

**Сухін В. С.,**

к. мед. н., ДУ Інститут медичної радіології  
ім. С. П. Григор'єва НАМН України, м. Харків, Україна

**Сухіна О. М.,**

д. мед. н., професор, ДУ Інститут медичної радіології  
ім. С. П. Григор'єва НАМН України, м. Харків, Україна

**Старенький В. П.,**

д. мед. н., ДУ Інститут медичної радіології  
ім. С. П. Григор'єва НАМН України, м. Харків, Україна

**Свинаренко А. В.,**

д. мед. н., ДУ Інститут медичної радіології  
ім. С. П. Григор'єва НАМН України, м. Харків, Україна

**Грищенко Т. П.,**

лікар-радіолог, ДУ Інститут медичної радіології  
ім. С. П. Григор'єва НАМН України, м. Харків, Україна

**Насонова А. М.,**

к. мед. н., ДУ Інститут медичної радіології  
ім. С. П. Григор'єва НАМН України, м. Харків, Україна

**Белозьоров І. В.,**

д. мед. н., професор, Харківський національний університет  
ім. В. Н. Каразіна, м. Харків, Україна

## РЕЗУЛЬТАТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ РАННІХ СТАДІЙ ЛЕЙОМІОСАРКОМИ МАТКИ

У статті представлено результати хірургічного, променевого і хіміотерапевтичного лікування 37 хворих на лейоміосаркому матки I-II стадій.

Прогресія спостерігалась у 14 з 37 пацієнток (37,8 %): у 3 хворих (21,4 ± 1,1) % виявлені локорегіонарні рецидиви, у 11 (78,6 ± 1,1) % – віддалені метастази. Середній час до прогресування становив 16 міс., медіана виживаності 14 міс. Річна процентна виживаність хворих (стадії T1bNxM0 і T2NxM0) без ознак пухлини була однаковою і становила 86,2 ± 6,5 і 87,5 ± 1,3%, відповідно, не показуючи ніякої різниці між собою і зниження після 5 років до 62,1 ± 9,2 і 62,5 ± 1,8 %. Незалежно від стадії захворювання, 5 років без прогресування прожили 62,2 % хворих. Автори дійшли висновку, що ефективність комплексного лікування лейоміосаркоми матки I-II стадії, яке включає хірургічне та ад'ювантне хіміопроменеве лікування, залежить від стадії захворювання: рецидив при I стадії становить 31,8 % випадків, а при II – 50 %.

**Ключові слова:** лейоміосаркома матки; хіміотерапія; променева терапія; рецидиви; результати лікування; безрецидивна виживаність.

Саркома матки є рідкісним захворюванням, що становить 2-6 % злоякісних новоутворень матки за щорічної захворюваності 1-2 на 100000 жінок [1; 2]. Саркоми матки відрізняються досить агресивним клінічним перебігом, і незважаючи на інтенсивне лікування, зберігається тенденція до раннього розвитку місцевих рецидивів і віддалених метастазів. Загальна 5-річна виживаність за останні 25 років не покращилася і залишається незадовільною: 50-70 % для пацієнток стадії I і 8-12 % для більш пізніх стадій [2; 3].

Гістологічно саркома матки представлена такими основними варіантами: карциносаркомою (раніше відома як mixed Mullerian malignat tumors, або злоякісні змішані Мюллерові пухлини) – 50-60 %,

лейоміосаркома (30 %) і ендометріальних стромальна саркома (10-15 %).

Середній вік хворих лейоміосаркоми становить 48-54 роки, ендометріальною стромальною – 41-63 роки і карциносаркомою – 62-67 років. Медіана розвитку рецидиву, за винятком ендометріальних стромальних сарком низького ступеня злоякісності, становить менше 2-х років і знаходиться в зворотній залежності від стадії. Ендометріальні стромальні саркоми низького ступеня злоякісності можуть рецидивувати через великі часові інтервали, більш ніж через 20 років. Більшість дистанційних метастазів залучає легені, верхню половину живота, в той час як метастази в мозок рідкісні [4].

