

# РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ЕНДОМЕТРІАЛЬНУ СТРОМАЛЬНУ САРКОМУ МАТКИ

Канд. мед. наук В. С. Сухін, проф. О. М. Сухіна

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

**Актуальність.** Ендометріальний стромальний саркомі належить третє місце після лейоміосаркоми та недиференційованої саркоми матки, вона належить до ендометріальних пухлин, які трапляються нечасто, становлячи лише 15 % серед усіх сарком. Від 15 до 25 % хворих на ендометріальну стромальну саркому матки помирають від рецидиву захворювання. **Мета роботи.** Ретроспективний аналіз ефективності лікування хворих на ендометріальну стромальну саркому матки стадій IA-IVB ( $T_{1-3}N_xM_{0-1}$ ).

**Матеріали та методи.** Вивчено ретроспективні результати лікування 33 хворих на ендометріальну стромальну саркому матки стадій IA-IVB ( $T_{1-3}N_xM_{0-1}$ ), що перебували на лікуванні в ІМР НАМН України з 1998 по 2012 рік. Усім хворим проведено оперативне втручання, променева та хемотерапія. Ефективність лікування оцінено за найближчими та віддаленими результатами терапії.

**Результати.** У 17 з 33 (51,5 %) хворих на ендометріальну стромальну саркому виявлено маніфестацію захворювання: у 5 пацієнток (29,4 %) — локорегіонарний рецидив пухлини, у 12 (70,6 %) — віддалені метастази.

**Висновки.** Частота виникнення рецидивів захворювання збігається відповідно до стадії захворювання. Загалом, без урахування стадії процесу, 5-річна непрогресивна виживаність склала 54,5 %. Перспективність дослідження — виявлення прогностично значущих чинників для поліпшення виживаності хворих.

**Ключові слова:** ендометріальна стромальна саркома матки, рецидив, результати лікування.

## РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЭНДОМЕТРИАЛЬНОЙ СТРОМАЛЬНОЙ САРКОМОЙ МАТКИ

Канд. мед. наук В. С. Сухин, проф. Е. Н. Сухина

**Актуальность.** Эндометриальная стромальная саркома матки занимает третье место после лейомиосаркомы и недифференцированной саркомы матки, она относится к эндометриальным не часто встречающимся опухолям, составляя всего лишь 15 % среди всех сарком. От 15 до 25 % больных эндометриальной стромальной саркомой матки умирают от рецидива заболевания. Цель работы — ретроспективный анализ эффективности лечения больных эндометриальной стромальной саркомой матки стадий IA-IVB ( $T_{1-3}N_xM_{0-1}$ ).

**Материалы и методы.** Изучены результаты лечения 33 больных эндометриальной стромальной саркомой матки стадий IA-IVB ( $T_{1-3}N_xM_{0-1}$ ), обратившихся в ИМР НАМН Украины в период с 1998 по 2012 год. Всем больным проведено хирургическое вмешательство, лучевая и химиотерапия. Эффективность лечения оценена по ближайшим и отдаленным результатам терапии.

**Результаты.** У 17 из 33 (51,5 %) больных эндометриальной стромальной саркомой матки выявлена манифестация заболевания: у 5 пациенток (29,4 %) — локорегионарный рецидив опухоли, у 12 (70,6 %) — отдаленные метастазы.

**Выводы.** Частота возникновения рецидивов заболевания увеличивается в соответствии со стадией заболевания. В целом, без учета стадии процесса, 5-летняя непрогрессивная выживаемость больных составила 54,5 %. Перспективность исследования — определение прогностически значимых факторов для улучшения выживаемости больных.

