

ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ДИАГНОСТИКА ЛЕЙОМИОСАРКОМЫ МАТКИ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ С ОБЗОРОМ ЛИТЕРАТУРЫ

Б.Л.Цивьян^{1,2}, Е.В.Константинова^{1,2}, С.В.Варданын^{1,2}, С.Б.Онегова¹

1 СПб ГБУЗ «Городская больница № 40», Сестрорецк;

2 ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова»,

Минздрава РФ, Санкт-Петербург

btsivyan@mail.ru

INTRAOPERATIVE REVEAL OF UTERINE LEIOMYOSARCOMA: A CLINICAL CASE AND REVIEW

B.L. Tsivyan^{1,2}, E.V. Konstantinova¹, S.V. Vardanyan^{1,2}, S.B. Onegova

1 City Hospital No 40, Sestroretsk, Russia;

2 North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Аннотация: Лейомиосаркома матки является редко встречающимся новообразованием тела матки. На ее долю приходится лишь 1-2 % злокачественных опухолей тела матки. Страдают лейомиосаркомой, по данным авторов, чаще женщины старше 50 лет.

Лейомиосаркома известна агрессивным характером течения и неблагоприятным прогнозом заболевания. Диагностика этой опухоли достаточно трудна, и часто на начальных стадиях заболевания не представляется возможной, так как не существует патогномоничных признаков заболевания и технологий для ее выявления. Лейомиосаркома крайне редко выявляется до и во время операции и часто становится находкой при проведении патолого-анатомического исследования.

Редкая встречаемость опухоли затрудняет ее диагностику и разработку новых методик для ее выявления.

Данная статья посвящена описанию собственного опыта интраоперационного выявления лейомиосаркомы у пациентки 48 лет с миомой матки.

Ключевые слова: лейомиосаркома, миома матки, гистерэктомия.

Abstract: Uterine leiomyosarcoma is a rare neoplasm of the uterine body. It accounts for only 1-2 % of malignant tumors of the uterus. Suffer from leiomyosarcoma, according to the authors, more women over 50 years.

Leiomyosarcoma is known for the aggressive nature of the course and the poor prognosis of the disease. Diagnosis of this tumor is quite difficult, and often in the initial stages of the disease is not possible, since there are no pathognomonic signs of the disease and technologies for its

detection. Leiomyosarcoma is extremely rarely detected before and during surgery and often becomes a finding during the investigation of histological specimen.

Rare occurrence of the tumor complicates its diagnosis and the development of new techniques for its detection.

This article is devoted to description of private experience intraoperative detection of uterine leiomyosarcoma in patient 48 years old with uterine myoma.

Key words: leiomyosarcoma, myoma uteri, hysterectomy

Лейомиосаркома матки является редко встречающимся новообразованием тела матки, которое характеризуется агрессивным характером течения и неблагоприятным прогнозом заболевания. На ее долю приходится лишь 1-2 % злокачественных опухолей тела матки.

Диагностика этой опухоли достаточно трудна, и часто на начальных стадиях заболевания не представляется возможной, так как не существует патогномичных признаков заболевания и технологий для ее выявления.

В большинстве случаев лейомиосаркома выявляется только на этапе гистологического исследования материала, полученного после оперативного вмешательства. По данным Bogani, G. et al частота выявления саркомы матки в гистологическом материале у женщин, оперированных по поводу миомы матки, составляет 0,5 % [1].

По классификации в группе сарком матки выделяют злокачественные мезенхимальные, а также смешанные эпителиальные и мезенхимальные опухоли. Лейомиосаркома матки относится к группе злокачественных мезенхимальных опухолей и является наиболее распространенной саркомой (63%). Также в группу злокачественных мезенхимальных опухолей входят: эндометриальная стромальная саркома низкой и высокой степени злокачественности, недифференцированная саркома матки.

Группу смешанных эпителиальных и мезенхимальных опухолей составляют аденосаркома и карциносаркома [2].

В настоящее время не существует достоверных клинических, биохимических, ультразвуковых или рентгенологических критериев для дифференциальной диагностики доброкачественной миомы и злокачественной лейомиосаркомы (ЛМС). В большинстве случаев окончательный диагноз ставится патологом после гистерэктомии или миомэктомии. Учитывая, что ЛМС матки происходит из клеток миометрия, а не эндометрия, выполнение биопсии последнего для диагностики лейомиосаркомы ограничено. Только у 50% пациентов с верифицированной ЛМС, имелись патологически

значимые изменения по данным биопсии эндометрия с наличием в ней рака или атипической веретенообразной гиперплазии эндометрия [3]. Раздельное диагностическое выскабливание, которое может обеспечить более глубокий забор материала, не улучшает результатов диагностики. Небольшое количество исследований показало, что трансцервикальная, трансвагинальная либо трансабдоминальная биопсия миоматозных узлов в условиях ультразвукового контроля является малоинвазивным методом прямого получения материала пораженного узла, но данная процедура не является широко распространенной [4]. Чувствительность и специфичность данного метода по результатам исследований составляет 91,7% и 100 % соответственно, однако необходимо учитывать невозможность пунктирования всех подозрительных узлов ввиду их локализации. Сама процедура пункции может быть источником диссеминации опухоли [5].

