

## КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ГИГАНТСКОЙ ЛЕЙОМИОМЫ И ОПУХОЛИ МАТКИ ИЗ КАХАЛЕПОДОБНЫХ КЛЕТОК

Аскольская С.И.<sup>1</sup>, Шабловский О.Р.<sup>1</sup>, Забозлаев Ф.Г.<sup>1</sup>, Попов Ю.В.<sup>1</sup>,  
Кедрова А.Г.<sup>1</sup>, Радченко Н.А.<sup>1</sup>, Коган Е.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФНКЦ специализированной медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России  
<sup>2</sup>ГБОУ ВПО Первый Московский Государственный Медицинский университет им. И.М. Сеченова

Опухоли миометрия, напоминающие лейомиомы с атипичным расположением и агрессивным ростом, представляют диагностическую проблему, что обусловлено общностью их проявлений при различных методах визуализации. К ним относятся различные типы лейомиом матки, стромальные эндометриальные опухоли и редко встречающиеся опухоли из кахалепоподобных клеток.

*Ключевые слова:* миома матки больших размеров, кахалепоподобные клетки.

### CLINICAL AND MORPHOLOGICAL OBSERVATION OF GIANT LEIOMYOMA AND UTERINE TUMORS OF CAHALE-LIKE CELLS

Askolskaya S.I., Shablovsky O.R., Zabozaev F.G., Popov Yu.V.,  
Kedrova A.G., Radchenko N.A., Kogan E.A.

Tumors of the myometrium, reminiscent of leiomyoma with atypical location and aggressive growth, represent a diagnostic problem due to their common manifestations in various imaging techniques. These include various types of uterine leiomyomas, stromal endometrial tumors and rare tumors of cahale-like cells.

*Key words:* large uterine fibroids, cahale-like cells.

Опухоли миометрия, напоминающие лейомиомы с атипичным расположением и агрессивным ростом, представляют диагностическую проблему, что обусловлено общностью их проявлений при различных методах визуализации. К ним относятся различные типы лейомиом матки, стромальные эндометриальные опухоли и редко встречающиеся опухоли из кахалепоподобных клеток [1].

Лейомиома матки - это доброкачественная опухоль, возникающая из гладкомышечных клеток матки. Хотя патогенез остается неясным, миома матки является наиболее распространенной опухолью женского репродуктивного тракта, которая поражает половину женщин старше 35 лет, а в возрасте 50 лет - 80% [2]. 40% абдоминальных гистерэктомий и 17% влагалищных гистерэктомий выполняется по поводу

миомы матки. В редких случаях миома матки может достигать больших размеров. Именно в этих случаях, когда стандартное лечение и надлежащее ведение пациентов связано со сложностями предоперационной подготовки, нестандартной оперативной техникой и особым ведением послеоперационного периода, требуется исключительное мастерство.

Хотя лейомиома матки являются наиболее распространенным опухолевым заболеванием женских половых путей, гигантские миомы чрезвычайно редки. В 1977 г., Джонас и Мастерсон (Jonas and Masterson) впервые провели обзор литературы и описали один такой случай, отметив, что это будет 56-й случай в мировой практике и восьмой за последние 35 лет [3].

Опухоли из кахалеподобных клеток матки по своей природе аналогичны гастроинтестинальным стромальным опухолям (ГИСО или GIST «gastrointestinal stromal tumors»), которые являются разновидностью мезенхимальных опухолей желудочно-кишечного тракта и относятся в настоящее время к злокачественным новообразованиям [4]. Лишь в последние десятилетия в литературе появились публикации, описывающие ГИСО, их диагностику и таргетную терапию. Частота их развития составляет около 10-12 случаев на 1 млн жителей ежегодно. Клиническими симптомами ГИСО являются новообразования в брюшной полости и кровотечение. Основным методом лечения локализованных ГИСО является хирургическая резекция [5].

Мы представляем случай сочетания гигантской миомы матки с опухолью из кахалеподобных клеток матки.

Пациентка Х, 51 года находилась на обследовании в отделении гинекологии ФНКЦ ФМБА России с жалобами на увеличение объема живота в течение последнего года. По данным УЗИ органов малого таза всю брюшную полость и малый таз занимает объемное жидкостное, многокамерное образование 50,0x60,0 см с аваскулярными перегородками, имеющее признаки множественной гигантской миомы матки с дегенеративными изменениями, кальцинозом.