**Ключевые слова:** эндометриальная стромальная саркома матки, рецидив, результаты лечения.

## RETROSPECTIVE ANALYSIS OF COMPLEX TREATMENT OF ENDOMETRIAL STROMAL SARCOMA PATIENTS

V. S. Sukhin, O. M. Sukhina

**Endometrial stromal uterine sarcoma takes a third place after leiomyosarcoma and non-differentiated sarcoma. It belongs to rear endometriod tumors, presenting 15 % of all sarcomas. The mortality rate in these patients is from 15 to 25 %, which is caused by the relapse of the disease. The aim of the work is a retrospective data analysis of treatment efficacy of endometrial stromal uterine sarcoma patients stage IA-IVB ( $T_{1-3}N_xM_{0-1}$ ).**

**Methods:** We have studied the treatment results of 33 endometrial stromal uterine sarcoma patients stage IA-IVB ( $T_{1-3}N_xM_{0-1}$ ), who had been consulted in the clinic „Grigoriev Institute for Medical Radiology of NAMS of Ukraine” during the period from 1998 to 2012. All patients underwent surgery and chemo-radiation therapy. The treatment efficacy was evaluated, based on the near and distant results of the treatment. **Results.** In 17 of 33 (51.5 %) endometrial stromal uterine sarcoma patients the disease manifestation was revealed. Local relapse was detected in 5 patients (29.4 %), and distant metastasis — in 12 (70.6 %) patients.

**Conclusion.** The relapse-rate was increased according to the stage of the disease. The 5-year non-progressive survival for all patients made up 54.5 %. Prospects of the study. Identification of the significant prognostic factors to improve the survival of patients.

**Keywords:** endometrial stromal uterine sarcoma, relapse of disease, treatment results.

Відповідно до класифікації ВООЗ, виділяють 3 категорії ендометріальних стромальних пухлин: ендометріальний стромальний вузол, ендометріальна стромальна саркома (ЕСС) та недиференційована саркома матки [2]. За частотою зустрічальності, ЕСС належить третє місце після лейоміосаркоми та недиференційованої саркоми матки [8]. Вона

належить до ендометріальних пухлин, які не часто трапляються, становлячи лише 15 % серед усіх сарком [1]. ЕСС характеризується млявим перебігом і виникненням пізніх рецидивів, за якого 5-річна виживаність хворих сягає 70 %. Недиференційовані саркоми матки діагностуються на пізніх стадіях і мають високу частоту віддаленого



метастазування — 5-річна виживаність у цьому разі становить 25–55 % [3, 5, 6]. Згідно з даними різних клінік світу, рецидив захворювання спостерігають у 23–59 % усіх хворих на ЕСС [3, 4, 10, 14]. Згідно з даними систематичних оглядів, від 15 до 25 % хворих на ЕСС помирають від рецидиву захворювання [11, 13]. За даними інших авторів, менш ніж 10 % хворих на ЕСС, вірогідно, вмирають унаслідок самого захворювання, а не його рецидивів [7, 9, 13, 14]. Найбільш значущим прогностичним чинником є стадія захворювання (за FIGO) [8].

Відповідно до європейських рекомендацій, стандартом лікування хворих із цією патологією є хірургічне (яке проводиться в обсязі тотальної гістеректомії), променева терапія, та хіміо-гормонотерапія. Проте, зважаючи на те, що ці пухлини трапляються досить рідко, нині не існує чітко описаного клінічного перебігу захворювання, а недостатня кількість проведених рандомізованих досліджень не дає змоги визначити алгоритм системного лікування цієї категорії хворих.

**Мета роботи** — ретроспективний аналіз ефективності лікування хворих на ЕСС матки стадій ІА–ІVB ( $T_{1-3}N_xM_{0-1}$ ).

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено ретроспективний аналіз даних 33 хворих на ЕСС матки стадій ІА–ІVB ( $T_{1-3}N_xM_{0-1}$ ), які перебували на лікуванні в клініці ІМР НАМН України у 1998–2012 рр.

Під час надходження хворих ступінь поширеності пухлинного процесу встановлювався на підставі даних клінічного обстеження, враховуючи бімануальне обстеження пацієнток, УЗД і КТ органів черевної порожнини і малого таза, цистоскопії, ректороманоскопії, реносцинтиграфії (за необхідності). Остаточна стадія захворювання встановлювалася після хірургічного лікування й отримання морфологічного висновку.

У всіх випадках морфологічний діагноз злоякісної пухлини матки відповідав ЕСС матки. Усім хворим проведено хірургічне втручання, променева терапія (ПТ) та хіміотерапія (ХТ).

