

ЛЕЧЕНИЕ ЛЕЙОМИОСАРКОМ МАТКИ

А.А. Феденко, А.А. Конев, В.А. Горбунова

ФГБУ Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва

Ключевые слова: лейомиосаркомы матки, химиотерапия, гормонотерапия

Данная статья посвящена обзору лечения лейомиосарком матки. На основании данных различных исследований мы рекомендуем проводить следующие этапы лечения. Хирургическое лечение в объеме пангистерэктомии должно обязательно проводиться при местно-распространенном заболевании, далее возможно применение адъювантной химиотерапии, но решение должно приниматься индивидуально. Проведение адъювантной лучевой терапии не показано, так как это не увеличивает общую выживаемость. Основным методом лечения диссеминированных лейомиосарком матки является комбинированная химиотерапия. В I линию лечения мы рекомендуем применять комбинированные схемы лечения с включением ифосфамида, доксорубина, дакарбазина и гемцитабина, доцетаксела. Монотерапия трабектедином, в виде 24-часовой инфузии, показала хороший процент длительных стабилизаций и может применяться во II и более линии лечения. Применение гормональной терапии возможно в качестве поддерживающего лечения при положительном статусе рецепторов стероидных гормонов в опухоли. Решение о хирургическом лечении диссеминированного процесса должно приниматься индивидуально.

Также представлены данные РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН по применению трабектедина в лечении больных с лейомиосаркомами матки. Эффективность и токсичность сравнима с результатами международного исследования STS-201. При редукции дозы до 1,3 мг/м² в виде 24-часовой инфузии значительно снижается токсичность при сохранении показателей эффективности, однако это требует дальнейшего изучения.

Саркомы матки — достаточно редкие злокачественные опухоли матки, которые составляют до 3% всех злокачественных новообразований матки [1, 3] и около 7% сарком мягких тканей. Выявляются с частотой один-два случая на 100 000 женского населения [1, 2]. Наиболее часто встречаются лейомиосаркомы (около 40% случаев), стромальные опухоли эндометрия, недифференцированные саркомы, карциносаркомы.

Лейомиосаркомы матки

Лейомиосаркомы матки составляют до 40% случаев всех сарком матки [3]. 5-летняя общая выживаемость колеблется от 18,8 до 65% для всех стадий и от 52 до 85% для первой стадии заболевания [4–6].

Лечение местно-распространенных лейомиосарком матки

Основной метод — хирургическое лечение в объеме пангистерэктомии [7–10]. У больных в пременопаузе или с ранней стадией заболевания возможно сохранение яичников, так как это не влияет на выживаемость [9, 11], однако вопрос до

сих пор остается дискуссионным с учетом того, что в 30% случаев опухолевые клетки экспрессируют рецепторы эстрогенов и прогестеронов. Иссечение тазовых и парааортальных лимфатических узлов не целесообразно, так как их поражение наблюдается менее чем в 3% наблюдений [11]. Лейомиосаркомы матки метастазируют рано и преимущественно гематогенным путем, чаще всего в легкие.

Послеоперационная лучевая терапия (ЛТ) не увеличивает общую выживаемость [12]. В 2010 году были опубликованы результаты крупного исследования по изучению роли адъювантной лучевой терапии в лечении сарком матки. Было проанализировано 3650 случаев, в группе с местно-распространенными лейомиосаркомами матки 131 пациентке проводилась послеоперационная лучевая терапия и 398 пациенткам лучевое лечение не проводилось. Период наблюдения составил пять лет, при сравнении двух групп отмечалось снижение риска рецидива местного рецидива с 16 до 2% у пациенток, получивших адъювантную ЛТ, однако статистически значимой разницы в общей выживаемости получено не было [13]. В рандомизированном исследовании III фазы, проведенном European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), также изучалась роль адъювантной ЛТ в лечении сарком матки [14]. 224 ранее не леченные женщины с I и II стадиями заболевания были разделены на две

Адрес для корреспонденции

Феденко А.А.
E-mail: fedenko@eesg.ru

группы: группа ЛТ, которой после хирургического лечения проводилось облучение малого таза СОД 50,4 Гр в течение 5 нед, и контрольная группа с выполнением только хирургического этапа. Исследование продолжалось в течение 13 лет. Распределение по гистологическим подтипам было следующим: лейомиосаркомы — 103 наблюдения, карциносаркомы — 91 и стромальные опухоли эндометрия — 28. Оценено 219 пациенток, при этом безрецидивная выживаемость составила 53% в группе с ЛТ и 50% в контрольной группе. Общая выживаемость существенно не отличалась: 58 и 56% соответственно.