Незалежно від гістологічного варіанта найбільш важливим прогностичним фактором є стадія захворювання на момент постановки діагнозу [1-3]. Додатковими факторами несприятливого прогнозу є низьке диференціювання пухлини та її гістологічний варіант (карциносаркоми і лейоміосаркоми більш злоякісні). Золотим стандартом першого етапу лікування саркоми матки у всьому світі визнано хірургічне втручання в такому обсязі: тотальна гістеректомія, двостороння сальпінгооваріоектомія, змиви з черевної порожнини і порожнини таза, оментектомія. П'ятирічна виживаність початкових стадій цієї патології не перевищує 50 % [3].

Нині переваги ад'ювантного променевого лікування, а також хіміотерапії та гормонотерапії досі залишаються дискусійними [3; 5-9].

**Метою** нашої роботи став ретроспективний аналіз результатів комплексного лікування лейоміосаркоми матки I-II стадій.

#### **Матеріали і методи**

Були вивчені ретроспективні результати лікування 37 хворих на лейоміосаркому IB-II стадій, що перебували в ІМР НАМН України з 1998 до 2012 рр.

На момент госпіталізації хворих ступінь поширеності пухлинного процесу встановлювався на підставі даних клінічного обстеження, враховуючи бімануальне обстеження пацієнток, УЗД і комп'ютерної томографії органів черевної порожнини і малого таза, цистоскопії, ректороманоскопії, реносцинтиграфії. Остаточна стадія захворювання встановлювалася після хірургічного лікування.

В усіх випадках морфологічний діагноз злоякісної пухлини матки відповідав лейоміосаркомі.

Усім хворим проведено оперативне втручання, променева терапія та хемотерапія.

Хірургічне лікування як самостійний метод було проведено 8,1 % хворим на ЛМС матки, комбіноване лікування – 16,2 %, у тому числі операція і післяопераційна хемотерапія (ХТ) – 8,1 %, операція і

ПТ – 8,1 %. Комплексне лікування проведено 75,7 % пацієнток.

На I етапі лікування хворим виконували хірургічне втручання в обсязі екстирпації матки, екстирпація матки з придатками. Після отримання результатів гістологічного дослідження, через 2-3 тижні після операції, на II етапі проводили дистанційну гамма-терапію області малого таза або поєднану ПТ. На III етапі, через 3 тижні після закінчення ПТ, проводили ХТ: 2-4 курси антрациклінами в монорежимі, за схемою VAC (вінкристин – 1,5 мг внутрішньовенно – в/в – струменево, доксорубіцин – 40 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфан 600 мг/м<sup>2</sup> в/в струменево 1, 8, 15-й 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 медикаментозної терапії, отриманої хворими на ЛМС матки під час комбінованого або комплексного лікування, дозволив виявити, що найчастіше – у 64,9 % випадків – застосовувалася схема VAC, на другому місці – CAP у 18,9 %, і в поодиноких спостереженнях – інші комбінації.

Поєднану ПТ (у плані комбінованої або комплексної терапії) проведено 2 пацієнткам, дистанційна гамма-терапія області малого таза – 30.

Ефективність лікування оцінена за найближчими та віддаленими результатами терапії.

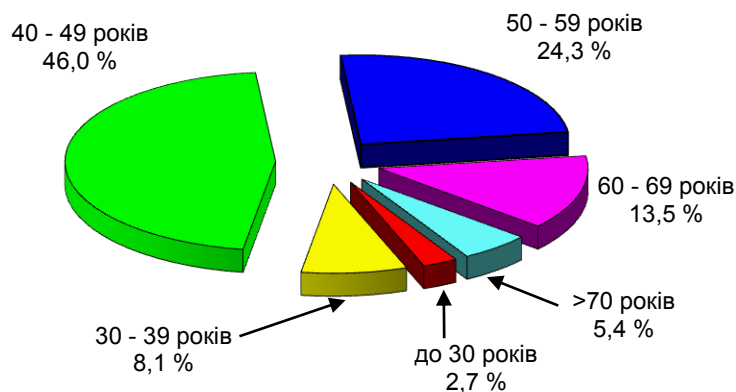
Терміни спостереження склали 60 місяців, статистичну обробку матеріалу проведено за допомогою пакету програм STATISTICA.

Дослідження проводилися під контролем Комітету з біоетики.

#### **Результати і їх обговорення**

Аналіз клінічного матеріалу показав, що вік 37 пацієнток коливався від 28 до 78 років, медіана – 49,0 років, середній вік –  $49,2 \pm 10,3$  років.

