

Клинический случай длительного лечения пациентки с высокозлокачественной лейомиосаркомой матки

О. А. Розонова, аспирант, врач-онколог онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 1¹

Е. В. Артамонова, д.м.н., зав. онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическим) № 1¹, проф. кафедры²

Н. А. Козлов, к.м.н., врач-патологоанатом патологоанатомического отделения отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

²Кафедра онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Clinical case of long-term treatment of patient with uterine high-grade leiomyosarcoma

O. A. Rozonova, E. V. Artamonova, N. A. Kozlov

National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov; Moscow, Russia

Резюме

Лейомиосаркома матки относится к злокачественным опухолям с агрессивным течением, плохим прогнозом и неудовлетворительными отдаленными результатами лечения. Пятилетняя общая выживаемость колеблется от 52–85% при I стадии заболевания до 10–29% при IV стадии. Методом лечения, определяющим прогноз как локализованных, так и диссеминированных лейомиосарком, на сегодняшний день является радикальная операция. В случае нерезектабельных лейомиосарком проводится лекарственная терапия. Проблема выбора оптимального метода лечения каждого пациента с лейомиосаркомой по-прежнему является актуальной. Нами представлен случай длительного лечения пациентки с лейомиосаркомой матки высокой степени злокачественности из собственной клинической практики. За время лечения пациентке выполнено четыре оперативных вмешательства и проведено девять линий лекарственной терапии. В настоящий момент пациентка находится в процессе 10-й линии лечения. Продолжительность жизни с момента постановки диагноза составляет более 108 месяцев, а с момента диссеминации заболевания – более 97 месяцев. Клинический пример показывает, что своевременное выполнение радикальных оперативных вмешательств и рациональный выбор схем лекарственной терапии позволяют значительно увеличить среднестатистические показатели выживаемости.

Ключевые слова: лейомиосаркома, матка, химиотерапия, эффективность лечения.

Summary

Uterine leiomyosarcoma refers to malignant tumors with an aggressive course, poor prognosis, and unsatisfactory long-term treatment results. The five-year overall survival rate ranges from 52–85% for the first stage of the disease to 10–29% for the fourth stage. The treatment method that determines the prognosis of both localized and disseminated leiomyosarcomas is currently radical surgery. In the case of unresectable leiomyosarcomas, drug therapy is performed. The problem of choosing the optimal treatment method for each patient with leiomyosarcoma is still relevant. We present a case of long-term treatment of a patient with high-grade uterine leiomyosarcoma from our own clinical practice. During treatment, the patient underwent 4 surgical interventions and 9 lines of drug therapy. At the moment, the patient is in the process of 10 lines of treatment. Duration of life from the moment of diagnosis is 108 plus months, and from the moment of dissemination of the disease is 97 plus months. This clinical case shows that timely performance of radical surgical interventions and rational choice of drug therapy regimens can significantly increase the average survival rate.

Key words: leiomyosarcoma, uterus, chemotherapy, efficiency.

Введение

Лейомиосаркома (ЛМС) является самым частым гистологическим типом сарком матки. В подавляющем большинстве случаев ЛМС имеет высокую степень злокачественности. На долю ЛМС приходится, по данным разных авторов, от 1 до 3% всех злокачественных новообразований матки и примерно 40% всех сарком матки [1]. Ежегодная заболеваемость лейомиосаркомой матки составляет около 0,4–0,9 случая на 100 тысяч женщин [2, 3]. ЛМС чаще встречаются в возрасте старше 40 лет, причем после 50 лет заболеваемость данной патологией резко возрастает [4].

ЛМС матки характеризуются дольностью агрессивным клиническим

течением и соответственно плохим прогнозом. Пятилетняя выживаемость больных ЛМС матки, в зависимости от стадии заболевания, по данным разных авторов, составляет при I стадии 52–85%, при II стадии – около 60%, III стадии – около 45%, IV стадии – 10–29% [1, 5, 6]. Главной особенностью ЛМС любой локализации, объясняющих плохой прогноз, является их способность к многократному рецидивированию. Так, частота развития рецидива может достигать 90% [7].