По данным МРТ картина многоузлового объемного образования в полости малого таза, распространяющегося в брюшную полость. В сыворотке крови повышены показатели онкомаркеров: НЕ-4 - 54.80 и СА-125 - 192.1. Из анамнеза: менструации с 12 лет, установились сразу по 3 дня, через 28-30 дней, умеренные, безболезненные. Последняя менструация: 23 мая 2015 г..

Половая жизнь с 18 лет. Беременностей 5. Двое неосложненных родов: в январе 1983 г. (родился мальчик массой 4200 г и ростом 52 см) и в 1986 г. (родилась девочка массой 2950, ростом 49 см). Аборты без осложнений - 3 (1983, 1985, 1994 гг.). Контрацепция не использовалась. Гинекологические заболевания: миома матки с 1995 г. - малых размеров, с 2005 г. отмечен рост опухоли, от предложенного оперативного лечения отказывалась. По данным УЗИ в феврале 2014 г. обнаружено образование больших размеров, которое было распеноено как цистаденома правого яичника.

Гинекологический статус при поступлении: наружные половые органы развиты и сформированы правильно. Слизистая влагалища обычной окраски. Шейка матки цилиндрической формы, не эрозирована. Тело матки отдельно не дифференцируется, всю брюшную полость и малый таз занимает образование гигантских размеров, достигающее до мечевидного отростка. Влагалищные своды глубокие, безболезненные. Правые и левые придатки матки не доступны для исследования. Крестцово-маточные связки укорочены с обеих сторон. Выделения из половых путей слизистые, скудные.

24.06.2015 произведена срединная лапаротомия с обходом пупка слева. В рану прилежало кистозное образование, занимающее всю брюшную полость размерами 55x45x50 см (рис. 1б) Указанное образование было интимно спаяно с большим сальником, поперечной ободочной и слепой кишкой, аппендиксом, петлями тон-



Рис 1. а. общий вид больной на операционном столе.  
б. операционное поле с выведенным в рану гигантским миоматозным узлом.  
в. макропрепарат  
г. операционное поле во время пангистерэктомии

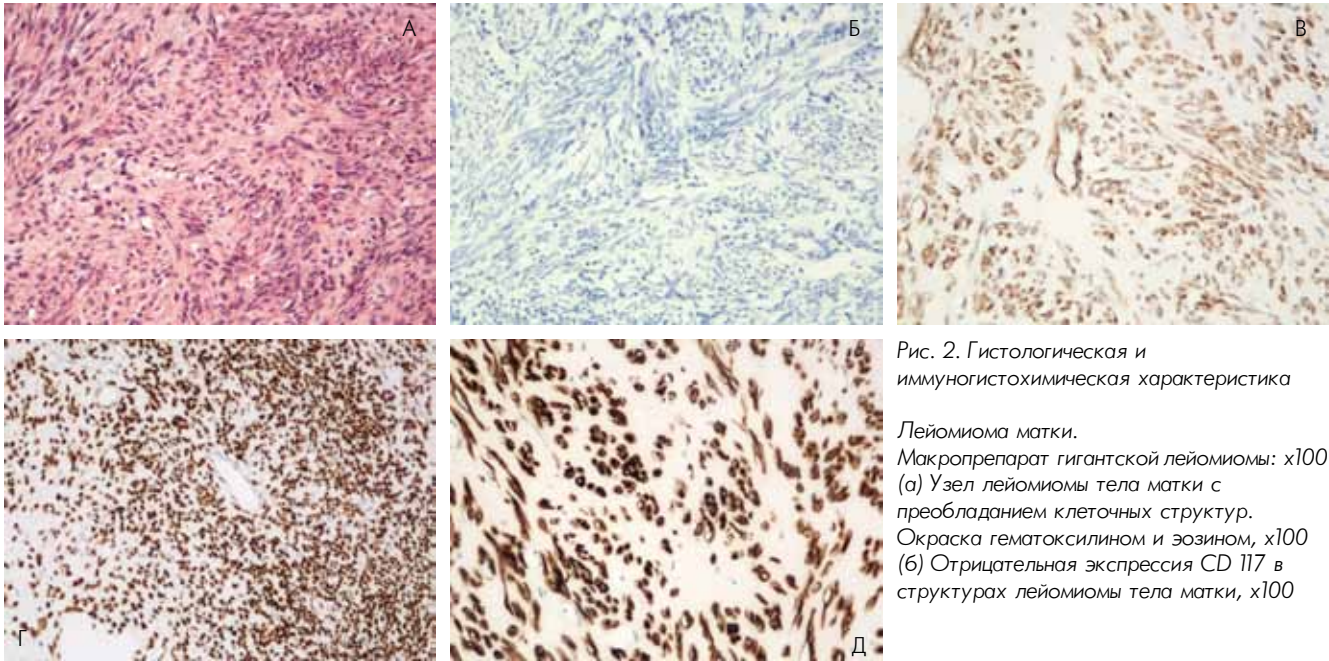


Рис. 2. Гистологическая и иммуногистохимическая характеристика

Лейомиома матки.  
Макропрепарат гигантской лейомиомы:  $\times 100$   
(а) Узел лейомиомы тела матки с преобладанием клеточных структур.  
Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$   
(б) Отрицательная экспрессия CD 117 в структурах лейомиомы тела матки,  $\times 100$