Хірургічне лікування як самостійний метод було проведено 6,1 % хворих на ЕСС матки, комбіноване

лікування — 18,2 %, яке включало операцію та ПТ. Комплексне лікування проведено 72,7 % пацієнток. Одна пацієнтка (3,0 %) отримала поліхіміотерапію. На І етапі лікування хворим виконували хірургічне втручання в обсязі екстирпації матки з придатками. Після отримання результатів гістологічного дослідження, через 2–3 тижні після операції, на ІІ етапі проводили дистанційну гамма-терапію ділянки малого таза або поєднану ПТ. На ІІІ етапі, через 3 тижні після закінчення ПТ, проводили ХТ: 2–4 курси антрациклінами в монорежимі, за схемою VAC (вінкристин — 1,5 мг в/в струминно, доксорубіцин — 40 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфан — 600 мг/м<sup>2</sup> в/в струминно на 1, 8 і 15 дні) або CAP (цисплатин — 100 мг/м<sup>2</sup>, доксорубіцин — 40 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфан — 800 мг/м<sup>2</sup> в/в крапельно 1 раз на 3–4 тижні).

Аналіз ХТ, отриманої хворими на ЕСС матки в разі комбінованого або комплексного лікування, дав змогу виявити, що найчастіше застосовувалася схема VAC (у 54,6 % випадків), на другому місці — CAP (у 36,4 %) і в поодиноких спостереженнях — інші комбінації.

Поєднану ПТ (в плані комбінованої або комплексної терапії) проведено 10 пацієнткам, дистанційну гамма-терапію ділянки малого таза — 20.

Ефективність лікування оцінено за найближчими та віддаленими результатами терапії.

Дослідження проводили під контролем Комітету з біоетики Інституту медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України. Термін спостереження склав 60 міс.

Статистичну обробку матеріалу проведено за допомогою пакета програм Statistica.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз клінічного матеріалу засвідчив, що вік 33 пацієнток коливався від 31 до 71 року, медіана — 52,0 року, середній вік —  $51,6 \pm 1,7$  року. Пік захворюваності припадав на вікову категорію 50–59 років ( $33,3 \pm 8,3$  %) (11 пацієнтів). Старше за 60 років було 9 хворих ( $27,3 \pm 7,9$  %) (рис. 1).

Нині у світі для визначення стадії саркоми матки використовують класифікацію TNM 7 (перегляд 2009 р.) і класифікацію Міжнародної федерації гінекологів і акушерів (FIGO) [8] (табл. 1).