К представляющим для диагностики ЛМС интерес методам визуализации следует отнести: ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерную томографию (КТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ). При этом ни одна технология не обладает 100% специфичностью выявления лейомиосаркомы перед оперативным вмешательством. При выполнении ультразвукового исследования лейомиосаркома лоцируется в виде больших гетерогенных масс с участками центральной сосудистой сети или некроза [6]. При выполнении МРТ лейомиосаркома может визуализироваться в виде неоднородного гиперинтенсивного сигнала в T2 режиме, с неровными контурами и зонами кровоизлияний и некроза в T1 режиме. Тогда как доброкачественная миома матки, как правило, однородной структуры и характеризуется гипоинтенсивным сигналом в T1 и T2-режимах [7]. МРТ с контрастным усилением обладает более высокой точностью (0,94 против 0,52) и специфичностью (0,96 против 0,36) по сравнению с диффузно-взвешенной визуализацией [8]. Компьютерная томография не является диагностическим методом выявления саркомы, однако используется для оценки распространения опухолевого процесса за пределы тела матки.

Авторами Umesaki N, Tanaka T, Miyama M, et al. было показано, что использование 18-фтордезоксиглюкозы при проведении позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) позволяет выявить лейомиосаркому в 5 случаях из 5, но результаты дальнейшего исследования этого метода диагностики пока не опубликованы [9]. Тем не менее это направление диагностики является перспективным.

В 2014 году Американская ассоциация Food and drug administration (FDA) опубликовала консенсусное соглашение, в связи с увеличением количества случаев поздней диагностики лейомиосаркомы при выполнении плановых операций по поводу миомы матки [10]. Ключевое заключение подразумевало под собой полный отказ в США от

проведения морцелляции при удалении матки или миоматозных узлов вне зависимости от характера опухоли.

Несмотря на это европейские хирурги не стали принимать столь жесткие меры и отказываться от такого способа удаления препарата полностью, особенно используя миниинвазивный доступ. Одним из направлений развития безопасной морцелляции стало производство медицинскими компаниями специальных пакетов-устройств для обеспечения абластичности процедуры [11].

В российских клинических рекомендациях по лечению миомы матки нет указаний на ограничение использования морцелляции при гистерэктомии [12].

В нашей практике, при проведении однопортовой надвлагалищной ампутации матки морцелляция является неотъемлемой частью оперативного вмешательства. Удаление препарата производится путем морцелляции через цервикальный канал. Каждому пациенту перед операцией выполняется тщательное комплексное обследование во избежание «неожиданных» находок в ходе вмешательства. Как уже говорилось ранее, достоверного алгоритма выявления лейомиосаркомы на дооперационном этапе не существует.

Клинический случай: Пациентка Б., 48 лет, поступила для планового оперативного лечения с диагнозом: Множественная миома матки. Нарушение менструального цикла по типу гиперполименореи. Хроническая анемия I степени.

Гинекологический анамнез: Роды – 1, аборты – 2.

Миома матки впервые выявлена более 12 лет назад, по поводу которой пациентка систематически не наблюдалась. В течение последнего года отмечает увеличение объема менструальной кровопотери, в связи, с чем обратилась в женскую консультацию. Последнее посещение гинеколога более 10 лет назад. Данных о характере и темпе роста миомы нет.

Сопутствующие заболевания: Хроническая анемия I степени, ожирение I степени (ИМТ 31,7 кг/м²).

Данные объективного осмотра: PV, PR: матка увеличена до 10/11 недель условной беременности, подвижна, безболезненна при пальпации. Придатки не определяются с обеих сторон, без особенностей. Инфильтратов в параметриях нет.

Данные клинико-лабораторного обследования: цитологическое исследование аспирационной биопсии полости матки – материал адекватный, представлен многослойным плоским эпителием поверхностного и промежуточного слоев. Железистый эпителий с гиперплазией. Нейтрофильные лейкоциты в значительном количестве.

Цитологическое исследование мазков с поверхности шейки матки и из цервикального канала: NILM (по системе Bethesda).

Лабораторные данные: онкомаркеры – СА-125 19,7 Ед/мл, НЕ4 49,4 пмоль/л, ROMA 13,56. Клинический анализ крови: уровень гемоглобина 110 г/л. Показатели биохимического анализа крови и коагулограммы – в пределах референсных значений.

Магнитно-резонансная томография органов малого таза: тело матки деформировано, увеличено, размерами 8,7х7,7х8 см, за счет множества интрамуральных, интрамурально-субсерозных, а также субмукозных миоматозных узлов.

