

А.О. Протопопов
В.Б. Шабелянський
О.П. Андрусенко
Ю.І. Малімон
В.Л. Супрунець

Волинський обласний
онкологічний диспансер,
м. Луцьк

Досвід радикального лікування сарком м'яких тканин

Experience of radical treatment for soft tissue sarcoma

Цель работы: Изучение выживаемости больных саркомой мягких тканей (СМТ) в зависимости от стадии заболевания и применяемых методов радикального лечения.

Материалы и методы: Данные касаются 121 больного СМТ: в I А, В ст. – 40 (33,1%); II А, В, С – 54 (44,6%); III – 20 (16,5%); IV – 7 (5,8%) случаев заболевания. Случаи СМТ с установленной тканевой принадлежностью составили 83,5%; неясного генеза – 16,5%. Чисто хирургическое лечение проведено 43 (35,5%) пациентам; операция + лучевая терапия – 78 (64,5%); полихимиотерапия – 15 (12,4%).

Результаты: В течение 5 лет общая смертность больных СМТ составила 47,1%; 10 и 15 лет – 64,5 и 71,1% соответственно. При этом от причин, не связанных с прогрессированием опухоли, умерло 18 (14,8%) пациентов. Лица, подвергнутые только хирургическому вмешательству, прожили 5 лет в 47,4±8,7%; 10 лет – 28,9±7,1%; 15 лет – 28,9±7,1% случаев. Пяти-, 10-, 15-летняя выживаемость больных СМТ, которые получили комбинированное лечение, равнялась соответственно 70,8±5,4; 49,2±5,9 и 36,9±6,4%. Рецидивы опухоли зарегистрированы в 26 (21,5%) случаях: 12 (27,9%) – после хирургического удаления опухоли; 14 (17,9%) – комбинированного лечения. Чаще всего они выявлялись при СМТ неясного генеза (40%). Из числа больных с рецидивами 61,5% погибли на протяжении 3–5 лет наблюдения.

Выводы: Скорректированная с учетом смерти вследствие других причин общая выживаемость больных СМТ составила: 5-летняя – 62,1±4,8%; 10-летняя – 41,7±5,4%; 15-летняя – 33,9±6,1%. При этом сроки жизни больных в I А, В и II А, В, С ст. практически не отличались ($p > 0,05$), а в III ст. были существенно ниже по сравнению с двумя предыдущими ($p < 0,05$). Пяти- и 10-летняя выживаемость лиц, получавших комбинированное лечение, достоверно выше по сравнению с таковой при исключительно хирургическом вмешательстве ($p < 0,05$). Однако у больных, переживших 10 лет после радикального излечения СМТ, дальнейший прогноз в меньшей степени зависит от стадии заболевания и методов воздействия на опухоль. Подтверждается точка зрения, согласно которой появление рецидива СМТ у 2/3 больных совпадает с генерализацией процесса.

Ключевые слова: саркома мягких тканей, методы лечения, выживаемость.

Objective: To study the survival of the patients with soft tissue sarcoma (STS) depending on the stage of the disease and the applied modalities of radical therapy.

Material and Methods: The study involved 121 patients with STS, of them 40 cases (33.1%) of stage I A, B; 54 (44.6%) stage II A, B, C; 20 (16.5%) stage III; 7 (5.8%) stage IV. Tissue characteristics of the tumor were determined in 83.5% of cases, 16.5% of cases were of unclear origin. Surgical treatment was performed in 43 (35.5%) patients; surgery + radiotherapy were applied to 78 (64.5%) cases; polychemotherapy was administered in 15 (12.4%) cases.

Results: During a five-year period total mortality of the patients with STS was 47.1%; during 10 and 15 years – 64.5 and 71.1%, respectively. Eighteen patients died of the causes which were not associated with the progress of the tumor. Five-year survival of the patients treated surgically was 47.4±8.7%; 10-year – 28.9±7.1%; 15-year – 28.9±7.1%. Five-, 10-, and 15-year survival of the STS patients treated with surgery and radiotherapy was 70.8±5.4, 49.2±5.9, 36.9±6.4%, respectively. Tumor relapses were noted in 26 (21.5%) patients, of them 12 (27.9%) cases after the surgical removal of the tumor; 14 (17.9%) cases after multimodality treatment. They were chiefly observed in the tumors with unclear origin (40%). Of the patients with relapses, 61.5% died within 3 – 5 years of observation.