Пік захворюваності припадав на вікову категорію 40-49 років ( $46,0 \pm 8,3$ ) % (17 пацієнток). Хворих молодше 30 років було ( $2,7 \pm 2,7$ ) % (1 пацієнтка), старше 60 років – ( $18,9 \pm 6,5$ ) % (7 пацієнток) (рис. 1).



**Рис. 1.** Розподіл хворих на лейоміосаркому залежно від віку

Нині у світі для визначення стадії саркоми матки використовується класифікація TNM і класифікація Міжнародної федерації гінекологів і акушерів (FIGO) [5].

Аналіз частоти зустрічальності різних стадій захворювання в наших дослідженнях показав,

що хворі на лейоміосаркому матки з вихідною стадією IB ( $T_{1b}N_xM_0$ ) склали ( $70,7 \pm 4,6$ ) % – 29 хворих, зі стадією II ( $T_{2a}N_xM_0$ ) – ( $19,5 \pm 6,3$ ) % – 8 пацієнток (рис. 2).

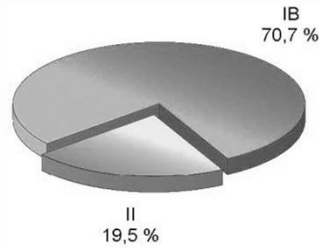


Рис. 2. Вихідний розподіл хворих на лейоміосаркому за стадіями

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 захворювання. У всіх хворих до 40 років діагностовано I стадію захворювання.

Ми обрали критеріями оцінки ефективності проведеного лікування показники безрецидивної

виживаності хворих терміном до 5 років, дані частоти виникнення рецидивів і метастазів пухлин.

У подальшому спостереженні у 14 з 37 (37,8 %) хворих виявлена маніфестація захворювання: у 3 пацієток (21,4 ± 1,1) % – локорегіонарний рецидив пухлини, у 11 (78,6 ± 1,1) % – віддалені метастази.

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

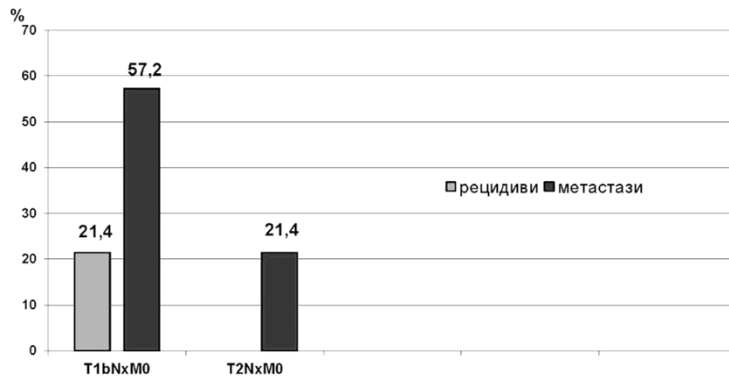


Рис. 3. Розподіл хворих на саркому матки з маніфестацією захворювання залежно від стадії процесу

При IB стадії захворювання рецидиви виявлено у 3 (21,4 ± 1,1) %, а метастази – у 8 (57,2 ± 1,4) % з 14 пацієток з маніфестацією процесу.

При II стадії рецидиви не виявлено, а метастази – у 3 (21,4 ± 1,1) % з 14 пацієток.

Локалізація метастазів спостерігалася в печінці у 2-х, в легенях – у 5-ти пацієток, генералізація – у 4-х хворих, у 3 хворих відмічено місцеve рецидивування на першій стадії захворювання. У всіх хворих

на другу стадію – спостерігалася тільки генералізація процесу без ознак місцевого рецидивування.

Частота і терміни появи прогресії залежно від стадії захворювання представлені в таблиці 1.

За даними таблиці, на IB стадії захворювання рецидивування пухлини виявлено у 11 (37,9 ± 9,2) % з 29 пацієток.

На II стадії – у 3 (37,5 ± 1,8) % з 8 пацієток.

