

Combined therapy of patients with uterine sarcomas – evaluation of treatment results and analysis of prognostic factors

Skojarzone leczenie chorych na mięsaki macicy – ocena wyników
i analiza czynników prognostycznych

Комбинированное лечение больных страдающих саркомой матки
– оценка результатов и анализ прогностических факторов

¹ Oddział Ginekologii, Szpital Wojskowy w Krakowie. Kierownik Oddziału: dr n. med. Grzegorz Hille

² Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie.

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Urbański

³ Zakład Radioterapii, Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie.

Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Marian Reinfuss

Correspondence to: Andrzej Michalak, Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie, ul. Garncarska 11, 31-115 Kraków

Source of financing: Department own sources

Summary

Objectives: The aim of the study was to assess the efficacy of combined therapy (surgery plus radiotherapy) and reasons of treatment failure in patients with uterine sarcoma. **Material and methods:** The analyzed clinical material involved 95 patients with uterine sarcoma (US) treated in the Cracow Branch of the Center of Oncology between 1980 and 1999. The studied group consisted of 70 patients with leiomyosarcoma (LS) and 25 patients with endometrial stromal sarcoma (ESS). Seventy-three women were diagnosed with stage I and II and 22 with stage III and IVA US. All patients in this group underwent radical hysterectomy with salpingo-oophorectomy followed by postoperative irradiation consisting of vaginal brachytherapy and external beam radiotherapy of the small pelvic area. **Results:** Out of 95 patients in the tested group, 46 (48.4%) patients survived 5 years with no evidence of disease. In the group of early-stage US there were 60.3% 5-year disease-free survivals. None of 9 patients with stage IVA was cured. In 36 among 47 uncured patients (76.6%) distant metastases was found. **Conclusion:** Combined surgery plus radiotherapy treatment was effective therapy in patients with early-stage US, nevertheless, it was ineffective in the group with advanced US, as none of the 9 patients with grade IVA was cured. The basic cause of treatment failure in the LS group was the spread of malignancy, whereas in the ESS group – locoregional recurrence.

Key words: sarcoma uteri, surgery, radiotherapy, treatment failure, distant metastases

Streszczenie

Cel: Celem pracy była ocena skuteczności leczenia skojarzonego (chirurgia + napromienianie) i analiza przyczyn niepowodzenia leczenia chorych na mięsaka macicy. **Materiał i metody:** Przeprowadzono analizę materiału klinicznego obejmującego 95 chorych na mięsaka macicy (MM) leczonych w Centrum Onkologii, Oddział w Krakowie w latach 1980-1999. W skład badanej grupy weszło 70 chorych na *leiomyosarcoma* (LS) oraz 25 chorych na *endometrial stromal sarcoma* (ESS). U 73 pacjentek rozpoznano MM w I i II, a u 22 w III i IVA stopniu zaawansowania. W badanej grupie u wszystkich chorych wykonano zabieg radykalnego usunięcia macicy wraz z przydatkami, a następnie przeprowadzono uzupełniające pooperacyjne napromienianie składające się z brachyterapii dopochwowej i teleradioterapii terenu miednicy mniejszej. **Wyniki:** Spośród 95 chorych z badanej grupy 5 lat bez objawów nowotworu przeżyło 46, tzn. 48,4% chorych. W grupie osób z niezaawansowanym MM uzyskano 60,3% bezobjawowych przeżyć 5-letnich. Skojarzone leczenie chirurgiczne z pooperacyjnym napromienianiem okazało się nieskuteczne w grupie chorych na zaawansowanego MM – nie wyleczo-

no żadnej spośród 9 chorych w IVA stopniu zaawansowania. U 36 spośród 47 chorych (76,6%) z niewyleczonym procesem nowotworowym stwierdzono przerzuty odległe. **Wnioski:** Skojarzone leczenie chirurgiczne z pooperacyjnym napromienianiem było skuteczne u chorych na niezaawansowanego MM, natomiast u chorych na zaawansowanego MM skojarzone leczenie okazało się nieskuteczne, ponieważ żadna z 9 chorych na MM w stopniu IVA nie została wyleczona. Głównym powodem niepowodzenia leczenia w grupie chorych na LS były przerzuty odległe, a w grupie chorych na ESS – wznowa lokoregionalna.

Słowa kluczowe: mięsaki macicy, chirurgia, napromienianie, niewyleczenie, przerzuty odległe

