

ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА И ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЭНДОМЕТРИАЛЬНЫМИ СТРОМАЛЬНЫМИ САРКОМАМИ МАТКИ

**Ж.А. Завольская, В.В. Кузнецов, Н.И. Лазарева, А.Г. Кедрова,
Т.И. Захарова, И.Р. Гагуа**

НИИ клинической онкологии ГУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН», г. Москва

Основным методом лечения больных эндометриальными стромальными саркомами матки (ЭСС) является хирургический. Стандартный объем операции при ЭСС низкой степени злокачественности – расширенная экстирпация матки с придатками. Сочетание хирургического метода с лучевой терапией позволяет увеличить 5- и 10-летнюю выживаемость этой категории больных на 10 %. Применение дополнительной химиотерапии улучшает отдаленные результаты лечения только при лечении недифференцированного типа ЭСС. У больных недифференцированными саркомами матки целесообразно выполнять расширенную экстирпацию матки с придатками с полным удалением большого сальника. Химиолучевая терапия в послеоперационном периоде в 2 раза увеличивает продолжительность жизни этой категории больных. Основными факторами неблагоприятного прогноза являются: недифференцированный вариант опухоли, распространение опухоли за пределы матки, инвазия миометрия более половины его толщины, наличие некрозов в опухоли, возраст старше 50 лет.

Ключевые слова: эндометриальная стромальная саркома матки, факторы прогноза, хирургическое лечение.

PROGNOSTIC FACTORS AND TREATMENT FOR PATIENTS WITH UTERINE ENDOMETRIAL STROMAL SARCOMAS

Zh.A. Zavolskaya, V.V. Kuznetsov, N.I. Lazareva, A.G. Kedrova, T.I. Zakharova, I.R. Gagua

Research Institute of Clinical Oncology

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, RAMS, Moscow

Surgery is the main treatment method for patients with endometrial stromal sarcomas (ESS). The standard surgery for low grade ESS includes the extended uterine extirpation with adnexa. Combination of surgery with radiation therapy results in increase in the 5-and 10-year survival rates by 10%. Addition of chemotherapy demonstrates improved long-term treatment results only for patients with non-differentiated ESS. For patients with non-differentiated uterine sarcomas, it is advisable to perform extended uterine extirpation with adnexa and complete removal of the great omentum. Chemoradiation therapy in postoperative period results in 2-fold increase in life span of these patients. The main factors of unfavorable prognosis are the following: non-differentiated tumor, extrauterine involvement, deep myometrial invasion, evidence of necrosis in the tumor and age over 50 years.

Key words: uterine endometrial stromal sarcoma, prognostic factors, surgical treatment.

Эндометриальная стромальная саркома (ЭСС) – сравнительно редкое заболевание, что создает определенные трудности в ее изучении и выработке стандартов лечения. Частота возникновения эндометриальных сарком матки (ЭСС) среди всех сарком матки (СМ) составляет от 0,2 до 45 % [1, 2]. В мире на 1 млн женского населения выявляется 1–2 случая ЭСС. В США частота ЭСС равна 1,9 на 1 млн женского населения [10]. В РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН ежегодно регистрируется от 4 до 7 первичных больных ЭСС матки [3, 6], причем тенденции к росту заболеваемости не наблюдается.

По данным литературы, показатели 5-летней выживаемости больных ЭСС составляют 45–90%, в зависимости от морфологического варианта опухоли [4, 5, 8]. Прогрессирование ЭСС низкой

степени злокачественности обычно проявляется возникновением местного рецидива, а затем и отдаленными метастазами. Рецидивы ЭСС низкой степени злокачественности после обычной экстирпации матки без придатков наблюдаются у 100 % больных, а после экстирпации матки с придатками – у 43 %. У одной трети пациенток к моменту установления диагноза имеется распространенный процесс [7]. При наблюдении за больными с ЭСС низкой степени злокачественности с I стадией заболевания в течение пяти и десяти лет рецидивы и метастазы опухоли возникают у 30–35 % больных, обычно это поздние проявления заболевания. Описаны рецидивы ЭСС низкой степени злокачественности спустя 17 лет после лечения [9]. Сравнительно редко выявляются отдаленные метастазы в

легкие. Вследствие позднего прогрессирования заболевания рецидивные опухоли и метастазы часто приводят к диагностическим ошибкам, в частности, метастазы в легких и яичниках нередко принимают за первичные опухоли.