Таблиця 1

Частота і терміни появи рецидивів залежно від стадії захворювання

Ступінь поширеності пухлинного процесу (TNM)	Загальна кількість хворих n = 37	Кількість хворих із рецидивами n = 14		Термін появи рецидиву захворювання (міс.)						P
				Кількість хворих із рецидивом						
				до 6 міс.	до 12 міс.	до 24 міс.	до 36 міс.	до 48 міс.	до 60 міс.	
T <sub>1b</sub> N <sub>x</sub> M <sub>0</sub>	29	11	37,9	2	2	5	1	1	–	0,38
				18,2 %	18,2 %	45,6 %	9,0 %	9,0 %	–	
T <sub>2</sub> N <sub>x</sub> M <sub>0</sub>	8	3	37,5	1	–	2	–	–	–	0,003
				33,3 %	–	66,7 %	–	–	–	
Всього	37	14	37,8	3	2	7	1	1	–	0,4
				21,5 %	14,3 %	50,0 %	7,1 %	7,1 %	–	

Середній час до рецидивування пухлини склав 16,00 місяців, медіана – 14,00 місяців (табл. 2), тобто практично у 50 % пацієток, що одержали лікування,

відзначено прогресування пухлини протягом одного року, а у 83 % – протягом перших 2-х років.

Таблиця 2

## Час до рецидивування пухлини за стадіями, міс.

Стадія	Кількість пацієнтів	Серед. час	Медіана	Час min – max	Станд. відхилення	Станд. помилка
ІВ	11	16,90	16,00	4,00 – 48,00	12,46	3,76
ІІ	3	12,67	13,00	10,00 – 15,00	2,52	1,45
Усі	14	16,00	14,00	4,00 – 48,00	11,13	2,97

Залежно від стадії захворювання середній час до появи прогресування пухлини змінюється: на ІВ стадії – 16,90, ІІ – 12,67, а медіана, відповідно, 16,00 і 13,00 місяців.

Результати аналізу порічної виживаності в досліджуваних групах хворих представлено в таблиці 3.

Таблиця 3

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

Стадія пухл. процесу	Термін спостереження (рік)				
	1	2	3	4	5
T <sub>1b</sub> N <sub>x</sub> M <sub>0</sub> (n = 29)	86,2 ± 6,5	69,0 ± 8,7	65,5 ± 9,0	62,1 ± 9,2	62,1 ± 9,2
T <sub>2</sub> N <sub>x</sub> M <sub>0</sub> (n = 8)	87,5 ± 1,3	62,5 ± 1,8	62,5 ± 1,8	62,5 ± 1,8	62,5 ± 1,8
Всього (n = 37)	86,5 ± 5,7	67,6 ± 7,8	64,9 ± 8,0	62,2 ± 8,0	62,2 ± 8,0

За даними табл. 3, однорічна виживаність хворих без ознак пухлинного процесу на T<sub>1b</sub>N<sub>x</sub>M<sub>0</sub> і T<sub>2</sub>N<sub>x</sub>M<sub>0</sub> стадіях ідентична і склала 86,2 ± 6,5 і 87,5 ± 1,3 % відповідно, не відрізняючись між собою, знизившись на 5-му році до 62,1 ± 9,2 і 62,5 ± 1,8 %.

У цілому без урахування стадії процесу 5-ти річна непрогресивна виживаність склала 62,2 %.

Аналізуючи виживаність хворих залежно від схеми проведеного лікування слід відзначити, що 67,6 % пацієнток отримали комплексне лікування (табл. 4).

Таблиця 4

## Частота рецидивування пухлини залежно від схеми отриманого лікування

	Первинне лікування			Рецидиви пухлини		
	І	ІІ	Всього	І	ІІ	Всього
Операція	3	0	3	2	0	2
Операція + хемотерапія	2	1	3	0	0	0
Операція + променева терапія	2	1	3	2	0	2
Операція + хемотерапія + променева терапія	22	6	28	7	3	10
Усього	29	8	37	11	3	14

У 7 з 22 (31,8 %) хворих на І стадії та у 3 з 6 (50 %) на ІІ стадії виявлено маніфестацію процесу, незважаючи на проведене комплексне лікування. Вплив тільки ад'ювантної променевої або хемотерапії не можливо достовірно оцінити через малу кількість спостережень. Але на ІІ стадії захворювання в жодної з 3-х пацієнток не було відмічено локального рецидиву захворювання, що, можливо, було спричинено проведенням брахітерапії, і саме локальний буст сприяв тому, що 5-річна виживаність не відрізнялась у хворих на І та ІІ стадіях. Метод лікування не вплинув на частоту та характер рецидивування і метастазування, який залежить тільки від стадії захворювання.