В 2008 году был проведен мета-анализ рандомизированных исследований по адъювантной химиотерапии локализованных сарком мягких тканей. Комбинированные схемы химиотерапии показали увеличение безрецидивной и общей выживаемости при сравнении с высокодозными режимами [15]. EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) было проведено сравнение адъювантного применения пяти циклов доксорубина и ифосфамида с контрольной группой. Включена 351 пациентка с промежуточной и высокой степенью злокачественности опухоли. Пятилетняя безрецидивная и общая выживаемость существенно не отличались [16]. Французской саркомной группой French Sarcoma Group (FSG) проведен ретроспективный анализ 1500 пациентов с саркомами мягких тканей, результаты которого показали значимое увеличение безрецидивной и общей выживаемости для группы больных с саркомами высокой степени злокачественности при использовании адъювантной химиотерапии [17].

В рандомизированном исследовании, проведенном Gynecologic Oncology Group (GOG), по оценке эффективности адриамицина в адъювантной химиотерапии сарком матки было отмечено снижение риска развития рецидива с 66 до 44%. Данные результаты были достигнуты только в небольшой группе больных с лейомиосаркомами и статистически не значимы [18].

В исследовании SARC005 проводилась оценка эффективности адъювантной химиотерапии с использованием комбинации гемцитабина и доцетаксела с последующим назначением доксорубина у больных с лейомиосаркомами матки высокой степени злокачественности. Безрецидивная выживаемость в течение 2 лет составила 78%, в течение 3 лет — 50%. Полученные результаты показали значимое увеличение безрецидивной выживаемости в сравнении с группой исторического контроля (без адъювантной химиотерапии), что явилось предпосылкой для дальнейшего изучения данной схемы в III фазе рандомизированного исследования [19, 20].

Лечение распространенных лейомиосарком матки

Основные методы лечения — это системная химиотерапия, гормональная и таргетная терапии. Решение о проведении хирургического лечения должно приниматься индивидуально.

Монохимиотерапия

Несмотря на множество исследований, включая исследования II фазы, количество препаратов с активностью более 15–20% весьма ограничено — антрациклины (доксорубин и эпирубин), ифосфамид, гемцитабин, дакарбазин и темозоломид.

Всего несколько рандомизированных исследований показывают сопоставимую эффективность доксорубина и эпирубина [21, 22], доксорубина и ифосфамида [23], превосходство ифосфамида над циклофосфамидом [24] и отсутствие эффективности доцетаксела как в первой, так и во второй линиях лечения [25]. Гемцитабин эффективен у пациенток с лейомиосаркомами матки в 21% [26]. Темозоломид применялся у 26 больных с распространенными саркомами мягких тканей. Ответ на лечение наблюдался только у пациенток с лейомиосаркомами различного происхождения и составил 18% [27].

Трабектедин — новый цитостатик, который взаимодействует с системой репарации нуклеотидов, подавляя транскрипцию. Препарат связывается с малой бороздкой ДНК, в результате чего спираль ДНК изгибается в сторону большой бороздки. Это запускает каскад процессов, влияющих на факторы транскрипции ДНК, белки, связывающиеся с ДНК, и механизмы репарации ДНК, что в конечном итоге приводит к нарушению клеточного цикла. В лечении лейомиосарком матки с использованием трабектедина стабилизация может быть достигнута в 56% [28]. При использовании 24-часовой инфузии препарата раз в 3 нед медиана выживаемости без прогрессирования выше (3,3 мес) по сравнению с еженедельной инфузией (2,3 мес) [29]. Ретроспективный анализ 66 случаев лечения лейомиосарком матки трабектедином показал высокую частоту объективных ответов: в 16% наблюдений был получен частичный ответ и в 35% наблюдений — стабилизация. Выживаемость без прогрессирования в течение 6 мес составила 33% [30].

Эрибулин (Eribulin — новый ингибитор микротубулинов) изучался во II фазе исследования EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) при диссеминированных саркомах мягких тканей. В исследование были включены 128 пациентов. Медиана времени до прогрессирования составила 12 нед. Ответ на лечение составил 32% при лейомиосаркомах и 47% при липосаркомах [31]. Сравнение эффективности эрибулина и дакарбазина у пациентов с лейомиосаркомами и липосаркомами в настоящее время находится на III фазе рандомизированного исследования [32].

Комбинированная химиотерапия

Эффективность современной комбинированной химиотерапии составляет от 40 до 50% для пациентов с распространенными саркомами мягких тканей [33].

Исследования по эффективности комбинации доксорубицина с дакарбазином в лечении сарком матки демонстрируют противоречивые результаты. В исследовании Omiga и соавторов не было получено увеличения частоты объективных ответов, времени до прогрессирования и общей выживаемости при сравнении данной комбинации с доксорубицином в монорежиме, однако в исследовании Borden и соавторов доксорубицин с дакарбазином показали значимое увеличение частоты объективных ответов при сравнении только с доксорубицином (30 и 18% соответственно), общая выживаемость не имела статистической значимой разницы для обеих групп [34, 35].