Conclusion: Corrected with the account of death due to other causes total survival of the patients with STS was: 5-year – 62.1±4.8%; 10-year – 41.7±5.4%; 15-year – 33.9±6.1%. The life span did not differ in cases of stages I A, B and II A, B, C ($p > 0.05$), in stage III they were considerably lower when compared with the two former parameters ($p < 0.05$). Five- and 10-year survival of the patients administered multimodality treatment is significantly higher when compared with that in surgery only ($p < 0.05$). In patients who survived 10 years after radical treatment for STS the further prognosis depends to a less degree on the stage and methods of treatment. The study proves the opinion that in 2/3 of patients the relapse coincides with the process generalization.

Key words: soft tissue sarcoma, treatment modalities, survival.

Саркоми м'яких тканин (СМТ) – збірне поняття, що об'єднує відносно рідкісний тип злоякісних пухлин, характерною особливістю яких є надзвичайно виражений морфологічний та анатомічний поліморфізм. Згідно з чинною класифікацією ВООЗ (Женева, 1974 р.), нараховується близько 39 форм СМТ, які відрізняються як гістоструктурою, так і клінічним перебігом. У дорослих СМТ становлять не більше 1%, у дітей і підлітків – 6–7% від усієї онкопатології [1]. В Україні у 1999 р. зареєстровано 1072 випадки СМТ (2,2 на 100 тис. населення); у Волинській області – 22

(2,1 на 100 тис. населення) або 0,8% від 2644 вперше взятих на облік онкохворих.

За останні два десятиріччя відзначається підвищений інтерес до вивчення і пошуку адекватних методів лікування СМТ. Як показує клінічний досвід, СМТ рецидивують і після виконання суперрадикальних операцій, а половина пролікованих хворих помирає від віддалених метастазів [2].

Метою нашої роботи був аналіз виживаності хворих на СМТ у залежності від стадії захворювання і застосовуваних методів радикального лікування.

Методика дослідження

Ми проаналізували дані 121 хворого на СМТ, які в різні періоди (1960–1993 рр.) перебували на лікуванні у Волинському обласнокодиспансері, а також у деяких інших лікувальних закладах країни (Львівський обласнокодиспансер, Інститут онкології АМНУ). Переважали особи 40–60 років і старші (67,7%) жіночої статі (53,7%). У 16 (13,2%) хворих пухлина локалізувалася на голові та шиї; 31 (25,6%) – тулубі; 23 (19,0%) – верхній і 51 (42,2%) – нижній кінцівках. Морфологічні варіанти СМТ наведені в табл. 1.

Таблиця 1 – Частота морфологічних варіантів СМТ
Frequency of morphological varieties of soft tissue sarcoma

Морфологічний варіант пухлини	Кількість хворих	
	n	%
Фібросаркома	34	28,1
Ангіосаркома	25	20,7
СМТ нез'ясованого генезу (великоклітинні, поліморфно-клітинні, альвеолярно-клітинні та ін.)	20	16,5
Синовіальна саркома	15	12,4
Рабдоміосаркома	8	6,6
Ліпосаркома	8	6,6
Лейоміосаркома	4	3,3
Нейрофібросаркома	4	3,3
Інші СМТ (злоякісна мезенхіома, злоякісна міксома, злоякісна шваннома)	3	2,5
Разом	121	100

Розподіл хворих за стадіями захворювання наведений у табл. 2.

