

## РОЛЬ ДОЗИ АД'ЮВАНТНОЇ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ САРКОМАХ МАТКИ I–II СТАДІЙ

Стандартним лікуванням при саркомі матки є хірургічне втручання. Вплив будь-якої ад'ювантної терапії не доведено. Променева терапія, яка знижує частоту локальних рецидивів, але не впливає на загальну виживаність, у деяких центрах не застосовується. Це також обумовлено відмінністю доз, що підводяться.

**Мета дослідження.** Аналіз ефективності лікування хворих на саркому матки I–II стадій залежно від дози опромінення.

**Матеріали і методи.** Післяопераційний курс променевої терапії проводився 106 хворим на саркому матки I–II стадій ( $T_{1a-2}N_xM_0$ ), які були поділені на дві групи — тільки променева терапія в СОД 40–50 Гр, та в поєднанні з брахітерапією (буст) у СОД до 60–70 Гр.

**Результати.** Проведення післяопераційного опромінення з дозою 70–80 Гр за рахунок брахітерапії на ложе пухлини сприяє зниженню частоти місцевого рецидивування: 41,9 проти 24,5% незалежно від схеми лікування. Проведення радіотерапії в схемі комбінованого лікування забезпечує відсутність рецидивів та зниження частоти метастазування з 66,7 до 11,8%. Збільшення дози опромінення при комплексному лікуванні вірогідно знижує частоту рецидивів з 25,0 до 6,3% та метастазів — з 75,0 до 25,0%, особливо при I стадії — з 33,3 до 7,1%.

**Висновки.** Доза ад'ювантної променевої терапії є фактором, який впливає на зниження частоти як рецидивування, так і метастазування.

**Ключові слова:** саркома матки, променева терапія, рецидивування, брахітерапія, доза опромінення, буст.

Саркома матки є рідкісним захворюванням, що становить 2–6% злویкісних новоутворень матки при щорічній захворюваності 1–2 на 100 000 жінок [4, 8]. Саркоми матки відрізняються досить агресивним клінічним перебігом, і, незважаючи на інтенсивне лікування, зберігається тенденція до раннього розвитку місцевих рецидивів і віддалених метастазів. Загальна 5-річна виживаність за останні 25 років не покращилася і залишається незадовільною: 50–70% для пацієнток I стадії і 8–12% для більш пізніх стадій [7, 8].

Оперативне втручання є стандартним методом лікування цих пацієнток в обсязі абдомінальної гістеректомії, двобічного видалення придатків матки, також проводяться ретельний огляд вмісту черевної та тазової порожнини із цитологічним контролем і біопсія сальника [6]. Хірургічний метод лікування сарком як і раніше є основним, в останні роки не знав будь-яких вагомих змін, здатних значно поліпшити віддалені результати, а особливо зменшити частоту локального рецидивування. Ставлення до ад'ювантної хіміотерапії сарком м'яких тканин серед дослідників неоднозначне [3]. Але застосування системної терапії не вирішує проблему місцевого рецидивування, а показники загальної виживаності не можна назвати задовільними, незважаючи на статистичну значущість.

У багатьох дослідженнях доведено зниження частоти локальних рецидивів при застосуванні

променевої терапії, але відсутність впливу на загальну виживаність гальмувало розвиток цього виду терапії при саркомах матки.

Метою даного дослідження є аналіз ефективності лікування хворих на саркому матки I–II стадій залежно від дози опромінення.

### МЕТОДИКА ДОСЛІДЖЕННЯ

В основу нашого дослідження покладено власні клінічні спостереження в ДУ «ІМР НАМН України» з 1993 до 2018 р. за 106 пацієнтками із саркомою матки I–II ( $T_{1-2}N_xM_0$ ) стадій. В усіх випадках морфологічний діагноз та остаточну стадію захворювання визначали після хірургічного втручання. Деякі хворі також отримували променево-хіміотерапію за стандартними протоколами [1].

Усі пацієнтки поділені на дві групи. Перша група — 46 хворих на саркому матки I–II стадій, які почали лікування у термін з 1993 до 2009 року включно (група 1). Ефективність лікування простежено в усіх пацієнток ретроспективно.

Аналіз клінічного матеріалу показав, що вік хворих на саркому матки групи I коливався в діапазоні від 28 до 71 року, медіана склала 49,5 року, середній вік —  $(49,6 \pm 1,4)$  року. Основна кількість пацієнток спостерігалася в середньому і літньому віці — від 50 до 71 року. Згідно з МКХ-10 I періоду зрілого віку (35–44 роки) відповідало 8 пацієнток (17,4%), II періоду зрілого віку (45–59 років) — 25 (54,3%), похилого

та старечого віку (> 60 років) — 8 (17,4%), молодше 35 — 5 пацієток (10,9%).

