

Д.И. Халимбекова^{1,2}, Е.А. Ульрих^{1,2,3}, Д.Е. Мацко^{4,5}, А.Ф. Урманчева^{1,2}

МЕЗОНЕФРОИДНЫЙ (СВЕТЛОКЛЕТОЧНЫЙ) РАК ШЕЙКИ МАТКИ

¹ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России,

²Северо-Западный государственный медицинский университет им И.И. Мечникова,

³Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия,

⁴Санкт-Петербургский Государственный Университет,

⁵ЛДЦ МИБС им. С.М. Березина, Санкт-Петербург

Мезонефроидный рак шейки матки чаще выявлялся у женщин молодого возраста (средний возраст 42,2±1,2 года) без каких-либо классических предрасполагающих факторов и воздействия ДЭС в анамнезе. В большинстве случаев (62,1%) преобладали локализованные стадии заболевания (I, II стадии). Регионарное метастазирование коррелировало с глубиной инвазии опухоли (при глубине инвазии более 10 мм — в 57,8%). Мезонефроидный рак шейки матки продемонстрировал свойства гормональнонечувствительная опухоли (экспрессия ER выявлена в 3 случаях из 14, а PR — всего в 1 случае из 14). Также была отмечена низкая экспрессия HER2/neu (только в 1 из 14 образцов выявлена слабопозитивная реакция. Индекс пролиферации Ki-67 составил 37,5%, а признаки мутации в гене p53 обнаружены в 28,4% случаев. Учитывая, что у 2/3 больных светлоклеточным раком шейки матки выявлены локализованные формы заболевания, а также, что большинство женщин, получило комбинированное лечение (51,8%) — 5-летняя выживаемость оказалась достаточно высокой и составила 79,3%.

Ключевые слова: Мезонефроидный рак, светлоклеточная аденокарцинома, рак шейки матки, иммуногистохимия, лечение, прогноз

Рак шейки матки является второй наиболее распространенной формой рака у женщин [12]. По оценкам Международного агентства по изучению рака, в 2002 г. было зарегистрировано около 493000 новых случаев заболевания и 274000 смертей от данной патологии. В структуре онкогинекологической заболеваемости в Российской Федерации рак шейки матки находится на 2-м месте и составляет 5,3% или 12,8 на 100000 женского населения [1].

Плоскоклеточный рак является преобладающей гистологической формой заболевания. Следующими наиболее распространенными морфологическими типами являются аденокарцинома

и аденосквамозный рак. В исследованиях последнего десятилетия ведущая роль в возникновении рака шейки матки, в частности плоскоклеточного, отводится вирусу папилломы человека (HPV). Вирусы папилломы человека составляют своеобразную группу ДНК-содержащих вирусов, характеризующихся тропизмом к эпителию шейки матки и вызывающих субклинические формы инфекции, которая может приводить к такому серьезному последствию, как рак [3, 16]. При раке шейки матки в 90-100% случаев в опухолевом материале обнаруживается ДНК HPV, в то время как инфицированность в популяции здоровых женщин не превышает 5-20% [2, 3, 16].

На долю светлоклеточной аденокарциномы шейки матки приходится только 1,1% от всех опухолей шейки матки и от 4% до 9% всех аденокарцином шейки матки [13,14]. В материалах по этиологии этого гистотипа опухоли нет сведений о связи с HPV инфекцией. В развитии светлоклеточной аденокарциномы шейки матки выделяют два пика возрастной активности: первый пик наблюдается в молодом возрасте (в среднем в 26 лет), второй — в пожилом (в 70-71 год).