Признаки нарушения питания, либо другие особенности в описании миоматозных узлов отсутствуют. (Рисунок 1)



Рисунок 1. МР-томограмма малого таза.

Операция: над пупком выполнен поперечный омега-образный разрез длиной 2,5 см и осуществлен доступ в брюшную полость. В рану введен SILS-port фирмы Covidien, Medtronic, США, после чего в устройство введены 3 троакара диаметром 5 мм для операционных инструментов и лапароскопа длиной 45 см, диаметром 5 мм, фирмы Karl Storz, Германия. Наложен пневмоперитонеум. Произведена обзорная лапароскопия органов брюшной полости. Обнаружено: поверхность париетальной брюшины не изменена. Петли сигмовидной кишки в сращениях с прядями большого сальника, подпаяны к поверхности субсерозных миоматозных узлов, исходящих из дна и задней стенки матки. После разделения спаек ультразвуковыми ножницами и частично острым путем визуализированы органы малого таза. Тело матки увеличено до 10/11 недель условной беременности, деформировано за счет миоматозных узлов, различной локализации, максимальным диаметром до 6 см. Доступные обзору миоматозные узлы деформированы, с выраженным сосудистым рисунком в виде «паутины», с множественными очагами некроза, кровоизлияний, местами не содержат капсулы, мягкие при пальпации. На разрезе поверхность выпуклая, мясистая, с неровными краями, грязно-серого и серого цвета. (Рисунок 2).

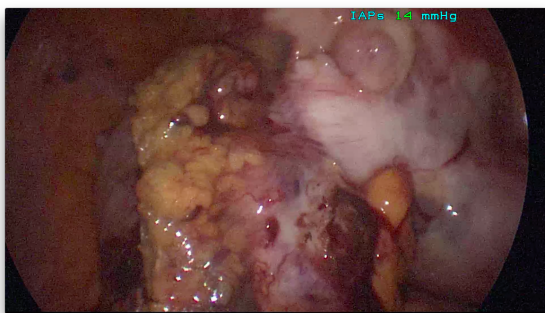


Рисунок 2. Вид миоматозного узла во время операции.

Яичники и маточные трубы без особенностей с обеих сторон. Выполнена экспресс-биопсия одного из миоматозных узлов. По данным гистологического исследования выявлена лейомиосаркома. Учитывая это, решено выполнить чревосечение и расширить объем оперативного вмешательства до пангистерэктомии. Выполнена нижнесрединная лапаротомия. Типичным способом произведена пангистерэктомия. Гемостаз стабильный. Послеоперационный период протекал без осложнений.

Результаты: продолжительность операции – 200 мин, кровопотеря – 150 мл, клинический анализ крови: гемоглобин – 101 г/л, другие показатели в пределах референсных значений.

Плановое гистологическое заключение полученного материала: лейомиосаркома тела матки с проращением всех слоев, распадом, распространенной интратумарной ангиолимфатической инвазией. В истмическом отделе и строме цервикального канала элементов опухоли не выявлено. Придатки матки без элементов опухоли.

Окончательный диагноз: Лейомиосаркома матки IIВ стадии. Хроническая анемия легкой степени. Ожирение I степени.

В позднем послеоперационном периоде пациентка направлена для дальнейшего лечения в специализированное учреждение. Низкая комплаентность пациентки не позволила провести необходимый объем терапии, в назначенные сроки на контрольный осмотр не являлась, на активный вызов не отвечала, от химиотерапевтического лечения отказалась.

Через 1 год после оперативного вмешательства пациентка погибла вследствие прогрессирования заболевания, множественного метастазирования опухоли, кахексии.

Обсуждение: Ежегодная заболеваемость лейомиосаркомой матки составляет 0,3-0,4 на 100000 женщин [13]. Дифференциальная диагностика миомы матки и злокачественного процесса трудна, так как симптомы часто похожи: аномальные маточные кровотечения (56%), наличие крупного опухолевого образования в полости малого таза (54%), синдром тазовых болей (22%). Лейомиосаркома часто имеет значительный размер, достигая диаметра более 10 см, лишь в 25% случаев диаметр образования не превышает 5 см. В

65% случаев опухоли являются интрамуральными, в 20% - субмукозными, 10% - субсерозными, и только в 5% могут иметь шеечную локализацию.

В редких случаях ЛМС манифестирует при разрыве опухоли и возникновении гемоперитонеума, резким увеличении узлов (более чем в половину размера), метастазированием [14].

Прогностическим признаком лейомиосаркомы может быть быстрый рост, так как более 50% женщин с диагностированной ЛМС имеют достоверно больший размер опухоли. Но только в незначительном количестве случаев впоследствии выявляется лейомиосаркома [15]. Учитывая схожую клиническую картину с миомой матки, злокачественный характер опухоли следует подозревать при увеличении размеров узлов у женщин в постменопаузе, не получавших менопаузальную гормональную терапию [16]. Показано, что прием тамоксифена в течение 5 лет и более увеличивает риск возникновения ЛМС с 1 на 25000 до 1 на 6000 женщин [17].