Первое рандомизированное исследование эффективности доксорубицина в монорежиме (80 мг/м²), доксорубицина (60 мг/м²) в комбинации с ифосфамидом (7,5 г/м²) и доксорубицина (40 мг/м²) в комбинации с митомицином (8 мг/м²) и цисплатином (60 мг/м²) в лечении сарком мягких тканей было проведено Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). В группе получавших доксорубицин с ифосфамидом частота объективных ответов составила 34% против 20% в группе доксорубицина в монорежиме. Также отмечалась тенденция к увеличению общей выживаемости при применении доксорубицина с ифосфамидом по сравнению с использованием доксорубицина в монорежиме, однако статистическая достоверность не достигнута [36]. Далее EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) провела исследование по изучению эффективности доксорубицина в монорежиме (75 мг/м²), доксорубицина (50 мг/м²) в комбинации с ифосфамидом (5 г/м²) и комбинации циклофосфамида, винкристина, адриамицина и дакарбазина (CyVADIC). Частота объективных ответов составила 23–28%. Ни один из режимов не показал преимущества в непосредственных и отдаленных результатах лечения [37]. Другое исследование, проведенное Southwest Oncology Group (SWOG) and Cancer and Leukemia Group B (CALGB), оценивало эффективность доксорубицина и дакарбазина в комбинации с ифосфамидом или без него. Применялись дозы 60 мг/м² доксорубицина, 1000 мг/м² дакарбазина и 7,5 г/м² ифосфамида. В ходе исследования доза ифосфамида редуцирована до 6 г/м² в связи с выраженной миелосупрессией. Комбинация с ифосфамидом показала статистически значимое увеличение числа объективных ответов и времени до прогрессирования [38]. Однако увеличение общей выживаемости не было достигнуто, что, возможно,

обусловлено применением ифосфамида во второй линии лечения.

Крупное исследование EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) сравнивало эффективность доксорубицина в монорежиме и комбинации доксорубицина с ифосфамидом. Ранее нелеченные пациентки с местно-распространенными и диссеминированными саркомами мягких тканей, в возрасте 18–60 лет, были рандомизированы на группу с доксорубицином 75 мг/м² в виде 72-часовой внутривенной инфузии и группу комбинации доксорубицина 25 мг/м² в 1–3-й дни с ифосфамидом 10 г/м² в виде 96-часовой внутривенной инфузии на фоне месны с последующей поддержкой ГКСФ. В первой группе оценены 228 пациенток, во второй – 227. Медиана наблюдения составила 56 и 59 мес соответственно. В группе больных с комбинацией доксорубицина и ифосфамида медиана выживаемости без прогрессирования составила 7,4 мес, что существенно превышало данный показатель в группе с доксорубицином (4,6 мес). Однако достоверного увеличения общей выживаемости достигнуто не было. Медиана общей выживаемости составила 14,3 мес в группе комбинации доксорубицина с ифосфамидом и 12,8 мес в группе монотерапии доксорубицином [39].

Комбинация гемцитабина и доцетаксела изучалась как в первой линии лечения сарком мягких тканей, так и при рецидивах.

В исследовании II фазы применение данной комбинации у 34 пациентов нерезектабельными лейомиосаркомами показало высокую частоту объективных ответов (53%), медиана времени до прогрессирования составила 5,6 мес [40]. В другом исследовании частота объективных ответов составила 36% в первой линии лечения и 27% во второй. Включены 48 пациенток с лейомиосаркомами матки. Медиана общей выживаемости составила более 16 мес [41, 42].

В рандомизированном исследовании SARC проводилось сравнение эффективности монотерапии гемцитабином с комбинацией гемцитабина и доцетаксела при диссеминированных саркомах мягких тканей. Включены сто двадцать два пациента, 119 из них оценены. В группе комбинированной химиотерапии отмечалось увеличение частоты ответов на лечение (16 и 8% соответственно), выживаемости без прогрессирования (6,2 и 3,0 мес соответственно) и общей выживаемости (17,9 и 11,5 мес соответственно) [43]. В настоящее время проводится рандомизированное исследование, сравнивающее эффективность комбинации гемцитабина и доцетаксела с ифосфамидом и доксорубицином при распространенных саркомах мягких тканей [44].

Гормонотерапия

Тамоксифен неэффективен при лейомиосаркомах матки. При положительной экспрессии рецеп-

торов стероидных гормонов в опухоли возможно применение ингибиторов ароматазы [45]. Из-за отсутствия данных рандомизированных исследований гормональную терапию не рекомендовано проводить в качестве основной терапии при распространенных лейомиосаркомах матки.

Таргетная терапия

Сунитиниб проявляет ингибирующую активность в отношении многих киназ (>80 киназ), является мощным ингибитором рецепторов тромбоцитарного фактора роста (PDGFR α и PDGFR β), рецепторов фактора роста сосудистого эндотелия (VEGFR1, VEGFR2 и VEGFR3), рецептора фактора стволовых клеток (KIT), рецептора Fms-подобной тирозинкиназы-3 (FLT), рецептора колониестимулирующего фактора (CSF-IR) и рецептора нейротрофического глиального фактора (RET). Эффективность сунитиниба при лейомиосаркомах матки изучалась в исследовании II фазы [46]. Ответ на лечение наблюдался только у 2 пациенток из 23. У 4 пациенток время до прогрессирования составило 6 мес.

