



ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА И ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЛЕЙОМИОСАРКОМОЙ МАТКИ

И.Р. Гагуа, В.В. Кузнецов, Н.И. Лазарева, В.М. Нечушкина, Т.И. Захарова, Ж.А. Завольская
НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

PROGNOSIS FACTORS AND TREATMENT TACTICS OF PATIENTS WITH UTERINE LEIOMYOSARCOMA

I.R. Gagua, V.V. Kuznetsov, N.I. Lazareva, V.M. Nechushkina, T.I. Zakharova, Zh.A. Zavolskaya

Scientific and Research Institute of Clinical Oncology of N.N. Blokhin Cancer Research Center of Russian Academy of Medical Sciences

Surgery is the main method of treatment of the patients with the uterine leiomyosarcoma. A standard extent of surgery is extirpation of the uterus without its appendages in the reproductive period or with uterine appendages in the postmenopause. The comparative analysis of the remote results of the treatment of the patients depending on the radicality of the performed surgery let to find out that the presence of the residual tumor in the minor pelvis significantly worsens the course and the prognosis of the disease in the patients with the uterine leiomyosarcoma. The adjuvant therapy is worth using for the prophylaxis of the distant metastasizing in the patients with the uterine leiomyosarcoma in the presence of the poor prognosis factors. The postoperative radiotherapy of the patients is ineffective due to the low radio sensitivity of the tumor. The poor prognosis factors are: postmenopause, age over 60 years, the presence of the residual tumor, invasion depth more than half of the myometrium, invasion of the tumor up to the tunica serosa uteri, tumor size more than 5 cm, tumor necroses, low grade of the tumor differentiation, mitoses rate more than 10 in 10 view fields. The vital prognosis of the patients with the distant metastases depends on their character. In case of solitary metastases — the prognosis is favorable, in patients with the multiple metastases the prognosis worsens essentially.

Одним из наиболее сложных разделов клинической онкогинекологии является изучение злокачественных опухолей мезенхимальной природы, в том числе лейомиосаркомы (ЛМС) матки. ЛМС матки выделена в самостоятельную нозологическую единицу Р. Вирховом в 1864 г. и относится к группе так называемых чистых, или гомологических, сарком.

В России и во многих экономически развитых странах сведения о заболеваемости ЛМС матки основаны преимущественно на данных крупных онкологических центров. В ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН ежегодно регистрируется в среднем 8 первичных больных ЛМС матки.

По данным В.Л. Harlow и соавт. (1986), в США заболеваемость ЛМС матки составляет 0,64 случая на 100 000 женщин [1]. ЛМС встречается у 1—5 из 1000 больных, оперированных по поводу миомы матки, в том числе быстро растущей [2, 3].

ЛМС составляет 1—1,3% злокачественных новообразований матки [4—6] и 25—60% сарком матки [6—9]. По данным Н.И. Лазаревой (2003), ЛМС составляет 41,4% саркомы матки. Опухоль локализуется преимущественно в теле матки (91,4%) и гораздо реже — в шейке матки (8,6%) [10].

В среднем 5-летняя общая выживаемость при ЛМС матки колеблется от 18,8 до 65% для всех стадий и от 52 до 85% — для I стадии заболевания [4, 11—17].

Невысокая частота возникновения ЛМС матки затрудняет проведение рандомизированных исследований, поэтому многие вопросы прогноза и лечения до сих пор остаются открытыми. Уточняющие морфологические исследования и накопление клинических наблюдений вызывают необходимость периодического пересмотра тактики

лечения больных ЛМС матки. При хирургическом способе лечения ЛМС матки остаются спорными вопросы целесообразности выполнения повторных хирургических вмешательств после неадекватных по объему операций на ранних стадиях ЛМС (необходимость удаления яичников у женщин молодого возраста и удаления культи шейки матки).

Методы лечения, направленные только на первичную опухоль, не предупреждают гематогенное метастазирование. Прогрессирование наблюдается у 45—73% больных ЛМС матки [5, 16, 18—20]. При ЛМС матки I—II стадии прогрессирование отмечается у 50% пациенток, III стадии — у 81%. Более 5 лет живут только 8% больных ЛМС II—IV стадий [21]. Риск прогрессирования в пределах малого таза колеблется от 14 до 64% [16, 18, 19]. Более 80% рецидивов и метастазов локализируются вне малого таза [21, 22]. Короткий промежуток времени между операцией и появлением метастазов предполагает наличие субклинических метастазов уже при первых симптомах заболевания. Множественное поражение метастазами легких и других внутренних органов, отсутствие эффективных методов лечения — ведущие причины смерти больных. Эти факторы подчеркивают необходимость разработки эффективных методов системного противоопухолевого лечения. Опыт применения лекарственной терапии в последнее десятилетие также нуждается в тщательном анализе.

