

САФРОНОВА
Кристина Витальевна

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

3.1.6. – Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на кафедре онкологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Ульрих Елена Александровна**

Научный консультант:

Кандидат медицинских наук, доцент **Артемьева Анна Сергеевна**

Официальные оппоненты:

Красильников Сергей Эдуардович - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр им. Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор института онкологии и нейрохирургии

Максимов Сергей Янович - доктор медицинских наук, профессор, государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий гинекологическим отделением

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__» _____ 2022 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.033.01 при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России по адресу 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68, на сайте <http://niioncologii.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Филатова Лариса Валентиновна

ВВЕДЕНИЕ

Общая характеристика работы 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. Поэтому современный взгляд на имеющиеся данные указывает на актуальность выполненной работы и подчеркивает важность продолжения ее дальнейшего развития, изучение особенностей течения злокачественных опухолей нижнего женского полового тракта, прогноза заболевания.

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 заболеваемости 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.

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)



* ЭМБПВ – Экстрамаммарная болезнь Педжета вульвы

**ССС – светлоклеточная карцинома

***НЭО – нейроэндокринная опухоль

****СКК – стекловидно-клеточная карцинома

***** КаСа - карциносаркомы

Рисунок 1. Дизайн исследования

5.

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.

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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего было выявлено 157 клинических случаев 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 1. 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

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.

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).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

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 157 случаев редких злокачественных опухолей нижнего женского полового тракта, что составило 2 % среди 8336 случаев выявленных злокачественных опухолей вульвы, влагалища и шейки матки (рис. 2).

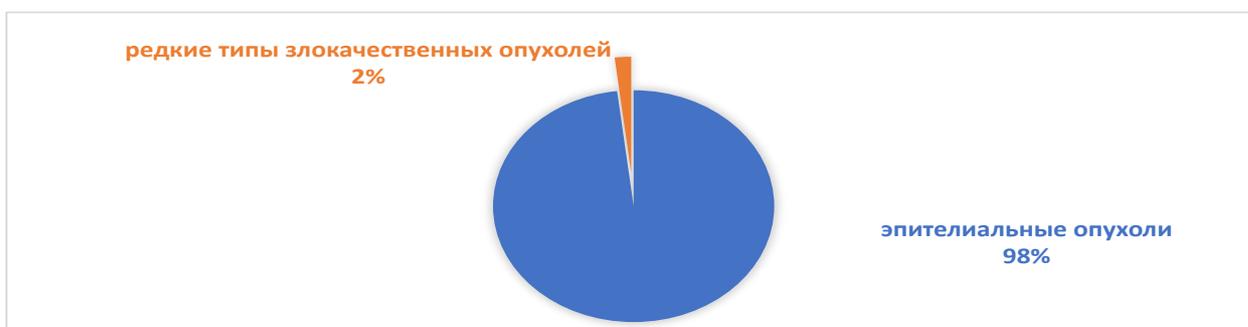


Рисунок 2. Частота встречаемости редких злокачественных опухолей нижнего женского полового тракта составляет 2% от всех злокачественных опухолей вульвы, влагалища и

шейки матки за 20-летний период в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России

В структуре злокачественных опухолей вульвы (n=683), выявлено 42 случая (6%) редкой патологии: экстрамаммарная болезнь Педжета вульвы (ЭМБПВ) n=19 (3%), меланома - n=14 (2%), саркомы - n=9 (1%) (рис. 3).