Клинический случай

Представляем случай длительного лечения пациентки с высокозлокачественной лейомиосаркомой матки из собственной клинической практики.

У пациентки С. 1960 г.р. в ноябре 2011 года по данным УЗИ органов малого таза по месту жительства была выявлена миома больших размеров. По этому поводу 03.12.11 была выполнена экстирпация матки с придатками (операция № 1). По данным гистологического исследования операционного материала выявлена лейомиосаркома высокой степени злокачественности. В послеоперационном периоде было проведено дообследование с целью исключения отдаленных метастазов, после чего в онкологическом учреждении по месту жительства был выставлен диагноз «лейомиосаркома матки G2, T1bN0M0 (стадия IV)». Далее пациентка находилась под динамическим наблюдением.

Среди сопутствующих заболеваний у пациентки были отмечены стенокардия напряжения, нестенозирующий атеросклероз аорты и коронарных артерий, гипертоническая болезнь (I стадия, II степень, риск ССО – 2) и поверхностный гастрит вне обострения.

Соматический статус на момент постановки диагноза: ECOG 0.

В октябре 2012 года при контрольном обследовании, по данным УЗИ органов брюшной полости, были выявлены метастазы по брюшине. По месту жительства с 26.12.12 по 14.11.13 пациентка получила шесть курсов I линии химиотерапии по схеме VAC: винкристин 1,5 мг/м² внутривенно в 1-й день + доксорубин 75 мг/м² внутривенно в 1-й день + циклофосфамид 1200 мг/м² внутривенно в 1-й день каждые 3 недели. Данных о причинах выбора схемы лечения в медицинской документации представлено не было.

После проведения шестого курса лечения при контрольном обследовании 25.11.13 выявлено прогрессирование заболевания в виде роста имевшихся метастазов по брюшине, а также появления метастазов в большом сальнике. 03.12.13 по месту жительства пациентке было проведено хирургическое лечение в объеме удаления метастазов на брюшине, оментэктомии (операция № 2). Согласно предоставленной медицинской документации операция носила радикальный характер. С 17.12.13 по 11.02.14 проведено три курса II линии лекарственного лечения по схеме MAID: ифосфамид 2000 мг/м² в сутки внутривенно – часовая инфузия в 1–3-й дни (+ месна 100% дозы ифосфамида) + доксорубин 60 мг/м² внутривенно 72-часовая инфузия + дакарбазин 900 мг/м² (растворенный вместе с доксорубином) внутривенно – 72-часовая инфузия каждые 3 недели.

Далее пациентка находилась под динамическим наблюдением до декабря 2015 года, когда при контрольном обследовании были выявлены рецидив опухоли в малом тазу, метастазы на брюшине и в тканях передней брюшной стенки. Пациентка самостоятельно обратилась за консультацией в НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина. При пересмотре микропрепаратов операционного ма-

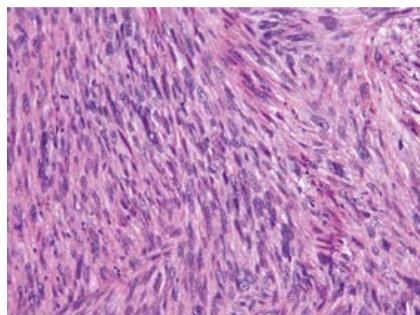


Рисунок 1. Лейомиосаркома высокой степени злокачественности: опухоль имеет типичное гистологическое строение в виде длинных перпендикулярных пучков из веретеновидных клеток с тяжелой ядерной атипией и высокой митотической активностью. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 200х.

териала опухоль классифицирована как лейомиосаркома high grade тела матки (рис. 1).