Единого мнения об эффективности лучевой терапии (ЛТ) при ЛМС матки среди онкогинекологов нет. Данные литературы по этому поводу также крайне противоречивы. В целом результаты лечения не могут считаться удовлетворительными.

Материалы и методы

В ходе исследования проанализированы данные 198 больных ЛМС матки, проходивших лечение в НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН за период с 1971 по 2006 г. Изучены истории болезни, поликлинические карты, протоколы операций, описания операционных препаратов и гистологические заключения.

Морфологическое подтверждение диагноза получено у всех 198 больных ЛМС матки. В исследовании использовали материал, взятый у пациенток, которые были оперированы в НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, а также фиксированный архивный материал и парафиновые блоки тканей, полученные от больных, оперированных в других лечебных учреждениях. Микропрепараты, блочный материал пересмотрены в отделе патологической анатомии опухолей человека в соответствии с гистологической классификацией опухолей женской половой системы (ВОЗ, Женева, 2003) [23]. При исследовании гистологических препаратов на светооптическом уровне учитывали следующие факторы: характер роста опухоли, инфильтрацию миометрия и ее глубину, наличие сосудистой инвазии, некрозов опухолевых клеток и кровоизлияний, дегенеративные изменения стромы; кроме того, оценивали клеточный состав, наличие и степень выраженности клеточной атипии, уровень митотической активности. Степень злокачественности опухоли определяли исходя из совокупности этих факторов. Дифференциальный диагноз с применением иммуногистохимического метода проводили у 63 пациенток.

Всем 198 больным ЛМС матки выполнены хирургические вмешательства различных объемов (см. таблицу), причем 30 из них лапаротомия производилась 2 раза.

Объем хирургических вмешательств у больных ЛМС матки

Объем операции	Число больных абс.	больных %
Экстирпация матки	17	7,5
Экстирпация матки с придатками	89	39,0
Экстирпация матки с придатками и резекция большого сальника	5	2,2
Расширенная экстирпация матки с придатками	11	4,8
Надвлагалищная ампутация матки	31	13,6
Надвлагалищная ампутация матки с придатками	42	18,4
Экстирпация шейки матки	27	11,8
Овариэктомия	2	0,9
Пробные	4	1,8
Всего ...	228	100

Хирургическое лечение в качестве самостоятельного метода проведено 132 (66,7%) больным ЛМС матки, комбинированное лечение — 53 (26,7%), в том числе операция и послеоперационная химиотерапия (ХТ) — 38 (71,7%), операция и ЛТ — 15 (28,3%).

Комплексное лечение проведено 13 (6,6%) пациенткам. На I этапе лечения больным выполняли хирургическое вмешательство в объеме экстирпации матки, экстирпации матки с придатками и расширенной экстирпации матки с придатками. После получения результатов гистологического исследования, через 2—3 нед после операции, на II этапе проводили дистанционную гамма-терапию области малого таза или сочетанную ЛТ. На III этапе, через 3 нед после окончания ЛТ, проводили ХТ: 2—4 курса антрациклинами в монорежиме, по схеме VAC (винкристин — 1,5 мг внутривенно — в/в — струйно, доксорубицин — 40 мг/м², циклофосфан 600 мг/м² в/в струйно 1, 8, 15-й дни) или CAP (цисплатин — 100 мг/м², доксорубицин — 40 мг/м², циклофосфан — 800 мг/м² в/в капельно 1 раз в 3—4 недели).

Анализ лекарственной терапии, полученной больными ЛМС матки при комбинированном или комплексном лечении, позволил выявить, что чаще всего применялась схема VAC (23; 45,1%), на втором месте — антрациклины (карминомицин или адриамицин) в монорежиме (15; 29,4%) и в единичных наблюдениях — другие комбинации.

Сочетанная ЛТ (в плане комбинированной или комплексной терапии) проведена 8 пациенткам, дистанционная гамма-терапия области малого таза — 20.

На каждую больную была заведена специальная карта, которая включала 184 признака, характеризующих особенности организма, заболевания, проведенного лечения и результаты прослеживания. Каждый из указанных признаков разделен на

градации от 2 до 9. Полученные данные были введены в банк персонального компьютера РС Pentium IV и обработаны с помощью комплекса прикладных программ медико-биологической статистики «АСТА», разработанных в лаборатории медицинской кибернетики РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Вычисление и сравнение достоверных различий средних величин, а также сравнение достоверности различий частот событий (с использованием *t*-критерия Стьюдента) выполняли с помощью пакета программ для компьютерного анализа SAS.

Статистический анализ полученных данных был произведе-

ден с помощью стандартного пакета программ Statistica (версия 7.0, Statsoft Inc., 2004, США). Непараметрические данные в зависимости от количества наблюдений обрабатывали с использованием теста χ^2 или точного критерия Фишера.

