

ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА В ЛЕЧЕНИИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ЛЕЙОМИОСАРКОМЫ МАТКИ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

И.Г. Комаров, С.Ю. Слетина, М.И. Крыловецкая, Е.И. Игнатова

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Цель исследования. Провести систематический анализ данных, имеющихся в современной литературе, о возможностях хирургического лечения локальных рецидивов лейомиосаркомы матки.

Материал и методы. В обзор включены данные зарубежных и отечественных статей, найденных в PubMed по данной теме, опубликованных за последние 10 лет. На конкретном клиническом примере рассмотрена тактика ведения больных с этой патологией.

Результаты. Саркома матки — сравнительно редкая злокачественная опухоль соединительнотканного и мезенхимального происхождения. Редкость и гетерогенность сарком матки объясняет трудности определения тактики лечения. Стандартом хирургического лечения лейомиосарком матки в основном является экстирпация матки с придатками. Роль адъювантной химио- и лучевой терапии остается недоказанной. При этом риск возникновения рецидива даже после радикального лечения остается высоким. Особые сложности возникают при выборе тактики лечения рецидивов саркомы матки. В представленном клиническом примере показаны преимущества хирургической тактики в лечении локального рецидива лейомиосаркомы матки.

Заключение. Несмотря на то что вопрос хирургического лечения локальных рецидивов саркомы матки пока недостаточно изучен и освещен в мировой литературе, следует отметить, что операция является оптимальным, а порой и единственным методом лечения.

Ключевые слова: саркома матки, локальные рецидивы, хирургическая тактика.

SURGICAL TECHNIQUE IN THE TREATMENT OF RECURRENT LEIOMYOSARCOMA OF THE UTERUS (A CLINICAL OBSERVATION)

I.G. Komarov, S.Yu. Sletina, M.I. Krylovetskaya, E.I. Ignatova

Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology»
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Objective of the study is to carry out a systematic analysis of the data available in current literature on the possibilities of surgical treatment for locally recurrent leiomyosarcoma of the uterus.

Materials and methods. The review comprises the data from foreign and Russian scholarly articles found in PubMed on the subject published over the past 10 years and it examines the tactics of the management of patients with this pathology.

Results. Sarcoma of the uterus — is a relatively rare malignant tumor of connective tissue and mesenchymal origin. The difficulties in determining the tactics of treatment of sarcomas of the uterus are attributed to their rarity and heterogeneity. Standard surgical treatment for leiomyosarcoma of the uterus is primarily radical hysterectomy. The role of adjuvant and radiation therapies remains unconfirmed. Herewith, the risk of recurrence even after radical treatment remains high. Particular challenges arise in the choice of the tactics of treatment of recurrent sarcoma of the uterus. The present clinical case study focuses on the advantages of surgical technique in the treatment of locally recurrent leiomyosarcoma of the uterus.

Conclusion. Although the issue of surgical treatment of locally recurrent sarcoma of the uterus has not been sufficiently addressed and covered in world literature, it should be reported that in such cases the surgery is optimal and, sometimes, the only treatment method.

Keywords: sarcoma of the uterus, local recurrences, surgical technique.

Саркома матки — сравнительно редкая злокачественная опухоль соединительнотканного и мезенхимального происхождения, которая составляет до 3% всех злокачественных новообразований матки [1].

Опухоль может поражать тело или шейку матки, а также влагалище, маточные трубы, яичники. Саркома тела матки встречается в 10 раз чаще, чем саркома шейки матки [2]. Опухоли представлены различными гистологическими вариантами, из которых наиболее частыми являются: лейомиосаркома, эндометриальная стромальная саркома и карциносаркома [3, 4]. Реже встречаются смешанная мезодермальная мюллерова саркома (или аденосаркома), недифференцированная саркома, и крайне редко выявляются чистые гетерологичные опухоли (рабдомиосаркома, хондросаркома).

Средний возраст больных лейомиосаркомой колеблется от 48 до 54 лет [5, 6]. На долю лейомиосарком приходится около 40% всех неэпителиальных опухолей матки. Большинство лейомиосарком развиваются de novo, лишь малая часть, возможно, развивается из лейомиом. Морфологическими особенностями лейомиосарком являются: умеренная или выраженная клеточная атипия; митотическая активность; некроз опухолевых клеток [3, 7–9]. В зависимости от вышеуказанных характеристик выделяют лейомиосаркомы низкой степени злокачествен-

ности (Grade 1) и высокой степени злокачественности (Grade 2 и 3). Однако большинство опухолей представлены саркомами высокой степени злокачественности. Митотический индекс является важным прогностическим фактором для лейомиосарком [4, 5] (табл. 1).