С 22.12.15 по 09.07.16 проведено шесть курсов III линии химиотерапии по схеме GemTax: гемцитабин 900 мг/м² внутривенно – 90-минутная инфузия в 1-й и 8-й дни + доцетаксел 100 мг/м² на 8-й день каждые 3 недели со стабилизацией заболевания по данным контрольного обследования. 08.08.16 выполнено радикальное хирургическое лечение (операция № 3) в объеме удаления рецидивной опухоли в малом тазу, резекции подвздошной кишки, резекции правого купола диафрагмы, иссечения метастаза передней брюшной стенки.

При контрольном обследовании через 2 месяца после операции в ноябре 2016 года выявлен рецидив ЛМС в малом тазу. С учетом эффекта лечения, достигнутого при лечении по схеме GemTax, этот режим был вновь выбран в качестве IV линии лечения. С 18.12.16 по 17.01.17 проведено два курса по данной схеме с редукцией доз на первый уровень в связи с предлеченностью: гемцитабин 675 мг/м² внутривенно – 90-минутная инфузия в 1-й и 8-й дни + доцетаксел 75 мг/м² на 8-й день каждые 3 недели.

При обследовании после двух курсов отмечено прогрессирование в виде роста рецидивной опухоли в малом тазу. По этому поводу в качестве V линии лекарственного лечения пациентке была назначена таргетная терапия пазопанибом 800 мг в сутки внутрь ежедневно, которую она получала в течение 6 месяцев с 19.02 по 28.08.17 со стабилизацией заболевания.

При обследовании в сентябре 2017 года были обнаружены метастазы на брюшине. В связи с выявленным прогрессированием заболевания с 26.09.17 по 09.06.18 проведено 10 курсов химиотерапии VI линии по схеме ADIC с исходно редуцированной дозой доксорубина в связи с предлеченностью: доксорубин 75 мг/м² + дакарбазин 900 мг/м² (растворенный с доксорубином) внутривенно 96-часовая инфузия каждые 4 недели с положительной динамикой в рамках стабилизации заболевания. Принимая во внимание кардиотоксичность доксорубина (максимальная суммарная доза до начала лечения составила 630 мг/м²), лечение проводилось под тщательным мониторингом функции сердца (Эхо-КГ с определением фракции выброса левого желудочка, уровень мозгового натрийуретического пептида, консультация кардиолога).

При контрольном обследовании через 3,5 месяца после окончания лечения (КТ органов брюшной полости и малого таза 12.10.18) отмечено прогрессирование заболевания в виде роста перитонеальных метастазов. Наиболее крупные узлы (рис. 2) располагались под нижним полюсом печени (3,5 × 2,5 см) и в левой подвздошной области (7,0 × 5,8 см).

Для решения вопроса о возможности назначения гормонотерапии пациентке было выполнено иммуногистохимическое исследование уровня экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона в опухоли, подтвердившее позитивный гормональный статус опухоли: экспрессия рецепторов эстрогенов составила 7 баллов (65%, «+++»), экспрессия рецепторов прогестерона – 5 баллов (20%, «++»). Учитывая полученные результаты, в качестве VII линии лекарственного лечения пациентке была назначена гормонотерапия ингибиторами ароматазы по схеме: летрозол 2,5 мг в сутки ежедневно внутрь.

На фоне приема летрозола в течение 1,5 месяца (03.11–21.12.18) у пациентки развилась клиническая картина частичной кишечной непроходимости. Проведенная КТ органов брюшной полости и малого таза 25.11.18 (рис. 3) показала, что большую часть полости таза, левые и центральные отделы брюшной полости занимает массив-

ный опухолевый конгломерат размерами 20,0 × 15,0 см (ранее описанный узел располагался в левой подвздошной области и имел размеры 7,0 × 5,8 см); верхний полюс конгломерата достигал левого купола диафрагмы, нижний полюс интимно прилежал к культе влагалища и дну мочевого пузыря, деформируя его. Также определялись другие узлы, наибольший из которых размерами 9,5 × 5,0 см (ранее 3,5 × 2,5 см) располагался межпеллютно под нижним полюсом печени.

