

Н. И. Лазарева, В. П. Козаченко, В. В. Кузнецов, В. М. Нечушкина, Л. Е. Ротобельская

САРКОМЫ ЯИЧНИКОВ

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

Цель данного исследования — изучение частоты, клинической картины, диагностики, лечения и выживаемости больных саркомами яичников. Представлены ретроспективные данные о 23 больных, находившихся на лечении в РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН с 1970 по 2002 г. Саркомы яичников составили 5,7% сарком женских гениталий. Карциносаркома яичников диагностирована у 15 (65,2%), рабдомиосаркома — у 5 (21,7%) и лейомиосаркома — у 3 (13,1%) пациенток. Средний возраст больных составил $49,0 \pm 12,3$ года (16—76 лет). Установлено, что карциносаркома и рабдомиосаркома яичников являются наиболее злокачественными саркомами женских гениталий. Больным саркомами яичников любого возраста показаны расширенная экстирпация матки с придатками с удалением большого сальника и химиотерапия. При химиорезистентности показана лучевая терапия, которая увеличивает продолжительность жизни больных. Двое из 3 больных лейомиосаркомой яичников живы больше 5 лет, одна из них — с признаками прогрессирования заболевания. Все больные рабдомиосаркомой яичников умерли от прогрессирования заболевания: средняя продолжительность их жизни составила $12,0 \pm 2,5$ мес, средний безрецидивный период — $7,5 \pm 1,6$ мес. Общая 2-летняя выживаемость больных карциносаркомой яичников была равна $15,5 \pm 9,8\%$, 3-летняя — $5,1 \pm 6,8\%$.

Ключевые слова: саркомы яичников, карциносаркома яичников, рабдомиосаркома яичников, лейомиосаркома яичников, хирургическое лечение, химиотерапия, лучевая терапия.

The purpose of this study was to analyze frequency, clinical pattern, diagnosis, treatment and survival in ovarian sarcomas. Retrospective data from 23 patients managed at the N.N. Blokhin CRC, RAMS, during 1970-2002 are considered. Ovarian sarcomas account for 5.7% of female genital sarcomas. Ovarian carcinosarcoma was found in 15 (65.2%), rhabdomyosarcoma in 5 (21.7%) and leiomyosarcoma in 3 (13.1%) patients. Mean patient age was 49.0 ± 12.3 years (range 16 to 76 years). Carcinosarcoma and rhabdomyosarcoma had the greatest malignant potential among other female genital sarcomas. Wide extirpation of the womb and adnexa with removal of the epiploon, and chemotherapy to follow are indicated in ovarian sarcomas in any age. Radiotherapy is indicated in chemoresistant disease to increase survival. Two of 3 patients with leiomyosarcoma of ovaries are alive more than 5 years, one of them presenting with evidence of disease. All patients with rhabdomyosarcoma of ovaries died from disease progression, their mean survival time being 12.0 ± 2.5 months and mean disease-free survival time being 7.5 ± 1.6 months. In cases with carcinosarcoma of ovaries overall 2-year and 3-year survival rates were $15.5 \pm 9.8\%$ and $5.1 \pm 6.8\%$, respectively.

Key words: ovarian sarcomas, ovarian carcinosarcoma, ovarian rhabdomyosarcoma, ovarian leiomyosarcoma, surgical treatment, chemotherapy, radiation therapy.

Среди злокачественных опухолей женской половой сферы опухоли эпителиальной природы составляют 95% и всего 5% приходится на долю злокачественных неэпителиальных и смешанных новообразований. При этом 90% мезенхимальных опухолей женских гениталий локализуются в матке и только 10% имеют внематочную локализацию [2].

Саркомы яичников (СЯ) характеризуются низкой выживаемостью и крайне неблагоприятным прогнозом. В литературе

описано около 500 наблюдений СЯ. Частота СЯ, по данным публикаций, составляет приблизительно 1% всех злокачественных новообразований яичников [6]. Среди гистологических вариантов СЯ преобладает карциносаркома (КСМ), которая, как правило, является гетерологической. Реже встречаются рабдомиосаркома (РМС), лейомиосаркома (ЛМС), эндометриальная стромальная саркома (ЭСС) и аденосаркома [4]. Средний возраст больных СЯ, по данным разных авторов, колеблется от 59 до 64 лет. Около 80% заболевших находятся в постменопаузе [9]. Клиническая картина СЯ аналогична таковой при других злокачественных опухолях яичников.

К моменту постановки диагноза у 87% больных наблюдаются распространенный опухолевый процесс [7].