Содержание

Цель: Цель работы состояла в том, чтобы дать оценку эффективности комбинированного лечения (хирургия плюс облучение) и анализ причин неудачи лечения больных страдающих саркомой матки. **Материал и методы:** Проведен анализ клинического материала собранного от 95 больных страдающих саркомой матки (СМ), которые лечились в Центре Онкологии, Отделение в Кракове в течение 1980-1999 гг. В составе исследуемой группы было 70 больных страдающих лейомисаркомой (ЛС) (злокачественной лейомиомой) и 25 больных страдающих внутриматочной саркомой стромы (ВСС). У 73 пациенток констатирована саркома матки в первой и второй, а у 22 в третьей и четвертой А степени развития. В исследуемой группе у всех больных была проведена операция радикального удаления матки и придатков, а после этого проведено дополнительное послеоперационное облучение состоящее из довагалищной брахитерапии и телерадиотерапии области малого таза. **Результаты:** Из числа 95 больных исследуемой группы пять лет без симптомов появления новообразований жило 46 человек, что составляет 48,4% больных. В группе больных с неразвитым СМ отмечено 60,3% безсимптомных пятилетних проживаий. Комбинированное хирургическое лечение с послеоперационным облучением оказалось неэффективным в группе больных страдающих прогрессирующим СМ не выжилась ни одна из девяти больных страдающих четвертой А степенью развития. У 36 из общего числа 47 больных (76,6%) с невылеченным процессом новообразований констатировано отдаленные метастазы. **Выводы:** Комбинированное хирургическое лечение и послеоперационное облучение было эффективно у больных страдающих неразвитым СМ, зато у пациентов страдающих развитой саркомой матки комбинированное лечение оказалось неэффективным, так как ни одна из девяти больных страдающих саркомой матки в четвертой А степени не выжилась. Главной причиной неудачи лечения в группе больных страдающих ЛС были отдаленные метастазы, а в группе больных страдающих внутриматочной саркомой стромы местный рецидив.

Ключевые слова: саркома матки, хирургия, облучение, неизлечение, отдаленные метастазы

INTRODUCTION

Uterine sarcomas make up about 2 to 5% of all uterine malignancies; the morbidity index ranges between 0.5 and 2/100,000 women⁽¹⁻⁶⁾. The most frequent uterine sarcomas (US) are: leiomyosarcoma (LS) – 0,67/100,000 and endometrial stromal sarcoma (ESS) – 0,19/100,000⁽¹⁾; the remaining, rare types (rhabdomyosarcoma) are characterized by extremely poor prognosis^(6,7). Leiomyosarcoma accounts for 50-70% US⁽⁸⁾. It has to be remarked, that mixed müllerian tumor (carcinosarcoma) is actually considered as the version of cancer^(6,9,10).

US are usually characterized with aggressive clinical course with early spread of malignancy as well with lymphatic as circulatory system; even in the early stage of the disease, the risk of regional lymph nodes metastases accounts for 50%^(1-3,11,12). Despite of the rarity of the disease, US with poor prognosis cause about 15% of deaths due to gynecological malignancies⁽²⁻⁵⁾. There are also less aggressive histopathological types, for example low-grade ESS^(1,11).

WSTĘP

Mięsaki stanowią od 2 do 5% wszystkich nowotworów złośliwych macicy; wskaźnik zachorowalności waha się od 0,5 do 2/100.000 kobiet⁽¹⁻⁶⁾. Najczęstszymi mięsakami macicy (MM) są: *leiomyosarcoma* (LS) – 0,67/100.000 i *endometrial stromal sarcoma* (ESS) – 0,19/100.000⁽¹⁾; pozostałe są rzadkie (najczęstszy *rhabdomyosarcoma*) i cechują się szczególnie złym rokowaniem^(6,7). *Leiomyosarcoma* stanowią 50-70% MM⁽⁸⁾. Należy zaznaczyć, iż mieszanym homologicznym mięsak müllerowski (mięsakorak) jest obecnie uważany za wariant raka^(6,9,10).

MM charakteryzują się zazwyczaj agresywnym przebiegiem klinicznym z wczesnym rozsiewem nowotworu drogą zarówno układu chłonnego, jak i krwionośnego; nawet we wczesnych stopniach zaawansowania niebezpieczeństwo przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych sięga 50%^(1-3,11,12). Pomimo rzadkości występowania MM mające złe rokowanie są przyczyną ok. 15% zgonów z powodu nowotworów narządu rodowego⁽²⁻⁵⁾. Oczywiście, występują również postaci mikro-

The typical treatment of US patients is surgery – laparotomy, radical hysterectomy with adnexectomy. The procedure with regional lymph nodes is the subject of controversy. The minimum is the palpable evaluation and excision of enlarged lymph nodes, with histopathological assessment; some authors suggest biopsy of enlarged lymph nodes or selective excision of not suspected clinically nodes^(1,3,4,8,11,13,14). Actually, there are not any evidences of the effectiveness of the adjuvant systemic treatment^(5,11,15,16).

The value of adjuvant radiotherapy is the subject of controversies. Up to now, there are not any controlled clinical trials performed. Most of reports suggest, that post-operative radiotherapy improves the local control, but has no influence on the overall survival^(1,4,5,12,17,18). Some authors question its effectiveness^(17,19-21), but the other think that the above treatment not only reduces the locoregional recurrences, but also improves the overall survival^(2,8,12,22-24). Some authors suggest the ineffectiveness of the adjuvant radiotherapy in patients with LS, and quite good efficacy in ESS^(4,11,22); but there are still exist the opposite opinions⁽²⁵⁾.

The aim of the presented paper is the assessment of the combined treatment (surgery + irradiation) effectiveness in patients with uterine sarcoma, and the reasons of failure of such treatment method.