До групи 2 увійшли 63 хворих на саркому матки, які почали лікування у період з 2010 до 2018 року включно. Ефективність лікування простежено у всіх пацієток групи 2 у режимі постійного спостереження.

Віковий розподіл хворих на саркому матки групи 2 виглядає таким чином. Вік хворих коливався в діапазоні від 21 до 76 років. Основна кількість пацієток спостерігалася в середньому і літньому віці — від 50

до 74 років. Згідно з МКХ-10 I періоду зрілого віку (35–44 роки) відповідало 7 пацієток (11,1%), II періоду зрілого віку (45–59 років) — 34 (53,9%), похилого та старечого віку (>60 років) — 20 (31,7%), молодше 35 — 2 пацієтки (3,2%). Середній вік склав  $(53,9 \pm 1,3)$  року. Медіана віку дорівнювала 52,0 роки.

Клінічна характеристика хворих обох груп наведена в таблиці 1.

Усім хворим проведено оперативне втручання, променева терапія (ПТ) та хіміотерапія (ХТ).

Таблиця 1

**Клінічна характеристика хворих на саркому матки I–II стадії, які проходили лікування в період 1993–2018 рр.**

	Група 1, n = 46		Група 2, n = 63	
	I стадія, n = 29	II стадія, n = 17	I стадія, n = 56	II стадія, n = 7
Вік, роки				
Середній	(49,1 ± 1,8)	(50,2 ± 2,4)	(54,5 ± 1,5)	(50,1 ± 2,5)
> 50 років	(57,5 ± 1,5)	(57,2 ± 1,8)	(61,1 ± 1,3)	(54,4 ± 2,1)
Гістологічна структура, n (%)				
ЛМС	23 (79,3)	7 (41,2)	37 (66,1)	3 (42,8)
ЕСС	5 (17,2)	8 (47,1)	16 (28,5)	2 (28,6)
НСМ	1 (3,4)	2 (11,7)	3 (5,4)	2 (28,6)
Лікування, n (%)				
Операція	3 (10,3)	–	14 (25,0)	–
Операція + ПТ	2 (6,9)	1 (5,9)	14 (25,0)	3 (42,9)
Операція + ПТ + ХТ	24 (82,8)	16 (94,1)	28 (50,0)	4 (57,1)

*Примітки:* ЛМС — лейоміосаркома; ЕСС — ендометріальна стромальна саркома; НСМ — недиференційована саркома матки; ПТ — променева терапія; ХТ — хіміотерапія.

Оперативне втручання є стандартним методом лікування і проведено в обсязі абдомінальної гістеректомії, двобічного видалення придатків матки з ретельним оглядом вмісту черевної та тазової порожнини і біопсією сальника. На II етапі (через 2–3 тижні після операції) проводили дистанційну гамма-терапію на ділянку малого таза при I стадії, або поєднану ПТ при II стадії. Дистанційна променева терапія проводилася у традиційному класичному режимі (разова осередкова доза — 2 Гр) до сумарної осередкової дози (СОД) 44–46 Гр у групі 1.

Після аналізу ефективності лікування цих хворих методика опромінення в групі 2 була змінена: СОД збільшено до 50 Гр та всім хворим незалежно від стадії проводилася брахітерапія в СОД 28 Гр на глибину 0,5 см слизової оболонки піхви (буст-терапія).

На III етапі, через 3 тижні після закінчення ПТ, в обох групах проводили ХТ: 2–4 курси антрациклінами в монорежимі, або за схемою VAC, або CAP [9].

Критеріями оцінки ефективності проведеного лікування обрано показники безрецидивної виживаності хворих терміном до п'яти років, дані частоти виникнення рецидивів і метастазів пухлин.

Статистична обробка отриманих даних здійснювалася за допомогою пакета програм Statistica 10.0 (для визначення вірогідності отриманих даних використовували точний метод Фішера, t-критерій Ст'юдента, метод максимально вірогідної оцінки для малої кількості спостережень).

Дослідження проведено під контролем Комітету з біоетики.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз частоти рецидивування залежно від схеми лікування представлено в таблиці 2.

Як видно із таблиці 2, при виконанні тільки оперативного втручання в групі 1 частота рецидивів відмічена у 66,7% пацієток, а метастазування — 33,3%. У групі 2 частота метастазування склала 21,4%, рецидивів не спостерігалось. Великий розкид частоти рецидивування можливо обумовлений невеликою кількістю пацієток I групи.

