

Современные подходы к месту радиотерапии в комплексном лечении саркомы матки

А.В. Свиначенко

ГУ «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева НАМН Украины», г. Харьков
Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

Представлены современные методики проведения дистанционной и контактной лучевой терапии при разных стадиях саркомы матки, различных гистологических вариантах и факторах прогноза.

Ключевые слова: саркома матки, лучевая терапия.

Саркома матки является редким заболеванием, составляющим 2–6% злокачественных новообразований матки при ежегодной заболеваемости 1–2 на 100 000 женщин [1, 2]. Саркомы матки отличаются весьма агрессивным клиническим течением и несмотря на интенсивное лечение сохраняется тенденция к раннему развитию местных рецидивов и отдаленных метастазов. Общая 5-летняя выживаемость за последние 25 лет не улучшилась и остается неудовлетворительной: 50–70% для пациенток стадии I и 8–12% для более поздних стадий [2, 3].

Гистологически саркома матки представлена такими основными вариантами: карциносаркома (ранее известная как mixed Mullerian malignant tumors, или злокачественные смешанные Мюллеровы опухоли) – 50–60%, лейомиосаркома (30%) и эндометриальная стромальная саркома (10–15%).

Средний возраст больных лейомиосаркомами составляет 48–54 года, эндометриальными стромальными – 41–63 года и карциносаркомами – 62–67 лет. Медиана развития рецидива, за исключением эндометриальных стромальных сарком низкой степени злокачественности, составляет менее 2 лет и находится в обратной зависимости от стадии. Эндометриальные стромальные саркомы низкой степени злокачественности могут рецидивировать через большие временные интервалы, более чем через 20 лет. Большинство дистанционных метастазов вовлекает легкие, верхнюю половину живота, в то время как метастазы в мозг редки [4].

Независимо от гистологического варианта наиболее важным прогностическим фактором является стадия заболевания на момент установления диагноза [1–3]. Дополнительными факторами неблагоприятного прогноза являются низкая дифференцировка опухоли и ее гистологический вариант (карциносаркомы и лейомиосаркомы более злокачественны). Золотым стандартом первого этапа лечения саркомы матки во всем мире признано хирургическое вмешательство в следующем объеме [11]:

- 1) тотальная гистерэктомия;
- 2) двусторонняя сальпингоовариоэктомия;
- 3) смывы с брюшной полости и полости таза;
- 4) оментэктомия.

Преимущество адьювантного лучевого лечения, а также химиотерапии и гормонотерапии до сих пор остается дискуссионным [3, 5–9].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

По данным рандомизированных исследований проанализированы результаты различных методов лечения саркомы матки: хирургии, радиотерапии, химиотерапии. Опреде-

лены оптимальные алгоритмы лечения при различных стадиях заболевания.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на то что стандартным оперативным лечением саркомы матки в настоящее время признана тотальная абдоминальная гистерэктомия с двусторонней аднексэктомией, объем операции существенно зависит от гистологического варианта опухоли, стадии заболевания и наличия факторов риска [4].

Так, двустороннюю аднексэктомию могут не выполнять пациентки репродуктивного возраста с локализованным опухолевым процессом при отсутствии макроскопических изменений в яичниках, поскольку не было выявлено различий в безрецидивной и общей выживаемости среди больных с сохраненными и удаленными яичниками. Тазовая и/или парааортальная лимфаденэктомия не показана при лейомиосаркомах ввиду редкого вовлечения лимфатических узлов при макроскопически недиссеминированных опухолях [12].

Тазовая и/или парааортальная лимфаденэктомия показана при карциносаркомах ввиду высокой частоты лимфогенного метастазирования. При карциносаркоме также показано полное хирургическое стадирование, включающее перитонеальную цитологию, оментэктомию, перитонеальную биопсию с последующим выполнением опухолевой циторедукции [13].

Стандартный объем операции при эндометриальной стромальной саркоме – тотальная гистерэктомия с двусторонней аднексэктомией. Даже при низкой степени злокачественности показано удаление яичников, учитывая гормональный рецептор-положительный статус данных опухолей. Спорным остается вопрос о лимфаденэктомии [4].

