

УДК 616-08-059

СЛУЧАЙ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕОАДЬЮВАНТНОГО ЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНОГО ПЕКОМОЙ ПАРАРЕКТАЛЬНОЙ КЛЕТЧАТКИ

А.В. Назаренко¹, Э.Р. Мусаев¹, С.В. Медведев², О.А. Заспа¹, Д.С. Романов¹, Д.И. Софронов¹, В.А. Болдырева¹

¹ ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

² МНИОИ им. П.А. Герцена, г. Москва

Ключевые слова: пекома, неoadьювантное лечение, лечебный патоморфоз

Пекома — мезенхимальная злокачественная опухоль, оптимальная тактика лечения которой остается невыработанной из-за редкости встречаемости этой опухоли. Основным методом лечения является хирургический, однако поиск решений, которые могли бы повысить эффективность резекции и улучшить отдаленные результаты, продолжается. В данной работе представлен случай относительной эффективности предоперационного гормонально-лучевого лечения больного пекомой параректальной клетчатки: зафиксированная степень лечебного патоморфоза в удаленной опухоли оказалась выше таковой в приведенном крупном мета-анализе.

Введение

Пекома — крайне редко встречающаяся злокачественная мезенхимальная опухоль, состоящая из периваскулярных эпителиоидных клеток с особыми гистологическими и иммуногистохимическими характеристиками, согласно определению Всемирной организации здравоохранения [1]. Впервые данная опухоль была описана в 1943 г. [2]. Несмотря на редкость данной опухоли, существует классификация, позволяющая прогнозировать риск локального рецидива и отдаленного метастазирования после проведенного лечения, основанная на размерах опухоли и ряде ее гистологических характеристик [3].

Тактика лечения больных этим заболеванием остается дискуссионной. По мнению ряда авторов, единственным методом лечения, который, возможно, может привести к улучшению показателей выживаемости, является хирургический [2]. В литературе описаны случаи излечения больных пекомой, во всяком случае — на момент публикации результатов наблюдения [4, 5]. Считается, что R0-резекции опухоли в состоянии привести к ремиссии в течение нескольких лет; циторедуктивные операции также могут помочь продлить жизнь таким больным.

Однако неудовлетворительные результаты вынуждают исследователей проводить поиск сочетания модальностей лечения, способного привести к достижению лучших показателей контроля болезни. Редкость болезни не способствует разработке единых критериев лечения пекомы, поэтому мета-анализ 2012 г., включающий в себя 234 пациента, описанных в англоязычной литературе на тот момент, изучает самые разнообразные подходы к их лечению [6]. Другим неудовлетворительным аспектом анализируемого материала является в основном малый период наблюдения пролеченных пациентов: многие авторы публиковали результаты наблюдения спустя всего несколько месяцев после окончания лечения. Данный подход не дает возможности сравнить эффективность лечения пациентов, получавших только хирургическое лечение, а также хирургическое в сочетании с неoadьювантным и адьювантным лечением различного объема (лучевая терапия, химиотерапия, гормональная терапия).

Случай, представленный в данной статье, описывает эффективность неoadьювантной гормонолучевой терапии (но не комплексного лечения в силу небольшого периода наблюдения), поэтому группа авторов считает корректным привести здесь данные мета-анализа, посвященные результатам схожих подходов терапии больных пекомой.

Шестеро пациентов из 222 (для которых были опубликованы какие-либо подробности проведен-