Явления частичной кишечной непроходимости были купированы консервативно. 28.01.19 пациентке была выполнена операция № 4 в объеме удаления рецидивной опухоли в малом тазу, правосторонней гемиколэктомии, резекции стенки мочевого пузыря. Остаточная опухоль – метастазы на брюшине. С 13.03 по 28.09.19 было проведено 10 курсов химиотерапии VIII линии по схеме: ифосфамид 2,5 г/м² в сутки внутривенно в 1–5-й дни (+ месна 100% дозы ифосфамида) каждые 3 недели со стабилизацией заболевания, которая сохранялась еще на протяжении 4,5 месяца после окончания лечения.

При обследовании в феврале 2020 года было отмечено прогрессирование заболевания в виде роста метастазов на брюшине, а также появления метастазов в брыжейке кишки и культе влагалища, в связи с чем с 07.03 по 03.06.20 пациентка получила три курса IX линии химиотерапии по схеме: темозоламид 150 мг/м² в сутки в 1–5-й дни внутрь каждые 28 дней.

По данным контрольного обследования, после трех курсов лечения (КТ 05.06.20) отмечено прогрессирование заболевания в виде роста метастазов на брюшине и в культе влагалища. С 31.07.20 пациентке была начата X линия лечения по схеме: трабектедин 1,5 мг/м² внутривенно – 24-часовая инфузия каждые 3 недели. При контрольном обследовании после трех курсов лечения (контрольная КТ 29.09.20) отмечена стабилизация заболевания.

В настоящий момент пациентка продолжает терапию трабектедином; лечение сопровождается анемией II степени, нейтропенией II степени и астенией II степени. Соматический статус: ECOG 1.

Сводная таблица по особенностям лечения и оценке эффективности те-



Рисунок 2. КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием 12.10.18 (наиболее крупные очаги указаны стрелкой).



А. Аксиальный срез.



Б. Фронтальный срез.

Рисунок 3. КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием 25.11.18 (наиболее крупные очаги указаны стрелкой).

рапии пациентки представлена ниже.

Таким образом, онкологический анамнез представленной нами пациентки с локализованной высокозлокачественной лейомиосаркомой матки составляет уже 9 лет. За это время пациентка перенесла четыре оперативных вмешательства, получила девять линий лекарственного лечения. В настоящее время пациентка продолжает получать химиотерапию X линии с эффектом лечения в виде стабилизации заболевания.

Обсуждение

ЛМС являются относительно химио- и радиорезистентными опухолями [8, 9, 10]. В этой связи методом выбора

при данной патологии является оперативное лечение, даже при наличии отдаленных метастазов. Кроме того, показано, что повторные радикальные операции без остаточной опухоли достоверно увеличивают общую выживаемость. Поэтому при развитии рецидивов заболевания обязательно должна проводиться оценка возможности выполнения полной циторедукции [7, 11]. С целью попытки уменьшения объема хирургического вмешательства может использоваться предоперационная химиотерапия, что также является тестом чувствительности опухоли к лечению. Основным и единственным методом лечения нерезектабельных лейомиосарком матки является лекарственный. Арсенал препаратов, используемых в настоящее время для лечения ЛМС в монотерапии и в комбинации, весьма ограничен – антрациклины, ифосфамид, гемцитабин, доцетаксел, дакарбазин, трабектедин, темозоламид, пазопаниб, гормонотерапия при положительном статусе рецепторов эстрогена и прогестерона в опухоли. На сегодняшний день наибольшую частоту объективного ответа демонстрируют комбинация гемцитабина и доцетаксела (32%) и комбинация доксорубина и ифосфамида (30%) [8, 12].

Учитывая агрессивный характер течения лейомиосаркомы матки, приведенный клинический пример является скорее исключением из правил.

В литературных источниках случаи столь длительного течения заболевания при лейомиосаркомах упоминаются довольно редко.