Аналізуючи частоту прогресії пухлину у хворих, які отримали комбіноване або комплексне лікування, треба відзначити, що цей показник склав 41,9% у групі 1 та 24,5% — у групі 2.

Проведення післяопераційного курсу ППТ сприяло зниженню частоти метастазування з 66,7% у групі 1 проти 11,8% у групі 2 ( $p = 0,028$ ).

Застосування ППТ у комплексному лікуванні сприяло зниженню частоти рецидивів з 25,0 до 6,3% у групі 2 ( $p = 0,066$ ), а метастазів — з 75,0 до 25,0% ( $p = 0,001$ ).

Таким чином, збільшення дози радіотерапії до 70–80 Гр у післяопераційному періоді при саркомах матки сприяло зниженню як частоти локального рецидивування, так і віддаленого метастазування.

При аналізі впливу ППТ залежно від стадії захворювання слід відзначити, що частота метастазування при I стадії вірогідно знижується з 33,3 до 7,1% ( $p = 0,028$ ). При II стадії статистична обробка не проводилася через відсутність достатньої кількості хворих.

## Аналіз частоти прогресії пухлини залежно від програми лікування та стадії захворювання

Схема лікування	Група 1, n = 46	Пролонгація, n = 21	Група 2, n = 63	Пролонгація, n = 15
Операція, n	n = 3	n = 3	n = 14	n = 3
I	3 (6,5)	2 рецидиви, 1 метастаз	14 (22,2)	3 метастази
II	–	–	–	–
Операція + ПТ	n = 3	n = 2	n = 17	n = 2
I	2 (4,3)	1 метастаз	14 (22,2)	1 метастаз
II	1 (2,2)	1 метастаз	3 (4,8)	1 метастаз
Операція + ПТ + ХТ	n = 40	n = 16	n = 32	n = 10
I	24 (52,1)	2 рецидиви, 5 метастазів	28 (44,4)	2 рецидиви, 6 метастазів
II	16 (34,8)	2 рецидиви, 7 метастазів	4 (6,3)	2 метастази

Використання ППТ в комплексному лікуванні при I стадії не сприяло вірогідному зниженню частоти виникнення рецидивів та метастазів. При II стадії статистична обробка не проводилася через відсутність достатньої кількості хворих.

Таким чином, збільшення дози радіотерапії в післяопераційному періоді при саркомах матки I стадії також сприяло зниженню як частоти локального рецидивування, так і віддаленого метастазування, при II стадії — частоти локального рецидивування, але через невелику кількість хворих статично ці дані не підтверджено.

Отримані нами дані корелюють з даними інших дослідників у тому, що локальний контроль, пов'язаний з проведенням ПТ, може виявитися провідним фактором у поліпшенні показників виживаності

хворих [2, 5, 6], особливо при додаванні бусту променевої терапії.

## ВИСНОВКИ

1. Проведення післяопераційного опромінення з дозою 70–80 Гр за рахунок брахітерапії на ложе пухлини сприяє зниженню частоти місцевого рецидивування: 41,9 проти 24,5% незалежно від схеми лікування.

2. Проведення радіотерапії в схемі комбінованого лікування забезпечує локальний контроль (наявність рецидивів відсутня) та зниження частоти метастазування з 66,7 до 11,8%.

3. Збільшення дози опромінення при комплексному лікуванні вірогідно знижує частоту рецидивів з 25,0 до 6,3% та метастазів — з 75,0 до 25,0%, особливо при I стадії — з 33,3 до 7,1%.

*Висловлюю слова подяки співробітникам інституту, які брали участь у лікуванні зазначених вище хворих та проведенні наукових досліджень.*

*Автор декларує відсутність конфлікту інтересів.*

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. *Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / под ред. Н. И. Переводчиковой. — 2-е изд., доп. — М. : Практ. медицина, 2013. — С. 366.*
2. *Сухін В. С. Променева терапія при саркомах матки I–II стадії / В. С. Сухін // Укр. радіол. журн. — 2017. — Т. XXV, вип. 4. — С. 286–289.*
3. *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.*
4. *Analysis of clinicopathologic prognostic factors for 157 uterine sarcomas and evaluation of a grading score validated for soft tissue sarcoma / P. Pautier, C. Genestie, A. Rey [et al.] // Cancer. — 2000. — N 88. — P. 1425–1431.*
5. *Pelvic Radiation Improves Local Control After Hysterectomy for Uterine Leiomyosarcoma A 20-Year Experience / A. Mahdavi, B. J. Monk, J. Ragazzo [et al.] // Int. J. Gynecol. Cancer. — 2009. — Vol. 19, N 6. — P. 1080–1084.3*
6. *Reed N. S. The Management of Uterine Sarcomas / N. S. Reed // Textbook of gynaecological oncology. ESGO. — 2013. — P. 399–404.*
7. *Treatment of uterine sarcoma. A survey of 49 patients / R. Soumarov, H. Horova, Z. Seneklova [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. — 2002. — N 266. — P. 92–95.*
8. *Uterine carcinosarcoma: incidence and trends in management and survival / C. D. Arrastia, R. G. Fruchter, M. Clark [et al.] // Gynecol. Oncol. — 1997. — N 65. — P. 158–163.*
9. *Uterine Neoplasms. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 03.2017 [Електронний ресурс]. — NCCN.org., Jul. 2017. — Назва з екрану.*