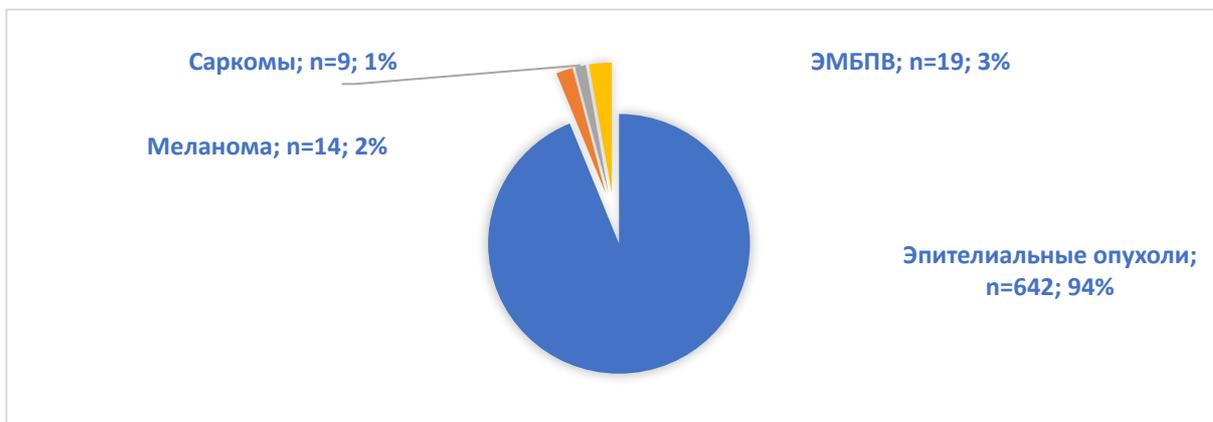


Рисунок 3. Частота встречаемости редких злокачественных опухолей вульвы (саркомы – 1%, меланомы – 2% и ЭМБПВ – 3%) в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России

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

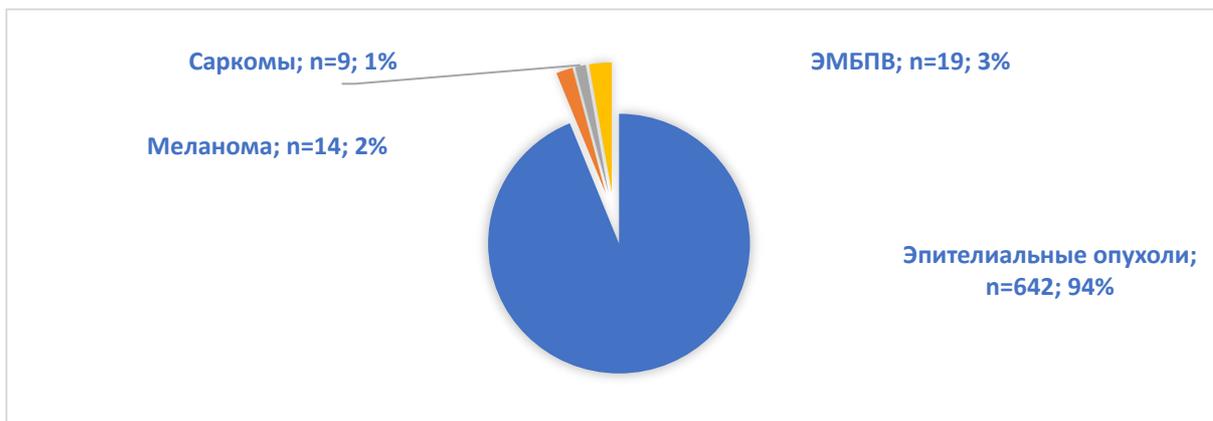


Рисунок 4. Частота встречаемости редких злокачественных опухолей влагалища (РМС – 3%, ЛМС – 1%, меланома – 4% и светлоклеточная карцинома – 2%) в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России

В группе пациенток с опухолями шейки матки (n=7289) редкие типы диагностированы у 79 женщин (светлоклеточная карцинома n=47, саркомы n=18 карциносаркомы n=, нейроэндокринная опухоль n=8, стекловидноклеточная карцинома n=4 и меланома шейки матки n=2), (рисунок 5).

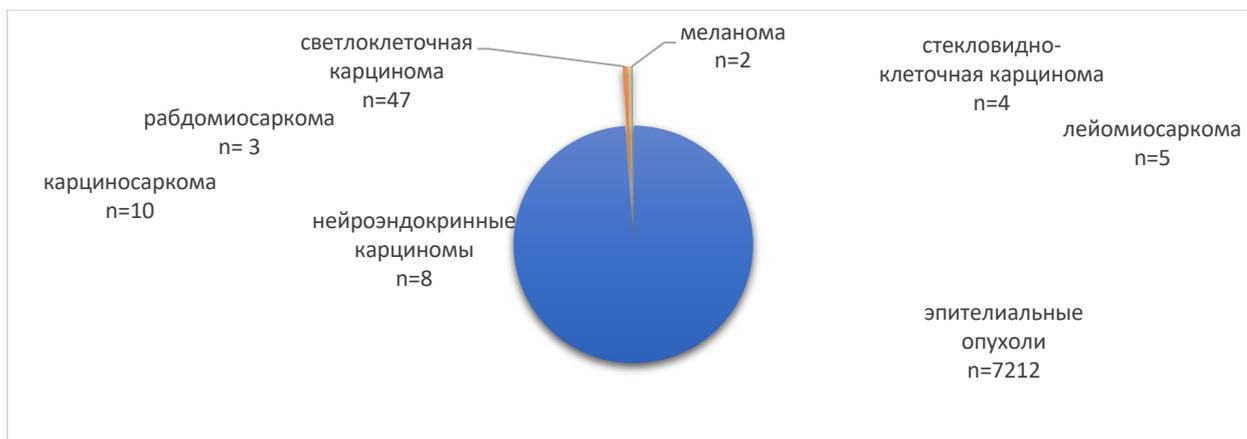


Рисунок 5. Частота встречаемости редких злокачественных опухолей шейки матки в ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова с 2000 по 2020 гг.

