

В.С. Сухін

Аналіз ефективності лікування хворих на лейоміосаркому матки

ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України», Харків

Одержано 02.05.2018

Прийнято до друку 29.05.2018

Мета роботи: аналіз результатів комплексного лікування лейоміосаркоми матки. Вивчено результати лікування 84 хворих на лейоміосаркому матки I–IV стадії (T1–3N0M1), що перебували в ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України» з 1996 по 2018 р. Усім хворим проведено оперативне втручання, променеву та хіміотерапію. Ефективність лікування оцінено за найближчими та віддаленими результатами терапії. Пік захворюваності припав на вікову категорію 40–49 років — 40,5% (34 пацієнтки). У 34 (40,5%) з 84 хворих виявлено маніфестацію захворювання: у 5 пацієнток (14,7%) — локорегіонарний рецидив пухлини, у 29 (85,3%) — віддалені метастази. При I стадії захворювання рецидиви відмічено у 3 (4,6%), а метастази — у 18 (27,7%) із 65 пацієнток, при II стадії рецидивів не виявлено, а метастази зафіксовано у 6 (50,0%) з 12 пацієнток, при III стадії захворювання рецидиви розвинулися у 2 (66,7%), а метастази — у 1 (33,3%) з 3 пацієнток з маніфестацією процесу, при IV стадії захворювання маніфестацію пухлинного процесу відмічено у 4 (100,0 %) пацієнток за рахунок прогресування віддалених метастазів. Локального прогресування захворювання не виявлено у жодної хворої. У 58,8% пацієнток, що одержали лікування, відзначено прогресування пухлини протягом одного року, а у 82,4% — протягом перших 2 років. У цілому без урахування стадії процесу 5-річна виживаність без прогресування становила 59,5%. Частота рецидивування лейоміосаркоми зростала з підвищенням стадії процесу. Медіана часу до виникнення рецидиву пухлини при I–III стадії ідентична і становить 10,0–11,0 міс. П'ятирічна безрецидивна виживаність хворих на лейоміосаркому матки без урахування стадії та методу лікування становить 59,5%.

Ключові слова: лейоміосаркома матки; безрецидивна виживаність; ефективність лікування.

ВСТУП

Лейоміосаркома є найчастішою формою саркоми матки (40,0%) і становить трохи більше 1,0% усіх злоякісних новоутворень цього органа. Рівень захворюваності сягає 0,3–0,4 на 100 000 жінок на рік, до того ж хвороба уражає майже виключно дорослих жінок. Середній вік пацієнток становить 50–55 років, і лише 15,0% хворих молодше 40 років [1].

Стандартним початковим лікуванням є проведення тотальної абдомінальної гістеректомії з двобічною сальпінгооварієктомією та паліативної резекції пухлини, якщо вона знаходиться за межами матки. Усе ще викликає сумніви доцільність проведення ад'ювантної ХТ та ПТ [2, 3]. Для деяких пацієнток може бути ефективною ГТ [4].

Складним є прогнозування перебігу захворювання у зв'язку з невеликою кількістю спостережень в окремих популяціях, тому багато питань ще досі залишаються відкритими.

Метою нашої роботи став аналіз результатів комплексного лікування з приводу лейоміосаркоми матки.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Вивчено результати лікування 84 хворих на лейоміосаркому I–IV стадії (T1–3N0M1), що перебували в ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України» з 1996 по 2018 р.

Ступінь поширеності пухлинного процесу встановлювали на підставі даних клінічного обстеження, ультразвукового дослідження і комп'ютерної томографії органів черевної порожнини і малого таза [5]. Остаточну стадію захворювання визначали після хірургічного лікування. В усіх випадках морфологічний діагноз злоякісної пухлини матки відповідав лейоміосаркомі.

Усім хворим проведено комплексне лікування, яке включало оперативне втручання, променеву терапію (ПТ), хіміотерапію (ХТ) та гормонотерапію (ГТ).