На ранних стадиях развития клиническая картина саркомы ничем не отличается от клинической картины фибромиомы матки или картины, характерной для гиперпластических процессов в эндометрии. Клинические проявления заболевания зависят от локализации, скорости роста и морфологии опухоли. При субмукозных узлах появляются патологические межменструальные кровянистые выделения вплоть до кровотечения, боли внизу живота, бели. При интрамуральном расположении опухоль может протекать бессимптомно, реже отмечаются боли внизу живота, ациклические кровотечения. При субсерозном росте опухоли клинические проявления могут отмечаться со стороны соседних с маткой органов: при давлении на стенку мочевого пузыря — дизурические расстройства вплоть до острой задержки мочи, при давлении на стенку прямой кишки — запоры, чувство неполного опорожнения при акте дефекации. Развитие опухолевого процесса может сопровождаться общими симптомами: слабостью, потерей массы тела, анемией, длительным субфебрилитетом.

Таблица 1

Стадии лейомиосаркомы матки по системе TNM (UICC, 7-й пересмотр, 2009 г.) и классификации FIGO (2009 г.)

TNM	FIGO	Описание
T1 T1a T1b	I IA IB	Опухоль ограничена маткой Опухоль < 5 см Опухоль > 5 см
T2 T2a T2b	II IIA IIB	Опухоль распространяется за пределы матки, но не выходит за пределы таза Поражение придатков матки Поражение других органов и тканей
T3 T3a T3b	III IIIA IIIB	Поражение органов брюшной полости Один очаг Два очага и более
N0 N1	IIIC	Метастазов в регионарных лимфатических узлах (тазовых или поясничных) нет Метастазы в регионарных лимфатических узлах (тазовых или поясничных)
M0 M1	IVB	Отдаленных метастазов нет Отдаленные метастазы

Диагностика саркомы матки довольно трудна. Нередко опухоль обнаруживают случайно после операции, выполненной по поводу меноррагии. При проведении предоперационной биопсии из полости матки наличие злокачественной опухоли не всегда удается подтвердить. Наличие в полости матки подслизистых фиброматозных узлов требует неотложного хирургического лечения. Быстрый рост фибромиомы матки должен насторожить врача, стремительное увеличение фиброматозных узлов и их неподвижность могут указывать на то, что фиброма переродилась в саркому, проросла фиброматозную капсулу и вовлекла в процесс окружающие органы и ткани (параметрий, прямую кишку, мочевого пузыря). Особенно затруднен диагноз саркомы, развивавшейся в фиброматозных узлах (в 3–5% случаев при тщательном гистологическом исследовании в фиброматозных узлах можно выявить начальные формы саркомы) [2].

Редкость и гетерогенность сарком матки объясняет трудности определения тактики лечения. Стандартом хирургического лечения лейомиосарком является экстирпация матки с придатками. У молодых больных в пременопаузе с ранней стадией заболевания возможно сохранение яичников, так как это не влияет на выживаемость [6], однако вопрос до сих пор остается дискуссионным с учетом того, что в 30% наблюдений опухолевые клетки экспрессируют рецепторы эстрогенов и прогестерона.

Удаление тазовых и парааортальных лимфатических узлов нецелесообразно, так как их поражение наблюдается менее чем в 3% наблюдений [10], в отличие от высокого уровня гематогенного метастазирования (в легкие, печень, кости). Как и для других мягкотканых сарком высокой степени злокачественности, риск отдаленного рецидива даже после радикально удаленной лейомиосаркомы матки велик. Методы лечения, направленные только на первичную опухоль, не предупреждают гематогенное метастазирование. Прогрессирование наблюдается у 45–73% больных лейомиосаркомой матки [11].

Тем не менее роль адъювантной химиотерапии остается недоказанной. Учитывая обнадеживающие результаты комбинации гемцитабина/доцетаксела в лечении распространенной лейомиосаркомы, данная схема изучалась в ка-

честве адъювантного варианта химиотерапии, однако результаты двухлетней и трехлетней безрецидивной выживаемости (78 и 50% соответственно) не превысили аналогичные показатели в группе больных без адъювантной химиотерапии [12].

В качестве лечения распространенной или метастатической форм лейомиосаркомы используются химиопрепараты либо таргетные агенты. В качестве монокимиотерапии при распространенных формах лейомиосаркомы исследованы и продемонстрировали некоторую активность (общий ответ > 15–20%) следующие препараты: доксорубин/эпирубин, ифосфамид, гемцитабин. Трабектидин рассматривается как препарат выбора второй линии химиотерапии, а также первой линии при кардиологических противопоказаниях к доксорубину [13].