Возраст больных 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. Рабдомиосаркомы диагностированы только в детском возрасте, поэтому особенности данной группы больных представлены отдельно. Средний возраст когорты взрослых пациенток - 56,5 лет, диапазон от 18 до 85 лет. Как продемонстрировано на представленной диаграмме (рисунок 6), наиболее часто редкие злокачественные опухоли вульвы и влагалища наблюдались в возрастной группе 60-70 лет (44%), в группе опухолей шейки матки 40-50 лет.

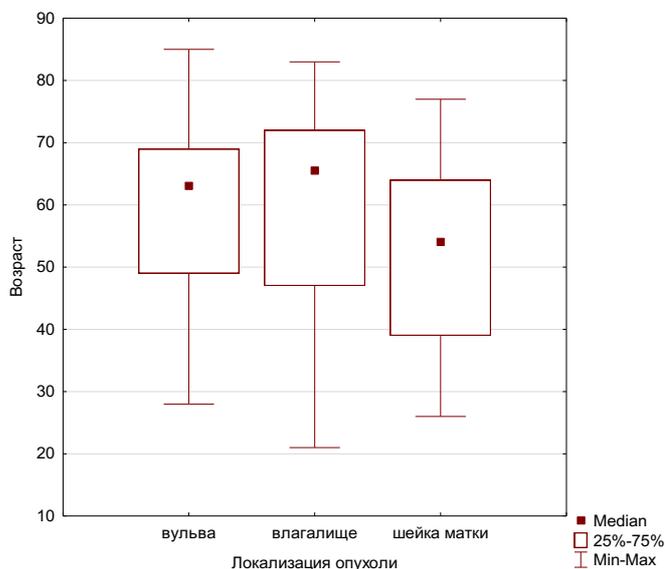


Рисунок 6. Распределение взрослых больных с редкими злокачественными опухолями нижнего женского полового тракта по возрасту

Рабдомиосаркома в нашем исследовании зарегистрирована только у детей, средний возраст 4 года, возрастной диапазон от 1 месяца до 15 лет, когорта взрослых пациенток распределялась следующим образом: больные экстрамаммарной болезнью Педжета - 63,4

года (диапазон от 38 до 84 лет, возраст пациенток с нейроэндокринными опухолями шейки матки составил в среднем - 48 лет (группа с крупноклеточными НЭЖ - 49,8 лет, возрастной диапазон от 32 лет до 71 года, в группе мелкоклеточных НЭЖ возраст пациенток был 32, 45 и 66 лет), в группе пациенток со стекловидноклеточной карциномой - все женщины были молодого возраста две пациентки 27 лет и две пациентки 33 лет, лейомисаркома 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; карциносаркома шейки матки – 57,8 лет.

Гистологические типы и иммуногистохимические особенности редких злокачественных опухолей 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 6 случаев сарком вульвы, 14 больных меланомой вульвы и 19 пациенток с экстрамаммарной болезнью Педжета вульвы; 36 случаев редкой злокачественной патологии влагалища: 6 пациенток с саркомами, 14 с меланомой и 6 больных светлоклеточной карциномой; 79 случаев редких гистологических типов в шейке матки: 47 со светлоклеточной карциномой, 15 сарком, нейроэндокринные карциномы в 8 случаях, стекловидноклеточная карцинома у 4 больных и 2 пациентки с меланомой, особую группу редких злокачественных опухолей нижнего женского полового тракта составляет рабдомиосаркома (РМС), которая в нашем исследовании выявлена только в детском возрасте у 16 больных: 3 случая РМС вульвы, 10 РМС влагалища и 3 РМС шейки матки, все случаи рабдомиосарком представлены эмбриональным подтипом (данные представлены в таблице 1).