Хірургічне лікування як самостійний метод проведено у 16,7% (14 хворих); комбіноване лікування — у 22,6% (19 пацієнток), у тому числі операцію і ХТ — у 9,5% (8 хворих), операцію і ПТ — 13,1% (11 хворих). У двох пацієнток виконали поєднану ПТ та ХТ, що становило 2,4%. ГТ в складі комбінованого лікування застосовувалася у 4 хворих: двох —

з операцією (2,4 %) та ще двох — з операцією + поєднаною ПТ (2,4%). Комплексне лікування проведено у 45 (53,5%) пацієнток. На I етапі лікування хворим виконували хірургічне втручання в обсязі екстирпації матки з додатками. Після отримання результатів гістологічного дослідження, через 2–3 тиж після операції, на II етапі проводили дистанційну гамма-терапію ділянки малого таза або поєднану ПТ. На III етапі, через 3 тиж після закінчення ПТ, застосовували ХТ: за схемою VAC — у 64,9% випадків, CAP — у 18,9% випадків; у поодиноких спостереженнях — 2–4 курси ХТ антрациклінами в монорежимі [6, 7].

Ефективність лікування оцінена за найближчими та віддаленими результатами.

Термін спостереження становив 60,0 міс. Статистичну обробку матеріалу проведено за допомогою пакета програм STATISTICA 10.

Дослідження проводилися під контролем Комітету з біоетики.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз клінічного матеріалу показав, що вік 84 пацієнток коливався від 28 до 78 років, медіана — 50,0 року, середній вік — $51,6 \pm 1,1$ року.

Пік захворюваності припадав на вікову категорію 40–49 років — 40,5% (34 пацієнтки). Хворих молодше 30 років було 1,2% (1 пацієнтка), старше 60 років — 22,6 % (19 пацієнток) (рис. 1).

Нині у світі для визначення стадії саркоми матки використовуються класифікація TNM і класифікація Міжнародної федерації гінекологів і акушерів (FIGO) [8].

Аналіз частоти різних стадій захворювання в наших дослідженнях показав, що хворі на лейоміосаркому матки з вихідною стадією I (T1bNxM0) становили 77,4% — 65 осіб, зі стадією II (T2aNxM0) — 14,3%, тобто 12 пацієнток, зі стадією III (T3NxM0) — 3,6% (3 хворі) та з IV (T2–3NxM1) — 4,7%, або 4 пацієнтки (рис. 2).

Аналіз розподілу хворих на саркому матки за стадіями захворювання залежно від віку показав, що пік захворюваності припадає на вікову групу 40–59 років незалежно від стадії за-

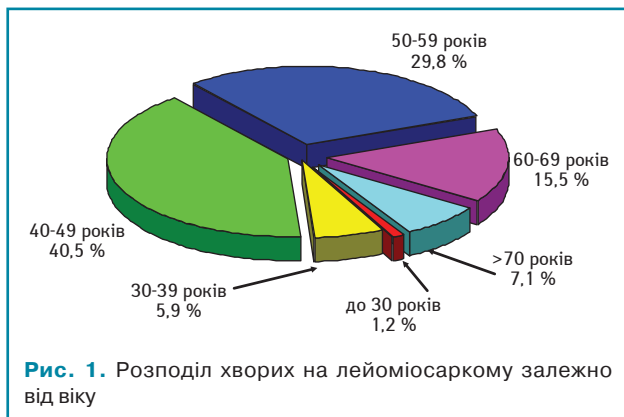


Рис. 1. Розподіл хворих на лейоміосаркому залежно від віку

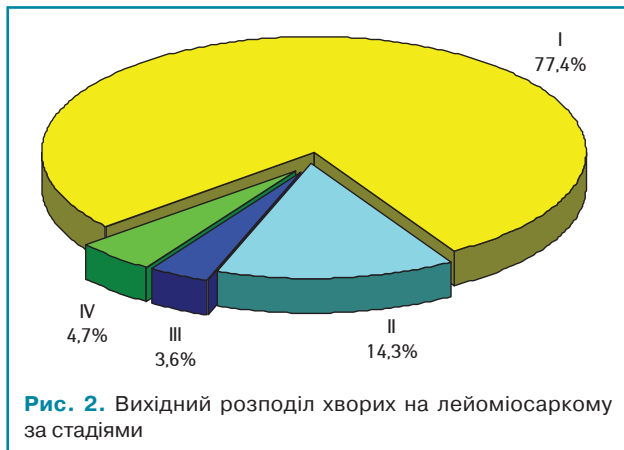


Рис. 2. Вихідний розподіл хворих на лейоміосаркому за стадіями

хворювання. У всіх хворих до 40 років діагностовано I стадію хвороби.

