

Получена: 2 мая 2017 / Принята: 19 июня 2017 / Опубликовано online: 30 июня 2017

УДК 618.14–006.3.04–089

ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ПОКАЗАТЕЛИ ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ ЭНДОМЕТРИАЛЬНОЙ СТРОМАЛЬНОЙ САРКОМОЙ

Владислав С. Сухин, <http://orcid.org/0000-0002-4403-3707>

ГУ «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева Национальной академии медицинских наук Украины», Отделение онкогинекологии.
г. Харьков, Украина.

Резюме

Введение. Эндометриальная стромальная саркома (ЭСС) занимает третье место после лейомиосаркомы и недифференцированной саркомы матки; относится к редко встречающимся эндометриальным опухолям и составляет лишь 15 % всех сарком. От 15 до 25 % больных эндометриальной стромальной саркомой матки умирают от рецидива заболевания.

Цель исследования: изучение серии клинических случаев, впервые диагностированной саркомы матки, в частности показателей частоты возникновения и степени распространенности заболеваемости на момент установления диагноза, а также показателей выживаемости.

Материалы и методы: Дизайн исследования – изучены ретроспективные результаты лечения 33 пациенток и проспективные данные 9 больных эндометриальной стромальной саркомой матки стадий IA–IVB (T1–3NxM0–1) по показателям безрегрессивной выживаемости, частоте рецидивов и метастазов при сроке наблюдения 60 месяцев. Больным проведено оперативное вмешательство, лучевая терапия и/или химиотерапия.

В исследование включены все первичные пациентки с гистологически доказанной ЭСС.

Для показателей, измеряемых в количественной шкале, были получены: медиана и среднее значение как меры положения; стандартное отклонение и квартили как меры рассеивания; минимальное и максимальное значение как показатель размаха выборки.

Статистическую обработку проводили с помощью статистического пакета общего назначения STATISTICA 6.1. Статистическую значимость различий проверяли при помощи U-критерия Манна-Уитни (в случае парных независимых совокупностей), критерия Краскела-Уоллиса (в случае множественных независимых совокупностей), анализ таблиц сопряженности.

Результаты: Частота возникновения рецидивов заболевания после комбинированного или комплексного лечения больных ЭСС I–IV стадии составляет $42,9 \pm 7,6$ %; локорегионарный рецидив опухоли обнаружен у $16,7 \pm 5,8$ % больных, отдаленные метастазы – у $26,2 \pm 6,8$ %. В зависимости от стадии заболевания рецидив выявлен: при I стадии в $22,2 \pm 1,0$ % случаев, при II стадии – $50,1 \pm 1,7$ %, при III – $66,7 \pm 1,7$ %, и при IV стадии – $62,5 \pm 1,8$ %, при наблюдении больных до 60 месяцев. Пятилетняя безрецидивная выживаемость составила при I стадии – $77,8 \pm 1,0$ %, при II стадии – $50,0 \pm 1,7$ %, при III стадии – $33,3 \pm 2,1$ %, при IV стадии – 0 %.

Выводы: Прогрессия до 6 месяцев отмечена у 80 % пациенток при II и IV стадии процесса. Без учета стадии процесса, 5-летняя непрогрессивная выживаемость составила 57,1 %.

У больных ЭСС I–II стадией частота возникновения рецидивов при проведении адьювантной лучевой или химио-лучевой терапии составила 33,3 и 36,4 %, соответственно, при химиотерапии – 0 %.

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

Summary

**THE INFLUENCE OF SOME CLINICAL FACTORS
ON SURVIVAL OF ENDOMETRIAL STROMAL
SARCOMA PATIENTS**

Vladyslav S. Sukhin, <http://orcid.org/0000-0002-4403-3707>

**Grigoriev Institute for Medical Radiology, NAMS of Ukraine,
Oncogynecological department.
Kharkiv, Ukraine.**

Introduction. Endometrial stromal sarcoma (ESS) takes the third place after leiomyosarcoma and undifferentiated uterine sarcoma; it's classified as a rare endometrial tumor, accounting for only 15 % of all sarcomas. From 15 to 25 % of patients with uterine endometrial stromal sarcoma die because of the relapsed disease.

The purpose is to analyse a serie of clinical cases of uterine sarcoma patients, who were diagnosed for the first time and underwent treatment between January 1997 and December 2016 in the clinic of Grigoriev Institute for Medical Radiology, NAMS of Ukraine.

Methods: Study design – there were investigated retrospective treatment results of 33 patients and prospective data of 9 patients with uterine endometrial stromal sarcoma patients stage IA-IVB (T1-3NxM0-1), based on non-progressive survival, relapse-rate at follow-up of 60 month. All the patients underwent surgery, radiotherapy and/or chemotherapy.

All the patients with primary morphologically proved ESS were enrolled into this study.

For indexes, which were measured by the quantitative scale, there were obtained median and mean as a measure of position; the standard deviation and quartiles - as a measure of dispersion; minimal and maximal values - as a measure of the sample's range.

The statistical data-processing was performed by STATISTICA 6.1 (Russian version). The statistical significance of the differences was verified using the Mann-Whitney U test (in case of the paired independent sets), the Kraskel-Wallis criteria (in case of multiple independent sets), and the analysis of conjugacy tables.

Results: The relapse-rate after the combined or complex treatment in ESS patients stage I–IV was 42.9 ± 7.6 %: loco-regional recurrence was detected in 16.7 ± 5.8 % of patients, distant metastases – in 26.2 ± 6.8 %.

Depending on stage of disease, the relapse was detected in patients with I stage in $22,2 \pm 1,0$ % cases, with II stage – $50,1 \pm 1,7$ %, with III stage – $66,7 \pm 1,7$ %, and with IV stage – in $62,5 \pm 1,8$ % of cases during follow-up of 60 months. Five-years relapse-free survival is $77,8 \pm 1,0$ % in patients stage I, in patients with stage II - $50,0 \pm 1,7$ %, with stage III - $33,3 \pm 2,1$ %, and stage IV – 0 %.

Conclusions: The progressive disease in term up to 6 months was detected in 80 % of patients with stage II and IV. The 5-year non-progressive survival, without taking into consideration the stage of disease, was revealed in 57.1 % of patients.

The relapse-rate in ESS patients stage I-II, in whom there was conducted adjuvant radiation or chemo-radiation therapy, was 33,3 and 36,4%, respectively; in case of chemotherapy – 0%.

Key words: endometrial stromal sarcoma, relapse-rate, treatment results.

Түйіндеме

ЭНДОМЕТРИАЛДЫ СТРОМАЛДЫ САРКОМАМЕН НАУҚАСТАРДЫҢ ӨМІРШЕҢДІГІ КӨРСЕТКІШТЕРІНЕ БІРНЕШЕ КЛИНИКАЛЫҚ ФАКТОРЛАРДЫҢ ӘСЕРІ

Владислав С. Сухин, <http://orcid.org/0000-0002-4403-3707>

«Украинаның медициналық ғылымдар Ұлттық академиясы С.П. Григорьев атындағы медициналық радиология институты» ММ,
Онкогинекологиялық бөлімі.
Харьков қ., Украина.

Кіріспе. Эндометриалды стромалды саркома (ЭСС) лейомиосаркома мен жатырдың дифференциалды емес саркомасынан кейінгі үшінші орында; сирек кездесетін эндометриалды ісіктерге жатады және барлық саркомалардың тек қана 15 % құрайды. Жатырдың эндометриалды стромалды саркомасынан 15-25 % науқастар аурудың рецидивінен өледі.