Таблица 1. Распределение больных по гистологическому типу злокачественной патологии в зависимости от локализации

Гистотип локализация	САРКОМЫ			КаСа	МЕЛАНОМА	ССС	ЭМБПВ	НЭО	СКК
	ЛМС	РМС**	ДФС						
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 – экстрамаммарная болезнь Педжета вульвы, НЭО – нейроэндокринная опухоль, СКК – стекловидноклеточная карцинома

**только дети

Особенности иммуногистохимического профиля светлоклеточных карцином шейки матки, анализ по 8 критериям был проведен в 24 случаях (таблица 2).

Таблица 2. Иммуногистохимический профиль светлоклеточного рака шейки матки

Оценка окрашивания ИГХ маркер	0	1	2
CA IX	79,2%	20,8%	-
CK7	4,1%	29,2%	66,7%
Napsin A	20,8%	70,8%	8,4%
Pax 8	12%	33,3%	54,7%
P16	58,3%	41,7%	-
P53	91,7%	8,3%	-
ER	95,8%	4,2%	-
PR	100%	-	-

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

Исследованные светлоклеточные карциномы шейки матки положительны в 79,2% (n=20) Napsin A. Окрашивание для этого маркера, однако, не совсем специфично, поскольку часть аденокарцином желудка также показывает положительную реакцию. В 95,9% опухолей выявлено положительное окрашивание с цитокератином 7(CK7) и 88% с Pax8, что соответствует иммунофенотипу первичной опухоли шейки матки. Почти половина случаев имела положительное block type окрашивание с p16 (41,7% n=10). Несмотря на отрицательный статус ВПЧ, опухоли могут проявлять положительную реакцию на p16 со спектром от очагового до диффузного.

Иммуногистохимический анализ с использованием 7 маркеров был проведен во всех 4 случаях стекловидноклеточных карцином шейки матки (таб. 3).

Таблица 3. 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 клинико-диагностических особенностей опухоли. Во всех 4 случаях не было выявлено дефицита белков системы репарации неспаренных нуклеотидов.

Иммуногистохимический анализ с использованием 16 антител выполнен во всех 10 обнаруженных карциносаркомах шейки матки (таб.4). 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 4. 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.

Злокачественные мезенхимальные новообразования (саркомы) нижнего женского полового тракта включают гетерогенную группу опухолей (лейомиосаркома, дерматофибросаркома и недифференцированных саркома) с различной морфологией и иммунофенотипом. Самой распространенной злокачественной мезенхимальной опухолью в исследованной выборке явилась лейомиосаркома.

При подозрении на злокачественную мезенхимальную опухоль вульвы, влагалища и шейки матки иммуногистохимическое исследование выполнялось единой дифференциально-диагностической панелью с использованием 13 маркеров в 12 случаях (таб.5).

Таблица 5. Иммуногистохимический профиль сарком вульвы, влагалища и шейки матки

Оценка окрашивания ИГХ маркер	Оценка окрашивания		
	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.

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.

Меланомы нижнего женского полового тракта имеют общие иммунофенотипические черты для во всех трех локализациях, так иммуногистохимический анализ 8 случаев (3 - меланомы вульвы, 4 - меланомы влагалища и одном случае меланомы шейки матки) был проведен по 9 критериям, результаты представлены в таблице 6.

Таблица 6. Иммуногистохимический профиль меланом нижнего женского полового тракта

ИГХ маркер №ГИ	Ki67	МСК	p16	<u>HMB-45</u>	KBA.62	MITF	SOX10	MelanA	Thyrosinaza
343890	10	0	0	<u>1</u>	0	0	1	1	0
359532	15	0	1	<u>1</u>	1	1	1	1	1
339837	5	0	1	<u>1</u>	1	1	1	1	1
113892	1	0	0	<u>1</u>	0	0	1	1	1
356398	20	0	1	<u>1</u>	0	1	1	1	0
359249	35	0	0	<u>1</u>	0	1	1	1	1
363509	20	0	0	<u>1</u>	0	1	1	1	1
371595	15	0	1	<u>1</u>	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 Thyrosinaza;

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.

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

Таблица 7. Иммуногистохимический профиль нейроэндокринных карцином шейки матки

ИГХ маркер № гисто препарата	p16	Chromogranin A	Synaptophysin	МСК	p40	S100	ki67
355257	+	+	+	+	-	-	80%
104044	+	+	-	+	-	-	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, хромогранином. А также положительное окрашивание с мультицитокератином МСК. Все 100% случаев имели положительное окрашивание с p16. При этом, проводя дифференциальную диагностику с низкокодифференцированной 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.

Стадии заболевания редкими злокачественными опухолями вульвы, влагалища и шейки матки

Больные с редкими злокачественными опухолями вульвы по стадиям заболеваний распределились следующим образом: саркомы вульвы представлены I и II стадиями (1 и 5 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 (рис. 7).