MATERIAL AND METHOD

The subject of the detailed analysis is the group of 95 uterine sarcoma patients treated at Cracow Branch of Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center, between 1980 and 1999, with surgery and adjuvant radiotherapy. The microscopic types are presented in the table 1.

In the analyzed group, the leiomyosarcoma (LS) was diagnosed in 70 (73.7%) patients, in 25 (26.3%) endometrial stromal sarcoma (ESS). In 1 patient LS was developed in the uterine myoma. Among 25 patients with ESS, in 23 low-grade ESS was confirmed, and only in 2 cases high-grade ESS.

skopowe MM o mniejszej agresywności klinicznej, np. *low-grade* ESS^(1,11).

Postępowaniem z wyboru u chorych na MM jest leczenie chirurgiczne polegające na radykalnym wycięciu macicy wraz z przydatkami, metodą brzuszna. Postępowanie z regionalnymi węzłami chłonnymi stanowi przedmiot kontrowersji. Minimum postępowania to ocena palpacyjna z usunięciem i weryfikacją mikroskopową powiększonych, podejrzanych węzłów chłonnych; część autorów sugeruje biopsję pojedynczego węzła chłonnego lub selektywne wycięcie węzłów chłonnych klinicznie nie podejrzanych^(1,3,4,8,11,13,14). Nie ma w chwili obecnej przekonujących dowodów skuteczności adiuwantowego leczenia systemowego^(5,11,15,16).

Liczne kontrowersje budzi wartość pooperacyjnej radioterapii u chorych na MM. Jak dotąd nie przeprowadzono w tym zakresie kontrolowanych doświadczeń klinicznych. Większość doniesień wskazuje, że pooperacyjna radioterapia poprawia wyleczalność miejscową, jednak nie wpływa na poprawę przeżycia^(1,4,5,12,17,18). Niektórzy autorzy w ogóle powątpiewają w jej skuteczność^(17,19-21), niemniej są i tacy, którzy uważają, że metoda ta nie tylko obniża odsetek niepowodzeń lokoregionalnych, ale także poprawia przeżycia odległe^(2,8,12,22-24). Część autorów sugeruje brak skuteczności pooperacyjnej radioterapii u chorych na LS, a dość dużą u osób z ESS^(4,11,22); są jednak i odmienne opinie⁽²⁵⁾.

Celem prezentowanej pracy jest ocena skuteczności leczenia skojarzonego (chirurgia + napromienianie) chorych na MM oraz określenie przyczyn niepowodzeń tego postępowania.

MATERIAŁ I METODYKA

Przedmiotem szczegółowej analizy jest grupa 95 chorych na MM leczonych w krakowskim oddziale Centrum Onkologii, w latach 1980-1999, operacyjnie z uzupełniającym napromienianiem. Postacie mikroskopowe MM w badanej grupie przedstawia tabela 1.

U 70 (73,7%) chorych rozpoznano mięsaka gładkokomórkowomięśniowego (LS), a u 25 (26,3%) – mięsaka

Microscopic types <i>Postacie mikroskopowe</i>	Number of patients <i>Liczba chorych</i>	%
Leiomyosarcoma (LS) <i>Mięsak gładkokomórkowomięśniowy – leiomyosarcoma (LS)</i>	70	73.7
Endometrial stromal sarcoma (ESS): <i>Mięsak podścieliska endometrium – endometrial stromal sarcoma (ESS):</i> low-grade high-grade	23 2	24.2 2.1
Total <i>Razem</i>	95	100.0

Table 1. The microscopic types of US in the analyzed group

Tabela 1. Postacie mikroskopowe MM w badanej grupie chorych

The youngest patient in this group was aged 36, the oldest – 76 years; the medium age was 61 years, the median – 60 years; the medium age of patients with LS (63 years) was statistically significantly higher than in the group of ESS (52 years). In 57 (60%) patients the uterine sarcoma stage I was confirmed, in 16 (16.8%) stage II, and in 22 (23.2%) stage III or IVA, according to GOG classification^(4,13). Among the group of 95 patients, grade of the disease was evaluated in 81 patients, whereof in 46 (56.8%) high-grade sarcoma (G1) was ascertained, and in 35 (43.2%) – medium and low-grade (G2+G3). From among the patients with ESS (21), high-grade sarcoma (G1) was confirmed in 18 (85.7%), however in the group with LS (60) – only in 28 (46.7%), therefore statistically significantly less frequently.

In all patients of the analyzed group the classical laparotomy and hysterectomy with adnexectomy was performed. Adjuvant radiotherapy started in 3-4 weeks after surgical treatment. In all patients intravaginal brachytherapy and external beam radiotherapy to the pelvic area was employed. Radiotherapy usually started with intravaginal brachytherapy, and then in 3-4 weeks the external beam radiotherapy was performed. In regard to brachytherapy, up to 1990 year, different vaginal applicators were used (so called “cube”, cylindrical – called “cylinder”, asymmetric “pear-shaped”), giving one application. Since 1991 year, cesium applicators were used (Selectron LDR/MDR) with afterloading technique, serving two applications with 7 days time interval. In case of radium applicators, the surface dose came to 50 Gy, cesium applicators – 20 Gy. The postoperative teletherapy was performed with cobalt-60 gamma photons (32 patients), or with X photons with energy 6-10 MeV, obtained from linear accelerators (63 patients). Four-field technique was used with anterior, posterior and lateral beams (“box technique”). The total dose was 50.4 Gy in 24 fractions, during 5 weeks.