Зерттеу мақсаты: алғашқы рет диагноздалған жатыр саркомасының клиникалық жағдайлардың серияларын зерттеу, атап айтқанда диагнозды тұрақтандыру сәтінен аурудың шығу жиілігі мен таралуы дәрежесі көрсеткіштері, сондай-ақ өміршеңдік көрсеткіштері.

Материалдар мен әдістері: Зерттеу дизайны – 33 пациенттерді емдеудің ретроспективті нәтижелері және 60 ай бапқылау мерзімі кезіндегі рецидивтер мен метастазалардың жиілігі кезіндегі прогрессивті емес өміршеңдік көрсеткіштері бойынша жатырдың эндометриалды стромалды саркомасымен стадиялары IA–IVB (T1-3NxM0-1) 9 науқастың проспективті мәліметтері зерделенді. Науқастарға оталық араласулар, сәуле терапиясы және/немесе химиотерапия өткізілді.

Зерттеуге гистологиялық дәлелденген барлық алғашқы пациенттер енгізілді.

STATISTICA 6.1 (орысшаланған нұсқа) жалпы тағайындау статистикалық пакеті көмегімен статистикалық өңдеу өткізілді.

Сандық шкалада өлшенетін көрсеткіштер үшін алынған болатын: медиана және орташа мәні орналасу шаралары ретінде; шашырау шаралары ретінде қарапайым ауытқу және квартильдер; таңдау өрісі көрсеткіші ретінде минималды және максималды мәні.

Айырмашылықтардың статистикалық мәнін U-критерий Манна-Уитни (сыңарлы тәуелсіз жиынтықтар жағдайында), Краскела-Уоллис критерилері (көптеген тәуелсіз жиынтықтар жағдайында), Манна-Уитни U-критерий көмегімен айырмашылықтар мәні тексерілді (сыңарлы тәуелсіз жиынтықтар жағдайында), Краскела-Уоллис критерилері (көптеген тәуелсіз жиынтықтар жағдайында), орайлас кестелер талдауы.

Нәтижелері: ЭСС I–IV стадиядағы науқастарды аралас және кешенді емдеуден кейінгі аурулардың шығу рецидивтері жиілігі $42,9 \pm 7,6$ % құрайды; $16,7 \pm 5,8$ % науқастарда ісіктің локорегионалы рецидивтері анықталған, алыс метастазалар – $26,2 \pm 6,8$ % науқаста. Аурудың кезеңіне байланысты рецидивтер анықталды: I кезең кезінде $22,2 \pm 1,0$ % жағдайлар, II кезең кезінде – $50,1 \pm 1,7$ %, III кезең кезінде – $66,7 \pm 1,7$ %, және IV кезең кезінде – $62,5 \pm 1,8$ %, 60 айға дейін науқастарды бақылау кезінде. Бес жылғы рецидивті емес өміршеңдік I кезең кезінде – $77,8 \pm 1,0$ %, II кезең кезінде – $50,0 \pm 1,7$ %, III кезең кезінде – $33,3 \pm 2,1$ %, IV кезең кезінде – 0 %.

Қорытындылары: 6 айға дейін прогрессия 80 % пациенттерде II және IV кезең кезіндегі процесте анықталған. Процесс кезеңін ескермегенде, бес жылғы рецидивті емес өміршеңдік $57,1$ % құрады.

ЭСС I–II кезеңдердегі науқастарда адьювантты сәуле немесе химио-сәуле терапиясын өткізу кезінде шығу жиілігі $33,3$ және $36,4$ % құрады, тиісінше, химиотерапия кезінде – 0%.

Негізгі сөздер: эндометриалды стромалды саркома, рецидив, емдеу нәтижелері.

Библиографическая ссылка:

Сухин В.С. Влияние некоторых клинических факторов на показатели выживаемости больных эндометриальной стромальной саркомой // Наука и Здравоохранение. 2017. №3. С. 59-73.

Sukhin V.S. The influence of some clinical factors on survival of endometrial stromal sarcoma patients. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2017, 3, pp. 59-73.

Сухин В.С. Эндометриалды стромалды саркомамен науқастардың өміршеңдігі көрсеткіштеріне бірнеше клиникалық факторлардың әсері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2017. №3. Б. 59-73.

Введение

Эндометриальная стромальная саркома матки (ЭСС) является редкой патологией гениталий, которая составляет около 0,2 % среди всех злокачественных новообразований матки, 10–15 % среди мезенхимальных злокачественных новообразований матки, занимая третье место после лейомиосаркомы и недифференциальной саркомы матки [20].

ЭСС происходит из стромы эндометрия и, согласно гистологической классификации, делится на низкодифференцированные и высокодифференцированные опухоли [2].

Низкодифференцированная эндометриальная стромальная саркома состоит из мезенхимальных клеток, напоминающих стромальные клетки эндометрия в фазе пролиферации [19], которые могут отличаться друг от друга, включать внутриопухолевые кровоизлияния и/или некроз. Для низкодифференцированных опухолей характерна инфильтрация миометрия, сосудов; в запущенных случаях отмечается также вовлечение в процесс сосудов вне матки. Ядерный или клеточный полиморфизм, а также митотическая активность могут отсутствовать или быть не ярко выраженными [9].

Высоккодифференцированные эндометриальные стромальные саркомы в последнее время переименовали в недифференцированные [14], характеризующиеся как весьма агрессивные опухоли, у которых отсутствуют признаки стромы эндометрия.

ЭСС могут быть бессимптомными или проявляться постменопаузальным или атипичным предклимактерическим маточным кровотечением или иногда сочетаться с наличием увеличенной в размерах маткой [9, 15, 24].

Ранее, начиная с 1988 года, для стадирования эндометриальной стромальной саркомы применялась система хирургического

стадирования FIGO для рака эндометрия. В 2009 году классификация FIGO была пересмотрена, и введена новая система стадирования сарком FIGO – для эндометриальной стромальной саркомы, и более распространенной формы – лейомиосаркомы [20].

По данным различных исследований размер опухоли определен как один из прогностически значимых факторов при эндометриальной стромальной саркоме [12]. Так, Nordal RR. и соавт. в своем исследовании показали, что 5-летняя общая выживаемость снижается с 89 до 33 % при увеличении размера опухоли от 5 см до более, чем 10 см, при ЭСС [18]. В противоположность этому, Abele VM. и соавт. в своем исследовании не выявили какого-либо прогностического значения размера опухоли для пациенток с I стадией ЭСС как при высоко-, так и при низкодифференцированных опухолях [1]. Garg G. и соавт. не выявили значимой разницы при оценке риска смертности среди пациенток с ЭСС, размер опухоли которых составил 5,1-10 см и более 10 см, тем самым подтверждая, что размер опухоли 5 см является критическим значением, что принято и отображено в новой системе стадирования FIGO [12].

Глубина инвазии миометрия является одним из главных прогностических факторов при раке эндометрия [8, 13]. В литературе также имеются данные, подтверждающие роль глубины инвазии как независимого предиктора выживаемости больных и при эндометриальной стромальной саркоме матки [5,17]. В другом исследовании это не подтвердилось [12].

Стадия заболевания является наиболее важным прогностическим фактором при недифференцированных эндометриальных стромальных саркомах [6].