кой кишки. После разделения спаек, при выделении купола слепой кишки и аппендикса выявлено интимное сращение указанных образований с кистозным образованием. Была произведена стандартная аппендэктомия и с учетом размеров и неясного злокачественного потенциала образования выполнена резекция большого сальника. После мобилизации кистозного образования матки определено, что ножка его исходила из дна матки, была взята на зажимы, отсечена, удалена из брюшной полости. При пункции образования было аспирировано около 18 литров темной жидкости. Была выполнена ревизия органов малого таза: тело матки было увеличено до 22-23 недельной беременности с наличием множественных миоматозных узлов, наибольший из которых диаметром 20 см, также имелись узлы диаметром 10 и 15 см и множество мелких узлов.

Кроме описанных узлов, по правой боковой стенке матки имелся узел 4.5x4.0 см, эластической консистенции, бурого цвета, располагавшийся на круглой связке матки. Яичники с обеих сторон обычного строения, визуально не изменены. Маточные трубы были без видимой патологии. Париетальная, висцеральная брюшина и капсула печени были гладкие, без высыпаний. Желчный пузырь, желудок, петли кишечника - без видимой патологии. Далее была выполнена стандартная пангистерэктомия (рис. 1в). Общая кровопотеря составила 800 мл. Послеоперационный период протекал без осложнений, пациентка в удовлетворительном состоянии выписана на 14-е сутки.

(в) Положительная цитоплазматическая экспрессия SMA в лейомиоме тела матки,  $\times 100$   
(г) Выраженная положительная ядерная экспрессия Estrogen в лейомиоме тела матки,  $\times 100$   
(д) Выраженная положительная цитоплазматическая экспрессия Desmin в лейомиоме тела матки,  $\times 100$

Патологоанатомическое заключение: Гигантское образование имело строение простой лейомиомы. Стенка кистозной полости в нем представлена ростом гладкомышечных пучков с фиброзом стромы, выраженными дистрофическими изменениями, внутренняя поверхность кистозной полости с наслоениями бесструктурных розовых масс. В матке опухолевые узлы были представлены длинными, хорошо ориентированными пучками клеток с гладкомышечной дифференцировкой (рис. 2а). Кроме того, выявлена первично-множественная лейомиома тела матки, эндометрий без признаков функциональной активности, миометрий без особенности, в эндо- и экзоцервиксе ретенционные кисты. Маточные трубы и яичники с возрастными изменениями. Узел в мезосальпинксе имел строение фибромиомы.

Отдельное опухолевое образование, исходящее из круглой связки матки по строению напоминало лейомиому с кистообразованием и очагом ангиоматоза в поверхностных отделах. Опухолевые клетки образовывали хаотично переплетающиеся короткие пучки, местами с палисадоподобными образованиями расположения ядер. Фигуры митозов отсутствовали (рис. 3а).