Лучевую терапию при саркоме матки применяют в целом по тем же показаниям, которые выработаны для рака эндометрия [14]. Историческое развитие методов лучевой терапии при саркоме матки началось с внутритривольной гамматерапии, основанной на введении источников ⁶⁰Со низкой активности (LDR). Используемые мощности дозы варьировали от 0,4 до 2 Гр/ч, что требовало для достижения необходимой разовой очаговой дозы (РОД) пребывания пациенток с введенными источниками в течение 24–72 ч [15].

Однако практическая реализация метода имела существенные ограничения клинических показаний более чем у половины нуждающихся в лечении больных, что было обусловлено соматическими противопоказаниями для длительной изоляции больных, высоким уровнем радиационного воздействия на медицинский персонал на всех этапах работы (подготовка, стерилизация, транспортировка источников излучения и больных с введенными источниками и их обслуживание в палате), техническим несовершенством комплексов защитного оборудования (ширмы в манипуляционной, палате, хранилище и др.).

Наибольший прогресс в брахитерапии был достигнут после внедрения в клиническую практику вариантов авто-

Таблица 1

Послеоперационная брахитерапия саркомы матки в самостоятельном варианте

Количество HDR фракций	Доза за фракцию (Гр)	Расчет дозы на
3	7,0	Глубину 0,5 см
4	5,5	Глубину 0,5 см
5	4,7	Глубину 0,5 см
3	10,5	Поверхность слизистой оболочки влагалища
4	8,8	Поверхность слизистой оболочки влагалища
5	7,5	Поверхность слизистой оболочки влагалища

матизированной внутрисполостной гамматерапии, смешанной гамма-нейтронной терапии источниками излучения ⁶⁰Co, ¹³⁷Cs, ²⁵²Cf, ¹⁹²Ir высокой и средней активности с диапазоном мощностей дозы излучения 2–12 Гр/ч (MDR) и более 12 Гр/ч (HDR).

Практическое применение брахитерапии реализуется с помощью двух типов эндостатов: пары овоидов для облучения свода влагалища либо цилиндрического аппликатора, позволяющего облучать влагалище по всей его длине. Реже используют внутриматочные эндостаты в комбинации с овоидами. Такой вариант применим для брахитерапии неоперабельных форм саркомы матки, однако большинство случаев данного заболевания диагностируются в I стадии, в результате чего больные поступают в радиологическое отделение после радикального хирургического лечения с показаниями только для облучения влагалищного рубца.

Согласно рекомендациям American Brachytherapy Society [15], в послеоперационный период брахитерапию к влагалищному рубцу проводят разовыми очаговыми дозами от 4 до 8 Гр за 2–3 фракции, при этом брахитерапия сочетается с дистанционным облучением всего таза в дозе 45 Гр и более (табл. 1 и 2).

Согласно опыту отделения радиотерапии ГУ «ИМП НАМНУ», использование высоких разовых доз при проведении брахитерапии влагалищного рубца существенно повышает частоту лучевых кольпитов, циститов и ректитов без преимуществ для локального контроля. Поэтому мы рекомендуем для брахитерапии влагалищного рубца как в самостоятельном варианте, так и в комбинации с дистанционной радиотерапией, другой режим фракционирования: 8 фракций по 3 Гр при расчете дозы на глубину 0,5 см от поверхности аппликатора 2–3 фракции в неделю. Данный протокол брахитерапии обеспечивает надежную профилактику рецидивов во влагалищном рубце, при этом частота лучевых реакций остается на приемлемом уровне.

Потребность в дистанционной радиотерапии зависит от гистологического варианта опухоли и преимущественного способа метастазирования [17]. При карциносаркоме с учетом преимущественно лимфогенного распространения радиотерапия всегда необходима для улучшения локального контроля, комбинируется с химиотерапией с целью продлить общую выживаемость.

При эндометриальной стромальной саркоме адьювантная радиотерапия в случае радикального удаления опухоли не улучшает локальный контроль и может быть зарезервирована на случай рецидива; назначают Tamoxifen для ER/PR-позитивных пациенток.

Таблица 2

Послеоперационная брахитерапия саркомы матки в комплексе с дистанционным облучением 45 Гр

Количество HDR фракций	Доза за фракцию (Гр)	Расчет дозы на
2	5,5	Глубину 0,5 см
3	4,0	Глубину 0,5 см
2	8,0	Поверхность слизистой оболочки влагалища
3	6,0	Поверхность слизистой оболочки влагалища

При лейомиосаркоме в силу ее преимущественно гематогенного метастазирования лучевая терапия не улучшает локальный контроль и ее следует рассматривать как компонент лечения в случае наличия резидуальной или рецидивной опухоли, возможно в комбинации с/или химиотерапией и гормонотерапией.