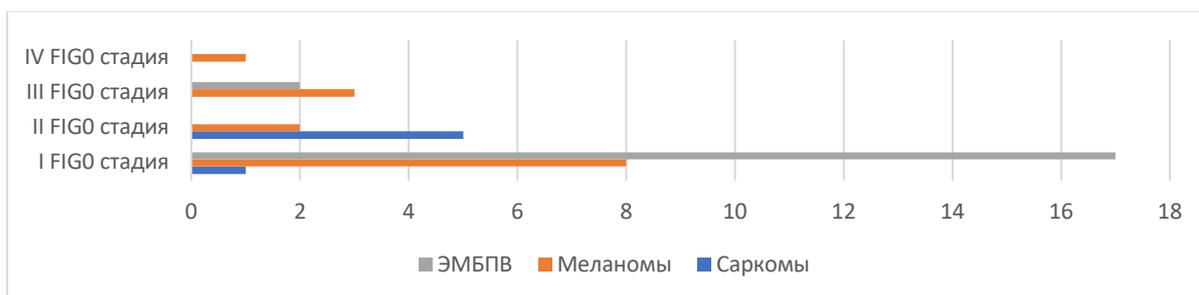


Рисунок 7. Распределение больных по стадиям в зависимости от гистологического типа злокачественной опухоли вульвы

Редкие злокачественные опухоли влагалища чаще были диагностированы на ранних стадиях I и II – 29 случаев (20 и 9 случаев соответственно), 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 (рис. 8).

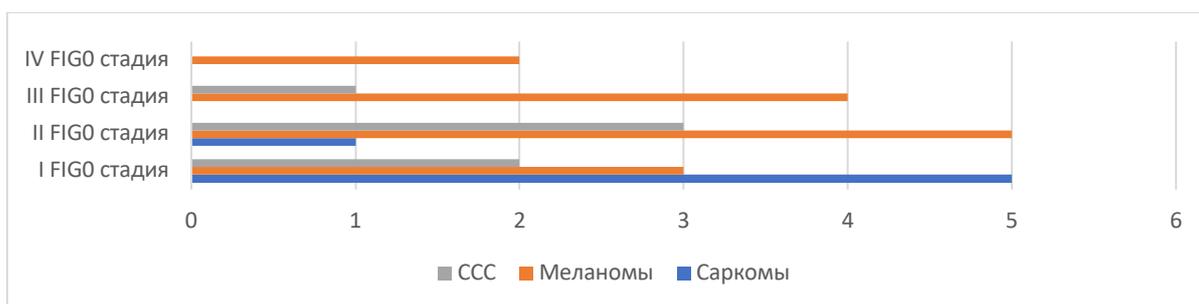


Рисунок 8. Распределение больных по стадиям в зависимости от гистологического типа злокачественной опухоли влагалища

У пациенток с редкими злокачественными опухолями шейки матки одинаково часто распределялись ранние I и II стадия и распространенные III и IV стадии 40 и 34 случаев соответственно (рис.9).

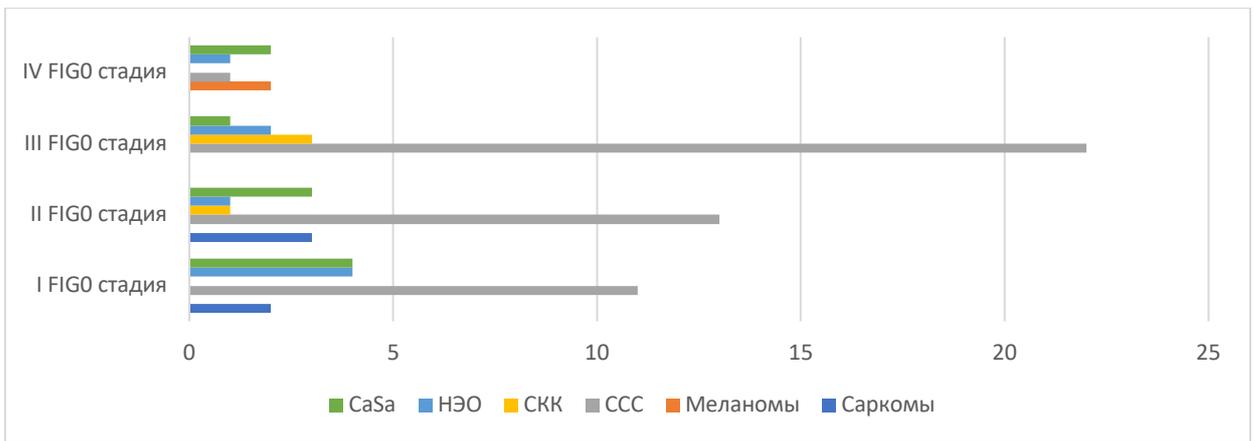


Рисунок 9. Распределение больных по стадиям в зависимости от гистологического типа злокачественной опухоли шейки матки

В группе рабдомиосарком всех трех локализаций преобладала I стадия заболевания с различным разделением по подгруппам стратификации риска.

