
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

УДК 615.849:616.006

ВЛАДИСЛАВ СЕРГІЙОВИЧ СУХІН

ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України», Харків

ПРОМЕНЕВА ТЕРАПІЯ ПРИ САРКОМАХ МАТКИ І–ІІ СТАДІЇ

Резюме. Саркома — одна з найбільш агресивних і рідкісних пухлин, а частота її виникнення становить від 3 до 9% від усіх пухлин матки. Оперативне втручання є стандартним методом лікування хворих на саркому, та на жаль, останніми роками не сталося будь-яких вагомих змін, здатних значно поліпшити віддалені результати, особливо зменшити частоту локального рецидивування. Сьогодні відсутні переконливі дані щодо позитивного впливу будь-якої ад'ювантної терапії, в тому числі і променевого лікування. Водночас променева терапія (ПТ) знижує частоту локорегіонарних рецидивів, та це жодним чином не впливає на частоту виникнення віддалених метастазів.

У цьому огляді йдеться про використання ПТ при різних гістотипах сарком, залежність між післяопераційною ПТ у хворих на саркому матки і покращенням показників локорегіонарного контролю, що також корелює з представленими даними власного дослідження.

Ключові слова: саркома матки, променева терапія, специфічність виживаності.

Саркома матки є однією з найбільш агресивних і рідкісних пухлин, що уражують жіночі статеві шляхи. Частота її виникнення становить від 3 до 9% від усіх пухлин матки [14]. Завжди було важко вивчати особливості саркоми матки, оскільки це рідкісна пухлина з різними гістологічними особливостями, до того ж їх класифікація зазнала деяких змін. Так, карциносаркому в останній класифікації WHO 2014 року [21] розглядають як недиференційовану або метапластичну ендометрію карциному, а не як підтип саркоми матки. Це зумовлено тим, що саме епітеліальний компонент є причиною виникнення більшості метастазів та інвазії судин [6]. Хоча більшість ретроспективних досліджень саркоми матки досі включають карциносаркому до переліку через її більш агресивну поведінку, ніж при раку ендометрія. Найчастіше зустрічаються карциносаркома — 40% випадків, лейоміосаркома (ЛМС) — 40% та ендометріальна стромальна саркома (ЕСС) — 10–15%; частка всіх інших видів сарком матки становить 5–10% [8].

Оперативне втручання є стандартним методом лікування таких пацієток в обсязі абдомінальної гістеректомії, двобічного видалення придатків матки, також проводяться ретельний огляд вмісту черевної та тазової порожнини із цитологічним контролем і біопсія сальника [11]. Хірургічний метод лікування сарком, як і раніше, залишаючись основним, останніми роками не зазнав будь-яких вагомих змін, здатних значно поліпшити віддалені результати, особливо

зменшити частоту локального рецидивування. Ставлення до ад'ювантної хіміотерапії сарком м'яких тканин серед дослідників неоднозначне [4]. Але застосування системної терапії не вирішує проблему місцевого рецидивування, а показники загальної виживаності не можна назвати задовільними, незважаючи на статистичну значущість.

У зв'язку з цим особливого значення набувають локальні методи впливу на пухлину: різні методи і режими дистанційної променевої терапії, регіонарна хіміоперфузія, брахітерапія, інтраопераційна променева терапія (ПТ) [1, 2].

Згідно з результатами багатьох опублікованих досліджень, застосування ПТ при саркомах матки дозволяє досягти значного зниження частоти локальних рецидивів.

У 2010 році опубліковані результати досліджень щодо вивчення ролі ад'ювантної променевої терапії у лікуванні лейоміосарком матки. Проаналізовано 3650 випадків лейоміосаркоми. За даними дослідження ПТ значно знижує локальні рецидиви, хоча покращення невелике, але статистично значуще завдяки великій вибірці. Застосування ад'ювантної ПТ особливо ефективно у пацієнтів з високим ризиком локальних рецидивів. Дослідники відмічають значний успіх ПТ для локального контролю — 16 проти 2% при 5-річному спостереженні [13].

У дослідженні N. S. Reed et al. [8] 224 пацієтки із саркомою матки І–ІІ стадії були розподілені на 2 групи — які отримували ПТ після хірургічного лікування та без неї. За гістологічним підтипом це

103 лейоміосаркоми, 91 карциносаркома і 28 стромальних пухлин ендометрія. Рецидиви відмічено у 21% пацієнок, які отримували ПТ, проти 40%, яким було проведено лише хірургічне лікування. Вірогідне зниження даного показника спостерігалось у перші 2 роки. Медіана загальної виживаності склала 8,53 (О+ПТ) проти 6,78 р. (тільки О). Водночас вірогідного збільшення трирічної безрецидивної виживаності не спостерігалось — 57,7 проти 51,9%. Аналізуючи групу лише лейоміосаркоми, виявлено: частота локального рецидивування у хворих, які отримували ад'ювантну ПТ, у групі хворих з ПТ та без неї склала 20 проти 24%. Водночас автори заперечують проведення ПТ при ЛМС через високий ризик виникнення віддалених метастазів — 54 проти 33% в групі хворих, які не отримували ПТ.