При отсутствии уменьшения размеров узлов в течение 3 месяцев после терапии препаратами агонистов гонадотропин-релизинг гормона (аГнРГ), либо эмболизации маточных артерий у женщин в пременопаузе следует подозревать наличие лейомиосаркомы [18].

Также факторами риска лейомиосаркомы могут быть: облучение органов малого таза, перенесенная ретинобластома в детстве, наследственный анамнез миомы матки, карцинома почки [19].

По данным исследования E.J. Lee, et al. генетические различия между миомой матки и лейомиосаркомой говорят об их разном происхождении. Миосаркома не развивается вследствие наличия миомы матки путём ее озлокачествления [20]. Различие в генетическом составе лейомиосаркомы и миомы матки также подтверждают исследования B.J. Quade et al. (2004), в которых кластерный анализ 146 генов лейомиосаркомы показал, что большинство из них подавляются, тогда как в миоме матки напротив. Сравнительная гибридизация генов не выявила специфичных аномалий между саркомой и миомой матки [21]. Было подсчитано, что только 1 из 800 опухолей матки из гладкомышечных клеток носит злокачественный характер, что подтверждает статистически маловероятный факт происхождения саркомы из уже существующей миомы матки [22]. Большинство исследователей полагают, что саркома матки является спорадической и возникает *de novo*. Эта гипотеза подтверждается исследованиями, проведенными P. Zhang et al., авторы рассматривали различие профилей между лейомиосаркомой и миомой матки и доказали, что меньшинство опухолей действительно происходят из уже существующих миом матки [23].

Стадирование лейомиосаркомы осуществляется по рекомендациям онкологического комитета Международной федерации акушеров и гинекологов (FIGO), пересмотра 2009 г [24]. (Таблица 1).

I	Опухоль ограничена телом матки
IA	Опухоль до 5,0 см. в наибольшем своем размере.
Ib	Опухоль более 5,0 см.
II	Опухоль распространяется на малый таз
IIa	Вовлечение придатков
IIb	Опухоль, распространяющаяся на ткани малого таза
III	Опухоль распространяется на ткани и органы брюшной полости
IIIa	Один орган
IIIb	Более одного органа
IIIC	Метастазы в тазовых и/или парааортальных лимфатических узлах
IV	Опухоль прорастает в мочевой пузырь/прямую кишку и/или отдаленные метастазы
IVa	Опухоль распространяется на слизистую оболочку мочевого пузыря и/или кишки или распространяется далеко за пределами таза
IVb	Отдаленные метастазы

Таблица 1. Стадирование лейомиосаркомы, пересмотр FIGO 2009 г.

Согласно практическим рекомендациям Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) радикальным хирургическим лечением лейомиосаркомы является гистерэктомия. Сальпингоофорэктомия показана пациенткам в пери- и постменопаузе. Двусторонняя аднексэктомия может не выполняться в репродуктивном возрасте при локализованном опухолевом процессе и отсутствии макроскопических изменений в яичниках [25].

Диссекция тазовых и парааортальных лимфоузлов не показана, так как поражение лимфатических узлов встречается менее чем в 3% случаев при макроскопически недиссеминированной опухоли. Основной метод распространения опухоли – гематогенный [26].

Лучевая терапия при лейомиосаркоме матки не показана [27]. Послеоперационная лучевая терапия при ранней стадии заболевания не оказывает благотворного влияния на выживаемость у больных с ЛМС по сравнению с динамическим наблюдением [28]. Об этом свидетельствует проспективное рандомизированное контролируемое исследование Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC). Результаты небольшого количества ретроспективных исследований показали, что лучевая терапия уменьшает вероятность местного рецидива, но не оказывает существенного влияния на общую выживаемость у данной категории больных [29].

Роль адъювантной химиотерапии в ранней стадии лейомиосаркомы матки изучена в ограниченном количестве исследований. Мета-анализ, проведенный Bogani G et al,

включавший 5 исследований (360 пациентов), не показал значимых различий в безрецидивной выживаемости при проведении химиотерапии по сравнению с лучевой терапией и динамическим наблюдением у прооперированных больных[30].

Согласно рекомендациям RUSSCO, адъювантная химиотерапия (ХТ) возможна при II, III стадиях после проведенного оперативного радикального вмешательства. Однако исследования, показывающие значимые различия в безрецидивной и общей выживаемости, продолжаются. При IV стадии или неоперабельном процессе ХТ показана.

Режимы лекарственной терапии сарком матки. (Таблица 2).