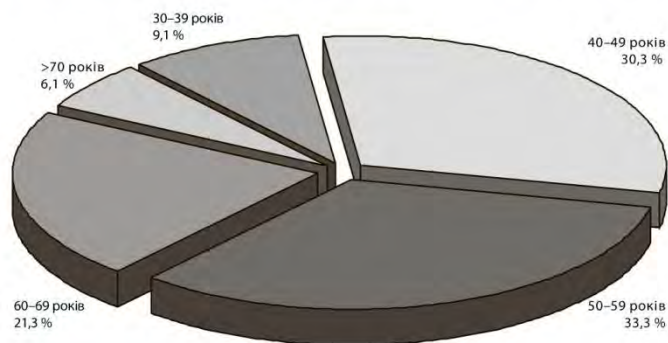


Рис. 1. Розподіл хворих на ЕСС залежно від віку

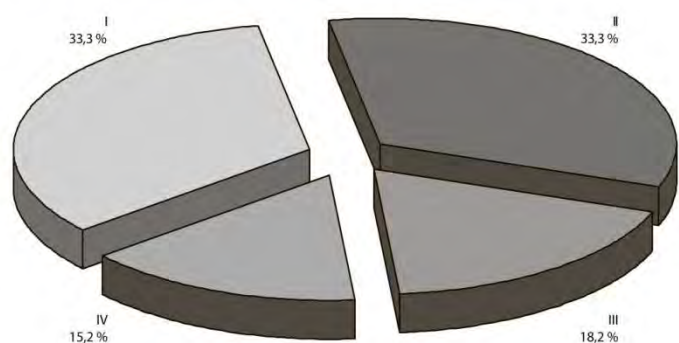


Рис. 2. Вихідний розподіл хворих на ЕСС за стадіями



Таблиця 1

## Стадіювання саркоми матки згідно з класифікацією FIGO

| Стадія | ЕСС  |
|--------|--|
| I      | Пухлина обмежена маткою  |
| IA     | Пухлина обмежена маткою/ендоцервіксом, без інвазії в міометрій         |
| IB     | Інвазія $\leq \frac{1}{2}$ міометрія                                   |
| IC     | Інвазія $> \frac{1}{2}$ міометрія                                      |
| II     | Пухлина поширюється в межах таза                                       |
| IIA    | Ураження придатків матки   |
| IIB    | Ураження інших тканин таза за межами матки                             |
| III    | Пухлина уражує черевні тканини (не лише видаючись у черевну порожнину) |
| IIIA   | Одна локалізація   |
| IIIB   | Кілька локалізацій   |
| IIIC   | Метастази в тазові і/або парааортальні лімфатичні вузли                |
| IVA    | Пухлина уражує сечовий міхур і/або пряму кишку                         |
| IVB    | Віддалені метастази  |

Аналіз частоти різних стадій захворювання в наших дослідженнях довів, що хворі на ЕСС із вихідними стадіями I ( $T_1N_xM_0$ ) та II ( $T_2N_xM_0$ ) склали по 11 пацієток (33,3 %). У 6 (18,2 %) хворих встановлено III ( $T_3N_xM_0$ ) стадію захворювання, і ще 5 (15,2 %) хворих мали IV ( $T_{1-3}N_xM_1$ ) стадію ЕСС (рис. 2).

Аналіз розподілу хворих на саркому матки за стадіями захворювання залежно від віку засвідчив, що пік захворюваності припадає на вікову групу 40–59 років незалежно від стадії захворювання. У хворих до 40 років діагностовано II та IV стадії.

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

За подальшого спостереження в 17 із 33 (51,5 %) хворих виявлено маніфестацію захворювання: у 5 пацієток (29,4 %) — локорегіонарний рецидив пухлини, у 12 (70,6 %) — віддалені метастази.

Залежно від стадії захворювання пацієнтки з маніфестацією процесу розподілилися таким чином (рис. 4).

У разі I стадії захворювання виявлено метастази в 1 ( $9,1 \pm 9,1$  %) з 11 пацієток.

За II стадії — рецидиви виявлено у 3 ( $27,3 \pm 1,4$  %) з 11 пацієток, метастази — у 3 ( $27,3 \pm 1,4$  %) з 11 пацієток.

У разі III стадії — рецидиви виявлено у 4 ( $66,7 \pm 2,1$  %) із 6 пацієток, метастази спостерігали в 1 хворої ( $16,7 \pm 1,6$  %) із 6.

За IV стадії в усіх хворих визначали прогресування захворювання в термін до 12 міс.: в 1 з 5 пацієток ( $20,0 \pm 2,0$  %) локально, у 4 із 5 пацієток ( $80,0 \pm 2,0$  %) — у вигляді віддалених метастазів.

Локалізацію метастазів спостерігали в печінці, легенях, системі кісток та парааортальних лімфовузлів, а також синхронне ураження.

Виявлено частоту й терміни появи прогресії захворювання залежно від стадії (табл. 2). Частота рецидивування пухлини поступово збільшується відповідно до стадії захворювання.

Таблиця 2

## Частота і терміни появи рецидивів залежно від стадії захворювання

| Ступінь поширеності пухлинного процесу (TNM) | Загальна кількість хворих<br>n = 33 | Хворі з рецидивами |       | Термін появи рецидиву захворювання (міс.) |       |       |       |       |       |
|--|-------------------------------------|--------------------|-------|---|-------|-------|-------|-------|-------|
|  |                                     | n = 17             | %     | до 6                                      | до 12 | до 24 | до 36 | до 48 | до 60 |
| $T_1N_xM_0$                                  | 11                                  | 1                  | 9,1   | 1   | —     | —     | —     | —     | —     |
|  |                                     |                    |       | 100%                                      | —     | —     | —     | —     | —     |
| $T_2N_xM_0$                                  | 11                                  | 6                  | 54,5  | 4   | —     | 1     | 1     | —     | —     |
|  |                                     |                    |       | 66,6%                                     | —     | 16,7% | 16,7% | —     | —     |
| $T_3N_xM_0$                                  | 6                                   | 5                  | 83,3  | 1   | 2     | 1     | —     | —     | 1     |
|  |                                     |                    |       | 20,0%                                     | 40,0% | 20,0% | —     | —     | 20,0% |
| $T_{1-3}N_xM_1$                              | 5                                   | 5                  | 100,0 | 3   | 2     | —     | —     | —     | —     |
|  |                                     |                    |       | 60,0%                                     | 40,0% | —     | —     | —     | —     |
| Всього                                       | 33                                  | 17                 | 51,5  | 9   | 4     | 2     | 1     |       | 1     |
|  |                                     |                    |       | 52,9%                                     | 23,5% | 11,8% | 5,9%  |       | 5,9%  |