Адъювантная лучевая терапия не показана при лейомиосаркомах. Результаты единственного рандомизированного исследования (EORTC), включившего 224 больные саркомы матки (из них 103 с лейомиосаркомой, 91 с карциносаркомой и 28 с эндометриоидной саркомой матки) I и II стадий не продемонстрировали преимущества тазового облучения по показателям беспрогрессивной и общей выживаемости [14]. Те же данные подтверждаются последними ретроспективными исследованиями [15, 16], демонстрирующими некоторый выигрыш в контроле местного рецидивирования, однако без преимуществ по общей и безрецидивной выживаемости.

Приводим клиническое наблюдение необычного течения этого заболевания.

В хирургическое отделение № 2 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России поступила больная О., 37 лет, с диагнозом: лейомиосаркома тела матки, состояние после нерадикальной операции в 2012 и 2014 гг.

Из анамнеза: у пациентки в декабре 2012 года при плановом обследовании по месту жительства, по данным УЗИ органов малого таза, была выявлена миома матки размером 3 см в диаметре. При динамическом наблюдении через 4 месяца, по данным УЗИ, миома матки увеличилась в размерах до 6 см в диаметре. Больной была выполнена операция в объеме лапаротомии, миомэктомии. По данным гистологического

исследования — лейомиома. При дальнейшем обследовании через 6 месяцев выявлены множественные миомы до 3 см в диаметре. Проводилось динамическое наблюдение. При повторном обследовании через 3 месяца один из узлов увеличился до 6 см. При следующем обследовании через 6 месяцев контролируемый узел увеличился до 15 см. Больной выполнено повторное удаление миоматозного узла лапаротомным доступом. По данным гистологического исследования — лейомиома.

В ноябре 2014 года больная обратилась в нашу клинику, где при пересмотре гистологических препаратов двух предыдущих операций был поставлен диагноз лейомиосаркома.

Тактические и лечебные ошибки в вышеописанном случае привели к неадекватному объему хирургического вмешательства. Нерадикальные вмешательства вызваны тем, что больных с этой опухолью оперируют в гинекологических клиниках с предварительным диагнозом: миома матки. Стандарт при таких операциях — миомэктомия либо надвлагалищная ампутация матки. В приведенном случае заблуждение в распознавании саркомы матки и ее рецидива связано с недостаточным учетом данных анамнеза и сложившейся клинической ситуации. Диагностика лейомиосарком трудна, однако при быстрорастущих опухолях матки всегда следует заподозрить это заболевание. В данном случае бесспорны и морфологические ошибки. Гистологическое исследование — завершающий метод диагностики опухолей, однако заключение морфологов дважды оказалось ошибочным. При гистологическом исследовании удаленных миом нередко возникают трудности в определении атипичических пролиферирующих миом и сарком. Однако если в очагах пролиферации выявляются признаки атипичии (неоднородность клеток и ядер, гиперхромия ядер и многоядерность), то хирургическое вмешательство в объеме миомэктомии является нерадикальным.

Больная была госпитализирована в удовлетворительном состоянии. При осмотре в надлобковой области горизонтальный послеоперационный рубец 10 см без особенностей. Объемные образования в брюшной полости и малом тазу не пальпируются. По данным УЗИ органов малого таза, тело матки размером 7,6x5,3x5,1 см,

контуры ровные, структура миометрия неоднородная с множественными гиперэхогенными включениями — послеоперационные изменения. В задней стенке определяется участок повышенной эхогенности, без четких очертаний, без кровотока, размером 1,9 см — послеоперационные изменения. Эндометрий тонкий линейный, толщиной 0,3 см. Шейка матки не увеличена, в цервикальном канале тонкая прослойка жидкости. Правый яичник размером 3,4x1,3 см, структура без особенностей. Левый яичник у ребра матки размером 3,4x1,5 см, структура без особенностей. Свободная жидкость и дополнительные объемные образования в малом тазу не определяются.

Заключение: данных за метастазы не получено, послеоперационные изменения в матке. По представленным результатам КТ и МРТ данных за опухолевую патологию не получено, в матке — послеоперационные изменения. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки — без патологии.