У дослідженні Ali Mahdavi et al. [7] проаналізовано 20-річний досвід використання ад'ювантної ПТ після гістеректомії при ЛМС у 143 пацієнтів, 59,2% яких мали I стадію, 6,1% — II, а III та IV — по 17%. Тільки оперативне лікування отримали 56 пацієнок, комбіноване (О+ПТ) — 24, і 63 хворим проводилась додаткова хімотерапія. Відмічено вірогідне зниження ризику розвитку місцевого рецидиву з 49 до 18% у хворих, які отримували променеви терапію. П'ятирічна виживаність хворих, які отримували ад'ювантну радіотерапію, вища, ніж у тих, хто її не отримував (70 проти 35%). Автори вказують на вірогідне збільшення виживаності до 90 місяців спостереження при використанні радіотерапії, але при більш тривалому спостереженні ця різниця нівелюється.

За даними Sorbe et al. [15] ПТ знижує частоту локорегіонарних рецидивів з 20 до 17%, безрецидивна локорегіонарна виживаність склала 75%.

Відповідно до інформації GOG 20 [9], при проведенні ПТ кількість рецидивів знизилася з 54 до 23% у всіх гістотипах сарком матки, при ЛМС жодна (0%) з 13 жінок не мала рецидиву в ділянці таза у порівнянні з 8 із 46 пацієнок (17%), які не отримували ад'ювантну ПТ. Аналогічні результати отримані Гадуччі [18], де у жодної (0%) з 15 хворих не зареєстровано локального рецидиву проти 11 і 64 (17%) хворих на ЛМС I та II стадії, які не отримували ПТ. Частота віддалених метастазів однакова в обох групах — 33%.

Це знаходить підтвердження у дослідженні Echt et al. [17]: проведення ПТ знижує частоту локальних рецидивів до 0 проти 33% пацієнтів, які отримували лише оперативне втручання.

Згідно з L. Livi et al. [19] виявлено значну взаємозалежність між післяопераційною ПТ СОД понад 50 Гр у хворих на саркому матки (141 хвора, у 72 з них — ЛМС) і покращеними показниками локорегіонарного контролю. Частота ізольованих місцевих рецидивів знижується з 14 до 2%. Можна помітити, що місцева ПТ може покращити рівень локального контролю.

Аналіз 13 089 пацієнок з первинним діагнозом «саркома матки», пролікованих в період з січня 2000 р. до грудня 2012 р., авторами M. Hosh et al. [20] робить це дослідження найчисленнішим популяційним дослідженням за обсягом вибірки в порівнянні

з попередніми дослідженнями, які описують саркоми матки. Серед цих хворих найчастіше діагностованим підтипом стала карциносаркома, другим виявилася лейоміосаркома. Загальна виживаність пацієнок, яким провели операцію та курс опромінення, була кращою, ніж у тих, яких лише прооперували ($p < 0,001$). У жінок з локалізованим (I ст. за FIGO) захворюванням проведення лише хірургічного втручання асоціювалося з кращою виживаністю, ніж проведення операції та опромінювання ($p < 0,00001$). Виживаність жінок з місцевим (II–III ст. за FIGO) захворюванням, які отримали хірургічне втручання з ПТ, була вищою, ніж у жінок, яким було проведено тільки операцію.

Водночас у ряді досліджень отримані інші дані — ПТ при ЛМС матки не знижує частоти місцевих рецидивів і не покращує віддалених результатів лікування [3].

Giuntoli et al. [12] у своєму дослідженні не виявили поліпшення показників специфічної виживаності у всіх пацієнок із саркомою матки, яким проводилась ад'ювантна ПТ. Подальший аналіз «випадок–контроль» 31 хворої, які отримали ад'ювантну ПТ, і 31, які не отримали, демонструє значне зниження локальних рецидивів у групі хворих, які отримували ад'ювантну ПТ, однак не було відмічено статистичної різниці як у показниках специфічної виживаності, так і безрецидивної.

У дослідженнях Brooks et al. [16] показано вплив опромінення на виживаність хворих II–IV стадії, але лише при ЕСС та карциносаркомі.

Незначна кількість хворих на ендометріальну стромальну саркому не дозволяє з необхідною точністю інтерпретувати результати застосування ад'ювантної терапії у зниженні відсотка рецидивів при ЕСС матки.

