

ЕФЕКТИВНІСТЬ ГОРМОНОТЕРАПІЇ У ВИПАДКУ ГОРМОНПОЗИТИВНОЇ ЛЕЙОМІОСАРКОМИ МАТКИ

Канд. мед. наук В. С. Сухін, проф. О. М. Сухіна, проф. О. А. Міхановський,
канд. мед. наук А. М. Насонова, Фань Лівей

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

Зазначено, що лейоміосаркоми матки складають близько 1–2 % усіх злоякісних гінекологічних пухлин та мають агресивний клінічний перебіг із високою частотою прогресії. Підкреслено, що основою цього дослідження були пацієнтки з лейоміосаркомою матки, у яких під час імуногістохімічного обстеження виявлено позитивну експресію естроген- та/або прогестерон-рецепторів. Акцентовано на тому, що гормонотерапія призначалася залежно від рівня цієї експресії, а гормональні препарати використовувалися як частина системного лікування цих пацієнток. Зазначено, що до початку ад'ювантної гормонотерапії пацієнткам проводилися оперативне втручання, променева та хіміотерапія. Підтверджено, що гормональні рецептори є важливими мішенями терапії у випадку лейоміосаркоми, та виявлено, що ад'ювантна гормонотерапія у гормонпозитивних пацієнток із лейоміосаркомою сприяє 90 % дворічній безрецидивній виживаності. Уточнено, що термін спостереження за пацієнтками склав 6–36 міс., медіана — 22 міс., середня його тривалість — $22,0 \pm 2,8$ міс.

Ключові слова: гормонотерапія, лейоміосаркома, естроген-рецептор, виживаність, прогестерон-рецептор.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГОРМОНОТЕРАПИИ ПРИ ГОРМОНПОЛОЖИТЕЛЬНОЙ ЛЕЙОМИОСАРКОМЕ МАТКИ

Канд. мед. наук В. С. Сухин, проф. Е. Н. Сухина,
проф. А. А. Михановский, канд. мед. наук А. Н. Насонова,
Фань Ливей

Отмечено, что лейомиосаркомы матки составляют около 1–2 % всех злокачественных гинекологических опухолей и имеют агрессивное клиническое течение с высокой частотой прогрессии. Подчеркнуто, что основой этого исследования были пациентки с лейомиосаркомой матки, у которых при иммуногистохимическом обследовании выявлена положительная экспрессия эстроген- и/или прогестерон-рецепторов. Акцентировано на том, что гормонотерапия назначалась в зависимости от уровня этой экспрессии, а гормональные препараты использовались как часть системного лечения этих пациенток. Указано, что до начала адъювантной гормонотерапии пациенткам проводились оперативное вмешательство, лучевая и химиотерапия. Подтверждено, что гормональные рецепторы являются важными мишенями терапии при лейомиосаркоме, и обнаружено, что адъювантная гормонотерапия у гормонпозитивных пациенток с лейомиосаркомой способствует 90 % двухлетней безрецидивной выживаемости. Уточнено, что срок наблюдения за пациентками составил 6–36 мес., медиана — 22 мес., средняя его продолжительность — $22,0 \pm 2,8$ мес.

Ключевые слова: гормонотерапия, лейомиосаркома, эстроген-рецептор, выживаемость, прогестерон-рецептор.

THE EFFECTIVENESS OF HORMONE THERAPY IN HORMONE-POSITIVE UTERINE LEIOMYOSARCOMA

V. S. Sukhin, O. M. Sukhina, O. A. Mykhanovskyi,
A. M. Nasonova, Fan' Liwei

Uterine leiomyosarcomas make up about 1–2 % of all malignant gynecological tumors and have an aggressive clinical course with a high progression rate. Patients with uterine leiomyosarcoma were the basis of this study, in which immunohistochemical examination revealed a positive expression of estrogen and/or progesterone receptors. Hormone therapy was administered depending on the level of the expression; hormonal drugs were used as part of the systemic treatment of these patients. Before the start of adjuvant hormone therapy patients have received surgery, radiation therapy and chemotherapy. It was confirmed that the hormone receptors are important targets of therapy in leiomyosarcoma, and was found that the adjuvant hormone therapy in hormone-positive patients with leiomyosarcoma contributes to 90 % two-year recurrence-free survival. The follow-up of these patients was 6–36 months, its median — 22 months, the average duration — 22.0 ± 2.8 months.