Сорафениб подавляет многочисленные внутриклеточные киназы (с-CRAF, BRAF и мутантную BRAF) и киназы, расположенные на поверхности клетки (KIT, FLT-3, RET, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 и PDGFR- β). В исследовании II фазы у пациентов с диссеминированными саркомами мягких тканей терапия сунитинибом не показала значимой эффективности, ответ на лечение отмечался только в одном наблюдении [47].

Пазопаниб является мультитаргетным ингибитором рецепторов сосудистых эндотелиальных факторов роста-1, -2, -3 (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3), рецептора фактора роста тромбоцитов альфа и бета (PDGFR- α и PDGFR- β), рецептора фактора роста фибробластов-1 и -3 (FGFR-1, -3) и др. Эффективность пазопаниба у пациентов с диссеминированными саркомами мягких тканей изучалась в исследовании II фазы. Включены 142 пациента. В группе с лейомиосаркомами частота случаев без прогрессирования заболевания через 12 нед составила 44%. У одного пациента отмечен частичный ответ на лечение [48]. Рандомизированное, многоцентровое, двойное слепое исследование III фазы PALETTE доказало эффективность пазопаниба по сравнению с плацебо у пациентов с распространенными саркомами мягких тканей (исключая GIST и липосаркомы), которые ранее получали химиотерапию. В исследовании были включены 369 пациентов, получавших ранее химиотерапию, рандомизация проводилась по принципу 2:1 на группу пациентов, получающих пазопаниб 800 мг в сут (n=246) либо плацебо (n=123). В группе с пазопанибом по сравнению с

плацебо отмечалось трехкратное увеличение медианы выживаемости без прогрессирования (4,6 против 1,6 мес). Общая выживаемость существенно не отличалась (12,5 против 10,7 мес) [49]. В апреле 2012 года FDA одобрил применение пазопаниба для лечения сарком мягких тканей, которые ранее получали химиотерапию.

Ридафоролимус — ингибитор mTOR, изучен в крупном рандомизированном исследовании III фазы при распространенных саркомах мягких тканей и костей. 711 пациентов со стабилизацией заболевания после химиотерапии в первой, второй или третьей линии были рандомизированы на группы ридафоролимуса или плацебо в качестве поддерживающего лечения до прогрессирования заболевания. Отмечалось увеличение выживаемости без прогрессирования заболевания в группе с ридафоролимусом (17,7 против 14,6 нед) [50], однако препарат не был одобрен FDA, и необходимо его дальнейшее изучение.

Добавление бевацизумаба к комбинации гемцитабина и доцетаксела изучено в IB фазе исследования у 38 пациентов с саркомами мягких тканей. Ответ на лечение выявлен у 31% пациентов, однако отмечалось значительное увеличение токсичности. Преимущества комбинации с бевацизумабом сомнительны [51]. Gynecologic Oncology Group (GOG) в настоящее время проводит рандомизированное исследование III фазы по изучению эффективности гемцитабина и доцетаксела с бевацизумабом/плацебо у пациентов с распространенными или рецидивирующими лейомиосаркомами матки [52].

Клинические аспекты применения трабектедина в лечении диссеминированных лейомиосарком матки. Опыт РОНЦ им. Н.Н. Блохина

В Российском онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина за период с апреля 2007 по декабрь 2013 г. проходили лечение 24 пациентки с лейомиосаркомами матки. Во всех случаях гистологический диагноз подтверждался в РОНЦ им. Н.Н. Блохина при биопсии или при пересмотре готовых гистологических препаратов. В качестве 2-й или более линий химиотерапии трабектедин применялся в виде 24-часовой непрерывной внутривенной инфузии. У 15 пациенток доза препарата составила 1,5 мг/м² и у 9 пациенток — 1,3 мг/м².

Эффективность применения трабектедина оценена у 24 больных: полных регрессий не достигнуто, частичная регрессия — 3 пациентки (13%), стабилизация процесса — 12 пациенток (50%), прогрессирование — 9 пациенток (37%). Таким образом, контроль роста опухоли (объективный эффект и стабилизация) составил 63% (табл. 1).

Таблица 1. Оценка эффективности трабектедина в зависимости от степени злокачественности опухоли

	Количество оцененных больных	CR	PR	SD	PD
G1	—	—	—	—	—
G2	10	—	2	5	3
G3	10	—	0	5	5

* Оценены 20 пациенток.

Медиана времени до прогрессирования при применении трабектедина в качестве второй и более линии химиотерапии составила 5,1 мес. Оценены 24 пациентки (см. рисунок).

Нежелательные явления

Гематологическая токсичность встречалась в 37,5%. Более подробные данные представлены в табл. 2.