Таблиця 2 – Розподіл хворих на СМТ за стадіями захворювання
Distribution of the patients with soft tissue sarcoma depending on the stage of the disease

Стадія за системою TNM (5-те видання, 1997 р.)	Кількість хворих	
	n	%
G1,2 T1a,b 2a N0 M0 (стадія I A,B)	40	33,1
G1,2 T2b N0 M0 G3,4 T1a,b N0 M0 G3,4 T2a N0 M0 (стадія II A,B,C)	54	44,6
G3,4 T2b N0 M0 (стадія III)	20	16,5
G1-4 T1a,b 2a,b N1 M0 (стадія IV)	7	5,8
Разом	121	100

Хірургічне втручання проведене 43 (35,5%) пацієнтам; передопераційний курс променевої терапії (ПТ) великими фракціями (СОД 25–30 Гр) + операція – 11 (9,1%); операція + післяопераційний курс телегамма-терапії звичайним фракціонуванням (СОД 40–70 Гр) – 67 (55,4%). У 5 (4,2%) хворих із підозрою на метастатичне ураження регіонарних лімфовузлів виконана радикальна лімфаденектомія. Поліхемотерапію проводили рідко – у 15 (12,4%) випадках, переважно з використанням циклофосфану, вінкрістину, адриаміцину.

Оперативне лікування полягало в широкому вирізанні пухлини в межах анатомічної зони на відстані 3–5 см від видимого краю новоутворення. При цьому пе-

ревагу надавали радикальним зберігаючим операціям (ампутації та екзартикуляції складала 4,9%). Навіть при встановленні показань до ампутації при рецидивах СМТ також ураховували можливість радикальної ексцизії. Вирізання з резекцією кістки ми не проводили.

Розрахунки показників виживаності здійснювали прямим методом, статистичну обробку даних – за загальноприйнятою методикою з використанням t-критерію Стьюдента.

Результати та їх обговорення

Загальна виживаність хворих на СМТ становила: 5-річна – 52,9±3,9%; 10-річна – 35,5±4,6%; 15-річна – 28,9±5,1%.

Показники 5-, 10-, 15-річної виживаності хворих на СМТ з урахуванням стадії захворювання наведені в табл. 3.

Таблиця 3 – П'яти-, 10-, 15-річна виживаність хворих на СМТ у залежності від стадії захворювання
Five-, ten-, and fifteen-year survival of the patients with soft tissue sarcoma depending on the stage of the disease

Стадія за системою TNM (5-те видання, 1997 р.)	Кількість хворих	Виживаність (%)		
		5 років	10 років	15 років
G1,2 T1a,b 2a N0 M0 (стадія I A,B)	40	62,5±7,6	45,0±7,1	37,5±5,7
G1,2 T2b N0 M0 G3,4 T1a,b N0 M0 G3,4 T2a N0 M0 (стадія II A,B,C)	54	51,8±6,5 p>0,05	35,2±5,2 p>0,05	25,9±3,2 p>0,05
G3,4 T2b N0 M0 (стадія III)	20	40,0±9,3 p<0,05	30,0±10,4 p<0,05	30,0±10,4 p>0,05
G1-4 T1,2a,b N1 M0 (стадія IV)	7	28,6±12,7 p<0,05	–	–
Разом	121	52,9±3,9	35,5±4,6	28,9±5,1

З табл. 3 можна побачити, що майже половина (47,1%) пацієнтів із СМТ помирають протягом перших 5 років спостереження; 78 (64,5%) і 86 (71,1%) відповідно протягом 10 і 15 років від початку лікування. При цьому хворі з СМТ в IA, B-IIA, B, C ст. захворювання живуть однаково довго (p>0,05). Найнижчі показники 5- та 10-річної виживаності зареєстровані в III-IV ст. хвороби, проте після 10-річної межі вплив стадії на подальший прогноз захворювання зменшується.

Внаслідок дії причин, не пов'язаних із прогресуванням СМТ, померло 18 (14,8%) хворих: 6 (4,9%) на I ст.; 10 (8,3%) – на II і 2 (1,7%) – на III ст. Серед них 5 (4,2%) – за 5 р. спостереження; 13 (10,7%) – за 15 р. Із числа померлих 5 (11,6%) належали до групи осіб, яким проводили лише оперативне втручання, 13 (16,7%) – комбіноване лікування.