Keywords: hormone therapy, leiomyosarcoma, estrogen receptor, survival rate, progesterone receptor.

Лейоміосаркоми (ЛМС) матки складають близько 1–2 % усіх злоякісних гінекологічних пухлин, 3–7 % злоякісних пухлин матки, 0,1–0,3 % оперованих фіброміом та 7 % від усіх сарком [12].

ЛМС матки має агресивний клінічний перебіг із високою частотою прогресії у 45–73 % хворих [5]. Медіана розвитку рецидиву становить менше двох років і перебуває у зворотній залежності від стадії, яка є найважливішим прогностичним чинником для всіх гістотипів, із 5-річною загальною виживаністю 50–55 % для I стадії і 8–12 % — для II–IV [3].

«Золотим стандартом» першого етапу лікування саркоми матки визнано хірургічне втручання в об'ємі тотальної абдомінальної гістеректомії з двобічною аднексектомією, оментектомією і взяттям змивів із черевної порожнини і малого таза. Незважаючи на це, об'єм операції істотно залежить від гістологічного варіанта пухлини, стадії захворювання та наявності чинників ризику [2]. Для жодного з видів ад'ювантної терапії не доведено ефективності в разі такої онкопатології.

Під час імуногістохімічного дослідження виявлено експресію естроген- (EP) та прогестерон-рецепторів (PR), позитивність яких варіювала в межах 18–87 % і 18–80 %, відповідно [4]. Це дає змогу припустити, що саркоми можуть реагувати на гормональний вплив, і це підтверджено кількома ретроспективними дослідженнями [6, 11], а також результатами II фази клінічного випробування летрозолу в разі метастатичної гормонпозитивної ЛМС: у пацієнток із високим рівнем експресії відзначено подовження життя без прогресії [9].

Гормональні препарати використовувалися як частина їх системного лікування, але, як і інші системні методи, мали обмежений вплив на загальну виживаність і виживаність без ознак захворювання [10]. Обґрунтування гормональних методів лікування є емпіричним [8], екстрапольованим на основі даних із гормоночутливості раку молочної залози і менш поширених форм раку ендометрія [10] в ад'ювантній і рецидивуючій/метастатичній обстановці.

Мета роботи — визначення ефективності гормональної терапії гормонпозитивної ЛМС матки.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 13 пацієнток із ЛМС матки, у яких під час імуногістохімічного обстеження виявлено позитивні естроген- та/або прогестерон-рецептори. Комплексне лікування проводилося в ДУ «Інститут медичної радіології імені С. П. Григор'єва НАМН України» з жовтня 2013 р. і дотепер.

Клінічну характеристику цих пацієнток подано далі. Загальний стан оцінювався за шкалою ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group). Усім хворим проведено комплексне лікування: операція в обсязі екстирпації матки з придатками (ЕМП), променева терапія на малий таз у дозі 50 Гр, хіміотерапія, гормонотерапія. Термін спостереження склав 3 роки.

Імуногістохімічним методом виявляли в пухлинних клітинах особливості диференціювання (шляхом визначення експресії низькомолекулярних цитокератинів (Cytokeratin PAN, AE1/AE3), гладком'язового актину (Smooth Muscle Actin, 1A4), CD 10, віментину (Vimentin, V9), наявність рецепторів до естрогену (Estrogen Receptor α 1D5 (ER)), прогестерону (Progesteron Receptor PgR 636 (PR)). Демаскуючу термічну обробку було виконано за методом кип'ятіння зрізів у цитратному буфері (pH 6,0). Для візуалізації первинних антитіл застосовувалася система детекції UltraVision Quanto Detection Systems HRP Polymer (Thermo scientific). Як хромоген було використано DAB (діамінобензидин). Результати підраховували за допомогою окулярної сітки Автандилова [1] в 10 довільно вибраних полях зору в разі збільшення 400 \times . Оцінку імуногістохімічної мітки проводили за двома параметрами: ступінь розповсюдження й інтенсивність забарвлення. Ступінь розповсюдження мітки враховували за відсотковим вмістом позитивно забарвлених клітин від загальної кількості клітин у полі зору. Для оцінки ступеня інтенсивності забарвлення використовували напівкількісну шкалу: + — слабка, ++ — помірна, +++ — виражена реакція.