Хирургическое лечение и адъювантный курс гормональной терапии являются

наиболее важными составляющими в лечении больных эндометриальной стромальной саркомой матки [3]. Гистерэктомия с двусторонней сальпингофоректомией является стандартом хирургического лечения [9]. Необходимость проведения тазовой лимфодиссекции остается дискуссионной и поэтому не является рутинной процедурой у таких пациенток. Окончательное решение о прогностическом значении метастатического поражения в лимфатических узлах не принято, так как частота возникновения метастазов при данной патологии колеблется от 6 до 30 %. L.A. dos Santos et al. в своем исследовании выявили метастатическое поражение лимфатических узлов у 7 из 36 (19 %) пациенток с ЭСС, а негативное влияние данного фактора на общую выживаемость этих пациенток не отмечено [10]. O. Reich и соавт. в своем обзоре показали, что при аутопсии умерших восьми пациенток с ЭСС, метастатическое поражение лимфатических узлов обнаружено только в одном случае, что составило 12 % [23]. Позже эти авторы сообщили, что среди 64 пациенток с ЭСС, у 9 из которых выполнена тазовая лимфаденэктомия, у 3 больных было выявлено метастатическое поражение лимфатических узлов.

При низкокодифференцированных опухолях ЭСС обычно проводится хирургическое лечение и адъювантный курс гормональной терапией прогестинами, а также назначаются ингибиторы ароматазы в качестве поддерживающей терапии, т.к. доказано, что низкокодифференцированные опухоли являются гормонозависимыми. Ретроспективный анализ 153 пациенток с низкокодифференцированной ЭСС показал значительно повышенную частоту рецидивирования среди больных в менопаузе с наличием сохраненных яичников. Другие же исследования не показали в такой ситуации какого-либо отрицательного влияния на общую выживаемость больных. Поэтому важно тщательно взвешивать преимущества сохранения овариальной функции против высокого риска рецидивирования заболевания среди молодых пациенток [3, 4, 7, 9]. На данный момент нет данных о безопасности назначения терапии эстрогенами с

онкологической точки зрения, после проведения хирургического лечения с удалением обоих яичников на первом этапе лечения при низкокодифференцированных опухолях у женщин в период менопаузы. Терапия препаратами эстрогенов не рекомендуется ввиду биологических особенностей низкокодифференцированных опухолей и их высокой эстрогенной зависимости [9].

Однако, при высококодифференцированных опухолях применение таких цитотоксических агентов, как доксорубин и ифосфамид или гемцитабин с доцетакселом и доксорубицином, может использоваться в неoadъювантном режиме с целью уменьшения объема опухоли [16].

Garg G. et al., проведя широкое исследование большой когорты больных, пришли к выводу, что ни адъювантная лучевая терапия, ни двусторонняя сальпингофоректомия или лимфаденэктомия не влияют на выживаемость пациенток I стадии ЭСС (согласно критериям FIGO 2009) как при низко-, так и при высококодифференцированных опухолях ЭСС [12].

Общая пятилетняя выживаемость больных значительно лучше при отсутствии распространения опухоли на цервикальный канал при высококодифференцированной эндометриальной стромальной саркоме [12]. В этом случае (стадия I) выживаемость больных увеличивается до 90-100 %. Выживаемость пациентов с более высокой стадией заболевания может снизиться до 40 % [9]. Соответственно, можно предположить, что при высококодифференцированных опухолях ЭСС, при объеме опухоли соответственно стадии IB без распространения на цервикальный канал, может иметь лучший прогноз, чем у пациенток с объемом опухоли, соответствующей стадии IA, но с вовлечением шейки матки [12].

Однако, из-за того, что данные опухоли встречаются довольно редко, на сегодняшний день не существует четко описанного клинического течения заболевания, а недостаточное количество проведенных рандомизированных исследований не позволяет определить алгоритм системного лечения данной категории больных.

Целью нашей работы было изучение серии клинических случаев, впервые диагностированной саркомы матки, в частности показателей частоты возникновения и степени распространенности заболеваемости на момент установления диагноза, а также показателей выживаемости.

Материалы и методы. Дизайн исследования – изучены ретроспективные результаты лечения 33 пациенток и проспективные данные 9 больных эндометриальной стромальной саркомы матки стадий IA–IVB (T1-3NxM0-1), которые находились на лечении в клинике ИМП НАМН Украины в период с 1997 по 2016 гг., по показателям безрегрессивной выживаемости, частоте рецидивов и метастазов при сроке наблюдения 60 месяцев. Больным проведено оперативное вмешательство, лучевая терапия и/или химиотерапия.

Данное исследование является результатом выполнения НИР «Оптимизация комплексного лечения сарком матки путем определения уровней злокачественности опухолей», № госрегистрации 0114U000061.

При поступлении больных степень распространенности опухолевого процесса устанавливалась на основании данных клинического обследования, учитывая бимануальное обследование пациенток, данные УЗИ и компьютерной томографии органов брюшной полости и малого таза, цистоскопии, ректороманоскопии, реносцинтиграфии (при необходимости) и иммуногистохимического исследования опухоли. Окончательно стадия заболевания устанавливалась после хирургического лечения и получения данных морфологического исследования.

Во всех случаях морфологический диагноз злокачественной опухоли матки соответствовал эндометриальной стромальной саркоме матки. Всем больным проведено хирургическое вмешательство, лучевая терапия (ЛТ) и/или химиотерапии (ХТ).

Хирургическое лечение в качестве самостоятельного метода было проведено 2,3 % больным ЭСС матки, комбинированное лечение – 28,6 %, которое включало операцию и ЛТ, или ХТ. Комплексное лечение проведено 69,1 % пациенток. Одна пациентка (3,0 %)

получила полихимиотерапию. На I этапе лечения больным выполняли хирургическое вмешательство в объеме экстирпации матки с придатками. После получения результатов гистологического исследования, через 2-3 недели после операции, на II этапе проводили дистанционную гамма-терапию области малого таза или сочетанную ЛТ. На III этапе, через 3 недели после окончания ЛТ, проводили ХТ: 2-4 курса антрациклинами в монорежиме, по схеме VAC (винкристин – 1,5 мг внутривенно – в/в – струйно, доксорубицин – 40 мг/м², циклофосфан 600 мг/м² в/в струйно 1, 8, 15-й дни) или CAP (цисплатин – 100 мг/м², доксорубицин – 40 мг/м², циклофосфан – 800 мг/м² в/в капельно 1 раз в 3-4 недели).

Анализ химиотерапии, полученной больными ЭСС матки при комбинированном или комплексном лечении, позволил выявить, что чаще всего применялась схема VAC в 54,6 % случаев, на втором месте – CAP в 36,4 %, и в единичных наблюдениях – другие комбинации.

Сочетанная ЛТ (в плане комбинированной или комплексной терапии) проведена 10 пациенткам, дистанционная гамма-терапия области малого таза – 20.

Эффективность лечения оценена по ближайшим и отдаленным результатам терапии. Период наблюдения составил 60 месяцев.

Полученные данные подвергались статистической обработке при помощи программы STATISTICA 6.0. Для показателей, измеряемых в количественной шкале, были получены дескриптивные (описательные) статистики: медиана и среднее значение как меры положения; стандартное отклонение и квартили как меры рассеивания; минимальное и максимальное значение как показатель размаха выборки.