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 соответствии с гистологическим типом опухоли и особенностей иммуногистохимического исследования (ki-67, гормональный статус опухоли и др.). В 51% случаев применялась комбинированная терапия, хирургическое лечение проводилось в 32 % случаях и только лекарственное лечение выполнено 17% пациентов (рис. 10).

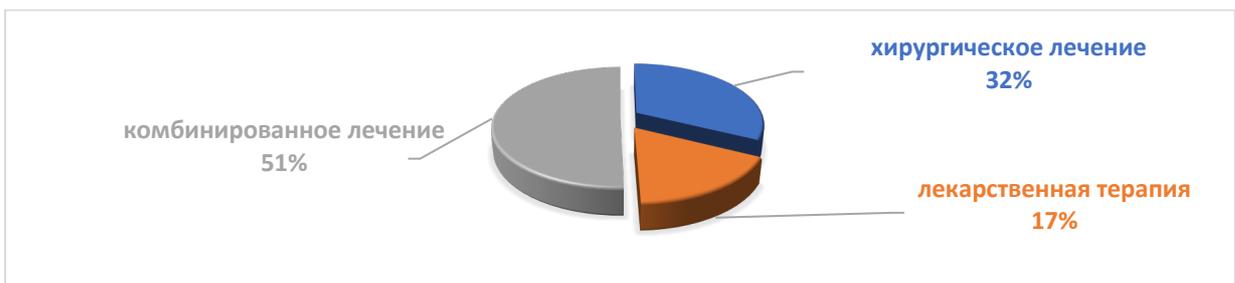


Рисунок 10. Лечение редких злокачественных опухолей нижнего полового тракта

Хирургическое лечение чаще выполнялось в группе больных редкими злокачественными опухолями вульвы, и носило радикальный характер, в группе больных редкой злокачественной патологией влагалища и шейки матки преобладала комбинированная терапия и лекарственное лечение (рис. 11).

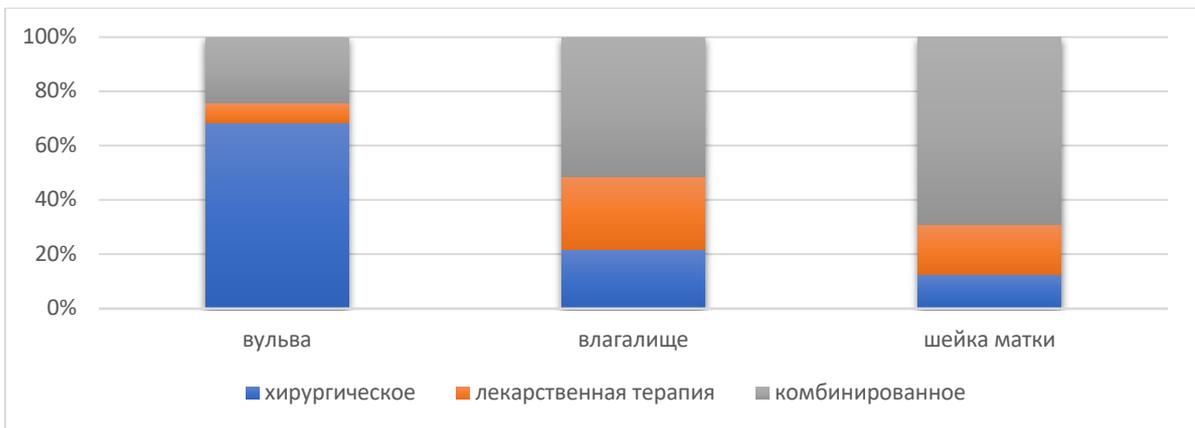


Рисунок 10. Лечение редких опухолей по локализации: вульва, влагалище и шейка матки.