Анализ кумулятивной выживаемости (по методу Каплана — Майера, 1958) и оценку достоверности различий этого показателя выполняли с помощью лог-рангового критерия с использованием программы «Survival», разработанной отделом статистики Онкологического центра М.Д. Андерсона (США). Выживаемость больных рассчитывали по состоянию на 01.01.2007. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Определение коэффициентов веса и информативности изучаемых признаков производили по формуле Шеннона с помощью прикладной программы «АСТА». Статистический анализ данных включал также построение решающих правил по методу Байеса с использованием различных наборов признаков.

Результаты и обсуждение

В зависимости от локализации опухоли мы наблюдали следующую закономерность: у больных ЛМС матки в значительной мере преобладает поражение тела — 92,9%, по сравнению с шейкой матки — 7,1%.

Средний возраст пациенток составил $48,16 \pm 0,7$ года.

У больных ЛМС матки отмечено своевременное менархе — $13,08 \pm 0,1$ года. Средняя продолжительность менструального цикла составила $27,69 \pm 0,2$ дня, частота нарушений — 19,2%. Не выявлено зависимости между возникновением ЛМС матки и общим числом беременностей и родов, наличием первичного или вторичного бесплодия.

Различные гинекологические заболевания, по данным анамнеза, отмечались у 82,2% больных ЛМС матки. У 75,3% пациенток ЛМС матки сочеталась с миомой.

При проведении сравнительного анализа сопутствующей соматической патологии следует отметить, что 57,6% больных ЛМС имели избыточную массу тела, страдали гипертонической болезнью, хроническими заболеваниями печени, венозной недостаточностью, сахарным диабетом, т.е. у них были явно выраженные эндокринно-обменные нарушения.

По периодам жизни, связанным с состоянием менструальной функции, больные ЛМС матки разделились следующим образом: 83 (43,0%) пациентки находились в репродуктивном периоде, 43 (22,3%) — в перименопаузе и 67 (34,7%) — в постменопаузе. Средняя длительность постменопаузы у больных ЛМС матки составила $7,55 \pm 0,8$ года.

Проанализирована общая и безрецидивная выживаемость в зависимости от возраста и менструального статуса больных ЛМС матки. При оцен-

ке влияния возраста больных на результаты 5- и 10-летней выживаемости у женщин различных возрастных групп была выявлена следующая закономерность: чем моложе больная, тем выше общая и безрецидивная выживаемость. Так, медиана безрецидивного периода в возрасте моложе 40 лет составила $95,8 \pm 21,3$ мес, что в 1,7 раза больше того же показателя у женщин в возрасте 41—49 лет ($55,8 \pm 5,6$ мес), в 3,5 раза больше, чем у пациенток в возрасте 50—59 лет ($27,5 \pm 6,2$ мес), и в 6 раз больше, чем у больных старше 60 лет ($16,8 \pm 2,8$ мес). Полученные данные достоверны ($p < 0,01$).

Вместе с тем сравнительный анализ выживаемости больных ЛМС матки, в зависимости от периода жизни женщины, связанного с состоянием ее менструальной функции, позволил выявить, что 5- и 10-летняя общая ($33,5 \pm 6,5$ и $24,8 \pm 6,5\%$) и безрецидивная ($29,0 \pm 6,5$ и $24,8 \pm 6,5\%$) выживаемость у больных в постменопаузе достоверно ниже, чем у больных, находящихся в репродуктивном периоде жизни ($61,3 \pm 5,6$ и $51,9 \pm 6,5\%$; и $57,5 \pm 5,9$ и $49,3 \pm 6,7\%$ соответственно) и в перименопаузе ($52,0 \pm 7,9$ и $26,6 \pm 7,6\%$; и $43,0 \pm 8,1$ и $26,0 \pm 7,7\%$ соответственно, $p < 0,01$).

Приведенные результаты свидетельствуют о важной роли физиологического периода жизни и возраста пациенток как факторов, определяющих отдаленные результаты лечения при ЛМС матки.

Клиническая картина ЛМС матки достаточно однообразна и характеризуется в основном двумя симптомами — кровотечением из половых путей и быстрым ростом матки. Так, 46,0% больных ЛМС матки отмечали быстрый рост матки (увеличение размеров матки на 6 нед беременности за год) и 35,3% больных отмечали кровянистые выделения из половых путей.

Одна из ответственных и сложных задач, стоящих перед гинекологами, заключается в ранней диагностике злокачественных опухолей. Причем процент диагностических ошибок при ЛМС матки, по данным литературы, довольно высокий. Это объясняется тем, что больные оперируются в гинекологических клиниках с предварительным диагнозом «миома матки». Согласно полученным нами клиническим данным, надвлагалищная ампутация матки с придатками или без них была произведена 67 (33,8%) больным ЛМС матки по поводу предполагаемой миомы матки.

Несмотря на то что определенная часть женского населения в настоящее время охвачена профилактическими осмотрами, а 59,6% больных ЛМС состояли на диспансерном учете (средняя длительность наблюдения $6,9 \pm 0,7$ года) по поводу различных гинекологических заболеваний, очевидно, что эффективность профилактических осмотров, так же как и медицинская грамотность женского населения, не отвечают современным требованиям.