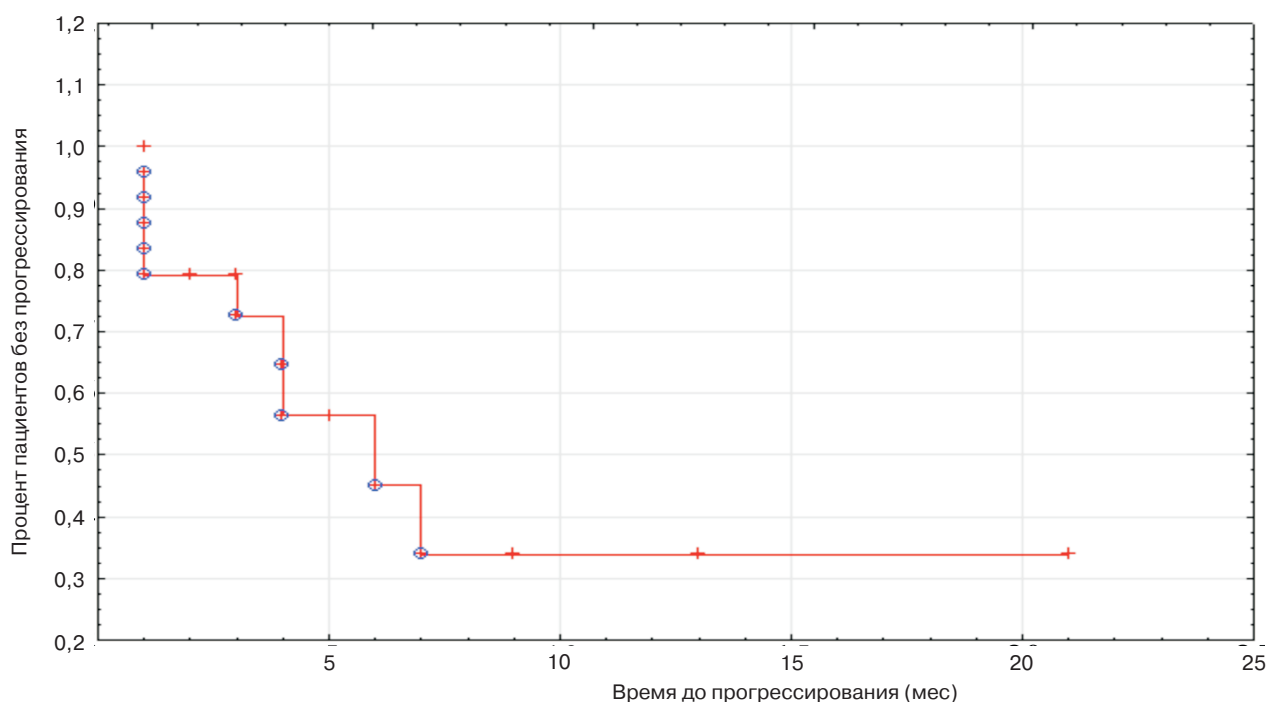


Рисунок. Медиана времени до прогрессирования при применении трабектедина в качестве второй и более линии химиотерапии

Во второй линии химиотерапии трабектедин применяли у 11 пациенток. Медиана времени до прогрессирования не достигнута. В третьей линии трабектедин применялся у 9 пациенток, и медиана времени до прогрессирования составила 3,3 мес. В четвертой и более линиях лечения трабектедин применялся у 4 пациенток. Медиана времени до прогрессирования не достигнута.

Медиана общей выживаемости не достигнута. Одногодичная выживаемость составила 50%.

Гепатотоксичность выявлена у 5 из 24 (21%) пациенток. Отмечалось транзитное повышение уровня АЛТ, АСТ, ЛДГ до 1–2-й степени с нормализацией показателей к началу следующего цикла. В литературе описаны случаи рабдомиолиза, однако их частота не превышает 1%.

Рабдомиолиз — синдром, развивающийся вследствие повреждения поперечно-полосатой мускулатуры, что приводит к высвобождению продуктов распада миоцитов и появлению в системном кро-

Таблица 2. Гематологическая токсичность при применении трабектедина

Степень тяжести	1-я	2-я	3-я	4-я
Лейкопения	1 (4,2%)	2 (8,4%)	3 (12,6%)	1 (4,2%)
Нейтропения	1 (4,2%)	3 (12,6%)	3 (12,6%)	2 (8,4%)
Анемия	0	4 (16,8%)	0	0
Тромбоцитопения	0	1 (4,2%)	3 (12,6%)	0

вотоке свободного миоглобина (миоглобинемия). Миоглобин крови фильтруется клубочковой системой почек и появляется в моче (миоглобинурия), что может привести к развитию острой почечной недостаточности ОПН. В нашем исследовании случаев рабдомиолиза не отмечено.

Частота развития нежелательных явлений коррелирует с дозой препарата. Из 15 пациенток, получавших трабектедин в дозе 1,5 мг/м², троим была произведена редукция дозы до 1,3 мг/м² в связи с развитием стойкой гематологической токсичности. Девяти пациенткам, начинавшим лечение трабектедином в дозе 1,3 мг/м², редукция не производилась. При применении 2-го режима лейкопения 2-й ст. и нейтропения 2-й ст. возникла только у одной пациентки.