Стаття надійшла до редакції 15.06.2018.

В. С. СУХИН

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

### РОЛЬ ДОЗЫ АДЬЮВАНТНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ САРКОМЕ МАТКИ I–II СТАДИЙ

Стандартным лечением при саркоме матки является хирургическое вмешательство. Влияние любой адьювантной терапии не доказано. Лучевая терапия, которая снижает частоту локальных рецидивов, но не влияет на общую выживаемость, в ряде центров не применяется. Это также обусловлено различием проводимых доз.

**Цель работы.** Анализ эффективности лечения больных саркомой матки I–II стадий в зависимости от дозы облучения.

**Материалы и методы.** Послеоперационный курс лучевой терапии проводился 106 больным саркомой матки I–II стадий (T1a–2NxM0), которые были разделены на две группы — только лучевая терапия в СОД 40–50 Гр, и в сочетании с брахитерапией (буст) в СОД до 60–70 Гр.

**Результаты.** Проведение послеоперационного облучения с дозой 70–80 Гр за счет брахитерапии на ложе опухоли способствует снижению частоты местного рецидивирования: 41,9 против 24,5% независимо от схемы лечения. Проведение радиотерапии в схеме комбинированного лечения обеспечивает отсутствие рецидивов и снижение частоты метастазирования с 66,7 до 11,8%. Увеличение дозы облучения при комплексном лечении достоверно снижает частоту рецидивов с 25,0 до 6,3% и метастазов — с 75,0 до 25,0%, особенно при I стадии — с 33,3 до 7,1%.

**Выводы.** Доза адьювантной лучевой терапии является фактором, влияющим на снижение частоты как рецидивирования, так и метастазирования.

**Ключевые слова:** саркома матки, лучевая терапия, рецидивирование, брахитерапия, доза облучения, буст.

V. S. SUKHIN

SI Grigoriev Institute for Medical Radiology of National Academy of Medical Science of Ukraine, Kharkiv

### THE ROLE OF THE DOSE OF ADJUVANT RADIATION THERAPY FOR UTERINE SARCOMAS STAGE I–II

Standard treatment for uterine sarcoma is surgical intervention. The influence of any adjuvant therapy has not been proven. Radiation therapy, which reduces the frequency of local relapses but does not affect overall survival, is not used in some centers. This is also due to the difference in dosage given.

**The aim of the study.** Analysis of the effectiveness of treatment depending on the dose of irradiation in patients with uterine sarcoma I–II stage.

**Materials and methods.** The postoperative radiotherapy course was performed on 106 patients with uterine sarcoma stage I–II (T1a–2NxM0), which were divided into two groups – radiotherapy alone in TFD 40–50 Gy, and in combination with brachytherapy (boost) in TFD up to 60–70 Gy.

**Results.** Conducting postoperative irradiation with a dose of 70–80 Gy due to brachytherapy on the tumor bed contributes to a decrease in the incidence of local recurrence: 41.9 versus 24.5 % regardless of the treatment regimen. Conducting radiotherapy in the combined regimen provides the absence of relapse and a reduction in the frequency of metastasis from 66.7 to 11.8 %. An increase in the dose of irradiation in complex treatment is likely to reduce the rate of relapse from 25.0 to 6.3 %, and metastases – from 75.0 to 25.0 %, especially in stage I — from 33.3 to 7.1%.

**Conclusions.** The dose of adjuvant radiation therapy is a factor that affects the incidence of relapse and metastasis.

**Keywords:** uterine sarcoma, radiotherapy, relapse, brachytherapy, radiation dose, boost.

#### Контактна інформація:

Сухін Владислав Сергійович

ст. наук. співробітник, канд. мед. наук, лікар-онкогінеколог відділення онкогінекології

ДУ «ІМР НАМН України»

вул. Пушкінська, 82, м. Харків, 61024, Україна

тел.: +38 (067) 573–37–84, (057) 725–50–73

e-mail: suhin\_vlad@ukr.net

<https://orcid.org/0000-0002-4403-3707>