Помимо постоянной онкологической настороженности, исключительное значение имеют современные методы диагностики, доступные для широкого применения. К ним в первую очередь относятся ультразвуковая диагностика, которая потеснила такие инвазивные методы диагностики, как гистеро- и ангиография. По нашим данным, ультразвуковые признаки саркоматозного перерождения опухолевых узлов, расположенных в полости матки или интрамурально, отмечены только у 24 (12,1%) больных ЛМС матки. При ЛМС матки также большое значение приобретают методы объективной регистрации темпов роста миомы. У 46,0% пациенток в нашем исследовании отмечен быстрый рост матки. Особого внимания заслуживают больные, у которых отмечается увеличение размеров матки в период перименопаузы. С учетом всего перечисленного необходимо усовершенствовать и улучшить методы предоперационной диагностики при ЛМС матки.

В настоящее время единственным методом диагностики, позволяющим установить правильный диагноз до операции, является морфологический, материалом для которого могут служить фрагменты отторгнувшейся опухоли или соскоб эндометрия, полученный при диагностическом выскабливании стенок матки. В нашем исследовании дооперационный морфологически верифицированный диагноз ЛМС матки установлен только у 23 (11,6%) пациенток. У 4 женщин ЛМС матки диагностирована при повторном соскобе эндометрия.

Кроме морфологического исследования на светооптическом уровне, большим подспорьем в диагностике саркомы в последнее десятилетие стали методы электронной микроскопии и иммуногистохимические, позволяющие проводить дифференциальную диагностику как среди многочисленных гистологических вариантов саркомы, так и между доброкачественными и злокачественными мезенхимальными опухолями, а также их промежуточными формами — так называемыми опухолями неясного злокачественного потенциала. Для ЛМС матки характерна экспрессия маркеров мезенхимальной дифференцировки опухоли (виментина, десмина, актина).

Мы провели многофакторный анализ и установили, что наиболее информативными прогностическими факторами для больных ЛМС являются глубина инвазии опухоли в миометрий, размер опухоли, характер метастазов, возраст, радикальность операции, наличие некрозов в опухоли, число митозов, степень дифференцировки и степень злокачественности опухоли, а также период жизни в зависимости от менструального статуса. К факторам неблагоприятного прогноза относятся: постменопауза, возраст старше 60 лет, наличие остаточной опухоли, глубина инвазии более половины толщины миометрия и прорастание опухоли до серозной оболочки матки,

размер опухоли более 5 см, некрозы в опухоли, низкая степень дифференцировки опухоли, число митозов более 10 в 10 полях зрения. При наличии отдаленных метастазов прогноз жизни больных зависит от характера метастазов. В случае единичных или солитарных метастазов опухоли прогноз благоприятный, тогда как у больных с множественными метастазами опухоли прогноз резко ухудшается.

Из 198 больных ЛМС матки прослежены в отдаленном периоде 184 (92,9%), выбыли из-под наблюдения 14 (7,1%). Средняя длительность наблюдения за больными составила $60,0 \pm 4,9$ мес.

На момент завершения исследования (31.12.06) 51 (25,8%) больная была жива без признаков прогрессирования болезни, 25 (12,6%) — с признаками метастазов и рецидивов. Умерли от прогрессирования ЛМС матки 106 (53,5%) пациенток, от интеркуррентных заболеваний — 2 (1,0%).

Общая 5- и 10-летняя выживаемость больных ЛМС матки составила $50,7 \pm 3,8$ и $36,8 \pm 4,1\%$ соответственно; безрецидивная — $45,6 \pm 3,9$ и $36,2 \pm 4,2\%$ соответственно. Медиана продолжительности жизни и медиана безрецидивного периода — $61,8 \pm 2,1$ и $49,4 \pm 1,8$ мес соответственно.

Причины невысоких отдаленных результатов лечения больных заключаются не только в поздней диагностике, наличии тех или иных клинкоморфологических факторов прогноза и биологических особенностях опухолевого роста, но и в неадекватности лечения.

Для определения оптимальной тактики хирургического лечения в зависимости от радикальности произведенных операций больные в нашем исследовании были разделены на 2 группы.

В 1-ю группу вошли пациентки, подвергшиеся радикальным хирургическим вмешательствам без остаточной опухоли в различных объемах. Общая 5- и 10-летняя выживаемость больных составила $56,9 \pm 4,3$ и $40,7 \pm 4,8\%$ соответственно, медиана продолжительности жизни — $76,8 \pm 5,6$ мес. Безрецидивная 5- и 10-летняя выживаемость пациенток составила $51,6 \pm 4,5$ и $40,2 \pm 4,8\%$ соответственно, медиана безрецидивного периода — $64,1 \pm 4,7$ мес.