G. Garcia *et al.* представили клиническое наблюдение лейомиосаркомы матки с пульмональными метастазами. Пациентке в возрасте 51 года была выполнена гистерэктомия по поводу миомы матки. По данным гистологического исследования операционного материала выявлена гормонопозитивная лейомиосаркома матки (степень злокачественности и стадия заболевания в статье не указаны). Через год после операции, по данным КТ, отмечено появление метастазов в легких. По этому поводу было проведено семь курсов I линии химиотерапии по схеме «доксорубин + ифосфамид» с частичным эффектом. Далее пациентке выполнена метастазэктомия и, учитывая наличие

Эффективность лечения пациентки с локализованной лейомиосаркомой матки

Номер рецидива / прогрессирования	Хирургическое лечение (да/нет, в случае «да» – указать радикальность*)	Линия лекарственного лечения	Режим лекарственного лечения	Эффект от лекарственного лечения	Интервал без прогрессирования (от окончания лечения до прогрессирования), месяцев
Первичное лечение	Да, R0	–	–	–	10
1	Нет	I	VAC (6 курсов)	Прогрессирование	0
2	Да, R0	II	MAID (3 курса после операции)	Оценить невозможно	22
3	Да, R0	III	GemTax (6 курсов до операции)	Стабилизация	2
4	Нет	IV	GemTax (2 курса)	Прогрессирование	0
5	Нет	V	Пазопаниб	Стабилизация	6 (в данном случае от начала лечения до прогрессирования)
6	Нет	VI	ADIC (10 курсов)	Стабилизация	3,5
7	Нет	VII	Летрозол	Прогрессирование	1,5 (в данном случае от начала лечения до прогрессирования)
8	Да, R2	VIII	Ифосфамид (10 курсов)	Стабилизация	4,5
9	Нет	IX	Темозоламид (3 курса)	Прогрессирование	0
10	Нет	X	Трабектидин (в процессе лечения)		

Примечание: * R0 – после резекции данных о наличии опухолевого поражения нет; R1 – после резекции имеются микроскопические признаки опухоли; R2 – после резекции имеются макроскопические признаки опухоли.

экспрессии гормональных рецепторов в опухоли, назначен мегестрол. На фоне гормонотерапии в течение 5 лет пациентка наблюдалась без признаков рецидива заболевания. Однако через 5 лет по данным КТ отмечено прогрессирование заболевания в виде появления новых метастазов в легких. Пациентке проведено шесть курсов II линии химиотерапии по схеме GemTax с положительной динамикой, и далее вновь выполнена метастазэктомия. Таким образом, время от постановки диагноза составило 10 лет [13].

V. Rajpurohit *et al.* представили случай высококачественной забрюшинной лейомиосаркомы, исходящей из яичниковой вены, у 55-летней пациентки. На первом этапе было выполнено радикальное удаление забрюшинной опухоли (стадия заболевания не указана), далее проведено шесть курсов адьювантной химиотерапии по схеме «доксорубин + ифосфамид». Через 29 месяцев от окончания лечения по данным КТ выявлены метастазы в поясничных позвонках и крестце. По этому поводу была проведена паллиативная лучевая терапия с обезболивающей целью. Далее пациентка наблюдалась. Никакого химиотерапевтического лечения не проводилось. Через 53 месяца при

контрольном обследовании были выявлены новые метастазы в позвоночнике. Время от поставки диагноза в данном случае составило около 7 лет [14].

Заключение

Лейомиосаркома матки является редкой высокоагрессивной опухолью. Несмотря на достигнутые успехи в лечении лейомиосаркомы матки, их нельзя назвать удовлетворительными. Прогноз данной группы пациентов остается неблагоприятным. Представленное клиническое наблюдение показывает, что индивидуальный подход к лечению (своевременное выполнение радикальных оперативных вмешательств, рациональный выбор схем лекарственной терапии) позволяет значимо увеличить среднестатистические показатели выживаемости. В этой связи для улучшения результатов лечения лейомиосарком необходимо продолжить поиск молекулярно-генетических и иммуногистохимических маркеров, что, возможно, поможет персонализировать тактику лечения.