По данным некоторых исследователей [6, 10, 15], в развитии у девочек и молодых женщин светлоклеточных карцином шейки матки, как и влагалища, в качестве этиологического фактора рассматривается прием диэтилстильбэстрола (ДЭС) их матерями во время беременности. Диэтилстильбэстрол представляет собой синтетический эстроген, который применяли с конца 1940-х до начала 1970-х гг. для сохранения беременности у женщин группы высокого риска — при сахарном диабете, привычном выкидыше, угрожающем аборте и других акушерских осложнениях [7, 11]. Впервые эту связь в 1971 году отметил A.L. Herbst, позже она была подтверждена и другими авторами [8]. Тем не менее, абсолютный риск остается небольшим: светлоклеточная аденокарцинома развивалась у 1 из 1000 девочек, подвергшихся внутриутробному воздействию ДЭС [5].

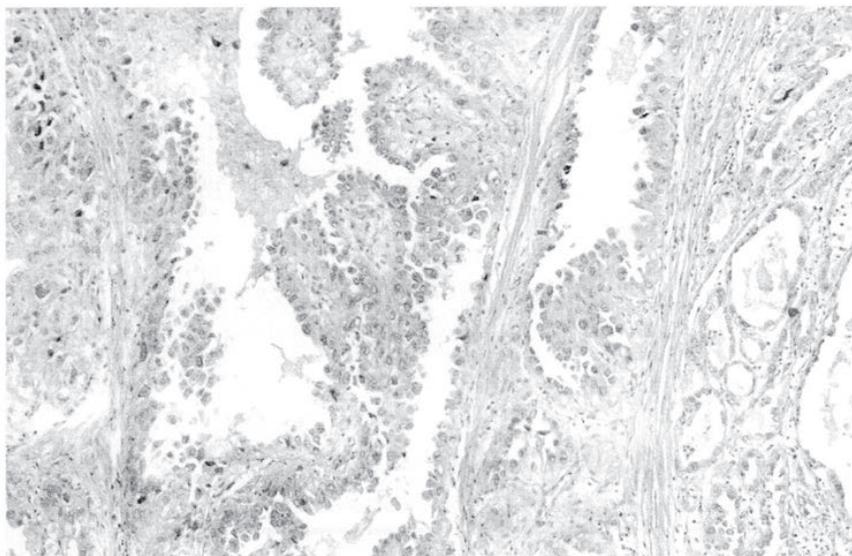


Рис. 1. Мезонефроидный (светлоклеточный) рак шейки матки. Ув. $\times 100,0$.
Окраска гематоксилином и эозином

В последние годы появилось большое количество работ, посвященных эндометриозу, как предшественнику многих онкологических заболеваний женской половой системы, — в частности, светлоклеточных карцином яичника [4]. По мнению Т. Niigura, причинно-следственные отношения развития мезонефроидного рака фоне ДЭС и эндометриоза схожи [9], хотя клинико-экспериментальное подтверждение в пользу данного предположения отсутствует.

Морфологически мезонефроидный (светлоклеточный) рак представляет собой аденокарциному, состоящую, в основном, из светлых клеток или клеток в виде шляпок обойных гвоздей, объединенных в солидные, тубулярные или папиллярные комплексы и/или их сочетания (рис. 1). Светлоклеточная аденокарцинома шейки матки гистологически идентична светлоклеточной аденокарциноме других локализаций: яичника и тела матки, где она встречается чаще. Однако, несмотря на схожесть гистологической структуры, светлоклеточные аденокарциномы женских половых органов, в зависимости от локализации, представляют собой неоднородную группу опухолей, различающихся по этиологии, патогенезу, клиническому течению, эффективности методов лечения и прогнозу заболевания.

Данных о прогнозе при светлоклеточных карциномах шейки матки крайне мало из-за редкой встречаемости опухоли и трудностей в объективной оценке на основании отдельных клинических наблюдений, описываемых в литературе. Наибольшим клиническим материалом располагает нидерландское исследование, насчитывающее 121 клиническое наблюдение светлоклеточной аденокарциномой шейки матки [14]. Хи-

рургическому лечению подверглось более половины пациенток — 55% — с I и II стадиями заболевания (77% и 48% соответственно), в то время как лучевая терапия явилась методом выбора у женщин с III и IV стадиями — 61%. Пятилетняя безрецидивная выживаемость больных светлоклеточной аденокарциномой шейки матки составила 58%, пятилетняя общая выживаемость — 71%.