Адъювантная ХТ (4-6 курсов)	Доксорубицин 60 мг/м² , дакарбазин 750 мг/м² , растворенный вместе с доксорубицином, в/в 96-часовая инфузия каждые 3 недели. Доксорубицин 30 мг/м² в/в в 1-3 дни каждые 3 недели или 60-75 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 недели. Гемцитабин 900 мг/м² в/в 90-минутная инфузия в 1-й и 8-й дни и доцетаксел 100 мг/м² в/в в 8 день каждые 3 недели + Г-КСФ (филграстим 5 мкг/кг п/к в 9-15 дни или до восстановления уровня нейтрофилов).
Диссеминированные опухоли (6 курсов или до прогрессирования)	Доксорубицин 60 мг/м² , дакарбазин 750 мг/м² , растворенный вместе с доксорубицином, в/в 96-часовая инфузия каждые 3 недели. Доксорубицин 90 мг/м² , дакарбазин 900 мг/м² , растворенный вместе с доксорубицином, в/в 96-часовая инфузия каждые 3-4 недели. Доксорубицин 30 мг/м² в/в в 1-3 дни каждые 3 недели или 60-75 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 недели. Гемцитабин 900 мг/м² в/в 90-минутная инфузия в 1-й и 8-й дни и доцетаксел 100 мг/м² в/в в 8-й день каждые 3 недели + Г-КСФ (филграстим 5 мкг/кг п/к в 9-15 дни или до восстановления уровня нейтрофилов) (предпочтительный режим)
Терапия 2-й линии	Пазопаниб 800 мкг внутрь ежедневно Трабектедин 1,5 мг/м² в/в 24-часовая инфузия каждые 3 недели Темозолид 180 мг/м² внутрь в 1-5 дни каждые 4 недели или

	50-75 мг/м ² внутрь ежедневно в течение 6 недель, перерыв между курсами 2 недели
--	---

Монотерапия гемцитабином является вариантом лечения пациентов с тяжелым преморбидным фоном, так как он обладает меньшей токсичностью, но комбинация препаратов оказывает большее влияние на общую выживаемость [31].

Для таргетной терапии единственным препаратом лечения лейомиосаркомы, одобренным FDA, является пазопаниб - многоцелевой ингибитор тирозинкиназы для перорального применения, направленный на подавление активности сосудистого эпителиального фактора роста (СЭФР). Результаты исследования, проведенного EORTC, в котором принимали участие 165 пациентов с лейомиосаркомой матки, показали, что пазопаниб значительно увеличил медиану безрецидивной выживаемости до 4,6 месяцев по сравнению с 1,6 месяцами при применении плацебо, однако общая выживаемость значительно не отличалась (12,5 мес в сравнении 10,7 мес, соответственно). Сорафениб и сунитиниб, другие ингибиторы мультикиназы, также подавляющие активность СЭФР, в исследованиях показали ограниченное влияние на ЛМС [32].

Исследования применения бевацизумаба для таргетной терапии, не показали его значительного влияния на лейомиосаркому. Комбинация бевацизумаба с гемцитабином и доцетакселом не увеличивает частоту безрецидивной выживаемости и общей выживаемости, обладая при этом большей токсичностью [33].

Экспрессия рецепторов к эстрогенам и прогестерону в клетках лейомиосаркомы достигает 70-80%, что послужило поводом к исследованию потенциальной роли ингибиторов ароматазы для гормональной терапии ЛМС. В ретроспективном исследовании у 54 пациентов с лейомиосаркомой было показано, что наличие эстрогеновых рецепторов имеет прогностическое влияние на общую выживаемость вне зависимости от возраста, стадии, гистотипа и проведения лучевой терапии органов малого таза [34].

Авторами George S, Feng Y, Manola J et al было показано, что у пациентов с продвинутой стадией лейомиосаркомы, у которых экспрессия рецепторов составляла >90% , применение ингибиторов ароматазы увеличило безрецидивную выживаемость до 24 недель, что свидетельствует о возможной роли гормональной терапии пациенток с выраженной экспрессией рецепторов [35].

Новыми препаратами, представляющими интерес для лечения лейомиосаркомы, являются эпигенетические регуляторы, которые изменяют экспрессию генов без влияния на основную ДНК [36].

In vivo и in vitro исследования по модификации гистона ингибиторами гистоновой деацетилазы (HDAC) показали многообещающее влияние на пролиферацию клеток,

особенно в сочетании с химиотерапевтическими препаратами. Результаты исследования ингибитора HDAC белиностата в сочетании с доксорубицином показали умеренный ответ на медиану прогрессирования саркомы мягких тканей в течение 6 месяцев. Следует отметить, что единственным пациентом, который достиг полного ответа на проводимую терапию, была женщина с лейомиосаркомой матки. Прогрессирование заболевания выявлено после 19 циклов лечения, или 345 дней.

Использование эпигенетической регуляции с помощью модификации гистона представляется перспективным направлением клинических исследований в области лечения лейомиосаркомы.

Таким образом, в то время как системные методы лечения не оказывают значимого влияния на общую выживаемость, они могут привести к объективно хорошему результату у пациентов с продвинутой стадией или рецидивом ЛМС матки. Оптимальные схемы лечения должны учитывать соматическое состояние пациента, преморбидный фон и токсичность препаратов.