Список литературы

1. D'angelo E., Prat J. Uterine sarcomas: a review. *Gynecol Oncol.* 2010, v. 116, p. 131–139.
2. Skorstad M., Kent A., Lieng M. Uterine leiomyosarcoma – incidence, treatment, and the impact of

morcellation. A nationwide cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016; 95: 984–90.

3. Jemal A., Siegel R., Xu J., Ward E. Cancer statistics 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60: 277–300.
4. Major F. J., Blessing J. A., Silverberg S. G., Morrow C. P., Creasman W. T., Currie J. L., Yordan E., Brady M. F. Prognostic factors in early-stage uterine sarcoma. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer.* 1993 Feb 15; 71 (4 Suppl): 1702–9.
5. Kim H. J., Kim Y., Lee S. J., Lee J., Park S. H. Pazopanib monotherapy in the treatment of pretreated, metastatic uterine sarcoma: a single-center retrospective study. *J Gynecol Oncol.* 2018, 29 (1): e3.
6. Kapp D. S., Shin J. Y., Chan J. K. Prognostic factors and survival in 1396 patients with uterine leiomyosarcomas: emphasis on impact of lymphadenectomy and oophorectomy. *Cancer* 112 (2008) 820–830.
7. Cybulska P., Sioulas V., Orfanelli T., Zivanovic O., Mueller J. J., Broach V. A., Long Roche K. C., Sonoda Y., Hensley M. L., O'Ceirbhail R. E., Chi D. S., Alekhtar K. M., Abu-Rustum N. R., Leitao M. M. Secondary surgical resection for patients with recurrent uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol.* 2019 Aug; 154 (2): 333–337.
8. Sutton G., Blessing J. A., Malfetano J. H. Ifosfamide and doxorubicin in the treatment of advanced leiomyosarcomas of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol.* 62 (1996) 226–229.
9. Omura G. A., Major F. J., Blessing J. A., et al., A randomized study of adriamycin with and without dimethyl triazenoimidazole carboxamide in advanced uterine sarcomas. *Cancer* 52 (1983) 626–632.
10. Piver M. S., Lele S. B., Marchetti D. L., et al., Effect of adjuvant chemotherapy on time to recurrence and survival of stage I uterine sarcomas. *J. Surg. Oncol.* 38 (1988) 233–239.
11. 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. *Gynecol. Oncol.* 89 (2003) 460–469.
12. Hensley M. L., Blessing J. A., DeGeest K., Abulafia O., Rose P. G., Homesley H. D. Fixed dose rate gemcitabine plus docetaxel as second-line therapy for metastatic uterine leiomyosarcoma: a gynecologic oncology group phase II study. *Gynecol. Oncol.* 109 (2008) 323–328.
13. Garcia G, Kedia S, Dhar M. Long-term Survival in a Patient with Recurrent Pulmonary Metastases from Uterine Leiomyosarcoma. *Cure us.* 2015 Dec 15; 7 (12): e405.
14. Rajpurohit V., Mehta P., Kothari N., Nathani S. Leiomyosarcoma of the Right Ovarian Vein: a Case Report with Multimodality Management and Long-Term Follow-Up. *Indian J Surg Oncol.* 2019 Sep; 10 (3): 523–526.

Для цитирования: Розонова О. А., Артамонова Е. В., Козлов Н. А. Клинический случай длительного лечения пациентки с высококачественной лейомиосаркомой матки. *Медицинский алфавит.* 2020; (38): 25–28. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-38-25-28>.

For citation: Rozonova O. A., Artamonova E. V., Kozlov N. A. Clinical case of long-term treatment of patient with uterine high-grade leiomyosarcoma. *Medical alphabet.* 2020; (38): 25–28. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-38-25-28>.