Во 2-ю группу включены больные, которым были выполнены нерадикальные операции (остаточная опухоль > 5 см в брюшной полости или по линии разреза из-за распространенности опухолевого процесса, наличие морфологически подтвержденных лимфогенных метастазов опухоли). В этой группе общая 5- и 10-летняя выживаемость больных составила $26,2 \pm 7,3$ и $21,9 \pm 7,2\%$ соответственно, медиана продолжительности жизни — $19,4 \pm 2,6$ мес.

Таким образом, сравнительный анализ отдаленных результатов лечения больных ЛМС матки в зависимости от радикальности произведенной операции позволил выявить, что наличие остаточной опухоли в малом тазу значительно ухудшает

течение и прогноз заболевания. Медиана продолжительности жизни в 1-й группе оказалась в 3,9 раза больше, чем во 2-й ($76,8 \pm 5,6$ и $19,4 \pm 2,6$ мес соответственно, $p < 0,01$).

В хирургическом лечении ЛМС матки стандартным объемом операции считается экстирпация матки с придатками. Однако представления об объеме хирургического вмешательства при ЛМС матки на протяжении ряда лет менялись. В настоящее время в тактике хирургического вмешательства при ЛМС остаются нерешенными такие вопросы, как целесообразность выполнения повторной лапаротомии после так называемых неадекватных операций (надвлагалищной ампутации матки) с целью удаления оставшейся культи шейки матки и сохранения придатков матки женщинам молодого возраста.

Для ответа на данный вопрос радикально оперированные больные в нашем исследовании были разделены на 2 группы.

В группу 1А отнесены пациентки, перенесшие экстирпацию матки с придатками и надвлагалищную ампутацию матки с придатками с последующей экстирпацией шейки матки. В этой группе общая 5- и 10-летняя выживаемость больных составила $53,4 \pm 4,9$ и $40,9 \pm 5,4\%$ соответственно; медиана продолжительности жизни — $67,3 \pm 7,1$ мес; безрецидивная 5- и 10-летняя выживаемость — $48,7 \pm 5,0$ и $42,0 \pm 5,3\%$ соответственно; медиана безрецидивного периода — $57,0 \pm 9,0$ мес.

В группу 1Б включены пациентки, подвергшиеся надвлагалищной ампутации матки или надвлагалищной ампутации матки с придатками. В этой группе общая 5- и 10-летняя выживаемость больных составила $70,3 \pm 8,8$ и $39,8 \pm 10,7\%$ соответственно; медиана продолжительности жизни — $85,4 \pm 2,1$ мес; безрецидивная 5- и 10-летняя выживаемость — $63,1 \pm 9,5$ и $34,9 \pm 10,8\%$ соответственно; медиана безрецидивного периода — $69,5 \pm 6,3$ мес.

Таким образом, для ответа на вопрос о повторных лапаротомиях в целях удаления культи шейки матки мы исходили из полученных результатов. При сравнении отдаленных результатов лечения больных после экстирпации матки и надвлагалищной ампутации матки были получены следующие данные: 10-летняя общая выживаемость больных после экстирпации матки и надвлагалищной ампутации матки составила $40,9 \pm 5,4$ и $39,8 \pm 10,7\%$ соответственно ($p > 0,05$), а 10-летняя безрецидивная выживаемость — $42,0 \pm 5,3$ и $34,9 \pm 10,8\%$ соответственно ($p > 0,05$). С учетом полученных данных создается впечатление, что объемы хирургического вмешательства — как экстирпация, так и надвлагалищная ампутация матки — не влияют на 5- и 10-летнюю выживаемость больных ЛМС. Кроме того, стоит подчеркнуть, что у 27 из 67 больных ЛМС, оперированных с клиническим диагнозом «миома матки», при повторной лапаротомии опухоль в удален-

ной культе шейки матки не обнаружена. Таким образом, на основании результатов проведенного анализа можно предположить, что пациентки после надвлагалищной ампутации матки при благоприятных факторах прогноза, таких как репродуктивный период жизни, локализация опухоли в узле миомы размерами менее 5 см, с невысоким митотическим индексом (5–10 митозов) могут находиться под строгим наблюдением без релапаротомии для удаления культи шейки матки.

Другой не менее важный для клиницистов вопрос касается сохранения яичников у больных ЛМС. Следует отметить, что, во-первых, ни у одной из 198 включенных в наше исследование пациенток не было выявлено метастазов в яичники, что несколько расходится с данными специальной литературы, согласно которым частота выявления метастазов в яичники составляет от 2,8 до 3,4% [19, 24].

