopathology.* 1991. Vol. 18, No. 6. P. 523–529.
147. Ngan H.Y., Fisher C., Blake P., Shepherd J.H. Vaginal sarcoma: the Royal Marsden experience // *Int. J. Gynecol. Cancer.* 1994. Vol. 4. P. 337–341.
148. Noguchi T., Ota N., Mabuchi Y. et al. A case of malignant melanoma of the uterine cervix with disseminated metastases throughout the vaginal wall // *Case Rep. Obstet. Gynecol.* 2017. Vol. 2017. P. 5656340.
149. Noller K.L., Fish C.R. Diethylstilbestrol usage: its interesting past, important present, and questionable future // *Med. Clin. North. Am.* 1974. Vol. 58, No. 4. P. 793–810.
150. Norris H.J., Taylor H.B. Melanomas of the vagina // *Am. J. Clin. Pathol.* 1966. Vol. 46. P. 420–4206.
151. Omholt K., Grafstrom E., Kanter Lewensohn L. KIT pathway alterations in mucosal melanomas of the vulva and other sites // *Clin. Cancer Res.* 2001. Vol. 17. P. 3933–3942.

152. Ozmen E., Güney G., Algin O. Magnetic resonance imaging of vulvar dermatofibrosarcoma protuberans — report of a case // *Radiol. Oncol.* 2013. Vol. 47. P. 244–246.
153. Pal S., Jana S., Bose K. Clear cell carcinoma of cervix in a postmenopausal woman: A case report // *J. Midlife Health.* 2015. Vol. 6, No. 2. P. 85–87. doi: 10.4103/0976-7800:158964.
154. Park K.J., Kiyokawa T., Soslow R.A. et al. Unusual endocervical adenocarcinomas: an immunohistochemical analysis with molecular detection of human papillomavirus // *Am. J. Surg. Pathol.* 2011. Vol. 35, No. 5. P. 633–646. 21
155. Perez D.R., Trakarnsanga A., Shia J. et al. Management and outcome of perianal Paget's disease: a 6-decade institutional experience // *Dis. Colon Rectum.* 2014. Vol. 57, No. 6. P. 747–751.
156. Puri S, Asotra S. Primary vaginal malignant melanoma: a rare entity with review of literature. *J Cancer Res Ther.* 2019;15:1392–1394.
157. Piura B., Rabinovich A., Meirovitz M., Yanai-Inbar I. Glassy cell carcinoma of the uterine cervix // *J. Surg. Oncol.* 1999. Vol. 72. P. 206–210.
158. Pleunis N., Schuurman M.S., VanRossum M.M. et al. Rare vulvar malignancies; incidence, treatment and survival in the Netherlands // *Gynecol. Oncol.* 2016. Vol. 142. P. 440–445.
159. Pusceddu S., Bajetta E., Carcangiu M.L. et al. A literature overview of primary cervical malignant melanoma: an exceedingly rare cancer // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2012. Vol. 81. P. 185–195.
160. Ragnarsson-Olding B., Johansson H., Rutqvist L.E. et al. Malignant melanoma of the vulva and vagina. Trends in incidence, age distribution, and long-term survival among 245 consecutive cases in Sweden 1960–1984 // *Cancer.* 1993. Vol. 71. P. 1893–1897.
161. Raney R.B., Anderson J.R., Barr F.G. et al. Rhabdomyosarcoma and undifferentiated sarcoma in the first two decades of life: A selective review of intergroup rhabdomyosarcoma study group experience and rationale for Intergroup Rhabdomyosarcoma Study V // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2001. Vol. 23. P. 215–220.
162. Raspagliesi F., Fontanelli R., Rossi G. et al. Photodynamic therapy using a methyl ester of 5-aminolevulinic acid in recurrent Paget's disease of the vulva: a pilot study // *Gynecol. Oncol.* 2006. Vol. 103, No. 2. P. 581–586.
163. Rawal N., Saridogan E., Khan N. et al. Leiomyosarcoma of the vulva in association with lichen sclerosus // *J. Obstet. Gynaecol.* 2005. Vol. 25. P. 87–88.
164. Reis-Filho J.S., Fillus Neto J., Schonemann E. et al. Glassy cell carcinoma of the uterine cervix. Report of a case with cytohistologic and immunohistochemical study // *Acta Cytol.* 2001. Vol. 45. P. 407–410.
165. Rhemtula H., Grayson W., van Iddekinge B., Tiltman A. Large-cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix — a clinicopathological study of five cases // *S. Afr. Med. J.* 2001. Vol. 91. P. 525–528.
166. Robison K., Roque D., McCourt C. et al. Long-term follow-up of vulvar cancer patients evaluated with sentinel lymph node biopsy alone // *Gynecol. Oncol.* 2014. Vol. 133, No. 3. P. 416–420.
167. Rohwedder A., Philips B., Malfetano J. et al. Vulvar malignant melanoma associated with human papillomavirus DNA: report of two cases and review of literature // *Am. J. Dermatopathol.* 2002. Vol. 24. P. 230–240.