Частота рецидивов лейомиосаркомы составляет 70%, чаще всего метастазы встречаются в легких, париетальной брюшине.

Прогноз при лейомиосаркоме неблагоприятный. Общая пятилетняя выживаемость варьируется от 15 до 25% [37]. Выживаемость зависит от стадии заболевания при постановке диагноза. Пятилетняя выживаемость составляет 40-70% для I- II стадии [38]. При прогнозировании важным фактором является размер опухоли. Диаметр новообразования менее 5 см ассоциируется с большей частотой пятилетней выживаемости. Некоторые исследования показывают роль митотического индекса в прогнозе выживаемости, тогда как другие это отрицают [39].

Заключение:

Лейомиосаркома является редко встречающейся, агрессивной опухолью с гетерогенным генетическим составом. Выявление ее на до- и интраоперационном этапе остается клинической проблемой. Нередко ЛМС диагностируется только после получения результатов гистологического исследования и может потребовать проведения дополнительных оперативных вмешательств и химиотерапевтического лечения. Прогноз заболевания неблагоприятный вне зависимости от стадии, на которой оно было выявлено. Проведение радикального хирургического лечения и химиотерапии не позволяет добиться значительного улучшения прогнозов заболевания.

Использование миниинвазивных доступов в сочетании с морцелляцией при удалении матки дает хорошие результаты лечения только у тщательно подобранной группы пациентов с миомой матки. В нашем опыте при наличии факторов риска, таких как:

возраст (старше 50 лет), пре- и постменопаузальный период, размер матки более 10 недель, наличие единичного миоматозного узла более 10 см, длительное (более 5 лет) использование тамоксифена, быстрый рост миомы в пре- и постменопаузе, мы применяем экстракционный пакет для извлечения удаленного тела матки, либо склоняемся к выполнению чревосечения [38].

В представленном клиническом случае, несмотря на выполненные диагностические мероприятия до планового оперативного вмешательства, мы не смогли исключить злокачественный характер опухолевого образования у данной пациентки. Но проведенная интраоперационная морфологическая оценка препарата матки (выраженный сосудистый рисунок, множественные очаги некроза и кровоизлияний, отсутствие капсулы, мягкая консистенция узлов при пальпации, наличие выпуклой, мясистой поверхности узлов на разрезе, с неровными краями, грязно-серого и серого цвета) позволила заподозрить злокачественный характер поражения, что было подтверждено экспресс биопсией. Ввиду полученных результатов мы изменили тактику лечения и выполнили радикальный объем оперативного лечения – чревосечение и пангистерэктомию. С практической точки зрения нам представляется весьма важным сохранение высокого индекса онкологической настороженности у практического врача гинеколога при проведении и интерпретации результатов предоперационного обследования пациенток с такой часто встречающейся патологией, как миома матки. И такие особенности, как быстрый рост миоматозного узла за короткий срок (менее 1 года) до 10 см и более в пре- и постменопаузе, результаты УЗИ, МРТ или КТ, указывающие на избыточную васкуляризацию опухоли и тем более с некротическими изменениями в ней, должны быть вескими аргументами для исключения прежде всего саркомы матки и выбора правильной стратегии лечения.

Учитывая количество выполняемых гистерэктомий по поводу миомы матки, необходимо продолжить исследования, нацеленные на изучение и получение качественных и надежных биомаркеров, использование которых позволит выявлять саркому как можно раньше.

Список литературы:

1. Bogani G. Impact of morcellation on survival outcomes of patients with unexpected uterine leiomyosarcoma: a systematic review and meta-analysis./ Bogani G. Cliby W.A., Aletti G.D. // *Gynecol Oncol.* – 2015. Vol. 137. – P.167–172.
2. Практические рекомендации по лечению рака тела матки и сарком матки / Нечушкина В.М., Деньгина Н.В., Коломиец Л.А., Кравец О.А., Морохов К.Ю., Новикова Е.Г. и соавт. // *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO №3.2.* - 2018. – Т.8. – С.190-203.
3. Hinchcliff E..M The role of endometrial biopsy in the preoperative detection of uterine leiomyosarcoma. / Hinchcliff E..M., Esselen K.M., Watkins J.C., Oduyebo T., Rauh-Hain J.A., Del Carmen M.G., et al. // *J Minim Invasive Gynecol* – 2016. Vol.23. – P. 567–72.
4. Kawamura N. Transcervical needle biopsy for the differential diagnosis between uterine sarcoma and leiomyoma. / Kawamura N., Ichimura T., Ito F., Shibata S., Takahashi K., Tsujimura A., et al. // *Cancer.* – 2002. Vol. 94. – P.1713–20.
5. Tamura R. Preoperative ultrasoundguided needle biopsy of 63 uterine tumors having high signal intensity upon T2-weighted magnetic resonance imaging. / Tamura R., Kashima K., Asatani M., et al. // *Int J Gynecol Cancer.* – 2014. Vol.24. – P.1042–1047.
6. Amant F. Clinical management of uterine sarcomas. / Amant F., Coosemans A., Debiec-Rychter M., Timmerman D., Vergote I.// *Lancet Oncol.* – 2009. Vol.10. – P.1188–98.
7. Cornfeld D. MRI appearance of mesenchymal tumors of the uterus./ Cornfeld D., Israel G., Martel M., Weinreb J., Schwartz P., McCarthy S. // *Eur J Radiol.* – 2010. Vol.74 – P.241–9.
8. Lin G. Comparison of the diagnostic accuracy of contrast-enhanced MRI and diffusion-weighted MRI in the differentiation between uterine leiomyosarcoma/smooth muscle tumor with uncertain malignant potential and benign leiomyoma. / Lin G., Yang L.Y.,