Распределения всех анализируемых количественных показателей статистически значимо отличались от нормального (критерий Колмогорова-Смирнова), поэтому в тексте дальнейшего изложения для их характеристики, преимущественно, использовались медиана (Me) (50-й процентиль) и 25-й (LQ) и 75-й процентили (UQ) (верхний и нижний квартили), которые по

тексту подавались в виде: (LQ-UQ). Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывалось абсолютное число и относительная величина в процентах (%). Для проверки совпадения распределения исследуемых количественных показателей с нормальным в группах пользовались критерием согласия Колмогорова-Смирнова. Так как закон распределения исследуемых числовых показателей отличался от нормального, статистическую значимость различий проверяли при помощи U-критерия Манна-Уитни (в случае парных независимых совокупностей), критерия Краскела-Уоллиса (в случае множественных независимых совокупностей), анализ таблиц сопряженности.

Для статистического оценивания доли качественного признака в исследуемой совокупности рассчитывали стандартную ошибку выборки по формуле:

$$\Delta = \sqrt{n1/n(1 - n1/n)/n} \cdot 100\%,$$

где n – объем выборки, n1 – количество пациентов с наличием исследуемого признака. При этом данные представлялись в традиционном для медицинских статей в виде: (P ± Δ) %, где P – доля исследуемого качественного признака в исследуемой совокупности, выраженная в %.

Исследования проводились под контролем Комитета по биоэтике, протокол №7 от 10 ноября 2016 г.

Результаты.

Анализ клинического материала показал, что возраст 42 пациенток колебался от 29 до 75 лет с медианой – 52,5 года.

Пик заболеваемости приходился на возрастную категорию 40–59 лет (62,0 ± 7,5) % (26 пациенток). Старше 60 лет было 12 больных (28,5 ± 7,0) % (рис. 1).

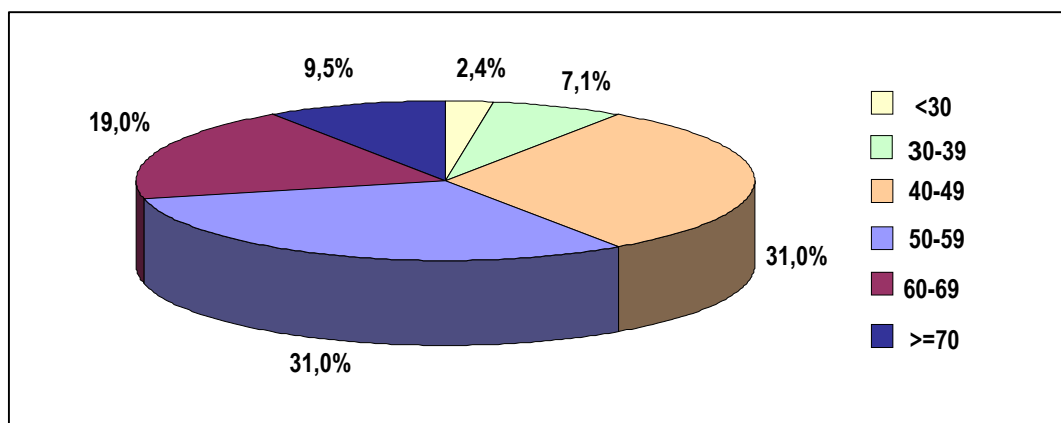


Рисунок 1. Распределение больных эндометриальной стромальной саркомой в зависимости от возраста, %.

В настоящее время в мире для определения стадии саркомы матки используется классификация TNM 7 (пересмотр 2009 года) и классификация Международной федерации гинекологов и акушеров (FIGO).

Анализ частоты встречаемости различных стадий заболевания в наших исследованиях показал, что больных ЭСС с исходной I

(T1NxM0) стадией насчитывалось 18 (42,9 %), больных же со II (T2NxM0) стадией было 10 (23,8%). У 6 (14,3%) больных установлена III (T3NxM0) стадия заболевания, и еще 8 (19,0%) пациенток имели IV (T1-3NxM1) стадию ЭСС (рис. 2).

Соотношение между возрастом больных и исходной стадией процесса приведено на рисунке 3.

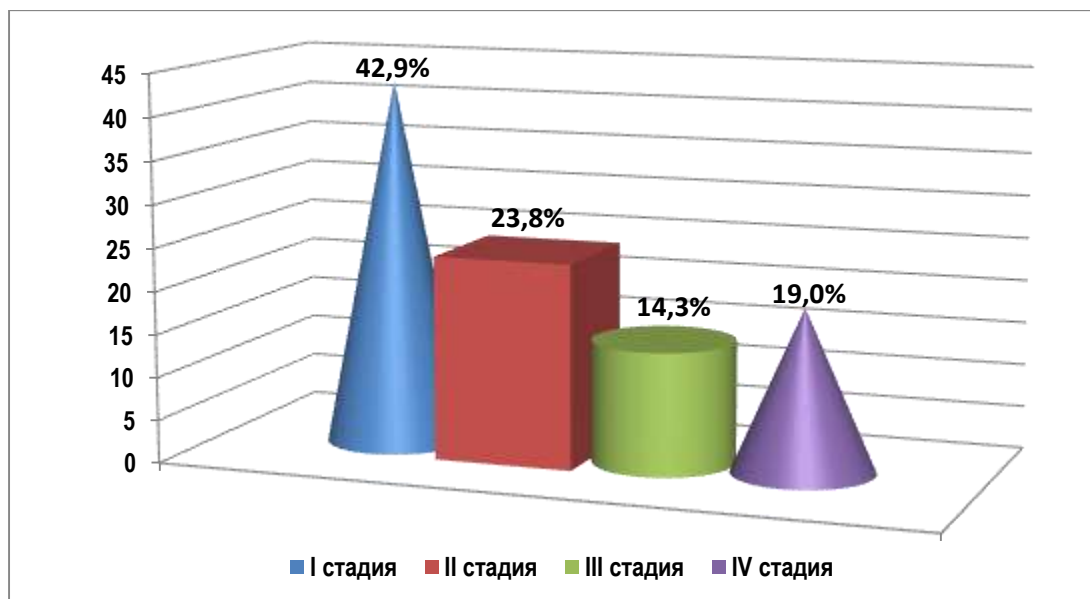


Рисунок 2. Исходное распределение больных эндометриальной стромальной саркомой по стадиям, %.

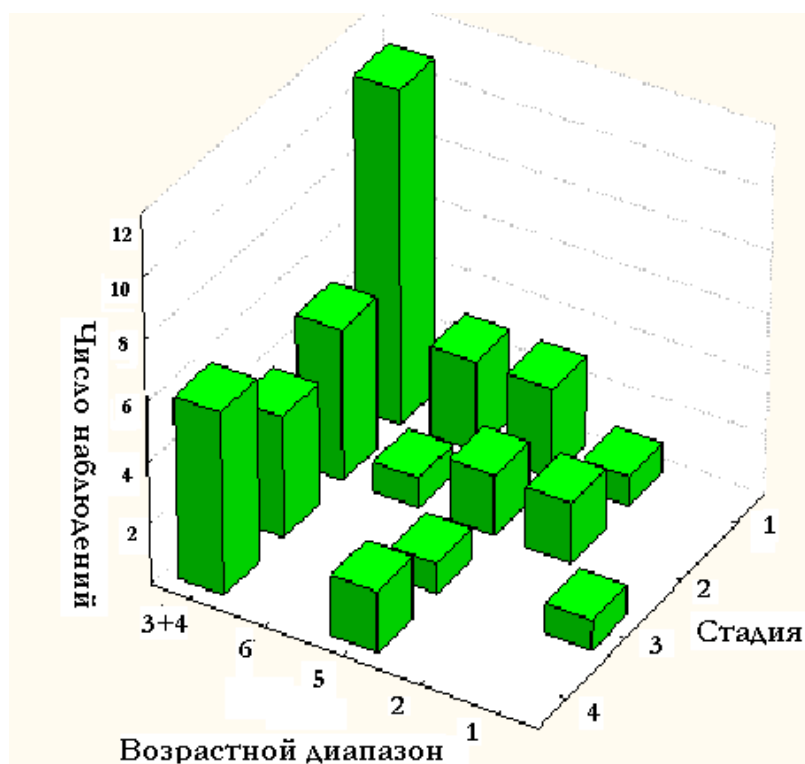


Рисунок 3. Распределение больных саркомой матки по стадиям заболевания в зависимости от возраста (градация возрастного диапазона: 1 – менее 30 лет; 2 – 30–39 лет; 3 – 40–49 лет; 4 – 50–59 лет; 5 – 60–69 лет; 6 – более 70 лет).