Адрес для корреспонденции

Денис Сергеевич Романов
E-mail: romanovronc@gmail.com

ного лечения) были подвергнуты неоадьювантной терапии различного объема. В 3 случаях перед операцией была проведена только химиотерапия, в 2 — только лучевая терапия, в 1 — последовательная химиолучевая терапия. В одном случае 9-летней девочке с пекомой матки было проведено 2 курса химиотерапии винкристином, ифосфамидом и доксорубицином с 10%-ным уменьшением размеров опухоли, однако без значимых гистологических признаков терапевтического патоморфоза в послеоперационном материале. В связи с этим после операции была назначена конкурентная химиолучевая терапия. В течение 17 мес наблюдения после резекции не было выявлено признаков прогрессирования заболевания, однако у пациентки развилась острая лимфобластная лейкемия, связанная авторами с применением антрациклинов [7, 8]. Наиболее значительный ответ на неоадьювантное лечение был зафиксирован в виде 80%-ного уменьшения опухоли мягких тканей верхней конечности в ответ на 6 курсов химиотерапии доксорубицином и ифосфамидом с последующим прогрессированием (по данным авторов мета-анализа, авторы оригинальной статьи свидетельствуют о стабилизации опухолевого процесса) во время предоперационного курса дистанционной лучевой терапии с суммарной очаговой дозой 50 Гр. Была выполнена резекция опухоли. По данным патоморфологического исследования, 20% опухолевых клеток были некротизированы (что, вероятно, следует расценивать как признак I степени лечебного патоморфоза по шкале Лавниковой/Dworak) [9]. В течение 21 мес наблюдения локальный рецидив не был выявлен, однако было выявлено метастатическое поражение легких. В двух других случаях проведения химиотерапии в неоадьювантном периоде было зафиксировано прогрессирование процесса в процессе лечения [10] и живая опухолевая ткань в послеоперационном материале [3]. В наблюдениях больных, которым в неоадьювантном периоде была проведена только лучевая терапия, не приводятся данные патоморфологического ответа в операционном материале [11, 12].

Подытоживая этот материал, авторы мета-анализа сообщают о том, что 5 из 6 приведенных случаев могут быть отнесены к «злокачественным» в соответствии с критериями Folpe, и только один случай (последовательной химиолучевой терапии) может считаться свидетельством значимого ответа на неоадьювантное лечение.

Пациент Н., 43 года. Диагноз: внеорганный пек-ома малого таза. Состояние после хирургического лечения 27.08.2015 г. Рецидив заболевания, состояние после комплексного лечения.

В мае 2015 г. начали беспокоить боли в области левого тазобедренного сустава. При обследовании выявлен асептический некроз головки левой бедренной кости IV стадии с ее импрессионным

переломом, синовит левого тазобедренного сустава. Кроме этого, случайной находкой обследования оказалось узловое образование 6×6×7 см в параректальной клетчатке, тесно прилегающее к левой стенке прямой кишки, без четкой границы. Нельзя исключить, что образование исходит из стенки кишки (по данным КТ от 30.07.2015 г.).

В августе 2015 г. по месту жительства была выполнена лапаротомия, удаление опухоли. При гистологическом исследовании опухоль состояла из крупных клеток со светлой и слабо эозинофильной цитоплазмой, формирующих гнезда (рис. 1). Гнезда разделены тонкими соединительнотканными прослойками с капиллярами. Ядра опухолевых клеток относительно однотипны, с четкими ядрышками и единичными типичными митозами. При иммуногистохимическом исследовании в опухолевых клетках выявлена диффузная экспрессия НМВ45 (рис. 2), Melan A и TPE3 (рис. 3). В части опухолевых клеток

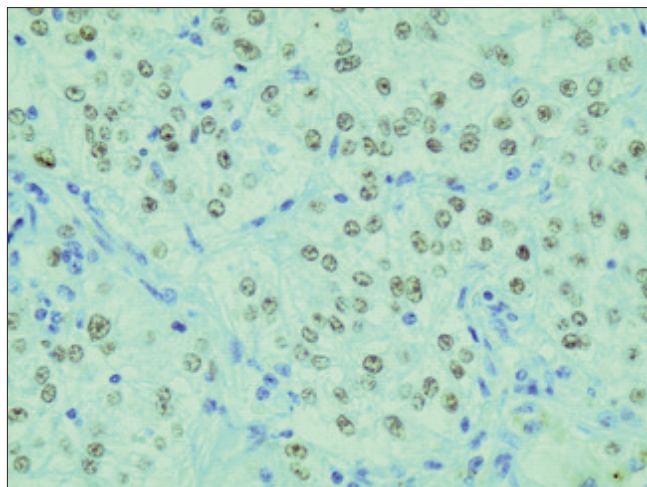


Рис. 1. Опухоль состоит из крупных клеток со светлой цитоплазмой и округлыми ядрами с ядрышками. Гематоксилин-эозин, ×400