- Huang Y.T., Ng K.K., Ng S.H., Ueng S.H., et al.// J Magn Reson Imaging. – 2016. Vol. 43. – P.333–42
9. Umesaki N. Positive emission tomography with (18)F-fluorodeoxyglucose of uterine sarcoma: a comparison with magnetic resonance imaging and power Doppler imaging. / Umesaki N., Tanaka T., Miyama M., et al. // Gynecol Oncol. – 2001. Vol.80. – P.372 – 377.
10. Wood L.N. Public Awareness of Uterine Power Morcellation Through US Food and Drug Administration Communications: Analysis of Google Trends Search Term Patterns. / Wood L.N., Jammagerwalla J., Markowitz M.A., Thum D.J., McCarty P., Medendorp A.R., Raz S., Kim J.H. // JMIR Public Health Surveill. – 2018. Vol. 4(2). – P. 47. DOI: 10.2196/publichealth.9913
11. Wright J.D. Trends in Use and Outcomes of Women Undergoing Hysterectomy With Electric Power Morcellation. / Wright J.D., Chen L., Burke W.M., Hou J.Y., Tergas A.I., Ananth C.V., Hershman D.L. // JAMA. – 2016. Vol.316 (8). – P. 877-8.
12. Миома матки: клинические рекомендации (протокол лечения). - М.: Минздрав РФ, 2015г.
13. Corcoran S. Isolated cutaneous metastasis of uterine leiomyosarcoma: Case report and review of literature./ Corcoran S., Hogan A.M., Nemeth T., Bennani F., Sullivan F.J., Khan W., et al.// Diagn Pathol. – 2012. Vol.7. – P.85.
14. Perri T. Uterine leiomyosarcoma: does the primary surgical procedure matter? / Perri T., Korach J., Sadetzki S., Oberman B., Fridman E., Ben-Baruch G. // Int J Gynecol Cancer. – 2009. Vol.19. – P. 257-260.
15. Gockley A.A. Uterine leiomyosarcoma: a review article./ Gockley A.A., Rauh-Hain J.A., del Carmen M.G. // Int J Gynecol Cancer. – 2014. Vol.;24 – P.1538–42.
16. Wickerham D.L. Association of tamoxifen and uterine sarcoma. / Wickerham D.L., Fisher B., Wolmark N., et al. // J Clin Oncol. – 2002. Vol. 20. – P.2758–2760.
17. Papadia A. Uterine sarcoma occurring in a premenopausal patient after uterine artery embolization: a case report and review of the literature. / Papadia A., Salom E.M., Fulcheri E., Ragni N. // Gynecol Oncol. – 2007. Vol.104. – P. 260–263.
18. AAGL Advancing Minimally Invasive Gynecology Worldwide. AAGL practice report: Morcellation during uterine tissue extraction. // J Minim Invasive Gynecol. – 2014. Vol.21 – P. 517–530.