Ми обрали критеріями оцінки ефективності проведеного лікування показники безрецидивної виживаності хворих терміном до 5 років, частоти виникнення рецидивів і метастазів пухлин.

При подальшому спостереженні у 34 (40,5%) із 84 хворих виявлено маніфестацію захворювання: у 5 пацієнок (14,7%) — локорегіонарний рецидив пухлини, у 29 (85,3%) — віддалені метастази.

Залежно від стадії захворювання пацієнтки з маніфестацією процесу розподілилися таким чином (рис. 3).

При I стадії захворювання рецидиви виявлено у 3 (4,6%), а метастази — у 18 (27,7%) з 65 пацієнок.

При II стадії рецидивів не відзначено, а метастази зафіксовано у 6 (50,0%) із 12 пацієнок.

При III стадії захворювання рецидиви виявлено у 2 (66,7%), а метастази — у 1 (33,3%) із 3 пацієнок з маніфестацією процесу.

При IV стадії захворювання маніфестацію пухлинного процесу відмічено у 4 (100,0%) пацієнок за рахунок прогресування віддалених метастазів. Локального прогресування захворювання не виявлено у жодної хворої.

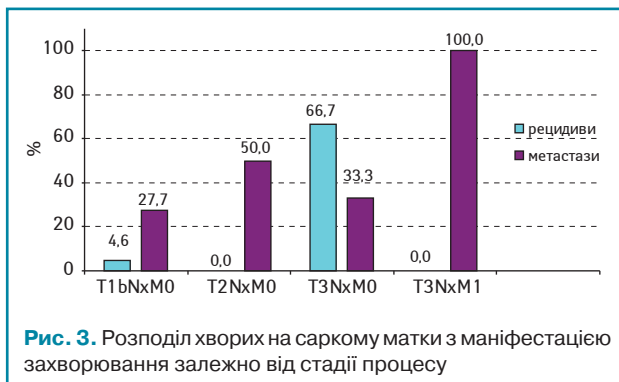


Рис. 3. Розподіл хворих на саркому матки з маніфестацією захворювання залежно від стадії процесу

Локального прогресування захворювання не виявлено у жодної хворої.

За локалізацією метастази відмічено в печінці у 3, у легенях — у 9 пацієнок, по черевині — в 1 пацієнтки, генералізація процесу спостерігалася у 2 хворих, одна з пацієнок мала ураження клубової кістки, синхронне ураження зафіксовано у 13 хворих.

Частота і терміни появи прогресування залежно від стадії захворювання представлено в табл. 1. У 58,8% пацієнок, які одержали лікування, відзначено прогресування пухлини протягом 1 року, а у 82,4% — протягом перших 2 років.

При I стадії захворювання рецидивування пухлини зберігалася протягом 5 років з максимальною частотою у перший рік спостереження 57,1%, за перші 2 роки — 76,0%. При II–III стадіях захворювання прогресування виникло у перші 2 роки після діагностування пухлини. Усі пацієнтки з IV стадією померли у термін до 2 років. Середній час до рецидивування пухлини становив 15,1 міс, медіана — 10,0 міс (табл. 2).

Залежно від стадії захворювання середній час до появи прогресування пухлини змінюється: при I стадії — 16,2 міс, при II — 10,8 міс, а медіана становила відповідно 10,0 і 11,0 міс. При III та IV стадіях — 22,67 та 9,75 міс з медіаною 10,0 та 7,5 міс відповідно.

Результати аналізу порівняльної виживаності в досліджуваних групах хворих наведено в табл. 3.

Як видно з табл. 3, однорічна виживаність хворих без ознак пухлинного процесу при стадіях T1bNxM0 і T2NxM0 суттєво відрізнялася і становила 81,5±4,8 та 75,0±1,3% відповідно, знизившись на 5-му році до 67,7±5,8 і 50,0±1,5% відповідно.

Однорічна виживаність хворих без ознак пухлинного процесу при стадії T3NxM0 сягала 33,3±3,3% та не змінювалася протягом 5 років. При стадії T2-3NxM1 у 25,0±2,5% хворих відмічалася ремісія захворювання, однак жодна з чотирьох пацієнок не прожила більше 2 років.