168. Salehin D., Haugk C., William M. et al. Leiomyosarcoma of the vulva // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2012. Vol. 33. P. 306–308.
169. Salvo G., Gonzalez Martin A., Gonzales N.R., Frumovitz M. Updates and management algorithm for neuroendocrine tumors of the uterine cervix // *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2019. Vol. 29, No. 6. P. 986–995.

170. Sato Y., Shimamoto T., Amada S. et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: a clinicopathological study of six cases // *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2003. Vol. 22. P. 226–230.
171. SEER Cancer Statistics Review. Ed. by L.A.G. Ries, D. Harkins, M. Krapcho et al. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 1975–2003.
172. Seifried S., Haydu L.E., Quinn M.J. et al. Melanoma of the vulva and vagina: principles of staging and their relevance to management based on a clinicopathologic analysis of 85 cases // *Ann. Surg. Oncol.* 2015. Vol. 22. P. 1959–1966.
173. Senn B., Mueller M.D., Cignacco E.L., Eicher M. Period prevalence and risk factors for postoperative short-term wound complications in vulvar cancer: a cross-sectional study // *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2010. Vol. 20, No. 4. P. 646–654.
174. Shankar S., Todd P.M., Rytina E. et al. Leiomyosarcoma of the vulva // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* 2006. Vol. 20. P. 116–117.
175. Sheets E.E., Berman M.L., Hrontas C.K et al. Surgically treated, early-stage neuroendocrine small-cell cervical carcinoma // *Obstet. Gynecol.* 1988. Vol. 71. P. 10–14.
176. Sinasac S.E., Petrella T.M., Rouzbahman M. et al. Melanoma of the vulva and vagina: surgical management and outcomes based on a clinicopathologic review of 68 cases // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2019. Vol. 41, No. 6. P. 762–771.
177. Singh P., Nicklin J., Hassall T. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical vaginal trachelectomy and adjuvant chemotherapy for clear cell cancer of the cervix a feasible approach and review // *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2011. Vol. 21. P. 137–140.
178. Slingluff C.L., Flaherty K., Posenberg S.A. et al. Cutaneous melanoma // *Cancer: Principles and practice of oncology.* 9th ed. Ed. by V.T. DeVita, T.S. Lawrence, S.A. Rosenberg. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011. P. 1643–1691.
179. Stang A., Streller B., Eisinger B. et al. Population-based incidence rates of malignant melanoma of the vulva in Germany // *Gynecol. Oncol.* 2005. Vol. 96. P. 216–221.
180. Stolnicu S, Hoang L, Soslow RA. Recent advances in invasive adenocarcinoma of the cervix. *Virchows Arch.* 2019 Nov;475(5):537-549.
181. Stout A.P. Rhabdomyosarcoma of the skeletal muscles // *Ann. Surg.* 1946. Vol. 123. P. 447–472.
182. Sugiyama V.E., Chan J.K., Kapp D.S. Management of melanomas of the female genital tract // *Curr. Opin. Oncol.* 2008. Vol. 20. P. 565–569.
183. Sun H, Chen Y, Chen Y, Liu D, Yan Z, Bin M, Zhao G, Pan Z, Li Q. Primary malignant melanoma of the cervix: 14 cases and literature overview. *Melanoma Res.* 2018;28:578–585.
184. Suh M.J., Park D.C. Leiomyosarcoma of the vagina: a case report and review from the literature // *J. Gynecol. Oncol.* 2008. Vol. 19. P. 261–264.
185. Sunwoo J.G., Cho I.S., Jeon S. et al. A case of malignant mixed Müllerian Tumor (MMMT) of the uterine cervix // *Obstet. Gynecol. Sci.* 2008. Vol. 51. P. 350–354.
186. Sutton G., Blessing J.A., Malfetano J.H. Ifosfamide and doxorubicin in the treatment of advanced leiomyosarcomas of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study // *Gynecol. Oncol.* 1996. Vol. 62, No. 2. P. 226–229.
187. Tacastacas J.D., Bray J., Cohen Y.K. et al. Update on primary mucosal melanoma // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2014. Vol. 71, No. 2. P. 366–375.
188. Takekuma M., Hirashima Y., Takahashi N. et al. A case of glassy cell carcinoma of the uterine cervix that responded to neoadjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin // *Anti-Cancer Drugs.* 2006. Vol. 17. P. 715–718.
189. Tantitamit T, Hamontri S, Rangsiratanakul L. Clear cell adenocarcinoma of the cervix in second generation young women who are without maternal exposure to diethylstilbestrol: A case report. *Gynecol Oncol Rep.* 2017 May;20:34-36.

190. Tavassoli F., Devilee P. World Health Organization. Tumours of the breast and female genital organs. Lyon, 2003. P. 117–145, 260–279.