Недифференцируемые саркомы матки (НСМ) – крайне агрессивные опухоли, при которых отдаленные метастазы наблюдаются у 20–30 % больных, при этом частота метастазирования в забрюшинные лимфатические узлы составляет около 20 %, в яичники – 19,6 %, поражение большого сальника – 22 % [1]. Множественные метастазы в легкие, а также в другие внутренние органы, отсутствие эффективных методов лечения при прогрессировании заболевания являются ведущими причинами смерти больных. Неудовлетворительные результаты лечения подчеркивают необходимость оптимизации комплексной противоопухолевой терапии для этой категории больных.

Материал и методы

Материалом для исследования послужили данные о 103 больных ЭСС матки, лечившихся в НИИ клинической онкологии ГУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН» в период с 1970 по 2006 г. Изучены истории болезни, поликлинические карты, протоколы операций, описания операционных препаратов и гистологические заключения.

Морфологическое подтверждение диагноза было у всех 103 больных ЭСС матки. В исследовании использовался материал больных, оперированных в НИИ клинической онкологии ГУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН», а также фиксированный архивный материал и парафиновые блоки 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, 2003). При исследовании гистологических препаратов на светооптическом уровне учитывались следующие факторы: характер роста опухоли, инфильтрация миометрия и её глубина, наличие сосудистой инвазии, наличие некрозов опухолевых клеток и кровоизлияний, дегенеративные изменения стромы, а

также оценивался клеточный состав, наличие и степень выраженности клеточной атипии, степень митотической активности. Степень злокачественности опухоли определялась по совокупности этих факторов. Уточнение диагноза с применением иммуногистохимического метода проводилось для 51 больной ЭСС матки.

По данным нашей клиники, хирургическому лечению подверглось 37 (35,9 %) больных ЭСС матки. Расширенная экстирпация матки с придатками (РЭМП) выполнена 7 больным, стандартная экстирпация матки с придатками (ЭМП) – 14 пациенткам, ЭМП и удаление большого сальника – 2 больным, экстирпация матки (ЭМ) – 3, экстирпация культи шейки матки (ЭКШМ) – 9, надвлагалищная ампутация матки с придатками (НАМП) – 3 пациенткам.

Комбинированное лечение было проведено 37 (35,9 %) больным ЭСС. Из них операция и адъювантная химиотерапия выполнена 21 (20,3 %) больной, 2 пациенткам проведена лечебная химиотерапия после неадекватных операций. Использовались следующие схемы цитостатического лечения: цисплатин + доксорубицин + циклофосфан (САР) получили 4 больных, цисплатин + циклофосфан (СР) – одна, VAC – четыре, антрациклины в монорежиме получили семь пациенток, по одной больной – ифосфамид + винкристин и винкристин + доксорубицин. Число курсов химиотерапии составило от 2 до 10. В 90 % случаев использовались схемы химиотерапии с включением противоопухолевых антибиотиков, треть больных получили платиносодержащую цитостатическую терапию.

Комбинированное лечение с лучевой терапией на втором этапе проведено 14 (13,5 %) больным. При этом две больные подверглись сочетанной лучевой терапии, СОД на точку А составила 48 Гр, на точку В – 46 Гр, 12 больных получили дистанционную гамма-терапию на область малого таза в СОД 36–50 Гр. Двум больным (1,9 %) на втором этапе комбинированного лечения проведена гормонотерапия.

Комплексное лечение, включавшее все три компонента противоопухолевого лечения, проведено в различных вариантах у 21 (20,3 %) больной, в том числе операция, дополненная лучевой и химиотерапией, выполнена 16 (76 %) больных.

больным, операция с последующей лучевой и гормонотерапией – 2 (9,5 %), операция с химиогормонолечением – 3 (14 %) пациенткам. Всего гормонотерапия была проведена 10 (9,7 %) больным ЭСС.