Лечение обычно начинается с эксплоративной лапаротомии или циторедуктивной операции [1; 8]. Химиотерапия в плане комбинированного лечения несколько увеличивает безрецидивную выживаемость больных СЯ, но не улучшает отдаленных результатов лечения. Используют антрациклины в комбинации с препаратами платины или без них [7; 8]. Mогтов С. Р. и соавт. и Dinh T. V. и соавт. считают, что выживаемость больных КСМ яичников зависит от степени распространенности процесса и объема удаленной опухоли [5; 7]. Авторы сообщают о нескольких больных КСМ яичников III стадии, проживших 2 года. Общая 5-летняя выживаемость при КСМ яичников I стадии, по данным этого исследования, равна 30%.

Медиана выживаемости больных СЯ, по данным Berec J. S. и соавт. [3], составляет 12–25 мес, 5-летняя выживаемость — 18%, что в 2 раза ниже, чем при раке яичников. Авторы наблюдали 2 больных, безрецидивный период у которых был более 3 лет. Этим больным было проведено хирургическое вмешательство и 6 курсов адъювантной химиотерапии цисплатином и эпирубицином [3].

Редкость и агрессивность течения СЯ послужили поводом для настоящей работы.

Представлены ретроспективные данные о 23 больных СЯ, находившихся на лечении в РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН с 1970 по 2002 г. Изучены истории болезни, поликлинические карты, протоколы операций, описания операционных препаратов, гистологические заключения и протоколы аутопсий.

По нашим данным, СЯ составили 5,7% сарком женских гениталий. КСМ яичников диагностирована у 15 (65,2%), РМС — у 5 (21,7%) и ЛМС — у 3 (13,1%) пациенток. Средний возраст больных СЯ был равен $49,0 \pm 12,3$ года (16–76 лет). Четыре из 5 больных РМС яичников находились в возрасте 16–18 лет, одной пациентке было 73 года. Средний возраст больных РМС яичников составил $28,2 \pm 12,5$ года. Двое из трех (66,7%) больных ЛМС яичников находились в репродуктивном, а 12 из 15 (80,0%) больных КСМ яичников (средний возраст $55,2 \pm 2,5$ года) — в постменопаузальном периоде жизни. Средняя продолжительность менопаузы у больных КСМ яичников была $6,4 \pm 1,7$ года. Средний возраст менархе больных СЯ составил $13,2 \pm 0,1$ года, продолжительность менструального цикла — $27,6 \pm 0,2$ дня. У 1 из 3 больных ЛМС яичников была 31 беременность (3 родов и 28 аборт). В группе больных РМС яичников 1 беременность, закончившаяся срочными родами, была только у 1 пациентки, что вполне объяснимо юным возрастом больных. В среднем у больных СЯ наблюдалось по $3,5 \pm 0,3$ аборта и 2 родов.

Две (8,7%) СЯ (ЭСС и ЛМС), обнаруженные у одной пациентки с интервалом в 3 года, были, по всей видимости, радиоиндуцированными. Ранее этой больной проводилась сочетанная лучевая терапия по поводу рака шейки матки. Через 23 года после этого произведена левосторонняя овариэктомия по поводу гигантской опухоли левого яичника, оказавшейся ЭСС. Спустя еще 3 года выявлена ЛМС контралатерального яичника. У другой больной РМС яичника обнаружена после гормонотерапии прогестагенами и

кортикостероидами, проводимой в течение года с целью регуляции менструальной функции после резекции щитовидной железы.

У 17 (73,9%) больных СЯ диагностирована III–IV стадия болезни. Это особенно характерно для КСМ яичников. ЛМС и РМС яичников являлись в основном морфологическими находками. Больных при этом оперировали по поводу либо миомы матки, либо солидной опухоли одного или обоих яичников. Средняя длительность анамнеза до выявления заболевания была значительна и составила в среднем $14,3 \pm 7,1$ мес. РМС яичников протекала бессимптомно.

У всех 23 больных СЯ на основании клинических данных, ультрасонографии и иммунологического исследования до операции был диагностирован рак яичников. У 11 (50%) больных исследовали уровень СА-125 в сыворотке. При РМС яичников (исследован у 4 больных) он был невысоким ($10–85$ нг/мл). Напротив, при КСМ яичников (исследован у 7 больных) он составил $329–7200$ нг/мл.

