

*И. Р. Гагуа, В. В. Кузнецов, Н. И. Лазарева, В. М. Нечушкина,
Т. И. Захарова, Ж. А. Завольская*

ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА И ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЛЕЙОМИОСАРКОМОЙ МАТКИ

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

Основным методом лечения больных лейомиосаркомой матки является хирургический. Стандартный объем операции — экстирпация матки без придатков в репродуктивном периоде жизни и с придатками — в постменопаузе. Сравнительный анализ отдаленных результатов лечения больных в зависимости от радикальности произведенной операции позволил выявить, что наличие остаточной опухоли в малом тазу значительно ухудшает течение и прогноз заболевания больных лейомиосаркомой матки. Адъювантная химиотерапия целесообразна для профилактики отдаленного метастазирования у больных лейомиосаркомой матки при наличии факторов неблагоприятного прогноза. Послеоперационное облучение больных малоэффективно в связи с низкой радиочувствительностью опухоли. Факторами неблагоприятного прогноза являются 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 их характера. В случае единичных или солитарных метастазов опухоли прогноз благоприятный. У больных с множественными метастазами опухоли прогноз резко ухудшается.

Ключевые слова: лейомиосаркома матки, факторы прогноза, хирургическое лечение, адъювантное лечение.

Одним из наиболее сложных разделов клинической онкогинекологии является лечение злокачественных опухолей мезенхимальной природы, в частности лейомиосаркомы (ЛМС) матки. ЛМС матки выделена в самостоятельную нозологическую единицу Р. Вирховым 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. L. Harlow и соавт. (1986), в США заболеваемость ЛМС матки составляет 0,64 на 100 000 женщин [14]. ЛМС встречается у 1—5 из 1000 больных, оперированных по поводу миомы матки, в том числе быстро растущей [17; 23].

ЛМС составляет 1—1,3% злокачественных новообразований матки [9; 11; 32] и 25—60% сарком матки [24; 26; 28; 32]. 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%) [1].

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 [2; 6—9; 19; 21; 22].

Невысокая частота 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. В тактике хирургического лечения ЛМС матки остаются спорными вопросы целесообразности выполнения повторных хирургических вмешательств после неадекватных по объему операций при 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 [11; 13; 20; 21; 27]. При ЛМС матки I—II стадии прогрессирование отмечается у 50% больных, III стадии — у 81% больных. Более 5 лет живут только 8% больных ЛМС II—IV стадии [10]. Риск прогрессирования в пределах малого таза колеблется от 14 до 64% [13; 20; 21]. Более 80% рецидивов и метастазов локализуются

вне малого таза [10; 12]. 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 — ведущая причина смерти больных. Эти факторы диктуют 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

Материалами для исследования послужили данные о 198 больных ЛМС матки, лечившихся 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, полученный у больных, которые были оперированы в НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, а также фиксированный архивный материал и парафиновые блоки тканей, которые были получены у 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 г.) [30]. При исследовании гистологических препаратов на светооптическом уровне учитывали следующие факторы: характер роста опухоли, инфильтрация миометрия и ее глубина, наличие сосудистой инвазии, наличие некрозов опухолевых клеток и кровоизлияний, дегенеративные изменения стромы, кроме того, оценивали клеточный состав, наличие и степень выраженности клеточной атипии, степень митотической активности. Степень злокачественности опухоли определяли по совокупности этих факторов. Дифференциальный диагноз с применением иммуногистохимического метода проводили у 63 больных ЛМС матки.

Всем 198 больным ЛМС матки выполнены хирургические вмешательства различных объемов (см. таблицу), причем 30 больным лапаротомию производили 2 раза.

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

Комплексное лечение проведено 13 (6,6%) больным ЛМС матки. 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 на область малого таза или сочетанную ЛТ. На III этапе, через 3 нед после окончания ЛТ, проводили ХТ: 2—4 курса лечения антрациклинами в монорежиме, по схеме VAC (винкристин 1,5 мг в/в струйно, доксорубицин 40 мг/м², циклофосфамид 600 мг/м² в/в струйно в 1, 8, 15-й дни) или САР (цисплатин 100 мг/м², доксорубицин 40 мг/м², циклофосфамид 800 мг/м² в/в капельно 1 раз в 3—4 нед).