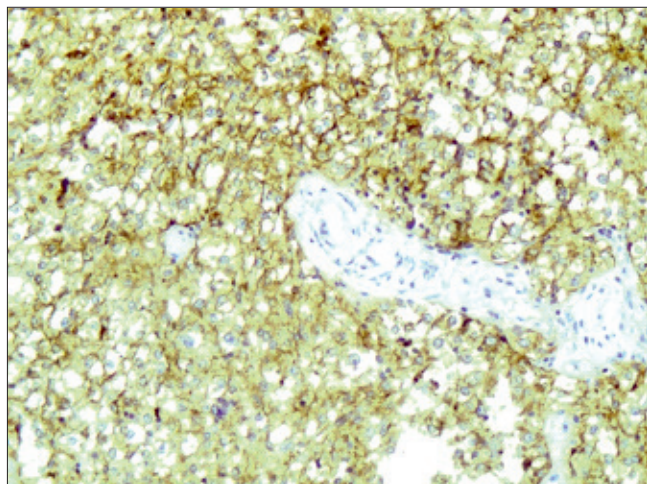


Рис. 2. Характерным признаком этой опухоли является экспрессия НМВ45, ×200

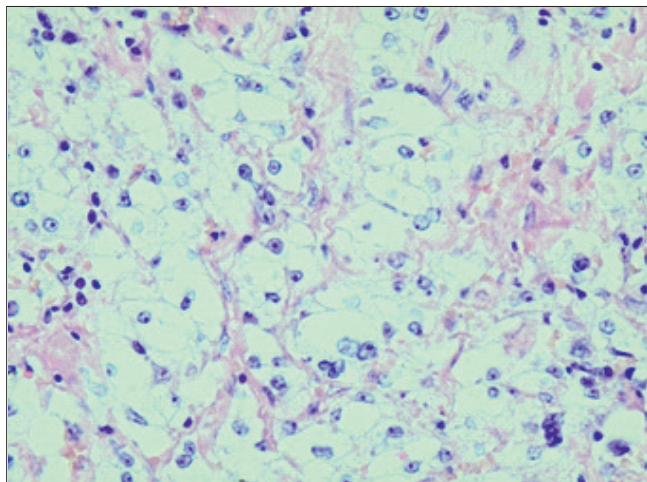


Рис. 3. Ядерная экспрессия TFE3, $\times 400$

отмечалась слабая экспрессия общего актина, тогда как экспрессия гладкомышечного актина, калпонины и h-калдесмона отсутствовала. На основании данных светоптической микроскопии и результатов иммуногистохимического исследования был поставлен диагноз пекома.

В октябре 2015 г. возник рецидив заболевания. По данным МРТ от 10.10.2015 г., в ложе ранее уда-

ленного образования определяется многоузловая опухоль размерами 3,1 $\times$ 3,5 $\times$ 3,7 см, солидной структуры, тесно прилегающая к стенке прямой кишки на протяжении 2,8 см (рис. 4).

С ноября 2015-го по июнь 2016 г. проводилась гормональная терапия препаратом Провера в дозе 500 мг в сутки.

Лучевая терапия

С 23.11.2015 по 27.11.2015 г. проведен курс дистанционной лучевой терапии на ускорителе электронов Varian Clinac 2300iX с применением трехмерного планирования (3D CRT) фотонами энергией 18 МэВ. Верификация плана дистанционной лучевой терапии проводилась ежедневным выполнением компьютерной томографии в коническом пучке (Cone-Beam CT) (рис. 5).

Область облучения: рецидивная опухоль в параректальной клетчатке, РОД 6 Гр, 5 раз в неделю, СОД 30 Гр.

В течение последующего срока наблюдения продолжалась гормональная терапия Проверой. При контрольных обследованиях, в том числе по данным МРТ от 30.03.2016 г., отмечается небольшое уменьшение размеров опухоли, плотная капсула четко