В цілому без урахування стадії процесу 5-річна виживаність без прогресування пухлинного процесу становила 59,5%.

Аналізуючи виживаність хворих залежно від схеми проведеного лікування, слід відзначити, що 53,5% пацієнок отримали комплексне лікування (рис. 4).

Таблиця 1. Частота і терміни появи рецидивів залежно від стадії захворювання

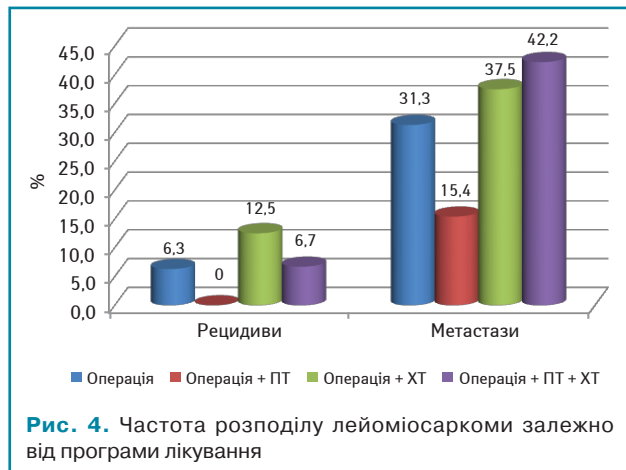
Ступінь поширеності пухлинного процесу (TNM)	Загальна кількість хворих n=84	Кількість хворих з рецидивами n=34	%	Термін появи рецидиву захворювання, міс					
				до 6	6–12	13–24	25–36	37–48	49–60
				Кількість хворих з рецидивом, n (%)					
T1bNxM0	65	21	32,3	4 (19,0)	8 (38,1)	4 (19,0)	3 (14,3)	1 (4,8)	1 (4,8)
T2NxM0	12	6	50,0	1 (16,7)	2 (33,3)	3 (50,0)	—	—	—
T3NxM0	3	3	100,0	1 (33,3)	1 (33,3)	—	—	—	1 (33,3)
T2-3NxM1	4	4	100,0	—	3 (75,0)	1 (25,0)	—	—	—
Усього	84	34	40,5	6 (17,6)	14 (41,3)	8 (23,5)	3 (8,8)	1 (2,9)	2 (5,9)

Таблиця 2. Час до рецидивування пухлини за стадіями

Стадія	Кількість пацієнтів	Середній час, міс	Медіана, міс	Мінімальний час, міс	Максимальний час, міс	Стандартне відхилення	Стандартна похибка
I	21	16,24	10,00	1,00	51,00	12,95	2,82
II	6	10,83	11,00	4,00	16,00	4,62	1,89
III	3	22,67	10,00	1,00	57,00	30,07	17,36
IV	4	9,75	7,50	6,00	18,00	5,56	2,78
Усі	34	15,08	10,00	1,00	57,00	13,23	2,27

Таблиця 3. Вживаність (%) хворих на лейоміосаркому матки без ознак пухлинного процесу залежно від стадії захворювання

Стадія пухлинного процесу	Термін спостереження, роки				
	1	2	3	4	5
T1bNxM0 (n=65)	81,5±4,8	75,4±5,4	70,8±5,7	69,2±5,8	67,7±5,8
T2NxM0 (n=12)	75,0±1,3	50,0±1,5	50,0±1,5	50,0±1,5	50,0±1,5
T3NxM0 (n=3)	33,3±3,3	33,3±3,3	33,3±3,3	33,3±3,3	0,0
T2-3NxM1 (n=4)	25,0±2,5	25,0±2,5	0,0	0,0	0,0
Усього (n=84)	76,2±4,7	66,7±5,2	63,1±5,3	61,9±5,3	59,5±5,4

**Рис. 4.** Частота розподілу лейоміосаркоми залежно від програми лікування

Частота як рецидивів, так і метастазів не залежала від програми лікування та відповідно становила 6,3–12,5 і 31,3–42,2%, за винятком групи пацієнток, які отримали оперативне втручання та ПТ. У них не відмічено локорегіонарного рецидиву, а частота метастазування в 2 рази нижча, ніж при інших програмах лікування.