Выводы

Золотого стандарта лечения лейомиосарком матки не существует. Это связано с достаточно редкой встречаемостью заболевания и небольшим количеством исследований. Лечение местно-распространенного заболевания должно обязательно включать в себя этап хирургического лечения в объеме пангистерэктомии. Проведение адъювантной лучевой терапии не рекомендовано, так как это не увеличивает общую выживаемость. Роль адъювантной химиотерапии изучалась во многих клинических исследованиях. Тем не менее решение о назначении адъювантной химиотерапии должно приниматься индивидуально. Основным методом лечения распространенных лейомиосарком матки является комбинированная химиотерапия. Преимуществом обладают комбинированные схемы лечения на основе ифосфамида и доксорубина, гемцитабина и доцетаксела. Монотерапия трабектедином показала хороший процент стабилизаций. Применение гормональной терапии возможно в качестве поддерживающего лечения при положительном статусе рецепторов стероидных гормонов в опухоли и не рекомендовано в качестве основной терапии при распространенных лейомиосаркомах матки. Учитывая данные исследований II фазы, применение сунитиниба и сорафениба в качестве монотерапии нецелесообразно. Пазопаниб показал трехкратное увеличение медианы выживаемости без прогрессирования и может быть использован для лечения этой группы больных. Решение о хирургическом лечении диссеминированного процесса должно приниматься индивидуально и только на фоне длительной стабилизации опухолевого процесса. На основе наших данных мы рекомендуем применять трабектедин в виде 24-часовой непрерывной внутривенной инфузии с интервалом в три недели во вторую и более линии химиотерапии в дозе 1,3 мг/м².

ЛИТЕРАТУРА

1. Бохман Я.В., Урманчеева А.Ф. Саркомы матки. СПб.: Гиппократ. 1996, 128 с.
2. Лазарева Н.И. Злокачественные мезенхимальные опухоли женских половых органов (клиника, диагностика, лечение, факторы прогноза). Автореферат диссертации д-ра мед. наук. М., 2003, 46 с.
3. D'angelo E., Prat J. Uterine sarcomas: a review. *Gynecol Oncol.* 2010, v. 116, p. 131-139.
4. Gillet D. Leiomyosarcoma of the uterus in a woman taking adjuvant tamoxifen therapy. *Med. J. Aust.* 1995, v. 163, p. 160Y1.
5. Cantisani V., Mortelet K.J., Kalantari B.N. et al. Vaginal metastasis from uterine leiomyosarcoma. Magnetic resonance imaging features with pathological correlation. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2003, v. 27, p. 805-809.
6. Esposito N.N., Hunt J.L., Bakker A. et al. Analysis of allelic loss as an adjuvant tool in evaluation of malignancy in uterine smooth muscle tumors. *Am. J. Surg. Pathol.* 2006, v. 30, p. 97-103.
7. Papadimitriou C.A., Zorou M.P., Markaki S., Rodolakis A., Voulgaris Z., Bozas G., Kastritis E., Bamias A., Gika D., Dimopoulos M.A. Anthracycline-based adjuvant chemotherapy in early-stage uterine sarcomas: long-term results of a single institution experience. *Eur. J. Gynaecol Oncol.* 2007, v. 28, p. 109-116.
8. Ramondetta L., Bodurka D., Deavers M., Jhingran A. Uterine Sarcomas. In M. D. Anderson Cancer Care Series, *Gynecologic Cancer*. Edited by Eifel P.J., Gershenson D.M., Kavanagh J.J., Silva E.G. Springer. New York. 2006, p. 125-147.
9. Gadducci A., Cosio S., Romanini A., Genazzani A.R. The management of patients with uterine sarcoma: a debated clinical challenge. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2008, v. 65, p. 129-142.
10. Zelmanowicz A., Hildesheim A., Sherman M.E., Sturgeon S.R., Kurman R.J., Barrett R.J., Berman M.L., Mortel R., Twiggs L.B., Wilbanks G.D., Brinton L.A. Evidence for a common etiology for endometrial carcinomas and malignant mixed müllerian tumors. *Gynecol. Oncol.* 1998, v. 69, p. 253-257.
11. Giuntoli R.L. 2nd, 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.* 2003, v. 89, p. 460-469.
12. Mahdavi A., Monk B.J., Ragazzo J. et al. Pelvic radiation improves local control after hysterectomy for uterine leiomyosarcoma: a 20-year experience. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2009, v. 19, p. 1080-1084.
13. Sampath S., Schultheiss T.E., Ryu J.K. et al. The role of adjuvant radiation in uterine sarcomas. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010, v. 76, p. 728-734.
14. Reed N.S., Mangioni C., Malmström H. et al. Phase III randomised study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas stages I and II: an European Organization for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group Study (protocol 55874). *Eur. J. Cancer.* 2008, v. 44, p. 808-818.
15. Pervaiz N., Colterjohn N., Farrokhyar F. et al. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer.* 2008, v. 113, p. 573-581.
16. Woll P.J., van Glabbeke M., Hohenberger P. et al. Adjuvant chemotherapy (CT) with doxorubicin and ifosfamide in resected soft tissue sarcoma (STS): interim analysis of a randomised phase III trial. *ASCO Ann. Meet. Proc. Part I. J. Clin. Oncol.* 2007, v. 25, p. 10008.
17. Italiano A., Delva F., Mathoulin-Pelissier S. et al. Effect of adjuvant chemotherapy on survival in FNCLCC grade 3 soft