In 93 (97.9%) patients total planned treatment was performed, in 2 (2.1%) the treatment was not completed due to the performance status worsening and the coexistent morbidities intensification. In 2 (2.1%) patients the late radiation injury was ascertained: in one rectovaginal fistula, in the second one the intestinal stenosis, demanding the surgical treatment. These sequelae appeared in 18 and 23 months after the treatment. The rectovaginal fistula healed up in 3 years of the symptomatic treatment; in patient operated because of the stenosis, after the excision of the narrowed part, the proper intestinal passage was restored.

RESULTS

As the criterion of the treatment effectiveness, the 5-year disease-free survival, starting from the date of the surgery, was accepted. All patients were observed at least for 5 years, as far as the death was earlier. The medium fol-

podścieliska *endometrium* (ESS). U 1 chorej z badanej grupy LS rozwinął się w obrębie mięśniaka macicy. Spośród 25 chorych na ESS u 23 rozpoznano *low-grade* ESS, a tylko u 2 chorych *high-grade* ESS.

Najmłodsza chora z badanej grupy liczyła 36 lat, najstarsza – 76 lat; średni wiek chorych wynosił 61 lat, mediana – 60 lat; średni wiek chorych na LS (63 lata) był znamienne statystycznie wyższy aniżeli chorych na ESS (52 lata). W badanej grupie u 57 (60%) pacjentek stwierdzono MM w I stopniu zaawansowania, u 16 (16,8%) – w II, a u 22 (23,2%) – w III lub IVA stopniu zaawansowania (wg klasyfikacji GOG)^(4,13). Spośród 95 chorych w badanej grupie stopień zróżnicowania MM określono u 81 osób, w tym u 46 (56,8%) stwierdzono mięsaka o wysokim stopniu zróżnicowania (G1), a u 35 (43,2%) – mięsaka o średnim i niskim stopniu zróżnicowania (G2+G3). Spośród 21 chorych na ESS wysoki stopień zróżnicowania (G1) stwierdzono u 18 (85,7%), natomiast w grupie 60 chorych na LS – tylko u 28 (46,7%) pacjentek, a więc statystycznie znamienne rzadziej.

U wszystkich chorych w badanej grupie wykonano klasyczny zabieg operacyjny usunięcia macicy wraz z przydatkami drogą brzuszna. Pooperacyjne napromienianie rozpoczynano 3-4 tygodnie po leczeniu chirurgicznym. U wszystkich pacjentek zastosowano skojarzenie brachyterapii dopochwowej i teleradioterapii terenu miednicy mniejszej; zazwyczaj zaczynało się od brachyterapii dopochwowej, a 3-4 tygodnie potem przeprowadzano napromienianie od zewnątrz. Jeżeli chodzi o brachyterapię dopochwową, to do roku 1990 stosowano różne aplikatory radowe (tzw. „kostka”, cylindryczny – tzw. „walec”, asymetryczny – tzw. „gruszka”), podając jedną aplikację. Od 1991 roku używano aplikatorów cezowych (Selectron LDR/MDR) z wykorzystaniem techniki *afterloading*; podawano dwie aplikacje z przerwą 7-dniową. W przypadku aplikatorów radowych dawka na powierzchni aplikatora wynosiła 50 Gy, w przypadku aplikatorów cezowych – 20 Gy. Pooperacyjną teleradioterapię przeprowadzano w warunkach telegammaterapii kobaltem 60 (32 chore) lub promieniowaniem X o energii 6-10 MeV uzyskiwanym z przyspieszaczy liniowych (63 chore). Stosowano 4 wiązki wlotowe: przednią, tylną i dwie przeciwległe boczne (*box technique*). Podawano dawkę 50,4 Gy w 24 frakcjach w czasie 5 tygodni.

U 93 (97,9%) osób przeprowadzono pełne zaplanowane leczenie napromienianiem; u 2 (2,1%) chorych nie dokończono teleradioterapii z powodu pogorszenia stanu ogólnego i nasilenia chorób towarzyszących. U 2 (2,1%) pacjentek stwierdzono późne powikłania radioterapii: u jednej chorej przetokę pochwowo-odbytniczą, u drugiej zwężenie jelita wymagające leczenia operacyjnego. Powikłania te wystąpiły w 18. i 23. miesiącu od napromieniania. Wygojenie przetoki pochwowo-odbytniczej nastąpiło po 3 latach leczenia zachowawczego; u chorej operowanej z powodu zwężenia jelita, po resekcji zwężonego odcinka, przywrócono normalny pasaż jelitowy.

WYNIKI

low-up period was 8 years. The surviving probability was estimated using the Kaplan and Meier method⁽²⁶⁾. For the assessment of differences found in our material log-rank test by Peto et al. was used⁽²⁷⁾. To assess the influence of the selected factors on the survival, the proportional risk Cox method was accepted⁽²⁸⁾.