Для оценки безрецидивной и общей выживаемости было прослежено 100 (97 %) больных, при этом 61 (59,2 %) больная на момент завершения исследования (01.01.07) живы без признаков прогрессирования болезни. Умерли от прогрессирования основного заболевания 35 (33,9 %) больных, от интеркуррентных заболеваний – 4 (3,8 %). Выбыли из-под наблюдения 3 (2,9 %) больные. На каждую пациентку была составлена карта-кодификатор, включающая 167 признаков, характеризующих индивидуальные особенности больной, клинические проявления заболевания и особенности проведенного лечения. Каждый из указанных признаков разделен на градации от 2 до 10. Полученные данные были проанализированы с помощью комплекса прикладных программ медико-биологической статистики «АСТА», разработанной 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 результатов исследования выполнен с помощью программы Statistica (version 7.0, Statsoft Inc., 2004, США). Непараметрические данные в зависимости от количества наблюдений анализировали с использованием теста χ^2 или точного критерия Фишера. Анализ кумулятивной выживаемости по методу Kaplan–Meier (1958) и сравнение достоверности различий этого показателя оценивали log-rank тестом, с помощью программы «Survival», разработанной отделом статистики Онкологического центра М.Д. Андерсона (США).

Выживаемость больных высчитывалась на 01.01.07. Различия считали статистически достоверными с вероятностью не менее 95 % ($p < 0,05$). Определение коэффициентов веса и информативности изучаемых признаков производили по формуле Шеннона с помощью при-

кладной программы «АСТА». Статистический анализ данных включал построение решающих правил по методу Байеса с использованием различных наборов признаков.

Результаты и обсуждение

Прежде всего, все больные, включенные в исследование, проанализированы по двум основным параметрам: гистологической структуре и местной распространенности опухоли. Среди больных ЭСС в значительной мере преобладает маточная локализация опухоли с преимущественным поражением тела матки – 95,1 % и шейки матки – 4,8 %. Средний возраст больных ЭСС составил $46,4 \pm 1,3$ года. Каких-либо различий в состоянии менструальной и генеративной функций у больных ЭСС низкой степени злокачественности и недифференцируемой саркомой матки нами не выявлено.

Прослежена связь развития ЭСС с определенным возрастным периодом жизни больных. Так, пик заболеваемости ЭСС чаще наблюдается у женщин репродуктивного периода жизни – 59,2 % (61 пациентка). Установлено достоверное влияние возраста на отдаленные результаты лечения больных ЭСС. У больных моложе 50 лет 10-летняя выживаемость в 2 раза выше, чем у больных старше 50 лет ($p < 0,05$), при этом более половины больных имели явно выраженные эндокринно-обменные нарушения независимо от возраста.

Клиническая картина ЭСС достаточно однообразна и часто характеризуется двумя симптомами – кровотечением из половых путей и/или «быстрым ростом» матки. Так, 29,1 % больных ЭСС отмечали «быстрый рост» матки, а 54,3 % имели в анамнезе патологические кровянистые выделения из половых путей. Источником кровотечения чаще служила развивающаяся опухоль или гиперплазированный, а возможно и атрофичный, эндометрий.

В диагностике ЭСС высока вероятность диагностических ошибок. Это объясняется тем, что больные часто оперируются в гинекологических клиниках с предварительным диагнозом миома матки без адекватной диагностики. Частота неадекватных операций – надвлагалищной ампутации матки – остается довольно высокой – 24,2 %, причем повторная

лапаротомия была выполнена только двум третям больных. Миомэктомии с диагнозом миомы матки подверглись 7 (6,7 %) больных, в дальнейшем пациентки обратились в РОНЦ с довольно ранними метастазами ЭСС различной локализации.

Основным методом дооперационной диагностики ЭСС матки является раздельное диагностическое выскабливание матки, позволяющее установить диагноз у 50,7 % больных. Гистероскопия позволяет прицельно получить материал для гистологического исследования. Иммуногистохимический метод имеет важное значение в морфологической диагностике ЭСС, для большинства из которых (96,6 %) характерна экспрессия виментина.

Согласно данным литературы и проведенному нами исследованию, одним из самых важных факторов прогноза жизни больных ЭСС является гистологический вариант опухоли, что подтверждается различиями в отдаленных результатах лечения. Общая и безрецидивная 5-летняя выживаемость больных с ЭСС низкой степени злокачественности составила $83 \pm 5,2$ % и $80,5 \pm 5,3$ % соответственно, при недифференцируемых саркомах матки – $46,8 \pm 7,9$ % и $37,8 \pm 8,2$ % соответственно.