В дослідження не включені хворі, які померли в результаті ускладнень у найближчому післяопераційному періоді.

Скоригована з урахуванням випадків смерті від інших захворювань 5-, 10-, 15-річна виживаність хворих на СМТ показана в табл. 4.

Таблиця 4 – Скоригована (з урахуванням випадків смерті від інших захворювань) 5-, 10-, 15-річна виживаність хворих на СМТ в залежності від стадії захворювання Corrected (with the account of death due to other diseases) five-, ten-, and fifteen-year survival of the patients with soft tissue sarcoma depending on the stage of the disease

Стадія за системою TNM (5-ме видання, 1997 р.)	Кількість хворих	Виживаність (%)		
		5 років	10 років	15 років
G1,2 T1a,b T2a N0 M0 (стадія IA,B)	34	73,5±7,6	52,9±8,7	44,1±5,3
G3,4 T1a,b N0 M0 G3,4 T2a N0 M0 (стадія II A,B,C)	44	63,6±7,9 p>0,05	43,2±7,5 p>0,05	31,8±7,1 p>0,05
G3,4 T2b N0 M0 (стадія III)	18	50,0±10,8 p<0,05	33,3±11,9 p<0,05	33,3±11,9 p>0,05
G1-4 T1,2a,b N1 M0 (стадія IV)	7	28,6±12,7 p<0,05	—	—
Разом	103	62,1±4,8	41,7±5,4	33,9±6,1

Дані табл. 4 свідчать, що з виключенням зі статистичного аналізу пацієнтів, які померли від інших причин, показники 5-, 10- і 15-річної виживаності збільшилися. Однак показана раніше закономірність зберігається і в цьому випадку – 5-, 10-, 15-річна виживаність хворих в IA, B-II A, B, C ст. СМТ практично однакова (p>0,05), а в III ст. – суттєво відрізняється від двох попередніх (p<0,05). Через 10 років після закінчення лікування стадія практично втрачає свій вплив на перебіг хвороби.

Показники 5-, 10-, 15-річної виживаності хворих на СМТ у залежності від застосовуваних методів радикального лікування наведені в табл. 5. У зв'язку з невеликою кількістю спостережень пацієнти, які отримували ПТ у перед- або післяопераційному періоді, включені в одну групу.

Із табл. 5 можна побачити, що комбіноване лікування супроводжується більш високими показниками 5- та 10-річної виживаності хворих на СМТ у порівнянні з чисто хірургічним утручанням. Однак у осіб, що пережили 10-річну межу, ця різниця статистично невірогідна (p>0,05).

У процесі спостереження за пацієнтами

Таблиця 5 – Скоригована (з урахуванням випадків смерті від інших захворювань) 5-, 10-, 15-річна виживаність хворих на СМТ в залежності від методів лікування Corrected (with the account of death due to other diseases) five-, ten-, and fifteen-year survival of the patients with soft tissue sarcoma depending on the treatment modalities

Методи лікування	Кількість хворих	Виживаність (%)		
		5 років	10 років	15 років
Хірургічний	38	47,4±8,7	28,9±7,1	28,9±7,1
Комбінований (операція + перед- або післяопераційне опромінювання)	65	70,8±5,4 p<0,05	49,2±5,9 p<0,05	36,9±6,4 p>0,05
Разом	103	62,1±4,8	41,7±5,4	33,9±6,1

рецидиви СМТ діагностовані в 26 (21,5%) випадках – 12 (27,9%) після чисто хірургічного втручання і 14 (17,9%) – використання комбінованих методик (операція + перед- або післяопераційна ПТ). Рецидиви найчастіше розвивалися в осіб із СМТ неясного генезу (8 із 20, що становило 40%) в середньому через 2,5 р. від початку лікування. Двоє хворих з рецидивами пережили 5 р., решта померла до 4 р. спостереження від початку генералізації процесу. До пухлин, які часто рецидивують, можна віднести й ангіосаркому – у 7 (28%) із 25 розвинулись рецидиви в ділянці післяопераційного рубця. Термін їх появи становив у середньому 1,6 р.; лише 2 хворих пережило 5 р. Дещо рідше рецидивувала синовіальна саркома – із 15 рецидиви були у 3 (20%) в строки до 1 р.; всі вони померли до 3-4 р. від віддалених метастазів. Фібросаркома рецидивувала у 4 (11,7%) із 34 хворих протягом 0,5-10 р.; 2 пацієнти пережили 15 р.