- tissue sarcomas: a multivariate analysis of the French Sarcoma Group Database. *Ann. Oncol.* 2010, v. 12, p. 2436-2441.
18. Omura G.A., Blessing J.A., Major F. et al. A randomized clinical trial of adjuvant adriamycin in uterine sarcomas: a Gynecologic Oncology Group Study. *J. Clin. Oncol.* 1985, v. 3, p. 1240-1245.
 19. Hensley M.L., Wathen K., Maki R.G. et al. 3-year follow-up of SaRC005: adjuvant treatment of high risk primary uterine leiomyosarcoma with gemcitabine/docetaxel, followed by doxorubicin. #78. *Connective Tissue Oncology Society annual Meeting 2011*, poster #78. Nov. 2011. Chicago, poster.
 20. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01533207 (18 May 2012, date last accessed).
 21. Mouridsen H.T., Bastholt L., Somers R. et al. Adriamycin versus epirubicin in advanced soft tissue sarcomas. a randomized phase II/phase III study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 1987, v. 23, p. 1477-1483.
 22. Nielsen O.S., Dombernowsky P., Mouridsen H. et al. High-dose epirubicin is not an alternative to standard-dose doxorubicin in the treatment of advanced soft tissue sarcomas. A study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Br. J. Cancer.* 1999, v. 78, p. 1634-1639.
 23. Lorigan P., Verweij J., Papai Z. et al. Phase III trial of two investigational schedules of ifosfamide compared with standard-dose doxorubicin in advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. *J. Clin. Oncol.* 2007, v. 25, p. 3144-3150.
 24. Bramwell V.H.C., Mouridsen H.T., Santoro A. et al. Cyclophosphamide versus ifosfamide: final report of a randomized phase II trial in adult soft tissue sarcomas. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 1987, v. 23, p. 311-321.
 25. Verweij J., Lee S.M., Ruka W. et al. Randomized phase II study of docetaxel versus doxorubicin in first- and second-line chemotherapy for locally advanced or metastatic soft tissue sarcomas in adults: a study of the European organization for research and treatment of cancer soft tissue and bone sarcoma group. *J. Clin. Oncol.* 2000, v. 18, p. 2081-2086.
 26. Look K.Y., Sandler A., Blessing J.A. et al. Phase II trial of gemcitabine as second-line chemotherapy of uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group (GOG) Study. *Gynecol. Oncol.* 2004, v. 92, p. 644-647.
 27. Talbot S.M., Keohan M.L., Hesdorffer M. et al. A phase II trial of temozolomide in patients with unresectable or metastatic soft tissue sarcoma. *Cancer.* 2003, v. 98, p. 1942-1946.
 28. Le Cesne A., Blay J.Y., Judson I. et al. Phase II study of ET-743 in advanced soft tissue sarcomas: a European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) soft tissue and bone sarcoma group trial. *J. Clin. Oncol.* 2005, v. 23, p. 576-584.
 29. Demetri G.D., Chawla S.P., von Mehren M. et al. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. *J. Clin. Oncol.* 2009, v. 27, p. 4188-4196.
 30. Sanfilippo R., Grosso F., Jones R.L. et al. Trabectedin in advanced uterine leiomyosarcomas: a retrospective case series analysis from two reference centers. *Gynecol. Oncol.* 2011, v. 123, p. 553-556.
 31. Schöffski P., Ray-Coquard I.L., Cioffi A. et al. Activity of eribulin mesylate in patients with soft-tissue sarcoma: a phase 2 study in four independent histological subtypes. *Lancet Oncol.* 2011, v. 12, p. 1045-1052.
 32. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01327885 (18 May 2012, date last accessed).
 33. Reichardt P., Tilgner J., Hohenberger P. et al. Dose-intensive chemotherapy with ifosfamide, epirubicin, and filgrastim for adult patients with metastatic or locally advanced soft tissue sarcoma: a phase II study. *J. Clin. Oncol.* 1998, v. 16, p. 1438-1443.
 34. 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.* 1983, v. 52, p. 626-632.
 35. Borden E.C., Amato D.A., Rosenbaum C. et al. Randomized comparison of three adriamycin regimens for metastatic soft tissue sarcomas. *J. Clin. Oncol.* 1987, v. 5, p. 840-850.
 36. Edmonson J.H., Ryan L.M., Blum R.H. et al. Randomized comparison of doxorubicin alone versus ifosfamide plus doxorubicin or mitomycin, doxorubicin, and cisplatin against advanced soft tissue sarcomas. *J. Clin. Oncol.* 1993, v. 11, p. 1269-1275.
 37. Santoro A., Tursz T., Mouridsen H. et al. Doxorubicin versus CYVADIC versus doxorubicin plus ifosfamide in first-line treatment of advanced soft tissue sarcomas: a randomized study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *J. Clin. Oncol.* 1995, v. 13, p. 1537-1545.
 38. Antman K., Crowley J., Balcerzak S.P. et al. An Intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas. *J. Clin. Oncol.* 1993, v. 11, p. 1276-1285.
 39. Judson I., Verweij J., Gelderblom H. et al. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Mar 4. pii: S1470-2045(14)70063-4.
 40. Hensley M.L., Maki R., Venkatraman E. et al. Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial. *J. Clin. Oncol.* 2002, v. 20, p. 2824-2831.
 41. Hensley M.L., Blessing J.A., Degeest K. et al. Fixed-dose rate gemcitabine plus docetaxel as second-line therapy for metastatic uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group phase II study. *Gynecol. Oncol.* 2008, v. 109, p. 323-328.
 42. Hensley M.L., Blessing J.A., Mannel R. et al. Fixed-dose rate gemcitabine plus docetaxel as first-line therapy for metastatic uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group phase II trial. *Gynecol. Oncol.* 2008, v. 109, p. 329-334.
 43. Maki R.G., Wathen J.K., Patel S.R. et al. 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. *J. Clin. Oncol.* 2007, v. 25, p. 2755-2763.
 44. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00189137 (18 May 2012, date last accessed).
 45. O'Cearbhaill R., Zhou Q., Iasonos A. et al. Treatment of advanced uterine leiomyosarcoma with aromatase inhibitors. *Gynecol. Oncol.* 2010, v. 116, p. 424-429.
 46. Hensley M.L., Sill M.W., Scribner D.R. Jr. et al. Sunitinib malate in the treatment of recurrent or persistent uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group phase II study. *Gynecol. Oncol.* 2009, v. 115, p. 460-465.
 47. Maki R.G., D'Adamo D.R., Keohan M.L. et al. Phase II study of sorafenib in patients with metastatic or recurrent sarcomas. *J. Clin. Oncol.* 2009, v. 27, p. 3133-3140.
 48. Sleijfer S., Ray-Coquard I., Papai Z. et al. Pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor, in patients with relapsed or refractory advanced soft tissue sarcoma: a phase II study from the European organisation for research and treatment of cancer-soft tissue and bone sarcoma group (EORTC study 62043). *J. Clin. Oncol.* 2009, v. 27, p. 3126-3132.