Узагальнюючи отримані дані, можна констатувати, що показники 5-річної непрогресивної виживаності склали 62,2 %, корелюючи з даними літератури – 50-70 % [5]. Ми не виявили різниці в частоті рецидивування і, відповідно, порічної виживаності між І і ІІ стадіями процесу, що можливо пов'язано з проведеним лікуванням.

Слід зазначити, що показники 3-х, 4-х та 5-річного виживання після двох років практично не змінюються. Виявлену особливість можна пояснити наявністю

субклінічних метастазів з першими симптомами захворювання, прояв яких відбувається за короткий період.

Частота прогресування за даними літератури [6] на І-ІІ стадіях лейоміосаркоми матки відмічено у 50 %. За нашими даними цей показник відповідає 37,5 %.

Ризик прогресування пухлини в межах малого тазу коливається від 14 до 64 % [7], а за даними нашого дослідження – 21,4 %.

Таким чином, проведене дослідження дозволило зробити нижченаведені висновки.

1. Ефективність комплексного лікування лейоміосаркоми матки І-ІІ стадії, до якого входить операція та ад'ювантна променева і хемотерапія, залежить від стадії захворювання: рецидивування на І стадії – 31,8 % та на ІІ стадії – 50 %.

2. 5-річна безрецидивна виживаність при лейоміосаркомах матки І-ІІ стадії без урахування методу лікування становить 62,2 %.

3. Різниці в порічній виживаності цієї категорії хворих залежно від стадії захворюваності не виявлено.

Перспективами подальшого дослідження є вивчення імуногістохімічного статусу лейоміосаркоми матки та виявлення факторів агресії пухлини.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Uterine carcinosarcoma: incidence and trends in management and survival / C. D. Arrastia, R. G. Fruchter, M. Clark [et al.] // Gynecol. Oncol. – 1997. – № 65. – P. 158–163.
2. Analysis of clinicopathologic prognostic factors for 157 uterine sarcomas and evaluation of a grading score validated for soft tissue sarcoma / P. Pautier, C. Genestie, A. Rey [et al.] // Cancer. – 2000. – № 88 (6). – P. 1425–1431.
3. Treatment of uterine sarcoma. A survey of 49 patients / R. Soumarov, H. Horova, Z. Seneklova [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. – 2002. – № 266. – P. 92–95.
4. Урманичева А. Ф. Принципы лечения сарком матки / А. Ф. Урманичева, Е. А. Ульрих // Практическая онкология. – 2008. – Т. 9. – № 3. – С. 132–136.
5. FIGO staging for uterine sarcomas / Int. J. Gynecol. Obstet. – 2009. – № 104. – P. 179.
6. Impact of radiotherapy on local control and survival in uterine sarcomas: a retrospective study from the group oncologic Catala-Occita / F. Ferrer, S. Sabater, B. Farrus [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1999. – № 44. – P. 47–52.
7. Uterine sarcoma treated by surgery and postoperative radiation therapy. Patterns of relapse, prognostic factors and role of radiation therapy [Abstract] / R. Coquard, P. Romestaing, J. M. Ardiet [et al.] // Bull. Cancer. – 1997. – № 84 (6). – P. 625–629.
8. Gynecologic Oncology Group. Phase III trial of ifosfamide with or without paclitaxel in advanced uterine carcinosarcoma: a gynecologic oncology group study / H. D. Homesley, V. Filiaci, M. Markman [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2007. – № 25. – P. 526–531.
9. The role of radiation in improving survival for early-stage carcinosarcoma and leiomyosarcoma / J. D. Wright, V. E. Seshan, M. Shah [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2008. – № 199 (5). – P. 536.e1–536.e8.