В окремих роботах, що включають спостереження до 25 пацієнок, відзначено підвищення локального контролю, порівняно з тільки хірургічним лікуванням, особливо при високому ступені злоякісності [14]. З огляду на наявність прогестеронових рецепторів перевага віддається гормонотерапії.

На даний момент переконливі дані щодо позитивного впливу будь-якої ад'ювантної терапії, в тому числі і променевого лікування, відсутні.

Нами також досліджено доцільність ад'ювантного опромінення таза при даній патології. В основу було покладено власні клінічні спостереження в ДУ ІМР НАМН України з 1994 до 2016 р. за 102 пацієнтками з саркомою матки I–II ($T_{1-2}N_xM_0$) стадії.

Лікування хворих на саркому матки було комплексним і включало хірургічне втручання +/- проведення променевої терапії +/- ад'ювантної хімотерапії або гормонотерапії. Оперативне лікування полягало у виконанні екстирпації матки з придатками, або надпихової ампутації матки з придатками.

Через два тижні після операції проводили курс дистанційного опромінення на лінійному прискорювачі «Clinac 600 С» або на апараті РОКУС-АМ — РОД 2 Гр, СОД 48–50 Гр. Внутрішньопорожнинне опромінення виконувалося на апараті АГАТ-В — РОД 3,5 Гр, СОД 28 Гр.

Проведення післяопераційного курсу променевої терапії за вищевказаною методикою сприяло зниженню частоти локальних рецидивів з 15,4% при тільки хірургічному втручанні до 0% при комбінованій терапії. Частота віддаленого метастазування в групі хірургічного лікування склала 23,1% проти 12,5% при додаванні опромінення ($p < 0,05$), що свідчить про доцільність використання радіотерапії в комплексному лікуванні сарком матки.

Незважаючи на це, з високими показниками частоти первинного метастатичного ураження при ЛМС, роль ад'ювантної променевої терапії продовжує гаряче обговорюватися, як це відображено у консенсусних рекомендаціях, опублікованих Національною загальною онкологічною мережею (NCCN), які рекомендують проводити ПТ таза незалежно від гістотипу саркоми починаючи з II стадії захворювання [10]. Опубліковані дані обмежені недостатньою

стратифікацією результатів локальних уражень за стадією, ступенем, віком, та нерандомізованим застосуванням ад'ювантної променевої терапії з різною сумарною дозою (30–50 Гр).

Частота віддалених рецидивів знижується через поліпшення системної терапії, особливо при використанні нових схем хіміотерапії [4, 5]. Очікується, що роль місцевої променевої терапії буде й далі розширюватися як симультативна радіохіміотерапія. Локальний контроль, пов'язаний із проведенням ПТ, може виявитися провідним фактором у поліпшенні показників виживаності хворих.

Таким чином, питання щодо необхідності проведення ад'ювантної терапії при саркомах матки отримує все більше прихильників, але ще залишається дискусійним і потребує подальшого вивчення та систематизації у рандомізованих дослідженнях.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. *Алиев Д. М.* Современные подходы к лечению сарком мягких тканей / Д. М. Алиев // *Практ. онкология*. — 2004. — Т. 5, № 4. — С. 250–255.
2. *Свинаренко А. В.* Современные подходы к месту радиотерапии в комплексном лечении саркомы матки / А. В. Свинаренко // *Здоровье женщины*. — 2013. — № 6. — С. 165–168.
3. *Факторы* прогноза и тактика лечения больных лейомиосаркомой матки / И. Р. Гагуа, В. В. Кузнецов, Н. И. Лазарева и др. // *Опухоли женской репродуктивной системы*. — 2008. — № 1. — С. 45–51.
4. *Феденко А. А.* Лечение лейомиосаркомы матки / А. А. Феденко, А. А. Конев, В. А. Горбунова // *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи*. — 2014. — № 1. — С. 56–63.
5. *Fixed-dose rate gemcitabine plus docetaxel as first-line therapy for metastatic uterine leiomyosarcoma: A Gynecologic Oncology Group phase II trial* / M. L. Hensley, J. A. Blessing [et al.] // *Gynecol. Oncol.* — 2008. — Vol. 109. — P. 329–334.
6. *Molecular markers and clinical behavior of uterine carcinosarcomas: focus on the epithelial tumor component* / Renske A de Jong [et al.] // *Modern Pathology*. — 2011. — N 24. — P. 1368–1379.
7. *Pelvic Radiation Improves Local Control After Hysterectomy for Uterine Leiomyosarcoma. A 20-Year Experience* / Ali Mahdavi [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer*. — 2009. — Vol. 19, N 6. — P. 1080–1084.
8. *Phase III randomised study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas stages I and II: An European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynecological Cancer Group Study (protocol 55874)* / N. S. Reed [et al.] // *European Journal of Cancer*. — 2008. — N 44. — P. 808–818.
9. *Prognostic factors in early-stage uterine sarcoma. A Gynecologic Oncology Group study* / F. J. Major, J. A. Blessing [et al.] // *Cancer*. — 1993. — Vol. 71. — P. 1702–1709.
10. *Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002 [corrected]* / R. G. Maki [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 2007. — Vol. 25. — P. 2755–2763.
11. *Reed N. S.* The Management of Uterine Sarcomas / N. S. Reed // *Textbook of gynecological oncology. ESGO*. — 2013. — P. 399–404.
12. *Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy* / R. L. Giuntoli, D. S. Metzinger [et al.] // *Gynecol. Oncol.* — 2003. — Vol. 89. — P. 460–469.
13. *The Role of Adjuvant Radiation in Uterine Sarcomas* / S. Sampath [et al.] // *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* — 2010. — Vol. 76, N 3. — P. 728–734.
14. *Role of radiotherapy treatment of uterine sarcoma* / S. Sampath [et al.] // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynecology*. — 2011. — N 25. — P. 761–772.
15. *Sorbe B.* Prophylactic pelvic irradiation as part of primary therapy in uterine sarcomas / B. Sorbe, B. Johansson // *Int. J. Oncol.* — 2008. — Vol. 32. — P. 1111–1117.
16. *Surveillance, epidemiology, and end results analysis of 2677 cases of uterine sarcoma 1989–1999* / S. Brooks, M. Zhan [et al.] // *Gynecol. Oncol.* — 2004. — Vol. 93. — P. 204–208.
17. *Treatment of uterine sarcomas* / G. Echt, J. Jepsen [et al.] // *Cancer*. — 1990. — Vol. 66. — P. 35–39.
18. *Uterine leiomyosarcoma: analysis of treatment failures and survival* / A. Gadducci, F. Landoni [et al.] // *Gynecol. Oncol.* — 1996. — Vol. 62. — P. 25–32.
19. *Uterine sarcoma: twenty-seven years of experience* / L. Livi, F. Paiar [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2003. — Vol. 57. — P. 1366–1373.