Прогноз заболевания

В исследовании прослежены все 157 пациенток с редкими злокачественными опухолями нижнего женского полового тракта. Общая годовичная выживаемость составила 87,9% (n=138), 2-летняя – 51,8% (n=81), 3-летняя – 37,6% (n=59), 4-летняя составила 28,6% (n=45), пятилетняя только 22,5% - 35 пациенток (P<0,001) (рис. 11). Общая выживаемость выше в группе опухолей вульвы, в группах злокачественных опухолей шейки матки и влагалища прогноз заболевания крайне неблагоприятный.

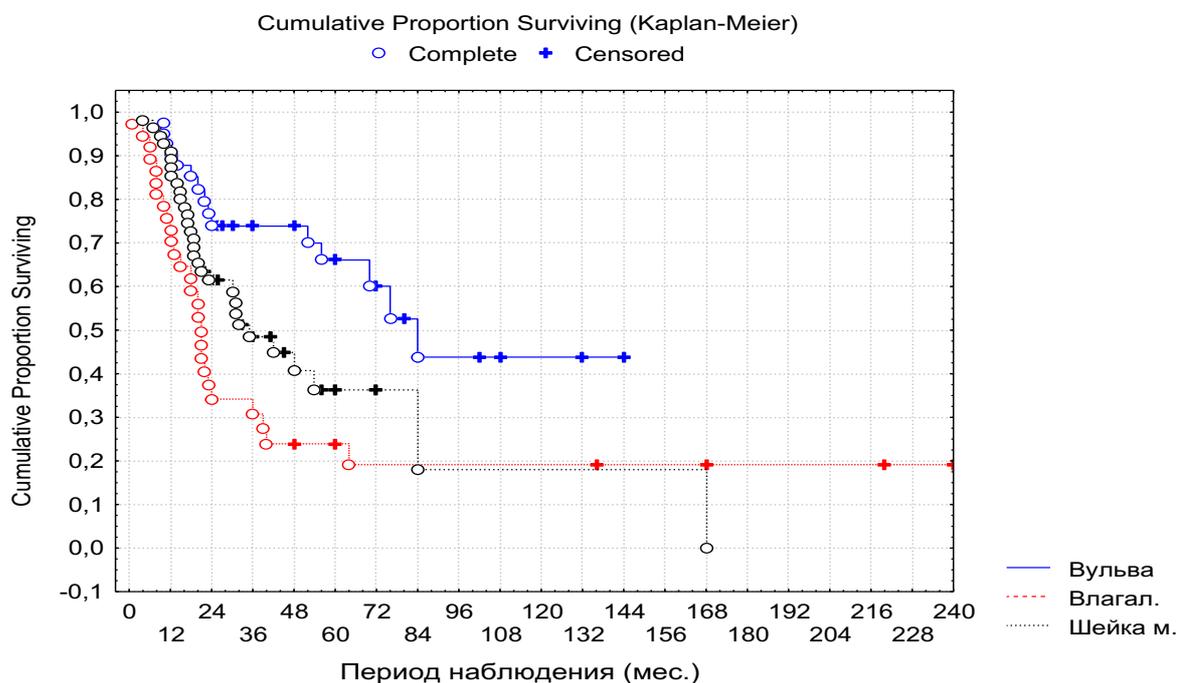


Рисунок 11. Общая выживаемость больных редкими злокачественными опухолями нижнего женского полового тракта (Log-rank test $p_{1,2}=0,00553$, Log-rank test $p_{1,3}=0,00278$, Log-rank test $p_{2,3}=0,91954$).

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 – 3-х летняя выживаемость больных с меланомой – 0%, с саркомой – 44,4% и с экстрамаммарной болезнью Педжета - 100% (рис. 11).