Анализ лекарственной терапии, применяемой в плане комбинированного или комплексного лечения больных ЛМС матки, позволил выявить, что чаще всего применялась схема VAC (23; 45,1%), затем — антрациклины (карминомицин или доксорубицин) в монорежиме (15; 29,4%) и в единичных наблюдениях — другие комбинации.

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

На каждую больную была составлена специальная карта, которая включала 184 признака, характеризующие особенности организма, заболевания, проведенного лечения и результаты наблюдения. Каждый из указанных признаков разделен на градации (от 2 до 9). Полученные данные введены в персональный компьютер Pentium IV и проанализированы с помощью комплекса прикладных программ медико-биологической статистики «АСТА», разработанной в лаборатории медицинской кибернетики ГУ 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 выполняли с помощью стандартного пакета программ «Statistica» (версия 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 Каплана—Мейера, 1958) и оценку достоверности различий этого показателя выполняли с помощью критерия log-rank с использованием программы «Survival», разработанной Отделом статистики онкологического центра М. Д. Андерсона (США). Выживаемость больных рассчитывали по состоянию на 01.01.2007 г. 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

Таблица

Объемы хирургических вмешательств у больных ЛМС матки

Вид операций	Абс.	%
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	100,0

включал также построение решающих правил по методу Байеса с использованием различных наборов признаков.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При ЛМС матки преобладает поражение тела матки (92,9%). Поражение шейки матки мы наблюдали у 7,1% больных.

Средний возраст больных ЛМС матки составил $48,2 \pm 0,7$ года.

У больных ЛМС матки отмечено своевременное менархе — $13,1 \pm 0,1$ года. Средняя продолжительность менструального цикла составила $27,7 \pm 0,2$ дня, частота нарушений менструального цикла — 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% больных ЛМС матки сочеталась с миомой.

При проведении сравнительного анализа сопутствующей соматической патологии следует отметить, что 57,6% больных ЛМС страдали гипертонической болезнью, избыточной массой тела, хроническими заболеваниями печени, венозной недостаточностью, сахарным диабетом, т. е. имели 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 $7,6 \pm 0,8$ года.

Проанализирована общая и безрецидивная выживаемость в зависимости от возраста и менструального статуса больных ЛМС матки. При оценке 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 больных в возрасте 41—49 лет ($55,8 \pm 5,6$ мес), в 3,5 раза больше, чем у больных 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). Данные достоверны ($p < 0,01$ для всех сравнений).

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 больных в постменопаузе достоверно ниже, чем больных, находящихся в репродуктивном периоде жизни ($61,3 \pm 5,6$ и $51,9 \pm 6,5\%$; $57,5 \pm 5,9$ и $49,3 \pm 6,7\%$ соответственно) и в перименопаузе ($52,0 \pm 7,9$ и $26,6\% \pm 7,6\%$; $43,0 \pm 8,1$ и $26,0 \pm 7,7\%$ соответственно) ($p < 0,01$ для всех сравнений).

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, у 46,0% больных ЛМС матки отмечен быстрый рост матки (увеличение размеров матки в год, соответствующее увеличению за 6 нед беременности) и 35,3% больных ЛМС матки 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 диспан-

серном учете (средняя длительность наблюдения $6,9 \pm 0,7$ года) по поводу различных гинекологических заболеваний, очевидно, что эффективность профилактических осмотров, 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 относится 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% больных ЛМС матки 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%) больных. У 4 женщин ЛМС матки диагностирована при повторном соскобе эндометрия.

Кроме морфологического исследования на светоптическом уровне большим подспорьем в диагностике саркомы в последнее десятилетие стали методы электронной микроскопии и иммуногистохимии, 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. Факторами неблагоприятного прогноза являются 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 г.) 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%) больных, 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 составили $61,8 \pm 2,1$ и $49,4 \pm 1,8$ мес соответственно.