У всех больных диагноз СЯ был установлен на основании гистологического исследования удаленного органа. У 10 (43,5%) больных отмечено одностороннее, у 13 (56,5%) — двустороннее поражение яичников. Эпителиальный компонент КСМ яичников в 13 (86,7%) наблюдениях был представлен аденокарциномой, чаще всего низкодифференцированной, в 2 (13,3%) — железисто-плоскоклеточным раком. Саркоматозный компонент во всех гомологических опухолях оказался ЛМС. В 3 наблюдениях гетерологических КСМ была обнаружена РМС, в 1 — остеосаркома, в 1 — хондросаркома, еще в 1 — участки нейроэктодермальной ткани, в 3 — сочетание разных компонентов.

Средний срок наблюдения составил $75,7 \pm 40,5$ мес при ЛМС, $12,7 \pm 2,6$ мес — при КСМ и $12,0 \pm 2,5$ мес — при РМС яичников. Только 1 из 3 больных ЛМС яичников была выполнена адекватная операция в объеме экстирпации матки с придатками и удаления большого сальника. Больная жива 10 лет без признаков прогрессирования заболевания. У 2 других больных хирургические вмешательства были нерадикальными. Одной из них в связи с пожилым возрастом (76 лет) и отягощенным соматическим анамнезом произведено хирургическое вмешательство в объеме овариэктомии (наибольший диаметр опухоли составил 30 см). Другой пациентке (46 лет) также выполнена односторонняя овариэктомия (наибольший диаметр опухоли составил 22 см). Радикальная операция оказалась невозможной из-за прорастания опухоли в брыжейку сигмовидной кишки. Одна больная после нерадикальной операции жива 96 мес, из них 24 мес — с рецидивом ЛМС в малом тазу. Вторая больная, находившаяся в глубокой постменопаузе, умерла от прогрессирования болезни спустя 11 мес после лечения. Таким образом, 2 из 3 больных ЛМС яичников живы больше 5 лет, одна из них — с признаками прогрессирования заболевания.

Хирургические вмешательства в объеме овариэктомии выполнены 4 больным РМС яичников в связи с молодым возрастом (16–18 лет) и 1 пациентке — в связи с массивной распространенностью опухоли (IV стадия). На втором этапе лечения всем больным этой группы проводилось 3–6 курсов химиотерапии по схеме САР (цисплатин, доксорубин, циклофосфамид). Первичная опухоль у всех больных

локализовалась в одном из яичников, ее размеры составляли 10–20 см. РМС метастазировала в контралатеральный яичник, большой сальник, по париетальной и висцеральной брюшине, в подвздошные и поясничные лимфоузлы.

Все больные РМС яичников умерли от прогрессирования заболевания. Средняя продолжительность жизни составила $12,0 \pm 2,5$ мес (4–17 мес), средний безрецидивный период — $7,5 \pm 1,6$ мес (3–12 мес).

Аналогичные результаты лечения получены и при КСМ яичников. Учитывая сходство клинического течения КСМ яичников и рака яичников (асцит, плеврит, опухолевая диссеминация по висцеральной и париетальной брюшине, проявление заболевания на поздних стадиях, идентичная ультразвуковая картина и повышение уровня СА-125), больным этой группы назначали стандартное комбинированное лечение. Трём больным КСМ яичников IV стадии на первом этапе проведена химиотерапия по схеме CAP (4–8 курсов). На втором этапе 2 больным выполнены циторедуктивные операции в объеме экстирпации матки с придатками и удаления большого сальника, еще 1 — в объеме надвлагалищной ампутации матки и резекции большого сальника. Продолжительность жизни этих больных составила 8; 10 и 24 мес соответственно. Остальным 11 больным КСМ яичников на первом этапе проведено хирургическое лечение. Затем им проводили химиотерапию по схеме CAP (2–6 курсов). Средняя продолжительность жизни составила $12,4 \pm 2,5$ мес (5–13 мес). Одна больная КСМ яичников III стадии умерла во время операции от массивного кровотечения в связи с прорастанием опухоли в брыжеечные сосуды, кровоснабжающие тонкую кишку. Двум больным выполнены промежуточные циторедуктивные операции. Одной пациентке произведена двусторонняя лимфаденэктомия в связи с метастазами опухоли в цервикальный канал, затем проведена сочетанная лучевая терапия: дистанционная гамма-терапия на область малого таза в суммарной очаговой дозе (СОД) 40 Гр и внутриматочная гамма-терапия в СОД 21 Гр. Пациентка жива 29 мес без признаков прогрессирования заболевания. Еще 3 больным КСМ яичников проводилась дистанционная гамма-терапия на область малого таза в СОД 42–60 Гр.