24.11.2014 г. выполнена лапароскопическая экстирпация матки с сохранением яичников, тазовая лимфодиссекция. Морфологическое исследование операционного материала: матка размером 8,0x6,5x4,5 см, серозная оболочка гладкая блестящая, эндометрий неровный серо-розового цвета, в нижнем сегменте передней стенки узел с четкими границами, белесоватый на разрезе волокнистого строения диаметром до 0,9 см. При микроскопическом исследовании эндометрий пролиферативного типа; узловое образование нижнего сегмента тела матки представляет собой конвенциональную лейомиому, некрозов и митотической активности в ткани узла не выявлено, злокачественного неопластического роста в материале из тела матки не выявлено. Правая маточная труба подпаяна фиброзными спайками к стенке матки, левая маточная труба со следами фиброзных спаек на серозной оболочке, шейка матки в пределах возрастной нормы. В регионарной клетчатке лимфатические узлы — 8 справа, 7 слева без признаков метастатического поражения. По результатам иммуногистохимического исследования отмечена экспрессия опухолевыми клетками рецепторов прогестерона (90%), индекс пролиферативной активности Ki-67 составил 38%, экспрессия рецепторов эстрогенов не выявлена.

Больная была проконсультирована химиотерапевтом, однако от проведения химиотерапии категорически отказалась. Проводилось динамическое наблюдение, включающее регулярное ультразвуковое исследование брюшной полости и компьютерную томографию.

При плановом обследовании в мае 2015 г., по данным УЗИ, выявлены 2 метастаза в передней брюшной стенке и метастазы в большом сальнике.

21.05.2015 г. выполнена резекция большого сальника, удаление опухолей в передней брюшной стенке.

19.08.2015 г. выполнено иссечение опухоли передней брюшной стенки по поводу выявленного рецидива лейомиосаркомы.

19.01.2016 г. произведена лапаротомия, удаление 7 опухолевых образований в области брюшины малого таза, которые были выявлены при динамическом наблюдении.

20.06.2016 г. выполнена лапароскопия, удаление межкишечных опухолевых узлов, иссечение опухоли передней брюшной стенки по поводу рецидива лейомиосаркомы.

26.01.2017 г. — иссечение опухоли передней брюшной стенки по поводу рецидива лейомиосаркомы.

22.05.2017 г. произведена лапароскопия, удаление опухолевых узлов в области культи влагалища и в брыжейке сигмовидной кишки, иссечение опухоли передней брюшной стенки по поводу рецидива лейомиосаркомы, выявленного при динамическом наблюдении.

В приведенном наблюдении представляет интерес метастазирование в различные ткани и органы малого таза и нижних отделов брюшной полости без поражения печени, легких и других отдаленных органов. Причем метастазы в ткани передней брюшной стенки всегда выявлялись в разных местах, никак не связанных с послеоперационными рубцами

от предыдущих вмешательств. Подобный характер метастазирования позволил применить хирургический метод в течение двух лет, несмотря на частые рецидивы. Больная быстро восстанавливалась после малоинвазивных вмешательств, сохраняла трудоспособность и социальную активность. Очевидно, что применение лекарственного лечения в этом случае не гарантирует получение положительного эффекта, о чем информирована пациентка. В то же время химиотерапия сопряжена с рядом характерных осложнений, существенно снижающих работоспособность и активность больной, что также является причиной отказа пациентки от лекарственного лечения.

Следует отметить, что и у химиотерапевтов не было уверенности в целесообразности и эффективности лекарственного лечения в данном конкретном случае. Приведенные выше аргументы неоднократно обсуждались консилиумом хирургов, химиотерапевтов и лучевых терапевтов. Решено придерживаться хирургической тактики с использованием малоинвазивной техники при сохранении характера метастазирования в органы и ткани нижних отделов брюшной полости.

Заключение. Вопрос хирургического лечения локальных рецидивов саркомы матки пока недостаточно изучен и освещен в мировой литературе. Однако имеющиеся данные позволяют утверждать, что при локальных рецидивах саркомы матки преимущества хирургической тактики очевидны, а порой операция является единственным возможным методом лечения. Показатели 5-летней общей выживаемости больных с рецидивами саркомы матки после применения у них хирургического метода лечения достоверно выше показателей выживаемости, полученных при консервативном лечении данной патологии (70,7 и 23,5% соответственно) [17, 18].