Анализ распределения больных саркомой матки по стадиям заболевания в зависимости от возраста показал, что пик заболеваемости наблюдается в возрастном диапазоне 40–59 лет, преобладает первая стадия процесса, вместе с тем процент возникновения II, III и IV стадий идентичен. У пациенток в возрасте до

40 и после 70 лет IV стадия заболевания не наблюдалась. В тоже время у пациенток в возрасте до 30 лет отмечена III стадия заболевания, что, очевидно, связано с отсутствием онконастороженности как у врачей, так и у самих пациенток молодого возраста. Именно онкологическая насторожен-

ность способствовала тому, что и у пациенток старше 70 лет превалировала I стадия, и отсутствовали III и IV стадии процесса.

Критериями оценки эффективности проведенного лечения мы определили показатели безрецидивной выживаемости больных сроком до 5 лет наблюдения, данные частоты возникновения рецидивов и метастазов опухоли.

После окончания комбинированного или комплексного лечения, при дальнейшем наблюдении у 18 из 42 (42,9 ± 7,6)% больных выявлена манифестация заболевания: у 7 пациенток (38,9 ± 5,8)% отмечен локорегионарный рецидив опухоли, у 11 (61,1 ± 6,8)% – отдаленные метастазы.

В зависимости от стадии заболевания пациентки с манифестацией процесса распределились следующим образом.

При I стадии заболевания рецидив заболевания выявлен у 3 (16,7 ± 9,0)% из 18 пациенток с манифестацией процесса, метастазы – у 1 (5,6 ± 5,5) %.

При II стадии заболевания рецидив отмечен у 2 (20,0 ± 1,3)% пациенток, метастазы – у 3 (30,0 ± 1,5)% из 10 пациенток.

При III стадии рецидивы выявлены у 2 (33,3 ± 19,3)% из 6 пациенток, метастазы наблюдались у 2 больных (33,3 ± 19,3)%.

При IV стадии ЭСС у 5 из 8 больных (62,5 ± 1,8)% отмечено прогрессирование метастазирования. Две больные живы без признаков заболевания (24 и 60 месяцев), а судьба одной пациентки неизвестна.

Таким образом, с увеличением стадии заболевания наблюдается увеличение количества рецидивов и метастазов. В тоже время их соотношение внутри стадии несколько иное (рис. 4): при I стадии превалируют локорегионарные рецидивы – 75,0%, при II–III стадии – их частота снижается до 40,0–50,0%, но отмечено нарастание метастатического процесса с 25,0 до 50,0% соответственно стадиям.

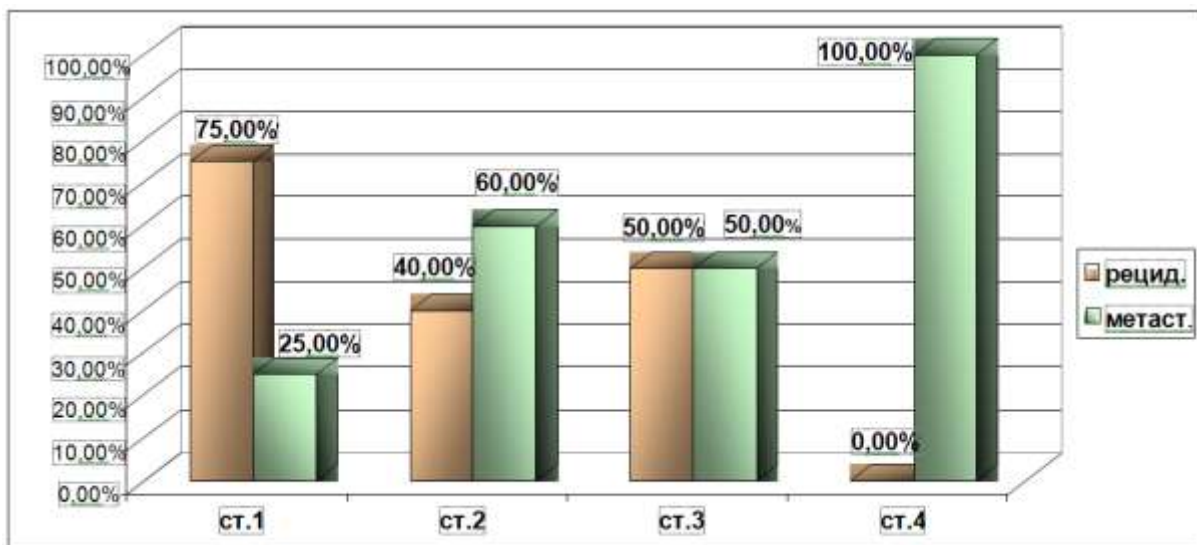


Рисунок 4. Характер прогрессирования заболевания у больных эндометриальной стромальной саркомой матки с манифестацией в зависимости от стадии процесса.

Локализация метастазов наблюдалась в печени, в легких, костной системе и парааортальных лимфоузлах, также отмечены случаи синхронного поражения.

Согласно критерию максимум правдоподобия Хи-квадрат зависимость

приближается к статистически значимому уровню ($\chi^2 = 7,28$, d. f. = 3, $p = 0,06341$).

Зависимость сроков манифестации заболевания от стадии процесса представлена на рисунке 5.