Наружное облучение таза широко используют с адьювантной целью, и, по мнению многих клиницистов, снижает частоту локальных рецидивов без существенного влияния на общую выживаемость, так как большинство пациенток с развившимися местными рецидивами имеют и отдаленные метастазы [18]. Согласно современному мировому консенсусу, послеоперационное дистанционное облучение проводят при I–II стадиях заболевания, а также в случае неоперабельных опухолей при III–IV стадиях.

При гинекологическом раке вообще и при саркоме матки в частности чаще всего применяют внешнее облучение всего таза. Обычно используют 2 переднезадних и 2 боковых поля. Каждое поле экранируется для максимальной защиты нормальных тканей, особенно тонкой и прямой кишки. Поскольку макроскопический объем опухоли удален, клинический объем мишени включает свод влагалища и параметрий, а также запираемые, наружные и внутренние подвздошные лимфоузлы, а по показаниям также общие подвздошные. Для исключения неточности позиционирования пациентки или смещения органов к клиническому объему мишени добавляют 10–15 мм и таким образом получают планируемый объем облучения [19].

Чаще всего используют 4-польную методику облучения: с двух переднезадних полей (15–18 × 14–17 см) с верхней границей на уровне L5–S1 и нижней по нижнему краю запираемого отверстия и латеральной на 1–2 см кнаружи от тазового кольца, а также двух боковых полей (15–18 × 10–12 см) с теми же верхней и нижней границами, передней по середине лонного сращения и задней на уровне сочленения S2–S3.

С разработкой методик прецизионного облучения стал актуальным поиск консенсуса в определении как мишени для облучения лимфоузлов полости таза. В настоящее время считают [20], что общие подвздошные лимфоузлы располагаются с 7 мм ниже L4/L5 до уровня бифуркации общей подвздошной артерии на наружную и внутреннюю подвздошные; наружные подвздошные лимфоузлы – от уровня бифуркации общей подвздошной артерии до верхнего края головки бедренной кости, где наружная подвздошная артерия становится бедренной; внутренние подвздошные лимфоузлы – от уровня бифуркации общей подвздошной артерии вдоль внутренней подвздошной и ее ветвей, заканчивающихся в паравагинальной клетчатке на уровне свода влагалища; пресакральные лимфоузлы – кпереди от S1 и S2.

Как правило, дистанционное облучение малого таза проводят спустя 4–6 нед после тотальной гистерэктомии с сальпингоовариоэктомией, рекомендуемая доза составляет

Радиотерапия сарком матки

Стадия FIGO	Степень дифференцировки		
	I	II	III
IA	Наблюдение	Наблюдение или ВПГТ	ВПГТ или ДГТ±ВПГТ
IB	ВПГТ или ДГТ±ВПГТ	ВПГТ или ДГТ±ВПГТ	ДГТ + ВПГТ
II	ДГТ + ВПГТ	ДГТ + ВПГТ	ДГТ + ВПГТ

Примечание: ВПГТ – внутрисполостная гамматерапия; ДГТ – дистанционная гамматерапия.

46–50 Гр. Техника подведения предписанной дозы подразумевает использование 4 полей, облучение проводят на кобальтовом аппарате или линейном ускорителе. Планирование облучения проводят в положении пациентки лежа на спине с фиксацией таза и нижних конечностей [20]. Наносят передние и боковые метки / тату для лазерной центрации. У пациенток с ожирением можно использовать устройство для фиксации передней брюшной стенки (в положении на животе позволяет кишечнику сместиться вперед, за пределы планируемого объема мишени).

Ранее при планировании радиотерапии использовали контрастирование свода влагалища тампоном, импрегнированным рентгенконтрастным веществом, а прямая кишка контрастировалась барием для облучения с боковых полей. В настоящее время такая методика не потеряла своей актуальности, однако постепенно вытесняется не менее надежным и более удобным для пациентки способом совмещения КТ- и МРТ-изображений, позволяющим четко определять границы свода влагалища и передней стенки прямой кишки.