В інших пацієнтів із СМТ (злоякісна міксосома, ліпо- і рабдоміосаркома, нейрофібросаркома – разом 4) рецидиви розвинулись впродовж 1-5 р.; всі проліковані пережили 5 і більше років.

Таким чином, із 26 пацієнтів з рецидивами пухлин 16 (61,5%) померли протягом 3-5 р. від початку спостереження. Дана обставина підтверджує думку про те, що виникнення рецидиву – погана прогностична ознака, позаяк у 2/3 хворих незабаром після його появи відзначається дисемінація пухлини. При цьому використання ПТ для комбінованого лікування СМТ дозволяє зменшити частоту рециди-

ування на 15–30% і збільшити показники 5-річної виживаності на 15–20% [2]. За нашими даними, ці показники становили відповідно 10,0 і 23,4%. Згідно з іншою точкою зору, рецидив не слід сприймати як фатальний фактор, оскільки його поява не завжди погіршує клінічний перебіг хвороби [3]. Досвід показує, що тривалі рецидиви (принаймні для деяких гістологічних форм) «виснажують» саркому, пригнічуючи її біологічні потенції до лімфогенного і гематогенного метастазування. А велика кількість хворих на СМТ, які померли від генералізації процесу, минувши «стадію» рецидиву, свідчить про певну автономність обох напрямків пухлинної прогресії. За нашими даними, лікування рецидивів СМТ не відрізнялося від такого при первинних пухлинах.

Хемотерапію використовували у деяких хворих лише за наявності віддалених метастазів, в тому числі й при шкірній дисемінації. Невелика кількість власних спостережень не дозволяє нам предметно оцінити її ефективність.

Висновки

1. Скоригована з урахуванням випадків смерті внаслідок інших причин загальна виживаність хворих на СМТ становить: 5-річна – 62,1±4,8%; 10-річна – 41,7±5,4%; 15-річна – 33,9±6,1%.

2. П'яти- і 10-річна виживаність хворих на СМТ, які отримали комбіноване лікування, вірогідно вища в порівнянні з такою при чисто хірургічному втручанні і відповідно становить 70,8±5,4 проти 47,4±8,7% ($p < 0,05$); 49,2±5,9 проти 28,9±7,1% ($p < 0,05$).

3. Підтверджується точка зору, згідно з якою поява рецидиву СМТ у 2/3 хворих (наші дані – у 61,5%) за часом збігається з генералізацією процесу.

4. У пацієнтів із СМТ, які пережили 10-річну межу після радикального лікування, вплив стадії і застосовуваних лікувальних методів на подальший прогноз захворювання зменшується.

5. Використання ПТ для комбінованого лікування дозволяє зменшити відсоток рецидивів СМТ і тим самим позитивно вплинути на прогноз хвороби.

Література

1. Білинський Б.Т., Стернюк Ю.М., Шпарик Я.В. Онкологія. – Львів: Медицина світу, 1998. – 219 с.
2. Странадко Е.Ф., Рахманин Ю.А., Борисов В.Н., Пак Д.Д. Комбинированное и комплексное лечение больных злокачественными опухолями. М.: Медицина, 1989.
3. Трапезников Н.Н., Кныш И.Т., Клименков А.А., Кострыба И.М. Злокачественные опухоли мягких тканей конечностей и туловища. – К.: Здоров'я, 1981. – 62 с.

Дата надходження: 18.06.2001.

Дата остаточного надходження: 17.09.2001.

Адреса для листування:

Протопопов Анатолій Олександрович,
пр-т Молоді, 11, кв. 63, Луцьк, 43024, Україна