Возможность сохранения яичников у больных ЛМС матки в перименопаузе изучалась в целом ряде исследований. По данным М. Leitaо и соавт. (1993), удаление макроскопически не измененных яичников у больных в перименопаузе необязательно, так как приводит к развитию посткастрационного синдрома [24]. По данным L.A. Aaro и соавт. (1996), у 9 больных ЛМС матки, которым были сохранены макроскопически не измененные яичники, 5-летняя выживаемость составила 78% [11]. А. Berchuck и соавт. (1988) проанализировали результаты лечения 46 больных ЛМС матки и обнаружили, что частота прогрессирования в основной группе и в группе из 8 пациенток, которым были сохранены яичники, была одинаковой [25]. Сходные данные получены А. Gadducci и соавт. (1996) [21]. Авторы пришли к заключению, что сохранение яичников у молодых больных ЛМС матки I стадии не снижает выживаемости. В. Larson и соавт. (1990) сообщили об отсутствии различий в общей выживаемости 19 больных, которым выполнена экстирпация матки с придатками, и 31 больной, у которой яичники были сохранены [26].

R. L. Giuntoli и соавт. (2003) провели исследование случай — контроль для выявления связи между сохранением яичников молодым больным ЛМС матки и исходом заболевания [5]. Основную группу составили 25 больных ЛМС, которым сохранили яичники, контрольную — 25 пациенток, которым их удалили. Группы были сопоставимы по стадиям заболевания, возрасту и степени злокачественности опухоли. Различий по частоте прогрессирования и выживаемости между группами не выявлено. Авторы подтвердили мнение других исследователей о том, что сохранение яичников больных ЛМС матки ранних стадий в перименопаузе возможно.

С помощью однофакторного анализа Т. Wu и соавт. (2006) показали, что сохранение яичников у молодых больных ЛМС матки ранних стадий

благоприятно сказывается на течении болезни и выживаемости [27]. По данным Н.И. Лазаревой (2003), ни у одной из 163 больных ЛМС не было метастазов в яичниках [10]. Средняя продолжительность жизни пациенток, находящихся в репродуктивном периоде, которым во время операции были удалены придатки матки, оказалась ниже, чем больных, которым яичники были сохранены ($48,5 \pm 7,5$ и $70,1 \pm 8,5$ мес соответственно). Между тем, по данным N.R. Abu-Rustum и соавт. (1997), после удаления яичников возможна полная регрессия метастазов ЛМС в легких [28].

Мы проследили отдаленные результаты лечения больных ЛМС матки, которым при хирургическом вмешательстве, независимо от объема операции (экстирпация матки или надвлагалищная ампутиация матки), были удалены или сохранены яичники, а также изучили частоту метастазирования опухоли в зависимости от наличия у больной яичников. Общая 5- и 10-летняя выживаемость пациенток, которым при хирургическом вмешательстве были удалены яичники, составила $51,3 \pm 4,8$ и $33,6 \pm 5,1\%$ соответственно по сравнению с больными, которым были сохранены придатки матки — $89,3 \pm 7,1$ и $78,2 \pm 12,1\%$ соответственно ($p < 0,05$). Безрецидивная 5- и 10-летняя выживаемость пациенток, которым при хирургическом вмешательстве были удалены яичники, — $45,1 \pm 4,9$ и $35,2 \pm 5,0\%$ соответственно по сравнению с больными, которым были сохранены придатки матки — $89,2 \pm 7,2$ и $66,1 \pm 15,3\%$ соответственно ($p < 0,05$). Из полученных данных следует, что ЛМС матки у больных с сохраненными яичниками протекает значительно благоприятнее, чем у больных без придатков матки.

При анализе частоты метастазирования опухоли в зависимости от наличия у больных яичников при ЛМС матки было выявлено следующее: в случае радикально произведенной операции частота возникновения метастазов в группе пациенток, которым во время операции были удалены придатки, оказалась на $22,2\%$ выше, чем у больных, которым удалось сохранить придатки матки ($59,7$ и $37,5\%$ соответственно, $p < 0,05$).

Подводя итоги хирургического лечения больных ЛМС матки, следует еще раз подчеркнуть, что прогноз пациенток зависит от радикальности выполненной операции. В силу того что дооперационная диагностика ЛМС далека от совершенства и большинство больных оперируется с диагнозом миомы матки, желательно при хирургическом вмешательстве в репродуктивном периоде и перименопаузе по возможности сохранять пациенткам яичники для увеличения безрецидивного периода.

Из 168 больных ЛМС матки (из анализа исключены 30 первично диссеминированных пациенток) отдаленные метастазы отмечены у 95 ($56,5\%$) женщин, местные рецидивы — у 18 ($10,7\%$).

Согласно результатам исследования, метастазирование при ЛМС матки, как правило, носит множественный характер ($80,0\%$). Изучая локализацию отдаленных метастазов, мы установили, что ЛМС чаще всего метастазирует в легкие — 42 ($44,2\%$) случая. При этом прогрессирование проявилось только метастазами в легкие у 22 ($52,4\%$) больных, а у 20 ($47,6\%$) — метастазы в легких сочетались с метастазами в другие органы. На втором месте по частоте метастазирования оказались лимфатические узлы таза, затем лимфатические узлы брыжейки толстой или тонкой кишки, а также метастазы по висцеральной и париетальной брюшине. Реже наблюдается поражение большого сальника и лимфатических узлов поясничной области.