Комплекс морфологічних досліджень проводився на мікроскопі Primo Star (Carl Zeiss) із використанням програм AxioCam (ERc 5s).

Статистична обробка отриманих даних здійснювалася за допомогою пакета програм

Statistica (для визначення вірогідності отриманих даних використовували точний метод Фішера, t-критерій Стьюдента, метод максимально вірогідної оцінки для малої кількості спостережень).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вік пацієнок перебував у діапазоні 32–70 років, середній вік склав 53 роки (табл. 1).

Таблиця 1

Клінічна характеристика хворих на ЛМС (n = 13)

Змінна величина	Середній вік (діапазон) n (%)
Середній вік на початку введення інгібіторів ароматази	53 роки (32–70)
Загальний стан за шкалою ECOG	
0	10 (76,9)
1	1 (7,7)
2	2 (15,4)
3	0 (0)
Стадія під час установлення діагнозу	
I	12 (92,3)
II	0 (0)
III	0 (0)
IV	1 (7,7)
Локалізація метастазів на момент початку курсу інгібіторів ароматази	
Легені	2 (15,4)
Таз	0 (0)
Очеревина	1 (7,7)
Кількість метастазів	
Олігометастатичний (невелика кількість метастазів)	0 (0)
Множинні метастази	2 (15,4)

На початку проведення гормонотерапії загальний стан у 10 (76,9 %) із 13 хворих був задовільний: 12 (92,3 %) пацієнок із лейоміосаркомою мали I стадію захворювання, але лише 11 (84,6 %) із них отримують ад'ювантну гормонотерапію, та 2 (15,4 %) із них мали множинні метастази з ураженням таза, очеревини та легенів: в одній — IV стадія захворювання, а інша — з рецидивом пухлини.

Визначено характеристику пухлин 13 хворих (табл. 2).

ЛМС матки низького ступеня злоякісності спостерігається у 2 (15,4 %), а середнього та високого ступенів — у 4 (30,8 %) та 7 (53,8 %) пацієнок, відповідно.

EP-позитивний показник було виявлено у 8 (61,5 %) із 13 пацієнок.

Таблиця 2

Характеристика пухлин

Змінна величина	n (%)
Ступінь диференціювання	
G1	2 (15,4)
G2	4 (30,8)
G3	7 (53,8)
Статус рецепторів гормонів	
EP — показник позитивного забарвлення	8
Слабкий (ступінь 1)	1 (12,5)
Помірний (ступінь 2)	4 (50,0)
Сильний (ступінь 3)	3 (37,5)
PR — показник позитивного забарвлення	11
Слабкий (ступінь 1)	3 (27,3)
Помірний (ступінь 2)	6 (54,5)
Сильний (ступінь 3)	2 (18,2)
EP та PR	6
Слабкий (ступінь 1)	1 (16,7)
3 помірного до сильного (ступінь 2–3)	5 (83,3)
% EP — інтенсивність забарвлення	8
> 90 %	1 (12,5)
> 50 %	7 (87,5)
10–50 %	0 (0)
Невідомий	1 (71,4)
% PR — інтенсивність забарвлення	11
> 90 %	2 (18,2)
> 50 %	6 (54,5)
10–50 %	3 (27,3)
0	0 (0)
Невідомий	1 (7,1)

Примітка: EP — естроген-рецептор; PR — прогестерон-рецептор.

Слабкий показник EP позитивного забарвлення відзначено в 1 (12,5 %) хворій із 8, помірний — у 4 (50,0 %), а сильний — у 3 (37,5 %) із 8 хворих. У всіх пацієнок ступінь розповсюдження EP забарвлення був > 50 %. Статистичний аналіз не виявив прогностичної значущості цього маркера ($p = 0,37$).

В 11 (84,6 %) із 13 пацієнок відзначено наявність PR: слабкий показник — у 3 (27,3 %), помірний та сильний — у 6 (54,5 %) і 2 (18,2 %), відповідно.