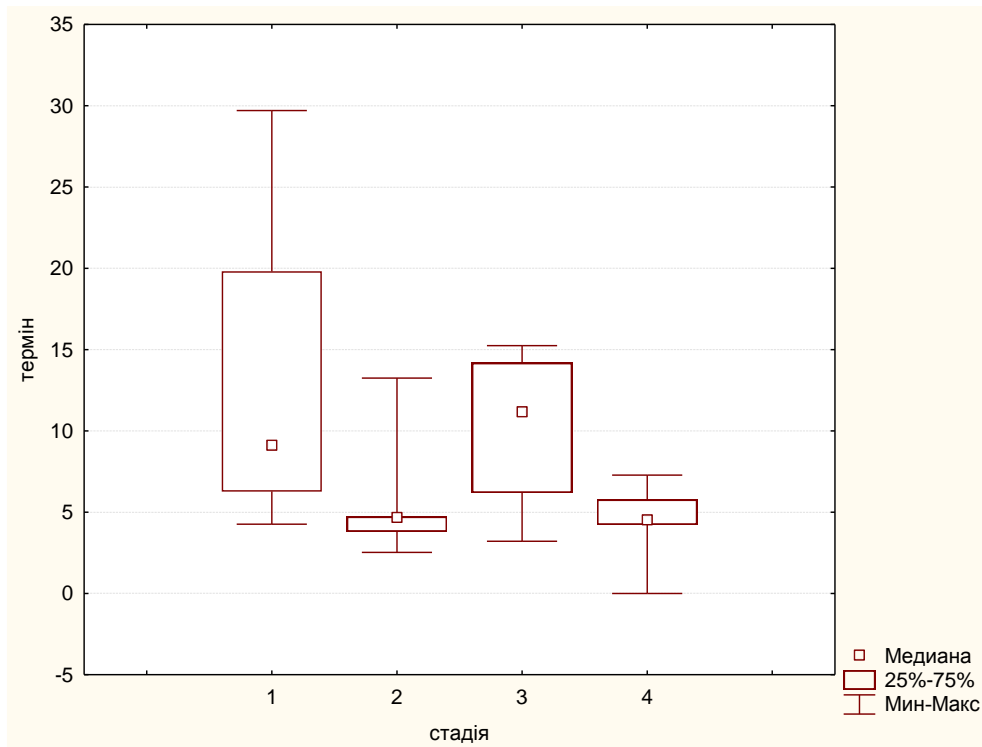


Рисунок 5. Зависимость сроков манифестации заболевания у больных эндометриальной стромальной саркомой матки от стадии процесса.

Объем выборки не позволяет утверждать о наличии статистически значимой зависимости сроков манифестации от стадии процесса (Хи-квадрат = 4,0, $ss = 3$, $p = 0,261$, медианный тест). Однако, как видно из рисунка 5, существуют статистически значимые попарные различия между стадиями I и II ($U = 45$, $p = 0,028$, критерий Манна-Уитни), и III и IV ($U = 36$, $p = 0,008$, критерий Манна-Уитни).

На рисунке 5 также можно увидеть, что у пациенток с I стадией заболевания время появления манифестов колеблется от 4,3 до 29,7 мес. с интерквартильным размахом $6,3 \div 19,8$ мес., в то же время, как пациентки с другими стадиями процесса имеют более «сжатый» интервал появления манифестов, который, по грубым приближениям, можно считать равным $0 \div 15$ месяцам.

Все вышеизложенное можно обобщить с помощью категоризированных диаграмм (рис. 6), где приведены частота и сроки

появления прогрессии заболевания в зависимости от стадии процесса.

Под термином «прогрессия заболевания» (progressive disease) в Онкологии подразумевается рост опухоли $\geq 20\%$ с момента начала лечения пациента (<http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/progressive+disease>).

Частота прогрессии до 6 мес. при I и III стадии наблюдалась в 25,0 % случаев, при II и IV – в 80,0 %; до 24 мес. – в 100,0 % случаев при II и III стадии эндометриальной стромальной саркомы. Проявления прогрессии до 36 мес. наблюдалось только при I стадии.

С позиций дихотомической шкалы представления данных наглядной является диаграмма (рис. 7), которая демонстрирует соотношение случаев «нет прогрессии» и «есть прогрессия» на различных стадиях процесса.

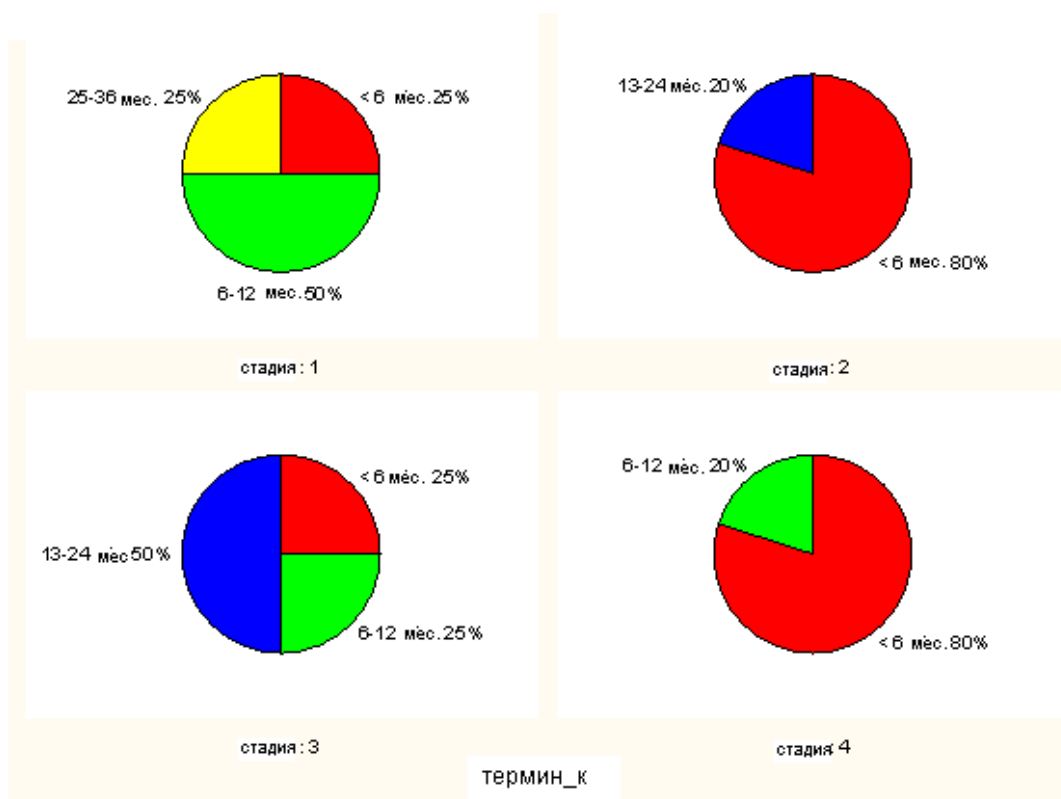


Рисунок 6. Сроки прогрессии в зависимости от стадии заболевания.

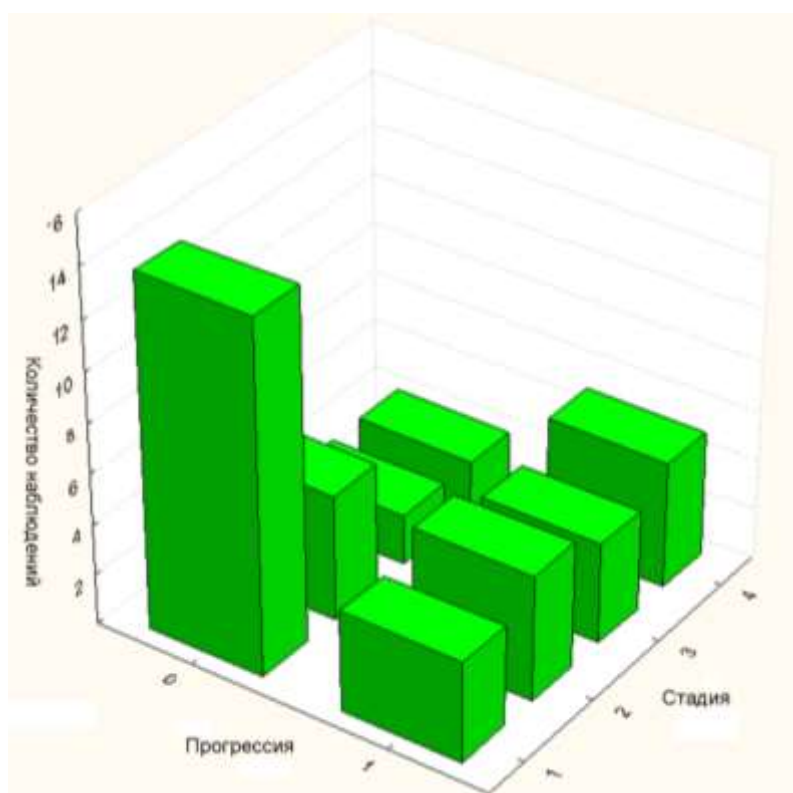


Рисунок 7. Прогрессия болезни в зависимости от стадии процесса (0 – прогрессии нет, 1 – прогрессия имеет место).