19. Pelmus M. Prognostic factors in early-stage leiomyosarcoma of the uterus./ Pelmus M., Penault-Llorca F., Guillou L., Collin F., Bertrand G., Trassard M., Leroux A., Floquet A., Stoeckle E., Thomas L., MacGrogan G. // *Int J Gynecol Cancer*. – 2009. Vol.19. – P. 385-390.
20. Lee E.J. Profiling of differentially expressed genes in human uterine leiomyomas. / Lee E.J., Kong G., Lee S.H., Rho S.B., Park C.S., Kim B.G., et al. // *Int J Gynecol Cancer*. 2005. Vol.15. – P.146–54.
21. Quade B.J. Molecular pathogenesis of uterine smooth muscle tumors from transcriptional profiling. / Quade B.J., Wang T.Y., Sornberger K., Dal Cin P., Mutter G.L., Morton C.C. // *Genes Chromosomes Cancer*. – 2004. Vol.40. – P.97–108.
22. Leibsohn S. Leiomyosarcoma in a series of hysterectomies performed for presumed uterine leiomyomas. / Leibsohn S., d'Ablaing G., Mishell Jr. D.R. et al. // *Am J Obstet Gynecol*. 1990. Vol. 162. – P. 968–974. Dis. 74–76.
23. Zhang P. Use of X-chromosome inactivation pattern to determine the clonal origins of uterine leiomyoma and leiomyosarcoma. / Zhang P., Zhang C., Hao J. et al. // *Hum Pathol*. – 2006. Vol. 37. – P. 1350–1356.
24. IJGO. – 2009. Vol. 105. – P. 3-4; IJGO. – 2009. Vol. 104. – P. 179
25. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака тела матки и сарком матки / Хохлова С. В., Коломиец Л. А., Кравец О. А., Крикунова Л. И., Нечушкина В. М., Новикова Е. Г. и соавт. // *Злокачественные опухоли*. – 2016. – № 4. Спецвыпуск 2. – С. 161–175
26. Si M. Role of lymphadenectomy for uterine sarcoma: a meta-analysis. / Si M., Jia L., Song K., Zhang Q., Kong B. // *Int J Gynecol Cancer*. – 2017. Vol.27. – P.109–116.
27. Brohl A.S. Age-stratified risk of unexpected uterine sarcoma following surgery for presumed benign leiomyoma. / Brohl A.S., Li L., Andikyan V., Obican S.G., Cioffi A., Hao K., et al. // *Oncologist*. – 2015. Vol.20 – P.433–9.
28. Reed N.S. Phase III randomised study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas stages I and II: an European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group Study

- (protocol 55874) / Reed N.S., Mangioni C., Malmstrom H., Scarfone G., Poveda A., Pecorelli S., et al. // Eur J Cancer. – 2008. Vol.44. – P. 808–18.
29. Sampath S. Role of radiotherapy treatment of uterine sarcoma./ Sampath S., Gaffney D.K. // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. – 2011. Vol. 25. – P.761–72.
30. Bogani G. Efficacy of adjuvant chemotherapy in early stage uterine leiomyosarcoma: a systematic review and meta-analysis. / Bogani G., Fuca G., Maltese G., Ditto A., Martinelli F., Signorelli M., et al. // Gynecol. Oncol. – 2016. Vol.143. – P.443–7.
31. Maki R.G. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002 (corrected). / Maki R.G., Wathen J.K., Patel S.R., Priebat D.A., Okuno S.H., Samuels B., et al. // J Clin Oncol. – 2007. Vol.25. – P.2755–63.
32. Reichardt P. The treatment of uterine sarcomas. //Ann Oncol. – 2012. Vol. 23(Suppl 10). – P. 151–7.
33. Hensley M.L. Randomized phase III trial of gemcitabine plus docetaxel plus bevacizumab or placebo as first-line treatment for metastatic uterine leiomyosarcoma: an NRG Oncology. Gynecologic Oncology Group study./ Hensley M.L., Miller A., O'Malley D.M., Mannel R.S., Behbakht K., Bakkum-Gamez J.N., et al. // J Clin Oncol. – 2015. Vol.33. – P.1180–5.
34. Ioffe Y.J. Hormone receptor expression in uterine sarcomas: prognostic and therapeutic roles./ Ioffe Y.J., Li A.J., Walsh C.S., Karlan B.Y., Leuchter R., Forscher C., et al. // Gynecol Oncol. – 2009. Vol.115. – P.466–71.

35. George S. Phase 2 trial of aromatase inhibition with letrozole in patients with uterine leiomyosarcoma expressing estrogen and/or progesterone receptors. / George S., Feng Y., Manola J., Nucci M.R., Butrynski J., Morgan J. // *Cancer*. – 2014. Vol. 120. – P. 738–43.
36. Zhang P. Epigenetic regulators: new therapeutic targets for soft tissue sarcoma. / Zhang P., Pollock R.E. // *Cancer Cell Microenviron*. – 2014. Vol.1. – P.191
37. Hosh M. Uterine sarcoma: analysis of 13,089 cases based on surveillance, epidemiology, and end results database. / Hosh M., Antar S., Nazzal A., Warda M., Gibreel A., Refky B. // *Int J Gynecol Cancer*. – 2016. Vol.26. – P.1098–104.
38. Ann M.S. Characterization and Preoperative Risk Analysis of Leiomyosarcomas at a High-Volume Tertiary Care Center Peters / Ann M.S., Sadecky A. M., Winger D. G., Guido R. S., Lee T.M., Mansuria S. M., Donnellan N. M. // *International Journal of Gynecological Cancer*. – 2017. Vol. 27 (Issue 6). – P.1183–1190. doi: 10.1097/IGC.0000000000000940
39. Wolfson A.H. A multivariate analysis of clinicopathologic factors for predicting outcome in uterine sarcomas. / Wolfson A.H, Wolfson D.J., Sittler S.Y., Breton L., Markoe A.M., Schwade J.G., Houdek P.V., Averette H.E., Sevin B.U., Penalver M. // *Gynecol Oncol*. – 1994. Vol. 52. – P.56-62.