Таблиця 3

Вживаність хворих на ЕСС матки без ознак пухлинного процесу залежно від стадії захворювання, %

| Стадія пухлинного процесу | Термін спостереження (роки) |                |                |                |                |
|---------------------------|-----------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
|                           | 1                           | 2              | 3              | 4              | 5              |
| $T_1N_xM_0$ (n = 11)      | $90,9 \pm 9,1$              | $90,9 \pm 9,1$ | $90,9 \pm 9,1$ | $90,9 \pm 9,1$ | $90,9 \pm 9,1$ |
| $T_2N_xM_0$ (n = 11)      | $63,6 \pm 1,5$              | $54,5 \pm 1,6$ | $45,5 \pm 1,6$ | $45,5 \pm 1,6$ | $45,5 \pm 1,6$ |
| $T_3N_xM_0$ (n = 6)       | $50,0 \pm 2,2$              | $33,3 \pm 2,1$ | $33,3 \pm 2,1$ | $33,3 \pm 2,1$ | $16,7 \pm 1,7$ |
| $T_{1-3}N_xM_1$ (n = 5)   | $40,0 \pm 2,4$              | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            |
| Всього (n = 33)           | $66,7 \pm 8,8$              | $60,6 \pm 9,2$ | $57,6 \pm 9,4$ | $57,6 \pm 9,4$ | $54,5 \pm 9,6$ |

Отримані результати аналізу щорічної виживаності в досліджуваних групах хворих подано в табл. 3.

Загалом, без урахування стадії процесу, 5-річна непрогресивна виживаність склала 54,5 %.

Узагальнюючи отримані дані, можна констатувати, що середній вік хворих склав 51,6 року, це відповідає даним літератури. Отримані нами показники 5-річної непрогресивної виживаності

без урахування стадії захворювання — 54,5 %, згідно з даними літератури, за I стадії ЕСС цей показник склав 54–100 %, у разі II стадії — 30 % [11, 14].

Слід зазначити, що показники виживаності без ознак рецидиву, незалежно від стадії захворювання, після двох років практично не змінюються.

Виявлену особливість можна пояснити наявністю субклінічних метастазів із першими симптомами захворювання, прояв яких відбувається за короткий