При I стадии заболевания прогрессирование опухоли выявлено у 4 ($22,2 \pm 1,0$) % из 18 пациенток.

При II стадии – у 5 из 10 пациенток ($50,1 \pm 1,7$) %.

При III стадии – у 4 из 6 пациенток ($66,7 \pm 1,7$) %.

И при IV стадии у 5 из 8 больных ($62,5 \pm 1,8$) % отмечено прогрессирование процесса метастазирования.

Результаты анализа годовой выживаемости в исследуемых группах больных представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Выживаемость больных эндометриальной стромальной саркомой матки без признаков опухолевого процесса в зависимости от стадии заболевания.

Стадия опухолевого процесса	Срок наблюдения (год), %				
	1	2	3	4	5
T ₁ N _x M ₀ (n = 18)	83,3 ± 9,0	83,3 ± 9,0	77,8 ± 1,0	77,8 ± 1,0	77,8 ± 1,0
T ₂ N _x M ₀ (n = 10)	60,0 ± 1,6	50,0 ± 1,7	50,0 ± 1,7	50,0 ± 1,7	50,0 ± 1,7
T ₃ N _x M ₀ (n = 6)	66,7 ± 2,1	33,3 ± 2,1	33,3 ± 2,1	33,3 ± 2,1	33,3 ± 2,1
T ₁₋₃ N _x M ₁ (n = 8)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Всего (n = 42)	66,7 ± 7,4	59,5 ± 7,7	57,1 ± 7,7	57,1 ± 7,7	57,1 ± 7,7

Как видно из представленных в таблице данных, однолетняя выживаемость больных без признаков опухолевого процесса при стадии T₁N_xM₀ составила ($83,3 \pm 9,0$) %, снизившись лишь на третьем году наблюдения до ($77,8 \pm 1,0$) %, и оставалась такой до конца срока наблюдения.

Выживаемость больных ЭСС при стадии T₂N_xM₀ составила ($60,0 \pm 1,6$) %, снизившись на втором году до ($50,0 \pm 1,7$) % и не изменяясь в течение всего периода наблюдения.

При стадии T₃N_xM₀ однолетняя выживаемость больных без признаков опухолевого процесса была несколько выше, чем при II стадии, составляя ($66,7 \pm 2,1$) %, снижаясь на втором году наблюдения до ($33,3 \pm 2,1$) %, и оставаясь такой до конца периода наблюдения.

При стадии T₁₋₃N_xM₁ показатель выживаемости ни у одной из 5 пациенток не изменился в течение четырех лет наблюдения, равняясь нулю. Нами наблюдаются 2 больные, которые живы без признаков заболевания (24 и 60 месяцев).

В целом, без учета стадии процесса 5-летняя непрогрессивная выживаемость больных составила 57,1 %.

Характер рецидивирования опухоли в зависимости от схемы лечения приведен в таблице 2.

Таблица 2.

Частота рецидивирования пациенток ЭСС I–IV стадии в зависимости от проводимого лечения, n=42.

Лечение	Пациенты (все)	Пациенты (рецидив), абс., (%)
Операция	1	–
Операция + химиотерапия	6	3 (50,0)
Операция + лучевая терапия	6	2 (33,3)
Операция + химиотерапия + лучевая терапия	29	13 (44,8)
Всего	42	18 (42,9)

Ввиду немногочисленности больных ЭСС III–IV стадии проведен анализ безрецидивной выживаемости больных I и II стадии в зависимости от вида проводимого антибластомного лечения (табл. 3).

Статистический анализ не выявил разницу в частоте манифестации процесса ($p = 0,922$) в зависимости от схемы проведенного комбинированного или комплексного лечения.

Таблица 3.

Частота рецидивирования ЭСС I–II стадии в зависимости от проводимого лечения, n=42.

Лечение	Пациенты (все)	Пациенты (рецидив), абс., (%)
Операция	–	–
Операция + химиотерапия	3	–
Операция + лучевая терапия	3	1 (33,3)
Операция + химиотерапия + лучевая терапия	22	8 (36,4)
Всего	28	9 (32,1)

Обсуждение результатов.

Обобщая полученные данные, можно констатировать – средний возраст больных составил 52,5 года, что соответствует данным литературы [21]. Полученные нами данные показывают, что 5-летняя непрогрессивная выживаемость всей когорты больных ЭСС I–IV стадий составила 57,1%; при I стадии – 77,8%. По данным A. Yoon et al., данный показатель при I стадии составил 71,8% [25], что коррелирует с данными нашего исследования. В свое исследование A. Yoon et al. включили пациенток с эстроген- и/или прогестерон-положительным статусом опухоли, что является благоприятным фактором прогноза. В данной работе мы же не определяли гормональный статус опухоли, т.е. включены пациентки с различным статусом, а и соответственно, в т.ч. и неблагоприятными факторами прогноза. В дальнейшем планируется проведение исследования по изучению гормонального статуса опухоли и, в зависимости от этого, определения показателей выживаемости больных саркомой матки.

По данным мета-анализа, проведенного Rauh-Hain J.A. 86 исследований по ЭСС, частота рецидивирования данной опухоли составляет 36–56% [22].

Частота рецидивирования по данным, полученным в нашем исследовании, составила 26,3 %, достоверно коррелирует со стадиями процесса. Это можно объяснить тем, что 78,6% пациенток получали комплексное лечение (операция+химиолучевая терапия).

Следует отметить, что показатели 3- и 4-летней выживаемости без признаков рецидива после двух лет изменяются мало. Обнаруженную особенность можно объяснить наличием субклинических метастазов с первыми симптомами заболевания, проявление которых происходит за короткий период.

Частота прогрессирования по данным литературы при I–II стадиях эндометриальной стромальной саркомы матки имеет место у 50,0 % пациенток [22, 25]. По нашим данным эти показатели соответствуют 22,2 и 50,1 %, соответственно.

Риск прогрессирования опухоли в пределах малого таза, по данным исследования, проведенного Ferrer F. et al., колеблется от 14,0 до 64,0 % [11], а по данным нашего исследования этот показатель составляет 26,3 %.

Полученный относительно низкий процент локальных рецидивов может быть связан с проведением лучевой терапии, однако, ввиду малочисленности больных, эта гипотеза требует подтверждения путем дальнейшего изучения.

Интересен тот факт, что не выявлено различия в частоте манифестации процесса в зависимости от проведения комбинированного или комплексного лечения больных ЭСС.

Таким образом, проведенное нами исследование позволило сделать следующие **выводы.**

Частота рецидивов заболевания после комбинированного или комплексного лечения больных эндометриальной стромальной саркомой матки I–IV стадии составляет $42,9 \pm 7,6$ %: локорегионарный рецидив опухоли обнаружен у $16,7 \pm 5,8$ % больных, отдаленные метастазы – у $26,2 \pm 6,8$ %.