Нами был выделен достоверный независимый фактор прогноза для ЭСС низкой степени злокачественности – глубина инвазии опухоли в миометрий. Так, в группе больных, у которых опухоль проникала в миометрий на глубину менее половины его толщины, показатели 5- и 10-летней выживаемости составили $91,7 \pm 5,6$ % и $70,1 \pm 14$ % при более глубокой инвазии – $74,9 \pm 7,3$ % и $31,7 \pm 18,8$ % соответственно. У больных недифференцируемыми саркомами матки глубина инвазии опухоли в миометрий не являлась независимым фактором прогноза и не влияла на отдаленные результаты лечения.

По нашим данным, митотическая активность, как один из важных критериев злокачественности мезенхимальных опухолей, полностью не отражает биологические особенности опухоли и мало коррелирует с клиническим течением болезни. У 15 (57,7 %) больных ЭСС с низкой митотической активностью (0–2 митоза в 10 полях зрения) были выявлены рецидивы и метастазы. Такие же единичные наблюдения при-

водятся и в мировой литературе, что заставляет искать более информативные морфологические критерии для клинической практики. Одним из них стал фактор наличия некроза в ЭСС. Так, 5- и 10-летняя выживаемость больных ЭСС при отсутствии некроза составила 88,2 % и 65,1 % соответственно, при визуализации некроза – 50,8 % и 31,4 % ($p < 0,05$).

В соответствии с проведенным многофакторным анализом морфологическими факторами благоприятного прогноза при ЭСС являются: низкая степень злокачественности опухоли, размеры опухоли в наибольшем измерении менее 5 см, локализация опухоли в пределах эндометрия и отсутствие некроза в опухоли. У больных ЭСС в возрасте до 50 лет после адекватной операции прогноз жизни складывается более благоприятно, чем у больных пожилого возраста.

Показатели общей выживаемости больных с ЭСС матки оказались следующими: 5- и 10-летняя – $69,2 \pm 4,7$ % и $46,8 \pm 7,2$ % соответственно, безрецидивная выживаемость – $63,3 \pm 5,1$ % и $46,5 \pm 7,7$ % соответственно. Общая 5- и 10-летняя выживаемость больных с ЭСС низкой степени злокачественности после хирургического лечения составила 95,1 % и $59,4 \pm 16,5$ % соответственно. Комбинированное лечение с применением лучевой терапии увеличило 10-летнюю выживаемость больных на 10 %, по сравнению с адъювантной химиотерапией, которая не улучшила отдаленные результаты лечения, в сравнении с хирургическим лечением ($p > 0,05$).

Общая 5- и 10-летняя выживаемость больных недифференцируемыми саркомами матки после хирургического лечения составила $66,7 \pm 15,7$ % и $50,3 \pm 17,3$ % соответственно. Комбинированное и комплексное лечение для этих больных показало преимущество в отдаленных результатах. Сочетание операции с химио- или с химиолучевой терапией привело к 2-кратному увеличению 10-летней выживаемости. Общая 5-летняя выживаемость больных недифференцируемой саркомой матки в группе с химиотерапией составила 66,7 %, при сочетании операции и ЛТ – 19 % ($p > 0,05$).

Вследствие этого становится очевидным, что для больных ЭСС с низкой степенью злокаче-

ственности целесообразно проводить профилактику местных рецидивов путем дополнительной лучевой терапии, а при недифференцируемых саркомах матки целесообразна профилактика отдаленных метастазов, что может быть выполнено дополнением системной химио- или химиолучевой терапией.

Из 103 больных с ЭСС матки у 36 (34,9 %) после проведенного лечения отмечалось прогрессирование заболевания. При этом у 29 больных выявлены отдаленные метастазы, у 16 – рецидивы опухолей. Из них у 9 пациенток выявлены отдаленные метастазы одновременно с местными рецидивами. В 75 % случаев метастазы у больных недифференцируемой саркомой матки возникли в сроки от 8 до 25 мес после хирургического лечения. У больных с ЭСС низкой степени злокачественности временной промежуток был значительно продолжительнее – от 6 до 60 мес.