При практической реализации дистанционной радиотерапии при саркомах матки в настоящее время чаще всего используют две технологии подведения запланированной дозы облучения: трехмерная конформная и модулированная по интенсивности. Принцип трехмерной конформной радиотерапии заключается в придании пучку излучения нужной формы, точно соответствующей форме опухоли, с помощью многолепесткового коллиматора. Современные коллиматоры оснащены 80–180 лепестками, позволяющими придавать полю облучения геометрическую форму любой сложности. При необходимости поля могут быть модифицированы простыми устройствами, такими, как компенсирующие фильтры или клинья.

Модулированная по интенсивности радиотерапия представляет собой дальнейшее развитие технологии конформного облучения, при котором лепестки коллиматора во время сеанса не остаются неподвижными, а изменяют свое положение, таким образом постоянно «подстраивая» форму поля облучения под форму опухоли. При этом доза излучения за счет перемещения лепестков коллиматора меняется во время облучения в зависимости от толщины мишени (опухоли): в тех позициях головки линейного ускорителя, где толщина мишени на пути луча больше, интенсивность облучения возрастает; при уменьшении толщины мишени мощность пучка снижается.

За счет применения методики модулированной по интенсивности радиотерапии возможно добиться более однородного дозного распределения в опухоли (или ее ложе), одновременно снизив дозу на критические органы (костный мозг, прямая кишка, мочевого пузырь) [21].

В последние годы во всем мире наметилась отчетливая тенденция к преимущественному использованию модулированной по интенсивности радиотерапии по сравнению с другими методиками. Так, если радиологи США в 2002 году применяли модулированную по интенсивности радиотерапию всего в 32% всех радиологических планов, то уже в 2004 году ее доля возросла до 73,2% [22].

Если края резекции находятся к опухоли ближе 1 см или являются позитивными, подводят буст 10–26 Гр за счет брахитерапии, интраоперационной лучевой терапии или модулированной по интенсивности радиотерапии.

Дальнейшим совершенствованием методик планирования послеоперационного облучения при саркоме матки является управляемая изображением лучевая терапия. Принцип управляемой изображением (image-guided) радиотерапии заключается в том, что перед каждым сеансом облучения после укладки пациента проводят рентгеновский снимок или КТ-скан, при сравнении которого с изображением, полученным во время симуляции, уточняют положение опухоли и критических органов, при этом дозу ежедневного дистанционного облучения засчитывают планирующей системой таким образом, чтобы не превысить предписанную для мишени лечебную дозу.

Проведение дистанционной лучевой терапии при саркоме матки возможно не только в послеоперационный период, но и с паллиативной целью. При этом с целью гемостаза или купирования болевого синдрома чаще всего используют протоколы 20 Гр за 5 фракций в течение 1 нед, 30 Гр за 10 фракций в течение 2 нед, 8–10 Гр однократно; все эти режимы обладают примерно одинаковой эффективностью.

Необходимость проведения радиотерапии в зависимости от стадии заболевания и степени дифференцировки опухоли представлена в табл. 3.

Химиотерапия при саркоме матки может продлить период до появления местного рецидива, однако комбинация дистанционной и внутрисполостной лучевой терапии дает лучшие результаты. Ни химиотерапия, ни гормонотерапия не увеличивают общую выживаемость при любом гистологическом варианте сарком матки [23]. Количество препаратов, способных обеспечить ответ опухоли на лечение, остается небольшим. Так, при эндометриальной стромальной саркоме эффективен только ифосфамид, при карциносаркоме ифосфамид, цисплатин и паклитаксел, при лейомиосаркоме адриамицин, однако частота ответа для всех препаратов не превышает 25% [4].

ВЫВОДЫ

1. При саркоме матки I или II стадии большинство пациенток нуждаются в операции и радиотерапии, при этом интравагинальную брахитерапию проводят для пациенток группы среднего риска (стадия IA, степень дифференцировки 2/3 или стадия IB, степень дифференцировки 1/2), а дистанционную лучевую терапию назначают для пациенток группы высокого риска (позитивные лимфоузлы, инвазия в шейку).
2. Высокодозная внутрисполостная брахитерапия снижает риск рецидива во влагалищном рубце, а дистанционная лучевая терапия в классическом режиме фракционирования – риск рецидива в полости таза.
3. При местнораспространенном процессе паллиативная радиотерапия уменьшает боль при костных метастазах, обеспечивает гемостаз при влагалищных кровотечениях.
4. Лучевая терапия при лейомиосаркоме не влияет на частоту рецидивов, не продлевает время до прогрессирования и общую выживаемость.