Причины невысоких отдаленных результатов лечения больных заключаются не только в поздней диагностике, наличии тех или иных клинико-морфологических 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 были отнесены больные, подвергшиеся радикальным хирургическим вмешательствам 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 больных 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 отнесены больные, которым выполнены нерадикальные операции (остаточная опухоль > 5 см в брюшной полости или по краю резекции, наличие морфологически подтвержденных лимфогенных метастазов). 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 сохранение придатков матки женщинам молодого возраста.

Для ответа на данный вопрос радикально оперированные больные (1-я группа) в нашем исследовании были разделены на 2 подгруппы.

В подгруппу 1А отнесены радикально оперированные больные в объеме экстирпации матки с придатками и надвлагалищной ампутации матки с придатками с последующей экстирпацией шейки матки. В этой подгруппе 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 подгруппу 1Б отнесены радикально оперированные больные в объеме надвлагалищной ампутации матки или надвлагалищной ампутации матки с придатками. В этой подгруппе 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 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 ($p > 0,05$). По-видимому, объемы хирургического вмешательства 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 удаленной культе шейки матки не обнаружена. Таким образом, на основании результатов проведенного анализа можно предположить, что больные 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 больных ЛМС матки не выявлено метастазов в яичниках, что несколько расходится с данными специальной литературы, согласно которым частота выявления метастазов в яичниках составляет от 2,8 до 3,4% [18; 20].

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 [18]. По данным Л. А. Ааго и соавт. (1996), у 9 больных ЛМС матки, которым были сохранены макроскопически неизмененные яичники, 5-летняя выживаемость составила 78% [2]. 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 больных, которым сохранены яичники, была одинаковой [5]. Сходные данные получены А. Gadducci и соавт. (1996) [10]. Авторы пришли к заключению, что сохранение яичников у молодых больных ЛМС матки I стадии не снижает выживаемость. В. Larson и соавт. (1990) сообщили об отсутствии различий в общей выживаемости 19 больных, которым выполнена экстирпация матки с придатками, и 31 больной, у которых яичники были сохранены [16].

Р. L. Giuntoli и соавт. (2003) провели исследование «случай—контроль» для выявления связи между сохранением яичников молодым больным ЛМС матки и исходом заболевания [11]. Основную группу составили 25 больных ЛМС матки, которым сохранили яичники, контрольную — 25 больных, 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 [31]. По данным Н. И. Лазаревой (2003), ни у одной из 163 больных ЛМС матки не было метастазов в яичниках [1]. Средняя продолжительность жизни больных, 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 матки в легких [3].

Мы проследили отдаленные результаты лечения больных ЛМС матки, которым при хирургическом вмешательстве независимо от объема операции (экстирпации матки или надвлагалищной ампутации 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 больных, 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 больных, которым при хирургическом вмешательстве были удалены яичники, составила $45,1 \pm 4,9$ 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 были получены следующие данные: в случае радикальной операции частота возникновения метастазов в группе больных, 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 больных ЛМС матки зависит от радикальности операции. В силу того что дооперационная диагностика ЛМС матки далека от совершенства и большинство больных оперируют с диагнозом миомы матки, желательно при хирургическом вмешательстве в репродуктивном периоде и перименопаузе по возможности сохранять пациенткам яичники для продления безрецидивного периода.

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

Согласно результатам исследования, характер метастазирования при ЛМС матки, как правило, имеет множественный характер (80,0%). Изучая локализацию отдаленных метастазов, мы установили, что ЛМС матки чаще всего метастазирует в легкие — 42 (44,2%). При этом прогрессирование проявилось только метастазами в легких у 22 (52,4%) больных, а у 20 (47,6%) — метастазы в легких сочетались с метастазами в других органах. На втором месте по частоте метастазирования оказались лимфати-

ческие 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 в 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 адъювантного лечения, и ни один из них не повлиял на общую и безрецидивную выживаемость. Т. А. Dinh и соавт. (2004) провели адъювантное лечение 8 больным ЛМС матки [8]. Несмотря на адъювантные ХТ и ЛТ, у 7 (88%) больных 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 адъювантной ХТ при ЛМС матки ранних стадий пока не доказана [23].