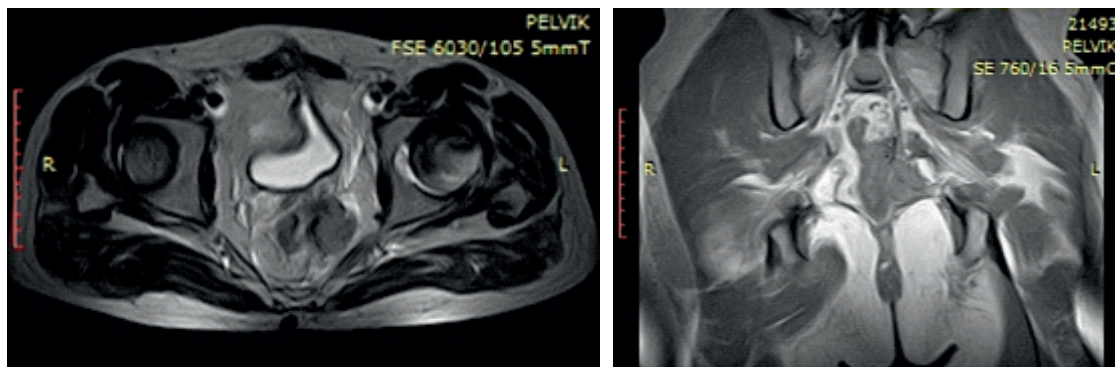


Рис. 4. Магнитно-резонансная томография до начала лечения

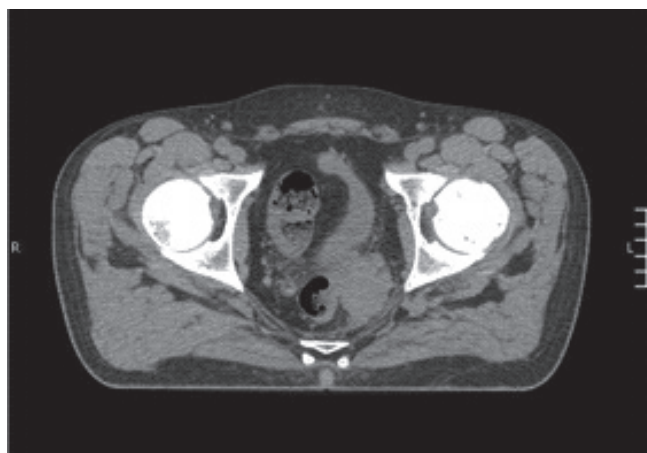


Рис. 5. Компьютерная томография до начала лечения

ограничивает неоднородное содержимое, прямая кишка подтянута к опухолевому узлу.

16.06.2016 г. было выполнено удаление рецидивной опухоли. После проведенного лечения размеры рецидивной опухоли составили 4,5 $\times$ 2,5 $\times$ 2,5 см. Около 70% опухоли замещено соединительной тканью с кристаллами холестерина и отложениями гемосидерина. В остаточной опухоли отмечаются дистрофические изменения и мелкие очаги некроза. Выраженность вышеописанных изменений соответствовала II степени лечебного патоморфоза (рис. 6).

На данный момент пациент наблюдается в течение 10 мес после операции без признаков рецидива заболевания.

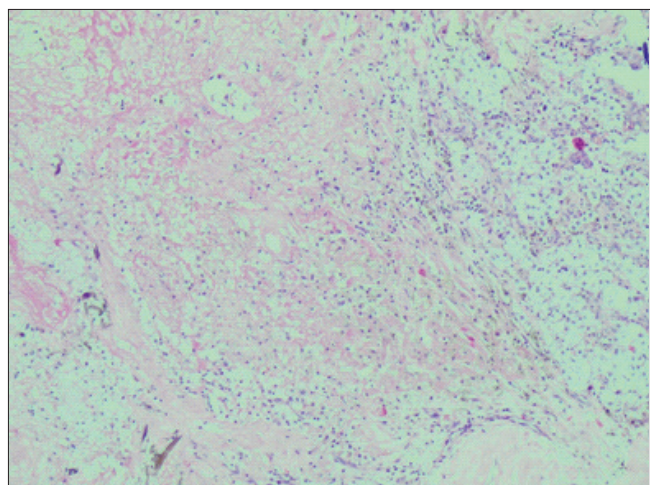


Рис. 6. Выраженный лечебный патоморфоз: островки остаточной опухоли (на фото справа) расположены среди малоклеточной соединительной ткани. Гематоксилин-эозин, $\times 100$

Заключение

Размер первичной опухоли перед первой операцией (более 5 см) и наличие в ней некрозов указывают на принадлежность описанной опухоли к «злокачественным» пекомам в соответствии с критериями Folpe. Приведенный пример указывает на вероятную эффективность неoadъювантной терапии пекомы при применении нестандартных схем фракционирования дистанционной лучевой терапии. Возможность повышения эффективности такого подхода видится в эскалации разовой и суммарной очаговых доз (возможно, до 7 Гр/35 Гр соответственно, с последующей оценкой степени лечебного патоморфоза в удаленной опухоли).