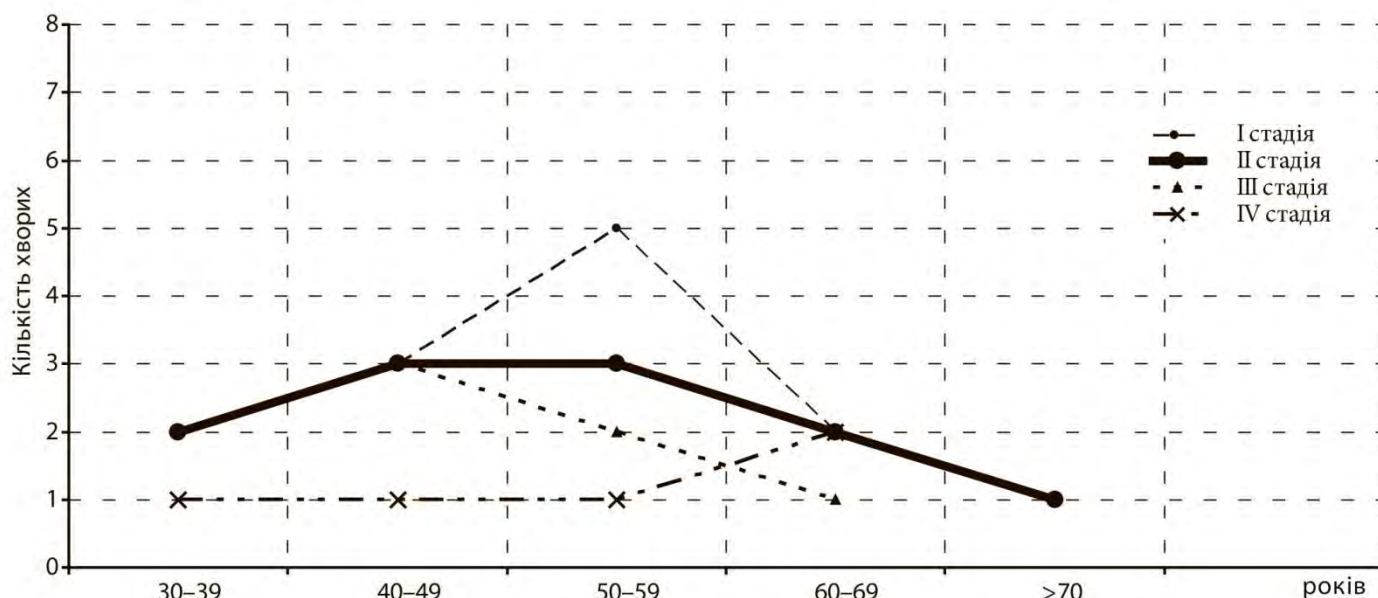


Рис. 3. Розподіл хворих на саркому матки за стадіями захворювання залежно від віку

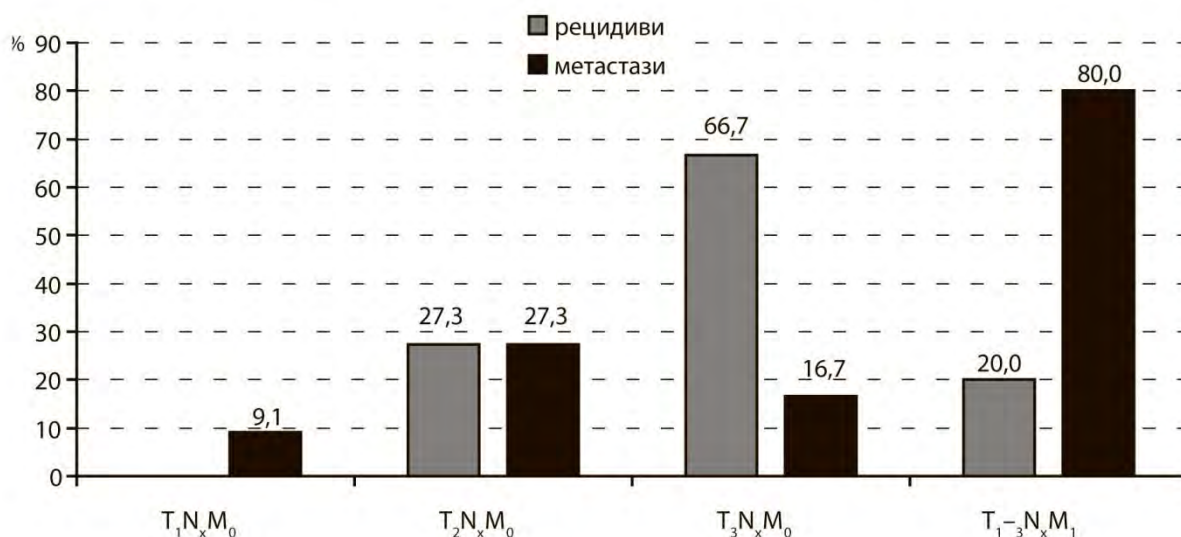


Рис. 4. Розподіл хворих на саркому матки з маніфестацією захворювання залежно від стадії процесу



період. Ризик прогресування захворювання в межах малого таза склав 29,4 %. Згідно з даними літератури — від 14 до 64 %, прогресування пухлини найчастіше спостерігаються локально, пізні рецидиви виникають у печінці та легенях, стадія захворювання є головним предиктором рецидивів [15].