Сучасні підходи до місця радіотерапії в комплексному лікуванні саркоми матки
A.V. Свиначенко

Представлені сучасні методики проведення дистанційної та контактної променевої терапії при різних стадіях саркоми матки, різних гістологічних варіантах і факторах прогнозу.

Ключові слова: саркома матки, променева терапія.

Suchasni pidhodi to mistysya radioterapii a comprehensive likuvanni uterine sarcoma
A.V. Swinarenko

Modern methods of external beam radiotherapy and brachytherapy of uterine sarcomas depended on different stages, histological variants and prognostic factors are presented.

Key words: colorectal cancer, surgery, radiation therapy, chemotherapy.

Сведения об авторе

Свиначенко Андрей Викторович – ГУ «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева НАМН Украины», 61024, г. Харьков, ул. Пушкинская, 82; тел.: (066) 990-68-70

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Arrastia CD, Fruchter RG, Clark M, et al. Uterine carcinosarcoma: incidence and trends in management and survival. *Gynecol Oncol* 1997; 65: 158–63.
2. Pautier P, Genestie C, Rey A, et al. Analysis of clinicopathologic prognostic factors for 157 uterine sarcomas and evaluation of a grading score validated for soft tissue sarcoma. *Cancer* 2000; 88 (6): 1425–31.
3. Soumarov R, Horova H, Seneklova Z, et al. Treatment of uterine sarcoma. A survey of 49 patients. *Arch Gynecol Obstet* 2002; 266: 92–5.
4. Урманичева А.Ф., Ульрих Е.А. Принципы лечения сарком матки. – Практическая онкология. – 2008. – Т. 9. № 3. – С. 132–136.
5. FIGO staging for uterine sarcomas. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 104: 179.
6. 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; 44: 47–52.
7. Coquard R, Romestaing P, Ardiet JM, Mornex F, Sentenac I, Gerard JP. Uterine sarcoma treated by surgery and postoperative radiation therapy. Patterns of relapse, prognostic factors and role of radiation therapy [Abstract]. *Bull Cancer* 1997; 84 (6): 625–9.
8. Homesley HD, Filiaci V, Markman M, et al.; Gynecologic Oncology Group. Phase III trial of ifosfamide with or without paclitaxel in advanced uterine carcinosarcoma: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 526–31.
9. Wright JD, Seshan VE, Shah M, et al. The role of radiation in improving survival for early-stage carcinosarcoma and leiomyosarcoma. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199 (5): 536.e1–8.
10. Hardman MP, Roman JJ, Burnett AF, et al. Metastatic uterine leiomyosarcoma regression using an aromatase inhibitor. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 518–20.
11. Yael Naaman et al. Uterine sarcoma: prognostic factors and treatment evaluation. *IMAJ Vol 13 FEBRUARY* 2011
12. Giuntoli 2nd R.L., Metzinger D.S., DiMarco C.S. et al. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy // *Gynaecol. Oncol.* – 2003. – Vol. 89. – P. 460–69.
13. Temkin S.M., Hellmann M., Lee Y.C., Abulafia O. Early stage carcinosarcoma of the uterus: the significance of lymph node count // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2007. – Vol. 17. – P. 215–219.
14. Крикунова Л.И. Лучевая терапия рака матки. – Практическая онкология, 2004. – Т. 5. – № 1. – С. 33–40.
15. Ключева З.Л. Внутриполостная гамматерапия бусами ⁶⁰Co рака тела матки: Дис. канд. мед. наук. – М., 1968. – 217 с.
16. www.americanbrachytherapy.org
17. Ali Ayhan, Murat Gultekin, Polat Dursin. Textbook of gynaecological oncology, 2010.
18. Morrow C.P et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. – *Gyn Oncol* 1991, Jan; 40(1):55–65.
19. Radiotherapy treatment planning <http://www.hoddereducation.com>
20. William Small, Jr., et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 June 1; 71(2): 428–434.
21. D.E. Heron et al., *Gynecologic oncology*, 2003, 91, 39–45
22. Mell LK et al. *Cancer* 2005 Sep 15;104(6):1296–303
23. L. Livi et al., *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 2003, Vol. 57, No. 5

Статья поступила в редакцию 10.07.2013