Узагальнюючи отримані дані, можна констатувати, що 5-річна виживаність без прогресування становила 59,5%, корелюючи з даними літератури — 50,0–70,0% [9].

Слід зазначити, що 3-, 4- та 5-річна виживаність після 2 років практично не змінилася. Виявлену особливість можна пояснити наявністю субклінічних метастазів з першими симптомами захворювання, прояв яких відбувається за короткий період.

Прогресування, за даними літератури, при I–II стадіях лейоміосаркоми матки відмічено у 50,0% [10]. За нашими результатами цей показник відповідає 37,5%.

Ризик прогресування пухлини в межах малого таза коливається від 14,0 до 64,0% [11], а за даними нашого дослідження — становить 21,4%.

ВИСНОВКИ

Таким чином, проведене дослідження дозволило зробити наступні висновки.

Ефективність комплексного лікування з приводу лейоміосаркоми матки, до якого входить операція та ад'ювантна ПТ і ХТ, залежить від стадії захворювання — частота рецидивування зростає з підвищенням стадії процесу.

Медіана часу до виникнення рецидиву пухлини при I–III стадії ідентична і становить 10,0–11,0 міс.

П'ятирічна безрецидивна виживаність хворих на лейоміосаркому матки без урахування стадії та методу лікування становить 59,5%.

ПОДЯКА

Висловлюю слова подяки співробітникам Інституту, які брали участь у лікуванні зазначених вище хворих та проведенні наукових досліджень.

Автор декларує відсутність конфлікту інтересів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Лазарева Н.И. (2003) Злокачественные мезенхимальные опухоли женских половых органов (клиника, диагностика, лечение, факторы прогноза). Автореф. дис... д-ра мед. наук: спец. 14.00.14: 47.
2. Homesley H.D., Filiaci V., Markman M. et al. (2007) Gynecologic Oncology Group. Phase III trial of ifosfamide with or without paclitaxel in advanced uterine carcinosarcoma: a gynecologic oncology group study. *J. Clin. Oncol.*, 25: 526–531.
3. Wright J.D., Seshan V.E., Shah M. et al. (2008) The role of radiation in improving survival for early-stage carcinosarcoma and leiomyosarcoma. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 199: 536.e1–8.
4. Hardman M.P., Roman J.J., Burnett A.F. et al. (2007) Metastatic uterine leiomyosarcoma regression using an aromatase inhibitor. *Obstet. Gynecol.*, 110: 518–520.
5. Левитская Л.Н., Сухин В.С. (2013) Спиральная компьютерная томография и магнитно-резонансная томография в диагностике сарком матки. *Здоровье женщины*, 6(82): 173–179.
6. Переводчикова Н.И. (2013) Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. М.: Практ. мед. [2-е изд., доп.]: 366.
7. Uterine Neoplasms (2018) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 02.2018. NCCN.org.
8. Sobin L.H., Gospodarowicz M.K., Wittekind Ch. (2010) TNM Classification of malignant tumours: 7th edition. Inter. Union against Cancer: 310.
9. Reichardt P. (2012) The treatment of uterine sarcomas. *Ann. Oncol.*, 23 (Suppl. 10): 151–157.
10. Гагуа И.Р., Кузнецов В.В., Лазарева Н.И. и др. (2008) Факторы прогноза и тактика лечения больных лейоміосаркомой матки. *Опухоли жен. репрод. системы*, 1: 45–51.
11. Ayhan A., Gultekin M., Dursun P. (2010) The management of Uterine Sarcomas. *Textbook of Gynaecological Oncology*: 184–189.