ЛИТЕРАТУРА

1. Fadare O., Parkash V., Yilmaz Y., Mariappan M.R., Ma L., Hileeto D., Qumsiyeh M.B., Hui P. Perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) of the uterine cervix associated with intraabdominal «PEComatosis»: A clinicopathological study

- with comparative genomic hybridization analysis. *World J. Surg. Oncol.* 2004, v. 2, p. 35.
2. Cuevas Herreros O., Escobar Lezciano L., Rodriguez Blaco M., Artigas Raventos V. PEComa, a Rare Epithelioid Cell Tumor. *Cir. Esp.* 2015, v. 93, p. 65-67.
3. Folpe A.L., Mentzel T., Lehr H.A., Fisher C., Balzer B.L., Weiss S.W. Perivascular epithelioid cell neoplasms of soft tissue and gynecologic origin: a clinicopathologic study of 26 cases and review of the literature. *Am. J. Surg. Pathol.* 2005, v. 29, p. 1558-1575.
4. Hussain T., Al-Hamali S. Pathophysiology and management aspects of adrenal angiomyolipomas. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 2012, v. 94, p. 224-226.
5. Нечушкина И.В., Карселадзе А.И. Пекомы. Обзор литературы и клиническое наблюдение. *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи*. 2016, № 2, с. 32-43.
6. Jonathan S. Bleeker, J. Fernando Quevedo, Andrew L. Folpe. «Malignant» Perivascular Epithelioid Cell Neoplasm: Risk Stratification and Treatment Strategies. *Sarcoma*. 2012, v. 2012, Article ID 541626, 12 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/541626>.
7. Jeon I.S., Sung M.L. Multimodal treatment using surgery, radiotherapy, and chemotherapy in a patient with a perivascular epithelioid cell tumor of the uterus. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2005, v. 27, No. 12, p. 681-684.
8. Jeon I.S., Yi D.Y. Acute lymphoblastic leukemia secondary to chemoradiotherapy for perivascular epithelioid cell tumor of uterus. *Pediatric hematology and oncology*. 2009, v. 26, No. 2, p. 85-88.
9. Osei D.A., Alvandi F., Brooks J.S., Ogilvie C.M. PEComa of the upper extremity: a unique case and description of an initial response to neoadjuvant chemotherapy. *Sarcoma*. 2007, v. 2007, Article ID 53056.
10. Ong L.Y., Hwang W.S., Wong A., Chan M.Y., Chui C.H. Perivascular epithelioid cell tumour of the vagina in an 8 year old girl. *Journal of Pediatric Surgery*. 2007, v. 42, No. 3, p. 564-566.
11. Weinreb I., Howarth D., Latta E., Ghazarian D., Chetty R. Perivascular epithelioid cell neoplasms (PEComas): four malignant cases expanding the histopathological spectrum and a description of a unique finding. *Virchows Archiv*. 2007, v. 450, No. 4, p. 463-470.
12. Yamashita K., Fletcher C.D.M. PEComa presenting in bone: clinicopathologic analysis of 6 cases and literature review. *American Journal of Surgical Pathology*. 2010, v. 34, No. 11, p. 1622-1629.

Статья поступила 12.02.2017 г., принята к печати 23.02.2017 г.
Рекомендована к публикации С.И. Ткачевым

A CASE OF EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF NEOADJUVANT RADIOTHERAPY IN PATIENT WITH PECOMA OF PARARECTAL AREA

Nazarenko A.V.¹, Musaev E.R.¹, Medvedev S.V.², Zaspas O.A.¹, Romanov D.S.¹, Sofronov D.I.¹, Boldyreva V.A.¹

¹N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

²The Moscow P.A. Gertsen Research Institute of Oncology

Key words: PEComa, neoadjuvant treatment, therapeutic effect

PEComa is a mesenchymal malignant tumor, which optimal treatment strategy remains undeveloped because of the rarity of occurrence of this tumor. The main treatment is surgery, but investigators continue to search for solutions that could enhance the effectiveness of resection and improve long-term results. This paper presents the case of the relative effectiveness of preoperative hormonal and radiation therapy patient with pelvic PEComa: fixed degree of therapeutic effect in remote tumor was higher than that in the above large meta analysis.