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 матки с более неблагоприятными прогностическими признаками. Согласно результатам выполненного исследования показана целесообразность адъювантной 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 адъювантной ЛТ весьма ограничены, и ЛМС матки считают радиорезистентной опухолью [4; 5; 8; 25; 29]. По данным других ретроспективных исследований, облучение малого таза может снизить появление локальных рецидивов и может быть проведено для улучшения местно-регионарного контроля у больных ЛМС матки, но не влияет на общую выживаемость [7; 9; 10; 15; 16; 19; 20]. Данные об эффективности ЛТ, полученные в результате нашей работы, недостоверны из-за небольшого числа больных в группах, однако позволяют вы-

сказать следующее предположение. Послеоперационное облучение больных ЛМС матки малоэффективно в связи с низкой радиочувствительностью опухоли. Так, ни у одной больной с местными рецидивами ЛМС матки, которым проводилась ЛТ, не отмечено даже частичной регрессии опухоли, а в отдельных случаях отмечался рост опухоли на фоне проводимого лечения. У 60% больных ЛМС матки после комбинированного лечения с применением адъювантной ЛТ в дальнейшем отмечено прогрессирование процесса в виде отдаленных метастазов опухоли. Следовательно, ЛТ при ЛМС матки не снижает частоты развития местных рецидивов, не излечивает их и не улучшает отдаленные результаты лечения.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Лазарева Н. И. Злокачественные мезенхимальные опухоли женских половых органов: клиника, диагностика, лечение, факторы прогноза: Дис... д-ра мед. наук. — М., 2003. — С. 68—118.
2. 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. — Vol. 94 — P. 101—109.
3. 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. — Vol. 89 — P. 850—852.
4. Belgrad R., Elbadawi N., Rubin P. Uterine sarcoma // *Radiology* — 1975. — Vol. 114. — P. 181—188.
5. Berchuck A., Rubin S. C., Hoskins W. J. et al. Treatment of uterine leiomyosarcoma // *Obstet. Gynecol.* — 1988. — Vol. 71. — P. 845—850.
6. 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. — Vol. 68. — P. 54—61.
7. 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. — Vol. 93. — P. 204—208.
8. 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 // *Gynecol. Oncol.* — 2004. — Vol. 92. — P. 648—652.
9. Echr G., Jepson J., Steel J. et al. Treatment of uterine sarcomas // *Cancer.* — 1990. — Vol. 66, N 1. — P. 35—39.
10. Gadducci A., Landoni F., Sartori E. et al. Uterine Leiomyosarcoma: analysis of treatment failures and survival // *Gynecol. Oncol.* — 1996. — Vol. 62. — P. 25—32.
11. 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. — Vol. 89. — P. 460—469.
12. 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. — Vol. 50. — P. 105—109.
13. Hannigan E. V., Gomez L. G. Uterine leiomyosarcoma // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1979. — Vol. 134. — P. 557—564.
14. Harlow B. L., Weiss N. S., Lofton S. The epidemiology of sarcomas of the uterus // *J. Natl. Cancer. Inst.* — 1986. — Vol. 76. — P. 339—402.
15. Knocke T. H., Kucera H., Dorfner N. et al. Results of postoperative radiotherapy in the treatment of sarcoma of the corpus uteri // *Cancer.* — 1998. — Vol. 83. — P. 1972—1979.
16. 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. — Vol. 29. — P. 185—191.
17. Leitao M. M., Brennan M. F., Hensley M. et al. Surgical resection of pulmonary and extrapulmonary recurrences of uterine leiomyosarcoma // *Gynecol. Oncol.* — 2002. — Vol. 87. — P. 287—294.
18. Leitao M., Sonoda Y., Brennan M. F. et al. Incidence of lymph node and ovarian metastases in leiomyosarcoma of the uterus // *Gynecol. Oncol.* — 2003. — Vol. 91. — P. 209—212.
19. Livi L., Paier F., Shah N. et al. Uterine sarcoma: twenty-seven years of experience // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2003. — Vol. 57. — P. 1366—1373.
20. 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. — Vol. 71, Suppl. 4. — P. 1702—1709.
21. Mayerhofer K., Obermair A., Windbichler G. et al. Leiomyosarcoma of the uterus: a clinicopathologic multicenter study of 71 cases // *Gynecol. Oncol.* — 1999. — Vol. 74. — P. 196—201.
22. Nardal 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. — Vol. 34. — P. 797—802.
23. 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. — Vol. 3. — P. 1240—1245.
24. 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. — Vol. 83. — P. 414—418.
25. Perez C. A., Askin R. J. Effects of irradiation on mixed müllerian tumors of the uterus // *Cancer.* — 1979. — Vol. 43. — P. 1274—1284.
26. Platz C. E., Benda J. A. Female genital tract cancer // *Cancer.* — 1995. — Vol. 75. — P. 270—294.
27. Peters W. A. 3rd, Howard D. R., Andersen W. A. et al. Uterine smooth-muscle tumors of uncertain malignant potential // *Obstet. Gynecol.* — 1994. — Vol. 83. — P. 1015—1020.
28. Robboy S. J., Bentley R. C., Butnor K. et al. Pathology and pathophysiology of uterine smooth — muscle tumors // *Environ Health Perspect.* — 2000. — Vol. 108, Suppl. 5. — P. 779—784.
29. Salazar O. M., Bonfiglioli T. A., Patten S. F. et al. Uterine sarcomas: Natural history, treatment and prognosis // *Cancer.* — 1978. — Vol. 42. — P. 1152—1160.
30. Tavassoli F. A., Devilee P. Mesenchymal tumours and related lesions of uterus / Tavassoli F. A., Devilee P. (eds.) *World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital Organs.* — Lyon: IARC Press, 2003. — P. 233—245.
31. Wu T., Chang T., Hsueh S. et al. Prognostic factors and impact of adjuvant chemotherapy for uterine leiomyosarcoma // *Gynecol. Oncol.* — 2006. — Vol. 100. — P. 166—172.
32. Zaloudek C., Norris H. J. Mesenchymal tumors of the uterus / Kurman R. J. (ed.). *Blaustein's pathology of the female genital tract.* — New-York: Springer-Verlag, 1994. — P. 487—528.