### ВИСНОВКИ

- Частота рецидивів захворювання після комплексного лікування хворих на ЕСС матки I—IV стадій складає 51,5 %: локорегіонарний

рецидив пухлини виявлено у 29,4 % хворих, віддалені метастази — у 70,6 %.

- Залежно від стадії захворювання цей показник відповідає: за I стадії — 9,1 %, II — 54,5 %, III — 83,3 % та IV — 100,0 %, у разі спостереження до 60 міс.
- Без урахування стадії процесу 5-річна непрогресивна виживаність загалом склала 54,5 %.

Отримані дані зумовлюють необхідність подальшого дослідження з питань діагностики, лікування та виявлення в *перспективі* прогностично значущих чинників для поліпшення виживаності хворих.

### СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. A multi-institutional review of outcomes of endometrial stromal sarcoma / C. A. Leath, W. K. Huh, J. Jr. Hyde [et al.] // *Gynecol. Oncol.* — 2007. — Vol. 105. — P. 630–634.
2. Clinical outcome and prognostic factors in 100 cases of uterine sarcoma: experience in Helsinki University Central Hospital 1990–2001 / R. Koivisto-Korander, R. Butzow, A. M. Koivisto, A. Leminen // *Gynecol. Oncol.* — 2008. — Vol. 111. — P. 74–81.
3. Endometrial stromal sarcoma: analysis of recurrence following adjuvant treatment / T. L. Beck, P. K. Singhal, H. M. Ehrenberg [et al.] // *Gynecol. Oncol.* — 2012. — Vol. 125. — P. 141–144.
4. Endometrial stromal sarcoma: a population-based analysis / J. K. Chan, N. M. Kavar, J. Y. Shin [et al.] // *Br. J. Cancer.* — 2008. — Vol. 99. — P. 1210–1215.
5. Endometrial stromal sarcomas: a retrospective analysis of 28 patients, single center experience for 20 years / E. J. Nam, J. W. Kim, D. W. Lee [et al.] // *Cancer Res. Treat.* — 2008. — Vol. 40. — P. 6–10.
6. Incidence and survival trends of uncommon corpus uteri malignancies in the Netherlands, 1989–2008 / D. Boll, R. H. Verhoeven, M. A. van der Aa [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 2012. — Vol. 22. — P. 599–606.
7. Outcome and prognostic factors in endometrial stromal tumors: a rare cancer network study / U. Schick, Y. Bolukbasi, J. Thariat [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2012. — Vol. 82. — P. 757–763.
8. *Prat J.* FIGO staging for uterine sarcomas / J. Prat // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* — 2009. — Vol. 104. — P. 177–179.
9. Prognostic factors and outcomes in endometrial stromal sarcoma with the 2009 FIGO staging system: a multicenter review of 114 cases / A. Yoon, J. Y. Park, J. Y. Park [et al.] // *Gynecol. Oncol.* — 2014. — Vol. 132. — P. 70–75.
10. *Puliyath G.* Endometrial stromal sarcoma: A review of the literature / G. Puliyath, M. Krishnan Nair // *Indian J. Med. Paediatr. Oncol.* — 2012. — Vol. 33 (1). — P. 1–6.
11. *Rauh-Hain J. A.* Endometrial stromal sarcoma: a systematic review / J. A. Rauh-Hain, M. G. del Carmen // *Obstet. Gynecol.* — 2013. — Vol. 122. — P. 676–683.
12. *Reichardt P.* The treatment of uterine sarcomas / P. Reichardt // *Annals of Oncology.* — 2012. — Vol. 23 Suppl. 10. — P. 151–157.
13. The management of patients with uterine sarcoma: a debated clinical challenge / A. Gadducci, S. Cosio, A. Romanini, A. R. Genazzani // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* — 2008. — Vol. 65. — P. 129–142.
14. Treatment options in stage I endometrial stromal sarcoma: a retrospective analysis of 53 cases / N. Li, L. Y. Wu, H. T. Zhang [et al.] // *Gynecol. Oncol.* — 2008. — Vol. 108. — P. 306–311.