Ступінь розповсюженості PR забарвлення > 50 % відзначено у 8 (72,7 %) із 11 хворих, 10–50 % — у 3 (27,3 %). Статистичний аналіз підтвердив високу вірогідну прогностичну значущість PR-маркера ($p = 0,00595$), на відміну від EP-маркера.

ЕР та ПР позитивні рецептори одночасно визначалися в 6 (46,2 %) із 13 хворих, 5 (83,2 %) із яких були з помірним та сильним ступенями.

До початку ад'ювантної гормонотерапії усім 11 пацієнткам проведено оперативне втручання в обсязі ЕМП, 10 проведено променево-хіміотерапію, хіміотерапію отримали 7 хворих (із них 2 — ХТ другої лінії) (табл. 3). Термін спостереження склав 6–36 міс., медіана — 22 міс., середня його тривалість — $22,0 \pm 2,8$ міс.

Таблиця 3

Деталі лікування пацієнток (n = 13)

Первинне лікування під час встановлення діагнозу ЛМС матки	n (%)
Лише хірургічне втручання	3 (2,3)
Кількість попередніх проведених схем хіміотерапії	
0 (жодних)	6 (46,2)
1 схема ХТ	5 (38,4)
2 схеми ХТ	2 (15,4)
Променева терапія на зону таза	10 (33,3)
Середній інтервал між діагнозом (операцією) і початком гормонотерапії	від 1 до 4 міс.

Гормонотерапія призначалася залежно від рівня ЕР і ПР експресії. Зважаючи на отримані нами дані про вірогідну прогностичну значущість ПР, як гормонотерапію використовували прогестини, котрі становлять синтетичні похідні прогестерону. Прогестини зв'язуються з ПР, що знижує регуляцію транскрипції специфічних генів, особливо ЕР, і потім сприяє відновленню циркулюючих естрогенів, подій, які врешті-решт викликають зниження проліферації ендометрію та строми. У зв'язку з цим, у лікуванні ЛМС використовували препарат перевіра 500 — 1 табл. 3 рази на тиждень упродовж 24 міс. у 7 хворих. Пацієнтам, у яких ПР відсутні або рівень експресії ЕР був високим, призначали інгібітори ароматази, а саме летрозол або екзаместан (6 хворих). Гормонотерапію призначали через 1–4 міс. залежно від схеми лікування.

Під час подальшого моніторингу в 1 пацієнтки відзначено прогресування ЛМС в очеревину через 9 міс. після операції та початку гормонотерапії. У цієї хворої спостерігався лише ПР слабкого ступеня інтенсивності забарвлення із 8 % розповсюдженістю. Хвора отримала первинне лікування — операція

та променева терапія, від проведення хіміотерапії відмовилася.

Інші 10 пацієнток перебувають під спостереженням від 6 до 36 міс. без ознак прогресування, медіана — 23 міс., середня тривалість — $23,3 \pm 2,7$ міс.

Гормонотерапію отримують дві пацієнтки як лікувальний чинник: одна пацієнтка — на тлі генералізації процесу, а друга (з IV стадією) — як етап лікування.

Тривалість періоду стабілізації склала 3 міс., після чого хворій із IV стадією летрозол замінили на екзаместан та хіміотерапію з позитивною динамікою пухлини, іншій хворій призначено хіміотерапію.

Аналізуючи дані проведеного дослідження, можна дійти висновку, що ад'ювантна гормонотерапія у гормонпозитивних пацієнток лейоміосаркомою сприяє 90 % дворічній безрецидивній виживаності. Гормональні рецептори є важливими мішенями терапії у випадку ЛМС. ПР мають вірогідно значуще прогностичне значення, що корелює з даними інших дослідників [7]. Позитивність ПР асоціюється з нижчим ризиком виникнення рецидивів та кращою виживаністю [9, 12], але інші дослідники жодного вірогідного зв'язку між статусом стероїдних рецепторів та показником виживаності не виявили [5, 7].

Складно відрізнити, чи успішний результат гормонпозитивної ЛМС матки зумовлений терапевтичним ефектом ендокринної терапії, чи це є наслідком сприятливої біологічної поведінки [11].