Цель исследования. Изучить клинико-морфологические и иммуногистохимические особенности мезонефроидного рака шейки матки.

Материалы и методика

В исследование включены 29 пациенток с мезонефроидным раком шейки матки, получивших лечение в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова с 1960 по 2010 гг. Иммуногистохимические исследования проведены в 14 образцах мезонефроидного рака шейки в парафиновых срезах толщиной 3 мкм с использованием первичных антител к рецепторам эстрогенов и прогестерона, HER-2, p53 и Ki-67. Положительным результатом иммуногистохимической реакции считалось наличие специфического окрашивания ядер при выявлении рецепторов стероидных гормонов и антигена Ki-67 и цитоплазматической мембраны при экспрессии HER2/neu. Степень экспрессии ER и PR оценивали количественным способом и методом H-score. Экспрессию HER2 оценивали в соответствии с правилами HercepTest. Подсчет индекса Ki-67 и оценку p53 производили на компьютерном анализаторе изображения «Leica QWin» при анализе более 2000 клеток. Индекс вычисляли как соотношение площади окрашенных ядер к площади всех ядер, выраженное в процентах.

Результаты и обсуждение

Средний возраст больных светлоклеточной карциномой шейки матки составил $42,2 \pm 1,2$ года (при распределении от 10 до 77 лет (табл. 1).

Таблица 1

Распределение больных светлоклеточным раком шейки матки по возрасту

Возраст больных	Число наблюдений и частота
<18 лет	4 (13,8%)
18-50	14 (48,3%)
50-70	9 (31%)
>70 лет	2 (6,9%)
Всего	29 (100%)

До 18 лет было четыре пациентки 10-и, 15-и, 16-и и 17-и лет. Девочки были от 2–3-й беременности, протекавшей у двух матерей без осложнений, у третьей—с токсоплазмозом второй половины. Ни одна из матерей не принимала ДЭС. К моменту заболевания три пациентки уже менструировали с 11-и, 12-и и 15-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—лейкорей, кровотечения, гнойные выделения из влагалища. У 2 (6,9%) больных было первичное бесплодие, генез которого не уточнялся. Миома матки диагностирована у 5 (17,2%) пациенток.

Распределение по стадиям заболевания было следующим: I стадия—у 6 (20,7%) больных, II стадия—у 12 (41,4%) больных, III стадия—у 10 (34,5%), IV стадия—у 1 (3,4%) (табл.2).

Таблица 2

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

Стадия	Возраст		
	Всего	< 18 лет	> 18 лет
I A	2 (6,9%)	1	1
B	4 (13,8%)	1	3
II A	6 (20,7%)	1	5
B	6 (20,7%)	1	5
III A	0	0	0
B	10 (34,5%)	0	10
IV	1 (3,4%)	0	1
ВСЕГО	29 (100%)	4	25

Частота метастазирования в зависимости от глубины инвазии опухоли была изучена у 20 прооперированных больных. При инвазии опухоли <10 мм—только у 1 из 13 больных (7,7%) были выявлены метастазы в тазовых лимфати-

ческих узлах, тогда как при инвазии >10 мм—у 4 из 7 (57,8%) (табл.3).

Таблица 3

Распределение больных светлоклеточным раком шейки матки в зависимости от глубины инвазии опухоли и частоте метастазирования в тазовые лимфатические узлы

Метастазирование	Глубина инвазии	
	<10 мм	>10 мм
Метастазы в региональные лимфоузлы	1 (7,7%)	4 (57,8%)
Без метастазов	12 (92,3)	3 (42,2%)
ВСЕГО	13 (100%)	7(100%)

Лечение больных светлоклеточным раком шейки матки состояло из хирургического компонента в 75,9% случаев; из них в 51,8% было дополнено предоперационной химиолучевой и послеоперационной лучевой терапией. Сочетанное лучевое лечение проведено—6 (20,7%) пациенткам. Симптоматическое лечение получила одна больная с IV стадией заболевания. Рецидивы отмечены в 5 (17,7%) случаях из 28: у 3-х из 12—со II стадией заболевания, у 2 из 10—с III стадией. Пятилетняя общая выживаемость составила 79,3%.