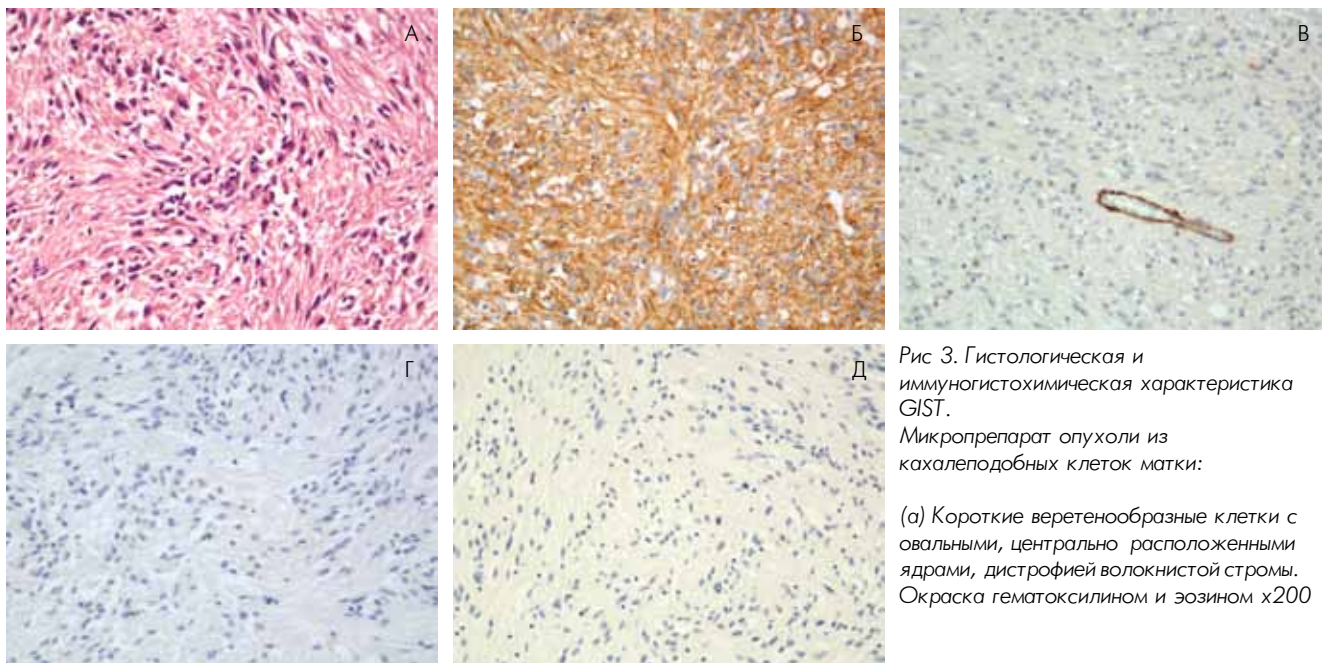


Рис 3. Гистологическая и иммуногистохимическая характеристика GIST.

Микропрепарат опухоли из кахалеподобных клеток матки:

(а) Короткие веретенообразные клетки с овальными, центрально расположенными ядрами, дистрофией волокнистой стромы. Окраска гематоксилином и эозином x200

Сальник с явлениями фиброза и воспаления, наложением фибрина, пролиферацией мезотелия. Червеобразный отросток с признаками хронического аппендицита.

Ввиду наличия диффузного лейомиоматозного процесса в теле матки с различным морфологическим типом строения узлов было принято решение о проведении иммуногистохимического исследования.

Иммуногистохимическое исследование проводилось с использованием моноклональных антител CD117 (DCS Immunoline, Германия) SMActin, Vimentin, Estrogen, Desmin, Ki-67 (Ventana, США). Ткань опухолевых образований тела матки имела отрицательную экспрессию CD117 (рис. 2б), положительную иммуногистохимическую экспрессию на SMActin, Estrogen, и Desmin (рис. 2 в, г, д). Низкий индекс пролиферативной активности - 2% (Ki-67). По совокупности гистологического строения опухолевой ткани и иммунофенотипа, данная опухоль соответствует классической лейомиоме матки.

Препараты, полученные из второй опухоли, исходящей из круглой связки матки, имели выраженную положительную мембранную и цитоплазматическую экспрессию CD117 (рис. 3б). Иммуногистохимическая экспрессия на SMActin, Estrogen и Desmin отсутствовала (рис. 3 в, г, д). Индекс пролиферативной активности составил 5% (Ki-67). По совокупности гистологического строения опухолевой ткани и иммунофенотипа, данная опухоль построена из кахалеподобных

(б) Резко положительная мембранная и цитоплазматическая экспрессия CD 117 в веретеноклеточных структурах опухоли, x100

(в) Отрицательная экспрессия SMActin в клетках опухоли, положительная экспрессия в стенке малого сосуда, x100

(г) Отрицательная экспрессия Estrogen в клетках опухоли, x100

(д) Отрицательная экспрессия Desmin в клетках опухоли, x100

клеток и соответствует веретеноклеточному варианту экстрагастроинтестинальных стромальных опухолей с высоким риском ее агрессивного поведения (по шкале NIH GIST Workshop, 2001) [6].