Поступила 19.04.2007

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

**PROGNOSTIC FACTORS AND TREATMENT POLICY IN PATIENTS WITH
LEIOMYOSARCOMA OF THE WOMB**

Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, Moscow

Surgery is the principal treatment modality in patients with leiomyosarcoma of the womb. Standard procedure involves extirpation of the womb without adnexa in patients of child-bearing age or with adnexa in postmenopausal women. Comparison of follow-up outcomes demonstrated that the presence of residual disease in the small pelvis had a considerable negative effect on the disease course and prognosis in patients with leiomyosarcoma of the womb. Adjuvant chemotherapy may prevent distant metastasis in patients with leiomyosarcoma of the womb having factors of poor prognosis. Postoperative treatment is not effective due to low radiosensitivity of the tumor. Poor prognosis factors include postmenopause, age above 60 years, the presence of residual disease, depth of invasion more than half of myometrium thickness and tumor growth up to serous membrane, tumor size more than 5 cm, tumor necrosis, poorly differentiated tumor, number of mitoses more than 10 in 10 visual fields. Prognosis in patients with distant metastases depends on metastasis character. Patients with single or solitary metastases have a rather good prognosis, while the presence of multiple metastases is indicative of a much poorer disease outcome.

Key words: leiomyosarcoma of the womb, prognostic factors, surgical treatment, adjuvant treatment.