Иммуногистохимический анализ по 5 критериям был проведен, как отмечалось в 14 случаях светлоклеточной аденокарциномы шейки матки. Иммуногистохимические признаки мутации в гене p53 были обнаружены в 28,4% случаев рака шейки матки. Индекс пролиферации Ki-67 колебался с 10% до 80%, среднем составляя 37,5% (табл. 4).

Таблица 4

Признаки мутации в гене p53 и экспрессия Ki-67 в опухоли у больных светлоклеточным раком шейки матки

Параметр	Результат		
	<50%	>50%	всего
Мутация гена p53	9	2	11/14
Экспрессия Ki -67	12	2	14/14

При изучении экспрессии HER2/neu ни в одном случае не зарегистрирована позитивная экспрессия (3+балла), лишь в одном—слабопозитивная (2+балла), в остальных 13 образцах оценка была негативной (0 или 1+ балл) (табл. 5).

Таблица 5

Оценка экспрессии HER2/neu при светлоклеточном раке шейки матки

окраска критерий	Негативная (0 баллов)	Негативная (1+ балл)	Слабопозитивная (2+ балла)	Позитивная (3+ балла)
HER2/neu	7	6	1	0

Экспрессия ER была выявлена менее чем в 1% слабо окрашенных клеток (всего в 3 из 14 случаев). Мезонефроидный рак шейки матки оказался также прогестеронрецептор-негативным, поскольку экспрессия PR была выявлена лишь в 1 случае. Вышеизложенное позволяет характеризовать данную опухоль как гормональнонечувствительную (табл. 6).

Таблица 6

Оценка рецепторного статуса светлоклеточного рака шейки матки

Окраска / Критерий	негативная	позитивная	Всего
ER	11 (78,6%)	3 (21,4%)	14 (100%)
PR	13 (92,9%)	1 (7,1%)	14 (100%)

В итоге, можно прийти к заключению, что светлоклеточные карциномы шейки матки могут развиваться у девочек и молодых женщин без каких-либо классических предрасполагающих факторов и наличия воздействия ДЭС в анамнезе.

Данных об иммуногистохимическом статусе светлоклеточной аденокарциномы шейки матки в доступной литературе обнаружить не удалось. Полученные данные позволяют характеризовать данную опухоль как гормональнонечувствительную. Экспрессия HER2/new в 13 из 14 образцов была негативной (0 или 1+балл). Индекс пролиферации Ki-67 колебался с 10% до 80%, в среднем составляя 37,5%. Признаки мутации в гене p53 были обнаружены в 28,4% случаев рака шейки матки.

В нашем исследовании у большинства больных (62,1%) были локализованные стадии рака шейки матки (I, II стадии). При инвазии опухоли до 10 мм частота метастазирования составила 7,7% (1/13), а при инвазии более 10 мм — 57,8% (4/7). Только хирургическое лечение

Использовано у 24,1% женщин, комбинированное — 51,8%, а сочетанная лучевая терапия — в 20,7% случаев. Симптоматическое лечение получила одна больная с IV стадией. Рецидивы зарегистрированы в 5 (17,7%) случаях из 28: у 3-х из 12 — со II стадией заболевания, у 2 из 10 — с III стадией. Пятилетняя общая выживаемость составила 79,3%, что опровергает мнение о плохом прогнозе при светлоклеточных карциномах шейки матки и соответствует данным нидерландских исследователей [14].

ЛИТЕРАТУРА

1. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2008 году (заболевание и смертность). — Москва, 2010. — С. 5-141.