Общая 2-летняя выживаемость больных КСМ яичников составила $15,5 \pm 9,8\%$, 3-летняя — $5,1 \pm 6,8\%$. Продолжительность жизни 3 из 15 больных превысила 2 года, составив 25, 34 и 29 мес соответственно. Отмечено, что у 2 из этих пациенток опухоль оказалась гетерологической, у 1 — гомологической. Всем 3 пациенткам проведено специальное лечение. У 1 больной диагностирована IV стадия заболевания, ей проведено 8 курсов предоперационной химиотерапии по схеме CAP. У 2 других больных выявлена II стадия болезни. Им проведено комплексное лечение, включавшее расширенную экстирпацию матки с придатками, сочетанную лучевую терапию и до 11 курсов химиотерапии в различных режимах, в том числе с включением препаратов платины, таксанов и гемцитабина.

Нами установлено, что СЯ распространяется по висцеральной и париетальной брюшине, метастазирует в большой сальник, лимфоузлы таза и поясничной области, а также в печень. Таким образом, для СЯ характерен смешанный тип метастазирования. Следует отметить, что при КСМ яичников, как и при КСМ матки, в 99% случаев метастазирует

эпителиальный компонент опухоли. Так, у одной из 15 больных КСМ яичников в цервикальном канале обнаружен метастаз опухоли, имеющей строение светлоклеточного рака. Еще у 4 пациенток метастаз в контралатеральном яичнике был представлен аденокарциномой.

Заключение

Проведенные исследования позволили установить, что КСМ и РМС яичников являются наиболее злокачественными саркомами женских гениталий. Положение усугубляется не только низкой эффективностью лекарственного и лучевого лечения, но и несовершенством современных методов диагностики. До операции диагностировать СЯ практически невозможно.

Известно, что одной из особенностей клинического течения ЛМС матки является относительно медленный рост первичной, рецидивных и метастатических опухолей, особенно у больных репродуктивного возраста. Это подтверждается и нашими наблюдениями ЛМС яичников.

Выживаемость больных КСМ яичников сравнима с таковой больных КСМ матки. Таким образом, гистологическая структура опухоли является, по-видимому, одним из важнейших факторов прогноза сарком женских гениталий.

Больным СЯ любого возраста, безусловно, показаны расширенные хирургические вмешательства. Расширенную экстирпацию матки с придатками и удаление большого сальника следует считать стандартной операцией при СЯ. При химиорезистентности опухоли показана лучевая терапия, которая увеличивает продолжительность жизни больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barakat R., Rubin S., Wong G. et al. Mixed mesodermal tumor of the ovary: analysis of prognostic factors in 31 cases // *Obstet. Gynecol.* — 1992. — Vol. 80. — P. 66.
2. Bennani O., Himmi A., Laghzaoui M. Uterine sarcomas (25 cases) // *Fr. Gynecol. Obstet.* — 1995. — Vol. 90. — P. 12–16.
3. Berek J. S., Hacker N. F. Sarcomas of the female genital tract // Eilber F. R., et al. (eds.). *The soft tissue sarcomas.* — Orlando: Grune & Stratton. — 1987. — P. 229–238.
4. Bodurka D. C., Gershenson D. M. Sarcomas of the Reproductive Tract // *Atlas of Clinical Oncology.* — 2002. — Vol. 15. — P. 213–227.
5. Dinh T. V., Slavin R. E., Bhagavan B. S. et al. Mixed mesodermal tumors of the ovary: a clinicopathologic study of 14 cases // *Obstet. Gynecol.* — 1988. — Vol. 72. — P. 409–412.
6. Hellstrom A., Tegerstedt G., Silfversward C. et al. Malignant mixed müllerian tumors of the ovary: histopathologic and clinical review of 36 cases // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 1999. — N 9. — P. 312–316.
7. Morrow C., d'Ablaing G., Brady L., et al. A clinical and pathologic study of 30 cases of malignant mixed müllerian epithelial and mesenchymal ovarian tumors: a Gynecologic Oncology Group study // *Gynecol. Oncol.* — 1984. — Vol. 18. — P. 278–292.
8. Plaxe S. C., Dottino P. R., Goodman H. M. et al. Clinical features of advanced ovarian mixed mesodermal tumors and treatment with doxorubicin and cisplatin-based chemotherapy // *Gynecol. Oncol.* — 1990. — Vol. 37. — P. 244–249.
9. Sood A. K., Sorosky J. L., Gelder M. S. et al. Primary ovarian sarcoma: analysis of prognostic variables and the role of surgical cytoreduction // *Cancer.* — 1998. — Vol. 82, N 9. — P. 1731–1737.