20. *Uterine Sarcoma Analysis of 13,089 Cases Based on Surveillance, Epidemiology, and End Results Database* / M. Hosh [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer*. — 2016. — P. 17–23.

21. *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Fourth Edition* / R. J. Kurman, M. L. Carcangiu, C. S. Herrington, R. H. Young // IARC Press: Lyon. — 2014. — 307 p.

Стаття надійшла до редакції 6.11.2017.

В. С. СУХИН

ГУ «Институт медицинской радиологии им. С. П. Григорьева НАМН Украины», Харьков

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ САРКОМАХ МАТКИ I–II СТАДИИ

Резюме. Саркома — одна из самых агрессивных и редких опухолей, а частота ее возникновения составляет от 3 до 9% от всех опухолей матки. Оперативное вмешательство является стандартным методом лечения больных саркомой, но в последние годы не произошло каких-либо существенных изменений, способных значительно улучшить отдаленные результаты, и в особенности уменьшить частоту локального рецидивирования. Сегодня отсутствуют убедительные данные о положительном влиянии любой адъювантной терапии, в том числе и лучевой лечения. В то же время лучевая терапия (ЛТ) снижает частоту локорегионарных рецидивов, но при этом никак не влияет на частоту возникновения отдаленных метастазов.

В обзоре рассматривается вопрос использования ЛТ при различных гистотипах сарком, влияние послеоперационной ЛТ у больных саркомой матки на улучшение показателей локорегионарного контроля, что коррелирует с представленными данными собственного исследования.

Ключевые слова: саркома матки, лучевая терапия, специфичность выживаемости.

V. S. SUKHIN

SI «Grigoriev Institute for Medical Radiology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv

RADIATION THERAPY IN STAGE I–II UTERINE SARCOMA

Sarcoma is one of the most aggressive and rare tumors, and its incidence makes up 3 to 9 % of all tumors of the uterus. Operative intervention is a standard treatment for such patients, and in recent years it has not undergone any significant changes that could significantly improve long-term results, and in particular reduce the incidence of local recurrence. Today there is no convincing evidence on the positive effect of any adjuvant therapy, including radiation treatment. At the same time, radiotherapy reduces the incidence of locoregional relapses, but still does not affect the incidence of distant metastases. This review studies the use of radiotherapy with different histotypes of sarcoma, the interdependence between postoperative radiotherapy in patients with sarcoma, and improved locoregional control, which in turn correlates with the presented data of our own research.

Keywords: uterine sarcoma, radiotherapy, specificity of survival.

Контактна інформація:

Сухін Владислав Сергійович

канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділення онкогінекології ДУ ІМР НАМН України

вул. Пушкінська, 82, Харків, 61024, Україна

тел.: +38 (057) 725–50–73