ЛИТЕРАТУРА

1. D'angelo E., Prat J. Uterine sarcomas: a review // *Gynecol Oncol.* — 2010; 116:131–139.
2. Савостикова М.В., Левченко Н.Е., Лактионов К.П. и др. Мезенхимальные опухоли тела матки // *Онкогинекология.* — 2014. — № 3. — С. 11–22.
3. Ульрих Е.А. Особенности лечения сарком матки // *Практическая онкология.* — 2013. — Т. 14. — № 2. — С. 127–134.
4. Reed N., Green J.A., Gershenson D.M. et al. Rare and Uncommon Gynecological Cancers. A Clinical Guide // Springer. — 2011. — 233 p.

5. *Gadducci A., Cosio S., Romanini A., Genazzani A.R.* The management of patients with uterine sarcoma: A debated clinical challenge // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* — 2008, Feb. — Vol. 65(2). — P. 129–142.
6. *Morice P., Rodriguez A., Rey A. et al.* Prognostic value of initial surgical procedure for patients with uterine sarcoma: analysis of 123 patients // *Europ. J. Gynaecol. Oncol.* — 2003. — Vol. 24(34). — P. 237–240.
7. *Стилиди И.С., Паяниди Ю.Г., Бохан В.Ю., Захарова Т.И., Жордания К.И.* Внутривенный лейомиоматоз (клиническое наблюдение) // *Онкогинекология.* — 2012. — № 1. — С. 47–50.
8. *Паяниди Ю.Г., Жордания К.И., Стилиди И.С., Захарова Т.И., Бохан В.Ю.* Гладкомышечные опухоли неясного злокачественного потенциала. Внутривенный лейомиоматоз // *Акушерство и гинекология.* — 2014. — № 7. — С. 89–92.
9. *Паяниди Ю.Г., Жордания К.И., Герасимов С.С., Кулик И.О., Давыдов М.М.* Редкая форма миомы матки с интракардиальным поражением (клинический случай) // *Проблемы репродукции.* — 2017. — Т. 23. — № 6. — С. 28–33.
10. *Giuntoli R.L. 2nd, 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 // *Gynaecol. Oncol.* — 2003, Jun. — Vol. 89(3). — P. 460–469.
11. *Giuntoli R.L., Bristow R.E.* Uterin leiomyosarcoma: present management. // *Curr. Opin. Oncol.* — 2004. — Vol. 16(4). — P. 324–327.
12. *Hensley M.L., Wathen K., Maki R.G. et al.* 3year followup of SARCO05: adjuvant treatment of high risk primary uterine leiomyosarcoma with gemcitabine/ docetaxel, followed by doxorubicin // *Connective Tissue Oncology Society Annual Meeting 2011, poster #78.* — Nov. 2011 Chicago, poster #78.
13. *Феденко А.А., Конев В.А., Горбунова В.А.* Лечение лейомиосарком матки // *Онкогинекология.* — 2012. — № 4. — С. 47–52.
14. *Reed N.S., Mangioni C., Malmstrom H. et al.* Phase III randomised study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas stages I and II: an European Organization for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group Study (protocol 55874) // *Europ. J. Cancer.* — 2008. — Vol. 44. — P. 808–818.
15. *Mahdavi A., Monk B.J., Ragazzo J. et al.* Pelvic radiation improves local control after hysterectomy for uterine leiomyosarcoma: a 20year experience // *J. Gynaecol. Cancer.* — 2009. — Vol. 19. — P. 1080–1084.
16. *Sampath S., Schultheiss T.E., Ryu J.K. et al.* The role of adjuvant radiation in uterine sarcomas // *J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2010. — Vol. 76. — P. 728–734.
17. *Матросова И.В., Файнштейн И.А., Нечушкин М.И. и др.* Результаты хирургического лечения рецидивов сарком матки // *Опухоли женской репродуктивной системы.* — 2011. — № 2. — С. 73–76.

АВТОРЫ

Комаров Игорь Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478 г. Москва, Каширское шоссе 24, e-mail: komarovig@mail.ru

Komarov Igor G., Prof., Ph.D. in Medical Sciences, Leading research Associate of Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye highway, 24, e-mail: komarovig@mail.ru

Слетина Светлана Юрьевна, кандидат медицинских наук, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478 г. Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: sletsvet5@rambler.ru

Sletina Svetlana, PhD, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye highway, 24, e-mail: sletsvet5@rambler.ru

Игнатова Елена Игоревна, кандидат медицинских наук, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478 г. Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: gugis@rambler.ru

Ignatova Elena I., PhD, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye highway, 24, e-mail: gugis@rambler.ru

Крыловецкая Мария Александровна, аспирант, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478 г. Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: mariyakrilo@gmail.com

Krylovetckaia Maria A., Ph.D. student, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye highway, 24, e-mail: mariyakrilo@gmail.com