В зависимости от стадии заболевания этот показатель соответствует: при I стадии – $22,2 \pm 1,0$ %, при II стадии – $50,1 \pm 1,7$ %, при III – $66,7 \pm 1,7$ %, и при IV стадии – $62,5 \pm 1,8$ %, при наблюдении в сроке до 60 месяцев.

В целом, без учета стадии процесса, 5-летняя непрогрессивная выживаемость составила 57,1%.

У больных ЭСС I-II стадией частота возникновения рецидивов при проведении адъювантной лучевой или химио-лучевой терапии составила 33,3 и 36,4%, соответственно; при химиотерапии – 0% (в этой подгруппе всего 3 пациентки). Схема лечения не критична в отношении возникновения прогрессирования у больных ЭСС.

С учетом полученных данных, в дальнейшем исследовании планируется изучение панели прогностических и предиктивных молекулярно-биологических маркеров и корреляция их экспрессии с показателями выживаемости больных.

Выражаю благодарность доценту кафедры медицинской и биологической физики и медицинской информатики Харьковского национального медицинского Университета, Радзишевской Евгении Борисовне, за помощь в статистической обработке данных, полученных в данном исследовании.

Литература:

1. Abeler V.M., Royne O., Thoresen S. [et al.] Uterine sarcomas in Norway. A histopathological and prognostic survey of a total population from 1970 to 2000 including 419 patients // *Histopathology*. 2009. Vol. 54. P.355–364.
2. Adiga Chaitra P., Gyanchandani Manju [et al.] Endometrial stromal sarcoma: An aggressive uterine malignancy // *Radiology Case*. 2016. Vol.10 (9). P. 35–43.
3. Amant F., De Knijf A., Van Calster B. [et al.] Clinical study investigating the role of lymphadenectomy, surgical castration and adjuvant hormonal treatment in endometrial stromal sarcoma // *Br. J. Cancer*. 2007. Vol. 97. P. 1194–1199. PMID: 17895898.
4. Bai H., Yang J., Cao D. [et al.] Ovary and uterus-sparing procedures for low-grade endometrial stromal sarcoma: a retrospective study of 153 cases // *Gynecol. Oncol*. 2014. Vol.132. P. 654–660.
5. Bodner K., Bodner-Adler B., Obermair A. [et al.] Prognostic parameters in endometrial stromal sarcoma: a clinicopathologic study in 31 patients // *Gynecol. Oncol*. 2001. Vol. 81. P. 160–165.
6. Chew I., Oliva E. Endometrial stromal sarcomas: a review of potential prognostic factors // *Adv. Anat. Pathol*. 2010. Vol. 17. P. 113–121.
7. Chu M. C., Mor G., Lim C. [et al.] Low-grade endometrial stromal sarcoma: hormonal aspects // *Gynecol. Oncol*. 2003. Vol. 90. P. 170–176.
8. Cirisano F.D. Jr., Robboy S.J., Dodge R.K. [et al.] The outcome of stage I–II clinically and surgically staged papillary serous and clear cell endometrial cancers when compared with endometrioid carcinoma // *Gynecol. Oncol*. 2000. Vol.77. P. 55–65.
9. Denschlag D., Thiel F.C., Ackermann S. [et al.] Sarcoma of the Uterus. Guideline of the DGGG // *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2015. № 75 (10). P. 1028–1042. doi: 10.1055/s-0035-1558120.
10. Dos Santos L. A., Garg K., Diaz J. P. [et al.] Incidence of lymph node and adnexal metastasis in endometrial stromal sarcoma // *Gynecol. Oncology*. 2011. Vol. 121. P. 319–322.
11. Ferrer F., Sabater S., Farrus B. [et al.] Impact of radiotherapy on local control and survival in uterine sarcomas: a retrospective study from the group oncologic Catala-Occita // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 1999. Vol.44. P.47–52.
12. Garg G., Shah J.P., Toy E. P. [et al.] Stage IA vs. IB endometrial stromal sarcoma: Does the new staging system predict survival? // *Gynecol. Oncology*. 2010. Vol. 118. P.8-13. DOI: 10.1016/j.ygyno.2010.04.008.
13. Hachisuga T., Kaku T., Fukuda K. [et al.] The grading of lymphovascular space invasion in endometrial carcinoma // *Cancer*. 1999. Vol. 86. P. 2090–2097.
14. Jakate K., Azimi F., Ali R.H., Lee C.H. [et al.] Endometrial sarcomas: an immunohistochemical and JAZF1 re-arrangement study in low-grade and undifferentiated tumors // *Mod. Pathol*. 2013. Vol. 26 (1). P. 95–105. PMID: 22918161.
15. Kim J.A., Lee M.S., Choi J.S. Sonographic findings of uterine endometrial stromal sarcoma // *Korean J. Radiol*. 2006. Vol. 7 (4). P. 281–286. PMID: 17143032.
16. Lange S.S., Novetsky A.P., Powell M.A. Recent advances in the treatment of sarcomas in gynecology // *Discov. Med*. 2014. Vol.18 (98). P. 133-140. PMID: 25227754.
17. Li N., Wu L.Y., Zhang H.T. [et al.] Treatment options in stage I endometrial stromal sarcoma: a retrospective analysis of 53 cases // *Gynecol. Oncol*. 2008. Vol. 108. P. 306–311.
18. Nordal R.R., Kristensen G.B., Kaern J. [et al.] The Prognostic Significance of Surgery, Tumor

Size, Malignancy Grade, Menopausal Status, and DNA Ploidy in Endometrial Stromal Sarcoma // *Gynecol. Oncol.* 1996. Vol.62. P. 254–259.

19. Oliva E., Carcangiu M.L., Carinelli S.G. [et al.] Mesenchymal Tumors of the Uterus // *WHO Classification of Tumours of female reproductive Tract.* Lyon: IARC Press. 2014. P. 135–147.

20. Prat J. FIGO staging for uterine sarcomas // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2009. Vol. 104. P. 177–179.

21. Puliyath G., Krishnan Nair M. Endometrial stromal sarcoma: A review of the literature // *Indian J. Med. Paediatr. Oncol.* 2012. Vol. 33, № 1. P. 1–6.

22. Rauh-Hain J. A., del Carmen M. G. Endometrial stromal sarcoma: a systematic

review // *Obstet. Gynecol.* 2013. Vol. 122. P. 676–683.

23. Reich O., Roitzsch E., Justus J. So-called stromatosis uteri – A low grade sarcoma. A morphological study of eight case reports // *Zentralbl. Gynaekol.* 1994. Vol. 116. P. 581–587.

24. Toprak U., Paşaoğlu E., Karademir M. A., Gülbay M. Sonographic, CT, and MRI findings of endometrial stromal sarcoma located in the myometrium and associated with peritoneal inclusion cyst // *AJR Am. J. Roentgenol.* 2004. Vol. 182 (6). P. 1531–1533. PMID: 15150002.

25. Yoon A., Park J.Y., Park J.Y. [et al.] Prognostic factors and outcomes in endometrial stromal sarcoma with the 2009 FIGO staging system: a multicenter review of 114 cases // *Gynecol. Oncol.* 2014. Vol. 132. P. 70–75.

Контактная информация:

Сухин Владислав Сергеевич – к.м.н., старший научный сотрудник отделения онкогинекологии, ГУ «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева Национальной академии медицинских наук Украины», г. Харьков, Украина.

Почтовый адрес: Украина, г. Харьков, 61016, ул. Кривоконевская, 34 А.

E-mail: suhin_vlad@ukr.net

Телефон: 067-573-3784, 057-725-5073