From among 95 patients of the tested group, 5 years without the symptoms of the disease survived 46 (48.4%). The relation between the treatment results and the population, microscopic and clinical features are presented in the table 2.

As is illustrated in the table 2, in the univariate analysis of the analyzed group, age and the grade of sarcoma were not statistically significant factors in aspect of the treat-

Jako kryterium oceny skuteczności leczenia przyjęto 5-letnie przeżycie bez objawów nowotworu, licząc od daty zabiegu operacyjnego. Wszystkie chore obserwowano co najmniej 5 lat, o ile wcześniej nie nastąpił zgon; średni czas obserwacji wynosił 8 lat. Prawdopodobieństwo przeżycia oszacowano metodą Kaplana i Meiera⁽²⁶⁾. W celu oceny istotności stwierdzonych w materiale różnic użyto testu log-rank wg Peto i wsp.⁽²⁷⁾ Dla oceny wpływu wybranych czynników na przeżycia chorych posłużono się metodą proporcjonalnego hazardu Coxa⁽²⁸⁾. Spośród 95 chorych w badanej grupie 5 lat bez objawów nowotworu przeżyło 46, tzn. 48,4% pacjentek. Tabela 2

The population, microscopic, and clinical features <i>Cechy populacyjne, mikroskopowe i kliniczne</i>	Number of treated patients <i>Liczba chorych leczonych</i>	Five-years disease-free survival <i>Bezobjawowe przeżycie 5-letnie</i>	
		Number of patients <i>Liczba chorych</i>	% %
Age: <i>Wiek:</i>			
less than 60 years <i>poniżej 60 lat</i>	50	24	48.0
60 years and more <i>60 lat i więcej</i>	45	22	48.9
Microscopic type of sarcoma*: <i>Postać mikroskopowa MM*:</i>			
LS	70	27	38.6
ESS	25	19	76.0
Grade: <i>Stopień zróżnicowania MM:</i>			
G1	46	22	47.8
G2+G3	35	17	48.6
indefinite <i>nieoznaczony</i>	14	7	50.0
Clinical stage of the disease*: <i>Zaawansowanie procesu nowotworowego*:</i>			
stage I <i>stopień I</i>	57	36	63.2
stage II <i>stopień II</i>	16	8	50.0
stage III <i>stopień III</i>	13	2	15.4
stage IVA <i>stopień IVA</i>	9	0	0
Total <i>Razem</i>	95	46	48.4

* The differences statistically significant, log-rank test, $p < 0.05$.

* Różnice statystycznie istotne, test log-rank, $p < 0,05$.

Table 2. The relation between the treatment results and the population, microscopic and clinical features
Tabela 2. Zależność pomiędzy wynikami leczenia a cechami populacyjnymi, mikroskopowymi i klinicznymi

ment results. However, the statistically significant factors were the microscopic type of sarcoma and the clinical stage of the disease; statistically significant longer disease-free survival was reached in ESS patients and in patients with clinical stage I and II. These both factors: histopathological type of sarcoma and the clinical advance of the malignancy were also independent prognostic factors for 5-year disease-free survival in multivariate Cox analysis.

From among 95 patients of the analyzed group, 46 (48.4%) were still alive without the symptoms of the disease, 2 (2.1%) died during the 5-year follow-up because of other morbidities (heart attack, cerebral hemorrhage), and 47 (49.5%) died because of uterine sarcoma. The reasons of the treatment failure are presented in the table 3.

The most frequent reasons of failure in the analyzed group were the distant metastases, ascertained in 36 (76.6%) not cured patients. In 17 (36.2%) patients, the local recurrence was confirmed, in this group in 11 (23.4%) cases it was the only reason of the treatment failure. The distant metastases location were: lung (31 patients), liver (4 patients) and brain (1 patient).

From among 6 not cured patients with ESS, the locoregional recurrence was ascertained in 5 (83.3%) patients, however among 41 patients with LS, the local relapse was confirmed only in 12 (29.3%) patients. This difference was statistically significant (log-rank test, $p < 0.05$).

DISCUSSION

The composition of the analyzed group, in respect of the population, clinical and microscopic factors, is similar to the most of presented in the literature uterine sarcoma patients, treated with surgery and adjuvant radiotherapy^(1-4,7,8,10-14,20,29,30). The most frequent microscopic type of uterine sarcoma was LS, similarly to the other authors

przedstawia zależność wyników leczenia od cech populacyjnych, mikroskopowych i klinicznych.

Jak pokazuje tabela 2, w analizie jednocechowej w badanej grupie wiek chorych i stopień zróżnicowania mięsaka nie miały statystycznie znamiennego wpływu na wyniki leczenia. Wpływ ten miały za to postać mikroskopowa mięsaka oraz zaawansowanie procesu nowotworowego; statystycznie znamienne dłuższe bezobjawowe przeżycie 5-letnie uzyskano u chorych na ESS oraz u chorych w I i II stopniu zaawansowania procesu nowotworowego. Oba te czynniki, tzn. postać mikroskopowa mięsaka oraz stopień zaawansowania procesu nowotworowego, również w analizie wielocechowej wg modelu Coxa, były niezależnymi czynnikami prognostycznymi dla 5-letnich przeżyć bezobjawowych.