При изучении локализации отдаленных метастазов у больных с ЭСС обращает на себя внимание довольно высокая частота поражения яичников – 11 (37,9 %), большого сальника – 9 (31 %) и лимфатических узлов: подвздошных – 7 (24,1 %), поясничных – 4 (13,7 %) случая. Среди отдаленных гематогенных метастазов в другие органы на первом месте были легкие – 11 (37,9 %), затем печень – 4 (13,7 %) и кости – 3 (10,3 %).

Лечение больных с метастазами и рецидивами ЭСС не отличалось большим разнообразием методов. Чаще всего проводили химиотерапию – 16 (51,1 %) наблюдений. Хирургическое удаление метастазов при ЭСС выполнено 6 (20,6 %) больным. Лучевая терапия применялась у 2 (6,8 %) больных, у 4 (13,7 %) – комбинированное лечение, включавшее оперативное вмешательство + химиотерапию. Одна (3,4 %) больная получала симптоматическое лечение в связи с распространенностью опухолевого процесса. Из 29 больных ЭСС, которым проведено лечение по поводу отдаленных метастазов, 7 (24,1 %) – живы (сроки наблюдений от 3 до 32 лет).

Учитывая высокую частоту (24,1 %) регионарного лимфогенного метастазирования, операцией выбора для больных с ЭСС низкой степенью злокачественности следует считать расширенную экстирпацию матки с придатками, а при недифференцируемой саркоме матки целесообразно выполнять и удаление

большого сальника, вероятность метастазирования в который существует у каждой третьей больной. Необходимо подчеркнуть, что расширение объемов хирургических вмешательств на регионарных лимфатических коллекторах в виде системной лимфаденэктомии, независимо от интраоперационной визуальной оценки лимфатических узлов таза, а также удаление большого сальника являются отражением наших взглядов на хирургическое лечение эндометриальных стромальных сарком. Особенно это важно в связи с тем, что до сих пор отсутствуют альтернативные методы лечения, сопоставимые по эффективности с хирургическим вмешательством. Кроме того, внедрение расширенных хирургических вмешательств в стандарт лечения послужит основой для корректного сравнения эффективности трех методов лечения. Полученные результаты и дальнейшее накопление клинического опыта путем совместных исследований различных клиник будут только способствовать адекватности лечения и увеличению продолжительности жизни больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бохман Я.В., Урманчеева А.Ф. Саркомы матки. СПб., 1996. С. 5–57.
2. Бохман Я.В., Урманчеева А.Ф., Гершанович М.Л. Лечебная тактика при саркомах тела матки // Вопросы онкологии. 1997. Т. 43, № 6. С. 645–649.
3. Козаченко В.П. Клиническая онкогинекология. 2005. С. 178–214.
4. Лазарева Н.И. Злокачественные мезенхимальные опухоли женских половых органов: клиника, диагностика, лечение, факторы прогноза: Дис... д-ра мед. наук. М., 2003. С. 68–118.
5. Ларейн Дж. Злокачественные опухоли тела матки. Раздел 6. Онкогинекология. Гл. 31 // Гинекология по Эмилио Новаку / Под ред. Дж. Берека, И. Адаши, П. Хиллард. М: Практика, 2002. С. 690–696.
6. Трапезников Н.Н., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями в России и странах СНГ (состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность). М., 2001. С. 295.
7. Brunisholza Y.J., Scurryb M.J., Proietto A. Case Report-Endometrial stromal sarcoma resembling adenomyosis and menstrual-phase endometrium // Gynecol. Oncol. 2004. Vol. 95. P. 256–259.
8. Diesing D., Cordes T., Finas D. Endometrial stromal sarcomas: A retrospective analysis of 11 patients // Anticancer Res. 2006. Vol. 26, № 1B. P. 655–661.
9. Khalifa M.A., Hansen C.H., Moore J.R. et al. Endometrial stromal sarcoma with focal smooth muscle differentiation: Recurrences after 17 years: a follow-up report with discussion of the nomenclature // Int. J. Gynecol. Pathol. 1996. Vol. 15. P. 171–176.
10. Pink D., Lindner T., Mrozek A. et al. Harm or benefit of hormonal treatment in metastatic low-grade endometrial stromal sarcoma: Single center experience with 10 cases and review of the literature // Gynecol. Oncol. 2006. Vol. 101. P. 464–469.

Поступила 6.07.07