У 18 ($10,7\%$) больных возникли местные рецидивы, при этом у 13 ($72,2\%$) из них местные рецидивы сочетались с отдаленными метастазами и только у 5 ($27,8\%$) были выявлены рецидивы в культе влагалища и/или малом тазу.

Неудовлетворенность отдаленными результатами лечения больных ЛМС матки побудила клиницистов к изучению эффективности лекарственной терапии и ЛТ. До сих пор не продемонстрированы обнадеживающие результаты применения ни одного из методов адьювантного лечения, и ни один из них не повлиял на общую и безрецидивную выживаемость. Т.А. Dinh и соавт. (2004) провели адьювантное лечение 8 больным ЛМС матки [14]. Несмотря на адьювантные ХТ и ЛТ, у 7 (88%) пациенток в среднем через 3 мес зафиксировано прогрессирование. У них были обнаружены метастазы в легких.

В настоящее время все больше исследователей проявляют интерес к ХТ при ЛМС матки. С учетом низкой выживаемости даже при опухолях ранних стадий и высокой частоте отдаленных метастазов изучают применение ХТ как с профилактической, так и с лечебной целью. Однако эффективность адьювантной ХТ при ЛМС матки ранних стадий пока не доказана [3].

В нашем исследовании при сопоставлении 5-летней общей и безрецидивной выживаемости больных ЛМС матки после хирургического лечения, которая составила $55,7 \pm 4,7$ и $50,0 \pm 4,9\%$ соответственно, и комбинированной терапии (операция + ХТ) — $53,7 \pm 11,4$ и $47,9 \pm 11,5\%$ соответственно, не выявлены существенные различия ($p > 0,05$). Вместе с тем необходимо учитывать, что комбинированному лечению подверглись больные ЛМС с более неблагоприятными прогностическими признаками. Согласно результатам выполненного исследования можно сделать вывод о целесообразности адьювантной ХТ для профилактики отдаленного метастазирования у больных ЛМС матки при наличии факторов неблагоприятного прогноза — таких как постменопауза, большие размеры



(более 5 см) новообразования с некрозами и кровоизлияниями в нем и числом митозов более 10.

Роль ЛТ в лечении больных ЛМС матки также нуждается в дальнейшем изучении. По данным разных авторов, возможности адьювантной ЛТ весьма ограничены, и ЛМС считают радиорезистентной опухолью [14, 25, 29—31]. По данным других ретроспективных исследований, облучение малого таза снижает появление локальных рецидивов и может быть проведено для улучшения местно-регионарного контроля у больных ЛМС матки, но не влияет на общую выживаемость [4, 13, 15, 19, 21, 26, 32]. Данные об эффективности ЛТ, полученные в результате нашей работы, недостоверны из-за небольшого числа больных в группах, однако позволяют высказать следующее предположение. Послеоперационное облучение больных ЛМС мат-

ки малоэффективно в связи с низкой радиочувствительностью опухоли. Так, ни у одной пациентки с местными рецидивами ЛМС матки, которым проводилась ЛТ, не отмечено даже частичной регрессии опухоли, а в отдельных случаях наблюдался рост опухоли на фоне проводимого лечения. У 60% больных ЛМС матки после комбинированного лечения с применением адьювантной ЛТ в дальнейшем отмечено прогрессирование процесса с появлением отдаленных метастазов опухоли. Следовательно, ЛТ при ЛМС матки не снижает частоты развития местных рецидивов, не излечивает их и не способствует благоприятному исходу лечения.