Spośród 95 chorych w badanej grupie 46 (48,4%) przeżyło 5 lat bez objawów nowotworu; 2 (2,1%) pacjentki zmarły w trakcie 5-letniej obserwacji bez objawów nowotworu (inne przyczyny śmierci: zawał mięśnia sercowego, krwotok mózgowy). Z powodu MM zmarło 47 (49,5%) kobiet. Przyczyny niepowodzenia leczenia skojarzonego w tej grupie chorych przedstawia tabela 3.

Najczęstszą przyczyną niepowodzenia leczenia w badanej grupie chorych było wystąpienie przerzutów odległych MM, które ujawniono u 36, tzn. 76,6% chorych niewyleczonych. U 17 (36,2%) pacjentek stwierdzono wznowę lokoregionalną MM; u 11 (23,4%) chorych niewyleczonych była to jedyna przyczyna niepowodzenia leczenia. Przerzuty odległe występowały w płucach (31 chorych), wątrobie (4 chore), mózgu (1 chora).

Spośród 6 niewyleczonych z procesu nowotworowego chorych na ESS lokoregionalną wznowę mięsaka stwierdzono u 5, tzn. 83,3% pacjentek; w grupie 41 chorych na LS wznowę tę odnotowano tylko u 12, tzn. 29,3% chorych. Różnica ta jest statystycznie znamienna (log-rank test, $p < 0,05$).

The reason of the treatment failure <i>Przyczyna niepowodzenia leczenia</i>	Microscopic type of the uterine sarcoma <i>Postać mikroskopowa mięsaka</i>				Total <i>Razem</i>	
	LS		ESS			
	Number of patients <i>Liczba chorych</i>	%	Number of patients <i>Liczba chorych</i>	%	Number of patients <i>Liczba chorych</i>	%
Local recurrence <i>Wznowa lokoregionalna</i>	8	19.5	3	50.0	11	23.4
Local recurrence + distant metastases <i>Wznowa lokoregionalna + przerzuty odległe</i>	4	9.8	2	33.3	6	12.8
Distant metastases <i>Przerzuty odległe</i>	29	70.7	1	16.7	30	63.8
Total <i>Razem</i>	41	100.0	6	100.0	47	100.0

Table 3. The reasons of the treatment failure in the analyzed group

Tabela 3. Przyczyny niepowodzenia leczenia w badanej grupie chorych

(after the mixed müllerian tumor exclusion)^(1-4,8,12,31). The medium age of patients in the analyzed group with LS was 63 years, and was statistically significantly higher than patients with ESS, this fact is also in accordance with the most of the literature data^(1,3,8,11,13,14,18,31). The clinical advance of the disease is also similar to the data in the literature: in the tested group in 76.8% of patients the clinical stage I or II was diagnosed (60% – I, 16.8% – II); in the literature the uterine sarcoma in I or II stage of the disease is diagnosed in 60-80% of patients^(2,4,12,20). From among 95 of the analyzed group, the 5-year disease-free survival was 48.4% (46 patients). The cure percentage is in accordance with the date in the literature (20-57% 5-year disease-free survival), and the differences are the results of the huge difference in the population and clinical composition of examined patients^(2,5,8,12,20,22,24). In the analyzed group, the 5-year disease-free survival for I clinical stage was 63.2%, for II – 50.0%, III – 15.4% and IVA – 0%. These data also are similar to the reports in the literature, where in relation to the clinical stage of the disease, the 5-year disease-free survival amounts respectively to 50-75% in I^(2,3,12,17,20), 40-50% in II^(2,12,14), 8-16% in III^(2,12,14), and 0-10% in stage IVA^(2,4,12). In the analyzed group, among patients with ESS, the 76% of 5-year disease-free survival was obtained – in the literature 70-82%^(2,12,29,32) – among patients with LS 38.6% – in the literature 15-49%^(2,8,12,31,33-35). Thus, the treatment results of patients with uterine sarcoma at Cracow Branch of Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center are similar to the other reports. The performed multivariate analysis of prognostic factors demonstrated that the statistically significant prognostic factors for the treatment results in the analyzed group were the clinical stage of the disease and the microscopic type of sarcoma. These results are definitely confirmed by the data in the literature^(2,3,8,12,14,17,18,25,31,34). The basic reasons of treatment failure in the analyzed group were distant metastases, ascertained in over 3/4 of not cured patients. In the literature, the distant metastases to the lung, liver, cerebrum and bones are considered as the most frequent reason of the treatment failure^(1-3,11,12,14,25,31), especially in the group of LS, where the locoregional relapses are less frequent reasons of death than the distant metastases^(14,18,31). Somewhat different is in the group of ESS, where the locoregional recurrences are more frequent^(1,3,32). This was ascertained in the analyzed material, in which from among 6 not cured patients with ESS, in 5 (83.3%) were the local relapses of sarcoma.

CONCLUSIONS

1. The combined treatment with surgery and adjuvant radiotherapy is effective method in patients with early uterine sarcoma (stage I, II). Five-year disease-free survival may be obtained in 60% of patients.