**В. С. Сухин, Е. Н. Сухина, В. П. Старенький,  
А. В. Свиначенко, Т. П. Грищенко, А. Н. Насонова,**

*ГУ Институт медицинской радиологии им. С. П. Григорьевы НАМН Украины, г. Харьков, Украина  
И. В. Белозеров,*

*Харьковский национальный университет им. В. Н. Каразина, г. Харьков, Украина*

### РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАННИХ СТАДИЙ ЛЕЙОМИОСАРКОМЫ МАТКИ

*В работе представлены результаты хирургического, лучевого и химиотерапевтического лечения 37 больных лейомиосаркомой матки I-II стадий. Прогрессия наблюдалась у 14 из 37 пациенток (37,8 %): у 3 больных (21,4 ± 1,1) % выявлены локорегионарные рецидивы, у 11 (78,6 ± 1,1) % – отдаленные метастазы. Среднее время до прогрессирования составило 16 мес., медиана выживаемости – 14 мес. Годовая процентная выживаемость больных (стадии T<sub>1b</sub>N<sub>x</sub>M<sub>0</sub> и T<sub>2</sub>N<sub>x</sub>M<sub>0</sub>) без признаков опухоли была одинаковой и составляла 86,2 ± 6,5 и 87,5 ± 1,3 %, соответственно, не показывая никакой разницы между собой, снизившись после 5 лет до 62,1 ± 9,2 и 62,5 ± 1,8 %. Независимо от стадии заболевания, 5 лет без прогрессирования прожили 62,2 % больных. Авторы пришли к выводу, что эффективность комплексного лечения лейомиосаркомы матки I-II стадии, которое включает хирургическое и адьювантное химиолучевое лечение, зависит от стадии заболевания: рецидив при I стадии составляет 31,8 % случаев, а при II – 50 %.*

**Ключевые слова:** лейомиосаркома матки; химиотерапия; лучевая терапия; рецидивы; результаты лечения; безрецидивная выживаемость.

**V. S. Sukhin, O. M. Sukhina, V. P. Starenkyi,**

**A. V. Svyachenko, T. P. Hryshchenko, A. M. Nasonova,**

*State Institution «Grigoriev Institute for Medical Radiology  
of National Academy of Medical Science of Ukraine», Kharkiv, Ukraine*

**I. V. Belozorov,**

*V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine.*

### THE RESULTS OF COMPREHENSIVE TREATMENT OF EARLY-STAGE UTERINE LEIOMYOSARCOMA

*Topic: survival of patients with leiomyosarcoma Subject: mesenchymal tumors of the uterus. Purpose of the study: retrospective analysis of comprehensive treatment of stage I-II uterine leiomyosarcoma. Methods: in the course of this investigation, retrospective treatment outcomes were studied for 37 patients with stage IB-II uterine leiomyosarcoma, who received treatment in «Grigoriev Institute for Medical Radiology of NAMS of Ukraine» from year 1998 to 2012. All patients underwent surgery, radiotherapy and chemotherapy. The applied treatment regimens included VAC as the primary one in 64,9 % of cases, in second place – SAR regimen in 18,9 %. The effectiveness of treatment was assessed by immediate and remote results of treatment. Results: the disease manifested in 14 out of 37 patients (37,8 %): 3 patients (21,4 ± 1,1) % developed locoregional tumor recurrence, 11 (78,6 ± 1,1) % – distant metastases. At stage IB the recurrence tumor was found in 11 (37,9 ± 9,2) % out of 29 patients. At stage II – in 3 (37,5 ± 1,8) % out of 8 patients. An average time for recurrence of the tumor was 16.00 months, with a median survival of 14,00 months.*

Annual survival rate of patients (stages  $T_{1b}N_xM_0$  and  $T_2N_xM_0$ ) without the evidence of a tumor was identical and amounted to  $86,2 \pm 6,5\%$  and  $87,5 \pm 1,3\%$ , respectively, showing no difference among themselves and declining during the 5<sup>th</sup> year to  $62,1 \pm 9,2\%$  and  $62,5 \pm 1,8\%$ . Overall, excluding the disease stage, the 5<sup>th</sup> year progression-free survival rate was 62,2%. Conclusions: There were found no differences in annual survival depending on the disease stage. The efficiency of complex treatment of stage I-II uterine leiomyosarcoma depends on the disease stage: recurrence in stage I totals 31,8% of cases and in stage II – 50%. The field of use: radiological and oncological departments of oncological centers.

**Keywords:** uterine leiomyosarcoma; chemotherapy; radiation therapy; relapse; treatment outcomes; progression-free survival.

**Рецензенти:** *Белозір Н. В.*, к. мед. н.;  
*Михановський О. О.*, професор;

© Сухін В. С., Сухіна О. М., Старенький В. П.,  
Свинаренко А. В., Грищенко Т. П., Насонова А. М.,  
Белозьоров І. В., 2014

Дата надходження статті до редколегії 26.11.2014