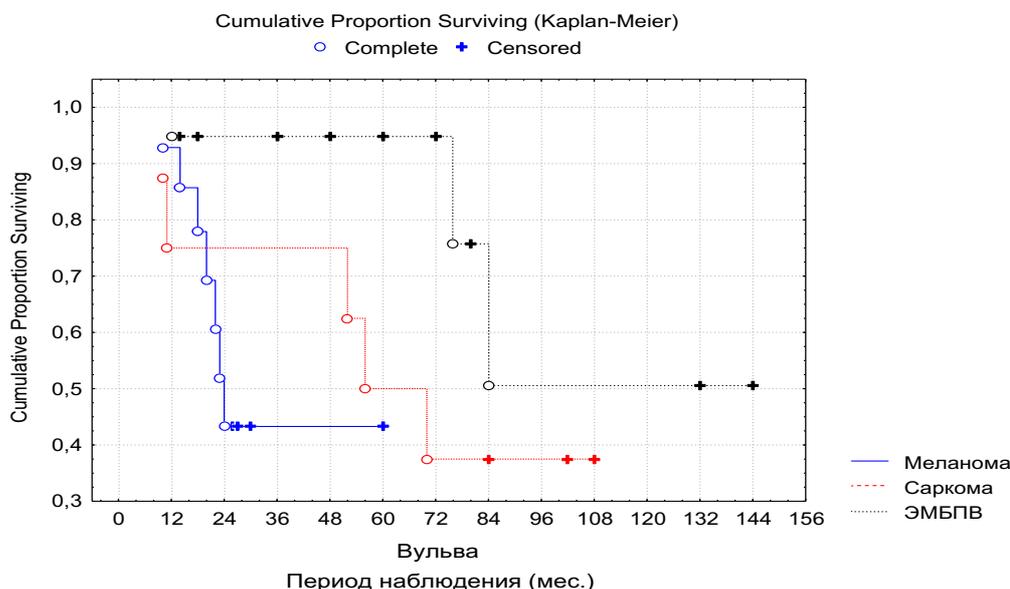


Рисунок 12. Общая выживаемость больных с редкими злокачественными опухолями вульвы

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.12).

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

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, меланом, 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 разделить 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 эпителия (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 эпителия. 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 msc2, которая как правило ограничена частью опухолевых клеток. Блочная 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; лейомисаркома 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 Tyrosinasa, 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.

Публикации по теме диссертации:

1. **Сафронова К. В.,** Артемьева А. С., Нюганен А. О., Сидорук А. А., Смирнова О. А., Микая Н. А., Берлев И. В., Урманчеева А. Ф., Ульрих Е. А. Саркомы нижнего женского полового тракта (вульвы, влагалища и шейки матки): обзор литературы и собственные наблюдения //Опухоли женской репродуктивной системы. – 2019. – Т. 15. – №. 3. С. 54-63.
2. **Сафронова К. В.,** Артемьева А. С., Сидорук А. А. Чуглова Д. А., Хидишян К. Е., Микая Н. А., Берлев И. В., Урманчеева А. Ф., Ульрих Е. А. Меланома нижнего женского полового тракта (вульвы, влагалища и шейки матки): обзор литературы и собственные наблюдения //Опухоли женской репродуктивной системы. – 2019. – Т. 15. – №. 3. С. 44-53.
3. Сафронова К. В. Светлоклеточный рак шейки матки-редкая злокачественная опухоль нижнего женского полового тракта //Белые ночи 2019. – 2019. – С. 256-256.
4. **Сафронова К.В.,** Артемьева А.С., Нюганен А.О., Кутушева Г.Ф., Чуглова Д.А., Микая Н.А., Берлев И.В., Урманчеева А.Ф., Беляев А.М., Ульрих Е.А.

- Нейроэндокринные опухоли шейки матки //Сибирский онкологический журнал. – 2020. – Т. 19. – №. 5. С. 97-107.**
5. **Сафронова К.В., Артемьева А.С., Козлова Е.Н., Сидорук А.А., Кутушева Г.Ф., Бахидзе Е.В., Берлев И.В., Урманчеева А.Ф., Ульрих Е.А. Редкие злокачественные опухоли вульвы (саркомы, меланома, болезнь Педжета) //Акушерство и гинекология. – 2020. – №. S1. – С. 120-129.**
 6. Сафронова К.В. Особенности диагностики и лечения редких злокачественных опухолей нижнего женского полового тракта (вульвы, влагалища и шейки матки) //Трансляционная медицина: от теории к практике. Сборник научных трудов 8-й всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов - 2021
 7. Сафронова К.В., Ульрих Е.А., Артемьева А.С., Урманчеева А.Ф. Редкие злокачественные опухоли-стекловидноклеточная карцинома шейки матки //VII Петербургский международный онкологический форум" Белые Ночи 2021". – 2021. – С. 352-353.
 8. Козлова Е.Н., Берлев И.В., Урманчеева А.Ф., **Сафронова К.В.**, Артемьева А.С., Рева С.А., Петрова А.С. Светлоклеточная карцинома влагалища (клинический случай) // Онкогинекология. – 2021. – № 2(38). – С. 50-60.
 9. **Сафронова К.В., Артемьева А.С., Ульрих Е.А. Берлев И.В., Урманчеева А.Ф. Стекловидноклеточные карциномы шейки матки //Опухоли женской репродуктивной системы. – 2021. – Т. 17. – №. 2. – С. 81-92.**