ВИСНОВКИ

Наявність позитивних гормональних рецепторів у випадку ЛМС є сприятливим чинником прогнозу.

Застосування ад'ювантної гормонотерапії у цих пацієнток сприяє тривалій ремісії: у 90 % пацієнток ЛМС I стадії спостерігається в середньому 23 міс. без ознак прогресії.

Перспективами подальшого дослідження є продовження вивчення імуногістохімічного статусу ЛМС матки та виявлення чинників агресії пухлини для персоніфікації лікування онкологічних хворих.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Автандилов Г. Г. Основы количественной патологической анатомии : монография / Г. Г. Автандилов. — М. : Медицина. — 2002. — 240 с.
2. Урманчеева А. Ф. Принципы лечения сарком матки / А. Ф. Урманчеева, Е. А. Ульрих // Практическая онкология. — 2008. — Т. 9, № 3. — С. 132–136.
3. Факторы прогноза и тактика лечения больных лейомиосаркомой матки / И. Р. Гагуа, В. В. Кузнецов, Н. И. Лазарева [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2008. — № 1. — С. 45–51.
4. Clinical management of uterine sarcomas / F. Amant, A. Coosemans, M. Debiec-Rychter [et al.] // Lancet Oncol. — 2009. — Vol. 10 (12). — P. 1188–1198.
5. D'Angelo E. Comparative clinicopathologic and immunohistochemical analysis of uterine sarcomas diagnosed using the World Health Organization classification system / E. D'Angelo, L. G. Spagnoli, J. Prat // Hum. Pathol. — 2009. — Vol. 40. — P. 1571–1585.
6. Hormone receptor expression in uterine sarcomas : prognostic and therapeutic roles / Y. J. Ioffe, A. J. Li, C. S. Walsh [et al.] // Gynecol. Oncol. — 2009. — Vol. 115. — P. 466–471.
7. Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors and outcomes in patients with newly diagnosed uterine leiomyosarcoma / M. M. Leitao, Jr. M. L. Hensley, R. R. Barakat [et al.] // Gynecol. Oncol. — 2012. — Vol. 124 (3). — P. 558–562.
8. Immunohistochemical studies on uterine carcinosarcoma, leiomyosarcoma, and endometrial stromal sarcoma : expression and prognostic importance of ten different markers / R. Koivisto-Korander, R. Butzow, A. M. Koivisto [et al.] // Tumour Biol. — 2011. — Vol. 32 (3). — P. 451–459.
9. Phase 2 trial of aromatase inhibition with letrozole in patients with uterine leiomyosarcomas expressing estrogen and/or progesterone receptors / S. George, Y. Feng, J. Manola [et al.] // Cancer. — 2014. — Vol. 120. — P. 738–743.
10. The efficacy of hormonal treatment for residual or recurrent low-grade endometrial stromal sarcoma. A retrospective study / T. Dahhan, G. Fons, M. R. Buist [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 2009. — Vol. 144 (1). — P. 80–84.
11. Treatment of advanced uterine leiomyosarcoma with aromatase inhibitors / R. O'Cearbhaill, Q. Zhou, A. Iasonos [et al.] // Gynecol. Oncol. — 2010. — Vol. 116 (3). — P. 424–429.
12. Watanabe K. Uterine leiomyoma versus leiomyosarcoma : a new attempt at differential diagnosis based on their cellular characteristics / K. Watanabe, T. Suzuki // Histopathology. — 2006. — Vol. 48. — P. 563–568.

**КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН ХМАПО ПЛАТНИХ ЦИКЛІВ
СПЕЦІАЛІЗАЦІЇ Й УДОСКОНАЛЕННЯ ЛІКАРІВ НА 2017 РІК**

КАФЕДРА ТЕРАПІЇЗав. кафедри проф. *І. Г. Березняков*

тел.: 725-09-47; 725-09-40

Терапія (для лікарів, які підтверджують звання лікар-спеціаліст)	29.05–29.06
Терапія (для лікарів, які атестуються на II, I, вищу категорію)	04.09–03.10
Терапія (для лікарів, які атестуються на II, I, вищу категорію)	23.11–22.12