Таким образом, дальнейшие перспективы улучшения результатов лечения больных ЛМС матки заложены в совершенствовании компонентов комбинированного лечения и химиолучевой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Harlow B. L., Weiss N.S., Lofton S. The epidemiology of sarcomas of the uterus. *J Natl Cancer Inst* 1986;76:339—402.
2. Leitao M. M., Brennan M. F., Hensley M. et al. Surgical resection of pulmonary and extrapulmonary recurrences of uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol* 2002;87:287—94.
3. Omura G.A., Blessing J.A., Major F. et al. A randomized clinical trial of adjuvant adriamycin in uterine sarcomas: a Gynecological Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1985;3:1240—5.
4. Echr G., Jepson J., Steel J. et al. Treatment of uterine sarcomas. *Cancer* 1990;66(1):35—9.
5. Giuntoli R.L., Metzinger D.S., DiMarco C.S. et al. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 2003;89:460—9.
6. Zaloudek C., Norris H.J. Mesenchymal tumors of the uterus. In: R.J. Kurman (ed). *Blaustein's pathology of the female genital tract*. New-York, Springer-Verlag; 1994. p. 487—528.
7. Parker W.H., Fu Y.S., Berek J.S. Uterine sarcoma in patients operated on for presumed leiomyoma in rapidly growing leiomyoma. *Obstet Gynecol* 1994;83:414—8.
8. Platz C.E., Benda J.A. Female genital tract cancer. *Cancer* 1995;75:270—94.
9. Robboy S.J., Bentley R.C., Butnor K. et al. Pathology and pathophysiology of uterine smooth - muscle tumors. *Environ Health Perspect* 2000;108 (Suppl 5):779—84.
10. Лазарева Н.И. Злокачественные мезенхимальные опухоли женских половых органов: клиника, диагностика, лечение, факторы прогноза: Дис. ... Докт. мед. наук. М.; 2003. с. 68—118.
11. Aaro L.A., Symmonds R.E., Dockerty M.B. Sarcoma of the uterus: a clinical and pathologic study of 177 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1966;94:101—9.
12. Blom R., Guerrieri C., Stal O. et al. Leiomyosarcoma of the uterus: a clinicopathologic, DNA flow cytometric, p53, and mdm-2 analysis of 49 cases. *Gynecol Oncol* 1998;68:54—61.
13. Brooks S.E., Zhan M., Cote T. et al. Surveillance, epidemiology, and end results analysis of 2677 cases of uterine sarcoma 1989—1999. *Gynecol Oncol* 2004;93:204—8.
14. Dinh T.A., Oliva E.A., Fuller Jr. A.F. et al. The treatment of uterine leiomyosarcoma. Result from a 10-year experience (1990-1999) at the Massachusetts General Hospital. *Gynecologic Oncology* 2004;92:648—52.
15. Livi L., Paia F., Shah N. et al. Uterine sarcoma: twenty-seven years of experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:1366—73.
16. Mayerhofer K., Obermair A., Windbichler G. et al. Leiomyosarcoma of the uterus: a clinicopathologic multicenter study of 71 cases. *Gynecol Oncol* 1999;74:196—201.
17. Nordal R.R., Kristensen G.B., Kaern J. et al. The prognostic significance of stage, tumor size, cellular atypia and DNA ploidy in uterine leiomyosarcoma. *Acta Oncol* 1995;34:797—802.
18. Hannigan E.V., Gomez L.G. Uterine leiomyosarcoma. *Am J Obstet Gynecol* 1979;134:557—64.
19. Major F.J., Blessing J.A., Silverberg S.G. et al. Prognostic factors in early-stage uterine sarcoma. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 1993;71 (Suppl 4):1702—9.
20. Peters W.A. 3rd, Howard D.R., Andersen W.A. et al. Uterine smooth-muscle tumors of uncertain malignant potential. *Obstet Gynecol* 1994;83:1015—20.
21. Gadducci A., Landoni F., Sartori E. et al. Uterine Leiomyosarcoma: analysis of treatment failures and survival. *Gynecol Oncol* 1996;62:25—32.
22. Goff B.A., Rice L.W., Fleischhacker D. et al. Uterine leiomyosarcoma and endometrial stromal sarcoma: lymph node metastases and sites of recurrence. *Gynecol Oncol* 1993;50:105—9.
23. Tavassoli F.A., Devilee P. Mesenchymal tumours and related lesions of uterus. In: F.A. Tavassoli, P. Devilee (ed). *World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital Organs*. Lyon, IARC Press; 2003. p. 233—45.
24. Leitao M., Sonoda Y., Brennan M.F. et al. Incidence of lymph node and ovarian metastases in leiomyosarcoma of the uterus. *Gynecol Oncol* 2003;91:209—12.
25. Berchuck A., Rubin S.C., Hoskins W.J. et al. Treatment of uterine leiomyosarcoma. *Obstet Gynecol* 1988;71:845—50.
26. Larson B., Silfversward C., Nilsson B. et al. Prognostic factors in uterine leiomyosarcoma: a clinical and histopathological study of 143 cases. The Radiumhemmet series 1936—1981. *Acta Oncol* 1990;29:185—91.
27. Wu T., Chang T., Hsueh S. et al. Prognostic factors and impact of adjuvant chemotherapy for uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol* 2006;100:166—72.
28. Abu-Rustum N.R., Curtin J.P., Burt M. et al. Regression of uterine low-grade smooth-muscle tumors metastatic to the lung after oophorectomy. *Obstet Gynecol* 1997;89:850—2.
29. Belgrad R., Elbadawi N., Rubin P. Uterine sarcoma. *Radiology* 1975;114:181—8.
30. Perez C.A., Askin R.J. Effects of irradiation on mixed mullerian tumors of the uterus. *Cancer* 1979;43:1274—84.
31. Salazar O.M., Bonfigliola T.A., Patten S.F. et al. Uterine sarcomas: Natural history, treatment and prognosis. *Cancer* 1978;42:1152—60.
32. Knoke T.H., Kucera H., Dorfner N. et al. Results of postoperative radiotherapy in the treatment of sarcoma of the corpus uteri. *Cancer* 1998;83:1972—9.