Анализ эффективности лечения больных лейоміосаркомой матки

В.С. Сухин

ГУ «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева НАМН Украины», Харьков

Резюме. Цель работы: анализ результатов комплексного лечения больных лейоміосаркомой матки. Изучены результаты лечения 84 больных лейоміосаркомой матки I–IV стадии (T1-3N0M1), обратившихся в ГУ «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева НАМН Украины» в период с 1996 по 2018 г. Всем больным проведено оперативное вмешательство, лучевая и химиотерапия. Эффективность лечения оценена по ближайшим и отдаленным результатам. Пик заболеваемости отмечен в возрастной категории 40–49 лет — 40,5% (34 пациентки). У 34 (40,5%) из 84 больных выявлена манифестация заболевания: у 5 пациенток (14,7%) — локорегионарный рецидив опухоли, у 29 (85,3%) — отдаленные метастазы. При I стадии заболевания рецидив выявлен у 3 (4,6%), а метастазы — у 18 (27,7%) из 65 пациенток; при II стадии рецидив не отмечен, а метастазы зафиксированы у 6 (50,0%) из 12 пациенток; при III стадии заболевания рецидив выявлен у 2 (66,7%), а метастазы — у 1 (33,3%) из 3 пациенток с манифестацией процесса; при IV стадии заболевания манифестация опухолевого процесса отмечена у 4 (100,0%) пациенток за счет прогрессирования отдаленных метастазов. Локального прогрессирования заболевания не выявлено ни у одной больной. У 58,8% пациенток, которым проведено лечение, отмечено прогрессирование опухоли в течение одного года, а у 82,4% — на протяжении первых 2 лет. В целом без учета стадии процесса 5-летняя выживаемость без прогрессирования составила 59,5%. Частота рецидивирования лейоміосаркомы возрастала пропорционально стадии заболевания. Медиана времени до рецидивирования опухоли при I–III стадии идентична и составляет 10,0–11,0 мес. Пятилетняя безрецидивная выживаемость больных при лейоміосаркоме матки без учета стадии заболевания и метода лечения составляет 59,5%.

Ключевые слова: лейоміосаркома матки; безрецидивная выживаемость; эффективность лечения.

Analysis of the treatment efficacy in patients with uterine leiomyosarcoma

V.S. Sukhin

SI «Grigoriev Institute for Medical Radiology, NAMS of Ukraine», Kharkiv

Summary. Objective: analysis of complex treatment results of patients with uterine leiomyosarcoma. There were analysed treatment results of 84 patients with uterine leiomyosarcoma stages I–IV (T1-3N0M1), who underwent treatment in SI «Grigoriev Institute for Medical Radiology, National Academy of Medical Sciences of Ukraine», from 1996 to 2018. All patients underwent surgery, radiotherapy and chemotherapy. The treatment efficacy was assessed by immediate

results and long-term follow-up. The morbidity peak was observed in the age category of 40–49 years — 40.5% (34 patients). In 34 (40.5%) of 84 patients there was detected manifestation of the disease: in 5 patients (14.7%) — locoregional relapsed disease, in 29 (85.3%) patients — distant metastases. At the first stage of the disease, the relapse was detected in 3 (4.6%) patients, and metastasis — in 18 (27.7%) of 65 patients. In patients with stage II there was not established relapsed disease, but metastases were detected in 6 (50.0%) of 12 patients. In case of stage III disease, the recurrence was detected in 2 (66.7%) patients, and metastasis — in 1 (33.3%) of 3 patients with manifestation of the disease. In patients with stage IV the disease manifestation was noted in 4 (100.0%) patients due to the progression of distant metastases. Local disease progression was not detected in any of these patients. Tumor progression was detected in 58.8% of patients within the first year of treatment, and in 82.4% — during the first 2 years. In general, the 5-year non-progressive survival rate of patients was 59.5%, without taking into consideration the stage of disease. The relapse-rate in leiomyosarcoma patients was increased proportionally to stage of the

disease. The median time to recurrence in patients with stages I–III is identical and makes up 10.0–11.0 months. Five-year disease-free survival of patients with uterine leiomyosarcoma, without taking into consideration the stage of disease and treatments method is 59.5%.

Key words: uterine leiomyosarcoma; disease-free survival; treatment effectiveness.

Адреса:

Сухін Владислав Сергійович

61024, Харків, вул. Пушкінська, 82

ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України»

Тел.: +38(095) 881-64-58; +38(057) 725-50-73

E-mail: suhin_vlad@ukr.net

Correspondence:

Sukhin Vladyslav

82 Pushkinska str., Kharkiv 61024

SI «Grigoriev Institute for Medical Radiology, NAMS of Ukraine»

Tel.: +38(095) 881-64-58; +38(057) 725-50-73

E-mail: suhin_vlad@ukr.net