### Обсуждение

Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика опухолей подтвердила их гетерогенность. Гастроинтестинальные стромальные опухоли (термин «gastrointestinal stromal tumors» – GIST (ГИСО) ввели в 1983 г. М.Т. Mazur и Н.В. Clark), применив иммуногистохимический метод. При этом они обнаружили наличие нейрональных и отсутствие гладкомышечных маркеров, что позволило им предположить возможность сочетания различных линий клеточной дифференцировки мезенхимы в стенке органов пищеварительного тракта. После выявленной положительной экспрессии CD117 (c-kit) была определена гистогенетическая связь ГИСО с мезенхимальными предшественниками интерстициальных клеток Кахалы (ICCa1) – первоначально описанные Кахалем (*Santiago Ramón y Cajal*) в 1889 г.

Особенностью ГИСО является склонность к экзоорганичному и интрамуральному росту и

крайне редко данный вид опухоли может развиваться внеоргано, а также в печени, поджелудочной железе, яичнике, матке, предстательной железе. В представленном нами случае различия опухоли в их гистогенетическом происхождении: одна из опухолей матки – это лейомиома гигантских размеров, другая – опухоль из кахалеподобных клеток типа ГИСО. Значительное увеличение узлов может быть обусловлено его кистозной трансформацией, что также отмечалось в нашем исследуемом случае.

Важность верификации опухоли из кахалеподобных клеток типа ГИСО связана с возможностью назначения адьювантной таргетной химиотерапии препаратом гливеком (иматинибом). Разработана градация ГИСО по степени риска прогрессирования опухолевого процесса. Учет осуществляется по размерам узлов, количеству митозов в 50 репрезентативных полях зрения на большом увеличении, распространен-

ности участков некрозов опухоли, высокой клеточности, клеточного полиморфизма, индекса пролиферации по экспрессии Ki67 более 10%. [6]. Учитывая все данные представленной пациентки, от проведения химиотерапии решено отказаться.

### Заключение

Описан случай синхронного развития гигантской лейомиомы матки и опухоли из кахалеподобных клеток. Трудности дифференциальной диагностики лейомиомы матки и опухоли матки из кахалеподобных клеток требуют использования иммуногистохимического исследования CD117, SMActin, Vimentin, Estrogen, Desmin, Ki-67. Следует помнить о возможности таргетной терапии при выявлении кахалеподобных CD117+ опухолевых клеток.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

### Литература:

1. И.А. Казанцева, Л.Е. Гуревич, М.А. Бобров Патоморфологическая диагностика гастроинтестинальных стромальных опухолей. Цветной атлас. Москва 2013 с.71.
2. Adams Hillard, P.J. Benign. Diseases of the female reproductive tract.in: J.S. Berek (Ed.) Berek and Novak's gynecology. 14th ed. Lippincott and Williams, Philadelphia; 2007: 463–69.
3. Jonas H.S., Masterson B. Giant uterine tumors. Obstet Gynecol. 1977; 50: 2s-4s.
4. Yan BM, Kaplan GG, Urbanski S, Nash CL, Beck

PL. Epidemiology of gastrointestinal stromal tumors in a defined Canadian Health Region: a population-based study. Int J Surg Pathol. 2008 Jul;16(3):241-50. doi: 10.1177/1066896907306967.

5. Calabuig-Farinas S., Lopes-Guerrero J A., Llombart-Bosch A. The GIST Paradigm: How to establish diagnostic and prognostic criteria//Архив патологии. 2011. том 73, №4. С.13-21.

6. Fletcher C.D., Berman J.J., Corless C., et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. Hum Pathol. 2002 May;33(5): 459-65.

Информация об авторах:

Аскольская Светлана Ивановна – д.м.н., руководитель центра акушерства и гинекологии ФГБУ ФНКЦ ФМБА России. Тел.: 8-925-006-06-11. E-mail: askolskayas@mail.ru

Шабловский Олег Радомирович – д.м.н., зам. главного врача по хирургической помощи, руководитель Центра хирургии ФНКЦ ФМБА России

Забозлаев Федор Георгиевич – зав. отделением пат. анатомии, зав. лабораторией современных методов морфологической диагностики ЦБМТ ФНКЦ ФМБА России, зав. кафедрой пат. анатомии ФГБОУ ДПО ИГК ФМБА России

Попов Юрий Вячеславович – врач отделения гинекологии ФНКЦ ФМБА России. Тел.: 8-910-441-64-00. Mail: yury.popoff@gmail.com

Кедрова Анна Генриховна – д.м.н., зав. отделением онкологии ФНКЦ ФМБА России, зав. учебной частью кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО ИГК ФМБА России

Радченко Наталья Андреевна – врач-гинеколог Консультативно-диагностического центра ФНКЦ ФМБА России

Коган Евгения Александровна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой патологической анатомии ГБОУ Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. Тел.: 8-926-533-12-71. E-mail: koganevg@gmail.com