OMÓWIENIE

Skład badanej grupy pacjentek, pod względem czynników populacyjnych, klinicznych i mikroskopowych, jest podobny do składu większości grup chorych na MM leczonych chirurgicznie z pooperacyjnym napromienianiem, prezentowanych w piśmiennictwie^(1-4,7,8,10-14,20,29,30). I tak najczęstszą postacią mikroskopową MM w badanej grupie był LS, podobnie jak u innych autorów (po wyłączeniu mieszanych mięsaków müllerowskich)^(1-4,8,12,31). Średni wiek chorych na LS wynosił 63 lata i był znacznie statystycznie wyższy aniżeli średni wiek chorych na ESS, co również jest zgodne z większością danych piśmiennictwa^(1,3,8,11,13,14,18,31). Podobnie jak w piśmiennictwie jest także zaawansowanie procesu nowotworowego: w badanej grupie chorych u 76,8% stwierdzono I lub II stopień zaawansowania (60% – I i 16,8% – II); w piśmiennictwie stopnie I i II MM są rozpoznawane u 60-80% chorych^(2,4,12,20).

W badanej grupie spośród 95 chorych 5 lat bez objawów nowotworu przeżyło 46, tzn. 48,4% pacjentek. Uzyskany odsetek wyleczeń jest zgodny z danymi z piśmiennictwa, według których 5 lat bez objawów nowotworu w grupie osób z MM przeżywa 20-57% chorych, a stwierdzone różnice są wynikiem bardzo różnego składu populacyjnego i klinicznego prezentowanych grup pacjentek^(2,5,8,12,20,22,24). W badanej grupie u osób z MM w I stopniu zaawansowania uzyskano 63,2% bezobjawowych przeżyć 5-letnich, w II – 50,0%, w III – 15,4%, a w IVA – 0%. Również i te wyniki są zgodne z danymi piśmiennictwa, gdzie w zależności od zaawansowania MM podaje się odpowiednio: w I – 50-75%^(2,3,12,17,20), w II – 40-50%^(2,12,14), w III – 8-16%^(2,12,14) i IVA – 0-10%^(2,4,12).

W badanej grupie uzyskano 76% bezobjawowych przeżyć 5-letnich wśród chorych na ESS – w piśmiennictwie 70-82%^(2,12,29,32) – oraz 38,6% w grupie chorych na LS – w piśmiennictwie 15-49%^(2,8,12,31,33-35). Tak więc uzyskane w COOK wyniki odpowiadają danym innych autorów. Przeprowadzona wielocechowa analiza czynników prognostycznych wykazała, że statystycznie znamienny wpływ na wyniki leczenia w całej badanej grupie chorych miały stopień zaawansowania procesu nowotworowego oraz postać mikroskopowa MM. Zależności te potwierdzają zdecydowanie dane z piśmiennictwa^(2,3,8,12,14,17,18,25,31,34).

Podstawową przyczyną niepowodzenia leczenia w badanej grupie pacjentek było wystąpienie przerzutów odległych, które stwierdzono u ponad 3/4 chorych niewyleczonych z MM. W piśmiennictwie powszechnie podkreśla się, że rozsiew procesu nowotworowego do płuc, wątroby, mózgu i kości to najczęstsza przyczyna niepowodzenia leczenia MM^(1-3,11,12,14,25,31), szczególnie u chorych na LS, u których wznowy lokoregionalne są znacznie rzadziej niż przerzuty odległe przyczyną niepowodzenia^(14,18,31). Nieco inaczej jest u chorych na ESS, gdzie – jak podkreśla to wielu autorów – wznowy lokoregionalne występują częściej^(1,3,32); potwierdzono to w ma-

2. In the group of advanced uterine sarcoma (stage III, IVA) the combined treatment with surgery and radiotherapy is ineffective, only individual patients may be cured, especially in III stage of the disease.
3. The basic reason of combined treatment failure in the group of LS is spread of the disease, in the group of ESS – not curability or local recurrences of sarcoma.

BIBLIOGRAPHY:

PIŚMIENNICTWO:

1. Abeloff M.D., Armitage J.O., Lichter A.S., Niederhuber J.E. (red.): *Clinical Oncology*. Churchill Livingstone, New York 2000: 1994-2010.
2. Ferrer E., Sabater S., Farrus B. i wsp.: Impact of radiotherapy on local control and survival in uterine sarcomas: a retrospective study from the Grup Oncològic Català-Occità. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999; 44: 47-52.
3. Markowska J. (red.): *Onkologia ginekologiczna*. Urban & Partner, Wrocław 2002: 733.
4. Raghavan D., Brecher M.L., Johnson D.H. i wsp. (red.): *Textbook of Uncommon Cancer*. Wyd. 2, John Wiley and Sons, Chichester 1999: 689.
5. Vokes E.E., Golomb H.M. (red.): *Oncologic Therapies*. Springer-Verlag, Berlin 2003: 540.
6. Kurman R.J. (red.): *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. Springer-Verlag, New York 2002: 538-541.
7. Kempson R.L., Bari W.: Uterine sarcomas. Classification, diagnosis, and prognosis. *Hum. Pathol.* 1970; 1: 331-349.
8. Niezabitowski A., Karolewski K., Medvey W. i wsp.: Ocena morfologiczno-kliniczna złośliwych nienabłonkowych i mieszanych nowotworów narządu rodowego. II. Mięśniak gładkokomórkowy mięsakiowaty. *Patol. Pol.* 1990; 41: 67-75.
9. Mills S.E. (red.): *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2004: 2488-2494.
10. Tavassoli F.A., Devilee P. (red.): *Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. World Health Organization Classification of Tumours. IARC Press, Lyon 2003: 233-249.
11. Perez C.A., Brady L.W., Halperin E.C., Schmidt-Ullrich R.K. (red.): *Principles and Practice of Radiation Oncology*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2004: 1924-1930.
12. Knocke T.H., Kucera H., Dörfler D. i wsp.: Results of post-operative radiotherapy in the treatment of sarcoma of the corpus uteri. *Cancer* 1998; 83: 1972-1979.
13. Di Saia P.J., Creasman W.T.: *Ginekologia onkologiczna*. Czelej Sp. z o.o., Lublin 1990: 209.
14. Winter R., Östör A.G., Kapp K., Petru E.: Primary treatment of uterine sarcomas. W: Gershenson D.M., McGuire W.P., Gore M. i wsp. (red.): *Gynecologic cancer. Controversies in Management*. Churchill Livingstone, Philadelphia 2004: 301-316.
15. Hempling R.E., Piver M.S., Baker T.R.: Impact on progression-free survival of adjuvant cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin (adriamycin), and dacarbazine (CYVADIC) chemotherapy for stage I uterine sarcoma. A prospective trial. *Am. J. Clin. Oncol.* 1995; 18: 282-286.
16. Omura G.A., Blessing J.A., Major F. i wsp.: A randomized clinical trial of adjuvant adriamycin in uterine sarcomas: a Gynecologic Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.* 1985; 3: 1240-1245.

teriale własnym, w którym spośród 6 niewyleczonych z procesu nowotworowego chorych na ESS u 5 (83,3%) stwierdzono lokoregionalną wznowę mięsaka.

WNIOSKI

1. Skojarzone leczenie chirurgiczne z pooperacyjnym napromienianiem jest skuteczną metodą postępowania w grupie chorych na niezaawansowanego (stopnie I i II) mięsaka macicy. Pięć lat bez objawów choroby przeżywa ponad 60% pacjentów.
2. W grupie chorych na zaawansowanego mięsaka macicy (stopnie III i IVA) skojarzenie chirurgii z radioterapią jest nieskuteczne; wyleczenie można uzyskać jedynie w pojedynczych przypadkach, głównie w III stopniu zaawansowania.
3. Podstawową przyczynę niepowodzenia leczenia skojarzonego w grupie chorych na LS stanowi rozsiew procesu nowotworowego, w grupie chorych na ESS – lokoregionalne niewyleczenie lub wznowa mięsaka.

17. Hornback N.B., Omura G., Major F.J.: Observations on the use of adjuvant radiation therapy in patients with stage I and II uterine sarcoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1986; 12: 2127-2130.
18. Major F.J., Blessing J.A., Silverberg S.G. i wsp.: Prognostic factors in early-stage uterine sarcoma. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1993; 71 (4 supl.): 1702-1709.
19. De Fusco P.A., Gaffey T.A., Malkasian G.D. Jr i wsp.: Endometrial stromal sarcoma: review of Mayo Clinic experience, 1945-1980. *Gynecol. Oncol.* 1989; 35: 8-14.
20. Olah K.S., Gee H., Blunt S. i wsp.: Retrospective analysis of 318 cases of uterine sarcoma. *Eur. J. Cancer* 1991; 27: 1095-1099.
21. Tinkler S.D., Cowie V.J.: Uterine sarcomas: a review of the Edinburgh experience from 1974 to 1992. *Br. J. Radiol.* 1993; 66: 998-1001.
22. Gilbert H.A., Kagan A.R., Lagasse L. i wsp.: The value of radiation therapy in uterine sarcoma. *Obstet. Gynecol.* 1975; 45: 84-88.
23. Hoffmann W., Schmandt S., Kortmann R.D. i wsp.: Radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas. A retrospective analysis of 54 cases. *Gynecol. Obstet. Invest.* 1996; 42: 49-57.
24. Moskovic E., MacSweeney E., Law M., Price A.: Survival, patterns of spread and prognostic factors in uterine sarcoma: a study of 76 patients. *Br. J. Radiol.* 1993; 66: 1009-1015.
25. Berman M.L., McHale M.T.: *Uterus*. W: Haskell C.M. (red.): *Cancer Treatment*. Wyd. 5, W.B. Saunders Co., Philadelphia 2001: 962.
26. Kaplan E.L., Meier P.: Nonparametric estimation from incomplete observations. *J. Am. Stat. Assoc.* 1958; 53: 457-481.
27. Peto R., Pike M.C., Armitage P. i wsp.: Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II. Analysis and examples. *Br. J. Cancer* 1977; 35: 1-39.

Dalszy ciąg piśmiennictwa znajduje się na stronie 65.