2. Andersson E.S., Rylander Å., Larsson B. et al. The role of human papillomavirus in cervical adenocarcinoma carcinogenesis // *Eur J Cancer.* — 2001. — Vol. 37. — P. 246-250.

3. Bosch F.X., Lorincz A., Munoz N. et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer // *J Clin Patol.* — 2002. — Vol. 55. — P. 244-265.

4. Giudice L.C., Swiersz L.M., Burney R.O. Endometriosis Endocrinology. 6th ed. New York: Elsevier. — 2010. — P. 2356-2370.

5. Hanselaar A., van Loosbroek M., Schuurbiens O. et al. A. Clear cell adenocarcinoma of vagina and cervix. An update of central Netherlands registry showing twin age incidence peaks // *Cancer.* — 1997. — Vol. 79. — P. 2229-2236.

6. 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. - N 9. — P. 837-845.

7. Heinonen, O.P. Diethylstilbestrol in pregnancy. Frequency of exposure and usage patterns // *Cancer.* — 1973. - Vol. 31. - N 3. — P. 573-577.

8. Herbst, A.L., Anderson D. Clear cell adenocarcinoma of the vagina and cervix secondary to intrauterine exposure to diethylstilbestrol // *Semin. Surg. Oncol.* — 1990. - Vol. 6. — P. 343.

9. Hiromura Ò., 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. — N 973. — P. 20-22.

10. Klip H., Burger C.W., Kraker J., Leeuwen F.E. Risk of cancer in the offspring of women who underwent ovarian stimulation for IVF // *Hum. Reprod.* — 2001. — Vol. 16. — N 11. -P. 2451-2458.

11. Noller K.L., Fish C.R. Diethylstilbestrol usage: its interesting past, important present, and questionable future // *Med. Clin. North. Am.* — 1974. — Vol. 58. — N 4. — P. 793- 810.

12. Parkin, D.M., Bray F., Ferlay J. et al. Global cancer statistics, 2002 // *CA. Cancer. J. Clin.* — 2005. — Vol. 55. — P. 74-108.

13. Tavassoli, F., Devilee P. World Health Organization. Tumours of the breast and female genital organs. — Lion. — 2003. — P. 260-279.

14. Van der Aa M.A., Helmerhorst T.J., Siesling S. et al. Vaginal and (uncommon) cervical cancers in the Netherlands, 1989-2003 // *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2010. — Vol. 20. — P. 638-645.

15. 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.

16. Zur Hausen H. Papillomavirus infection — a major cause of human cancer // *Biochim Biophys Acta.* — 1996. — Vol. 1288. — P. 55-78.

*I. Khalimbekova^{1,2}, E.A. Ulrikh^{1,2,3}, D.E. Matsko^{4,5},
A.F. Urmancheeva^{1,2}*

**MESONEPHRIC (CLEAR CELL) CERVICAL
CANCER**

¹ N.N.Petrov Research Institute of Oncology

² I.I.Mechnikov North-West State Medical University

³ State Pediatric Medical Academy

⁴ State University

⁵ S.M.Berezin Medical and Diagnostic Centre
of International Institute of Biological Systems
St. Petersburg

factors. In most cases (62.1%) the localized stage of the disease (I, II stages) dominated. Regional metastases correlated with depth of tumor invasion (with a depth of invasion of more than 10 mm—57.8%). There was marked low expression of HER2/neu (only in 1 of 14 samples it was revealed light positive reaction. Proliferation index Ki-67 was 37.5% and the signs of mutation in the p53 gene were found in 28.4% of cases. Estimating that two thirds of patients with clear-cervical cancer revealed localized forms of the disease, and that most of the women had received the combination treatment (51.8%)—a 5-year survival rate was quite high and was 79.3%.

Поступила в редакцию 25.10.2012

Mezonephric cervical cancer was more prevalent in younger women (mean age $42,2 \pm 1,2$ years) with no classic predisposing