191. Tavassoli P.D. Pathology and genetics of tumors of the breast and female genital organs, WHO, IARC Press // Verh. Dtsch. Ges. Pathol. 2002. Vol. 86. P. 116–119.
192. Toki T., Katayama Y., Motoyama T. Small-cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix associated with microinvasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma in situ // Pathol. Int. 1996. Vol. 46. P. 520–525.
193. Travis W.D., Brambilla E., Burke A.P. et al. Nicholson, Introduction to the 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart. IARC Press, Lyon, 2015.
194. Trimble E.L., Lewis J.L., Williams L.L. et al. Management of vulvar melanoma // Gynecol. Oncol. 1992. Vol. 45. P. 254–225.
195. Ueno S., Sudo T., Oka N. et al. Absence of human papillomavirus infection and activation of PI3K-AKT pathway in cervical clear cell carcinoma // Int. J. Gynecol. Cancer. 2013. Vol. 23, No. 6. P. 1084-1091.
196. van der Linden M., Meeuwis K.A., Bulten J. et al. Paget disease of the vulva // Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2016. Vol. 101. P. 60e74.
197. Verloop J., Rookus M.A., van Leeuwen F.E. Prevalence of gynecologic cancer in women exposed to diethylstilbestrol in utero // N. Engl. J. Med. 2000. Vol. 342. P. 1838.
198. Verschraegen C.F., Benjapibal M., Supakarapongkul W. et al. Vulvar melanoma at the M.D. Anderson Cancer center: 25 years later // Int. J. Gynecol. Cancer. 2011. Vol. 11. P. 359–364.
199. Viswanathan A.N., Deavers M.T., Jhingran A. et al. Small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix: outcome and patterns of recurrence // Gynecol. Oncol. 2004. Vol. 93. P. 27–33.
200. Volpe V.O., Klufas D.M., Hegde U. The new paradigm of systemic therapies for metastatic melanoma // J. Am. Acad. Dermatol. 2017. Vol. 77. P. 356–368.
201. Vyas R., Thompson C., Zargar H. et al. Epidemiology of genitourinary melanoma in the United States: 1992 through 2012 // J. Am. Acad. Dermatol. 2016. Vol. 75, No. 1. P. 144–150.
202. Walker K.F., Day H., Abu J. et al. Do surgical techniques used in groin lymphadenectomy for vulval cancer affect morbidity rates? // Int. J. Gynecol. Cancer. 2011. Vol. 21, No. 8. P. 1495–1499.
203. Walterhouse D., Watson A. Optimal management strategies for rhabdomyosarcoma in children // Pediatric Drugs. 2007. Vol. 9. P. 391–400.
204. Wang D, Zhao C, Fu L, Liu Y, Zhang W, Xu T. Primary Clear Cell Adenocarcinoma of the Cervix: A Clinical Analysis of 18 Cases without Exposure to Diethylstilbestrol. Obstet Gynecol Int. 2019;2019:9465375.
205. Wang H.L., Lu D.W. Detection of human papillomavirus DNA and expression of p16, Rb, and p53 proteins in small cell carcinomas of the uterine cervix // Am. J. Surg. Pathol. 2004. Vol. 28. P. 901–908.
206. Wang K.L., Chang T.C., Jung S.M. et al. Primary treatment and prognostic factors of small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: a Taiwanese Gynecologic Oncology Group study // Eur. J. Cancer. 2012. Vol. 48. P. 1484–1494.
207. Whitcombe D.D., Valente P.T., Acosta O.M. et al. Leiomyosarcoma of the uterine cervix associated with pregnancy: a case report and review of literature // Gynecol. Oncol. Rep. 2016. Vol. 17. P. 45–48.
208. WHO Classification of Tumours. Female Genital Tumours. 5th ed. Lyon, France: IARC, 2020.
209. Wilson M.A., Schuchter L.M. Chemotherapy for melanoma // Cancer Treat. Res. 2016. Vol. 167. P. 209–229.

210. Yang L., Zheng A., Zhang X. et al. Clear cell carcinoma of the uterine cervix: a clinical and pathological analysis of 47 patients without intrauterine diethylstilbestrol exposure // *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2017. Vol. 27, No. 5. P. 1009–1014.
211. Yoon N., Yoon G., Park C.K., Kim H.S. Stromal p16 expression is significantly increased in malignant ovarian neoplasms // *Oncotarget*. 2016. doi: 10.18632/oncotarget.11660.
212. Yoseph B., Chi M., Truskinovsky A.M., Dudek A.Z. Large-cell neuroendocrine carcinoma of the cervix // *Rare Tumors*. 2012. Vol. 4. P. e18.
213. Zivanovic O., Leitao M.M. Jr., Park K.J. et al. Small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix: analysis of outcome, recurrence pattern and the impact of platinum-based combination chemotherapy // *Gynecol. Oncol.* 2009. Vol. 112. P. 590–593.
214. Zucker P.K., Peng T.C. Vulvar leiomyosarcoma in pregnancy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990. Vol. 162. P. 164–166