49. Van der Graaf W.T., Blay J.Y., Chawla S.P. et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012, v. 379, p. 1879-1886.
50. Chawla S.P., Blay J., Ray-Coquard I.L. et al. Results of the phase III, placebo-controlled trial (SUCCEED) evaluating the mTOR inhibitor ridaforolimus (R) as maintenance therapy in advanced sarcoma patients (pts) following clinical benefit from prior standard cytotoxic chemotherapy (CT). *J. Clin. Oncol.* 2011, v. 29 (Suppl.) (abstr 10005).
51. Verschraegen C.F., Arias-Pulido H., Lee S.J. et al. Phase IB study of the combination of docetaxel, gemcitabine, and bevacizumab in patients with advanced or recurrent soft tissue sarcoma: the axtell regimen. *Ann. Oncol.* 2012, v. 23, p. 785-790.
52. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01012297 (18 May 2012, date last accessed).

Статья поступила 11.04.2014 г., принята к печати 21.04.2014 г.
Рекомендована к публикации Б.Ю. Боханом

TREATMENT OF UTERINE LEIOMYOSARCOMA

Fedenko A.A., Konev A.A., Gorbunova V.A.

FGBU N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation

Key words: uterine leiomyosarcomas, chemotherapy, hormonotherapy

This article is a review of uterine leiomyosarcomas treatment options. Based on the data from different trials we recommend the following treatment strategy. Surgery: total hysterectomy must be done in localized disease, further adjuvant chemotherapy is possible, but the decision should be taken individually. Adjuvant radiation therapy is not recommended due to low influence on overall survival. Advanced uterine leiomyosarcomas should be treated by combined chemotherapy. As a first line we recommend combined regimens including doxorubicin, dacarbazine, ifosfamide and gemcitabine, docetaxel. Trabectedin monotherapy as a 24-hour infusion showed good result in long-term SD and can be used as a second or further lines of treatment. Hormone therapy is possible as supportive treatment if status of steroid hormone receptors in the tumor is positive. The decision on second look surgery in advanced disease should be discussed individually. Also our data of trabectedin use in pts with uterine leiomyosarcomas is fully discussed. We got the same treatment and toxicity results as in STS-201. After the dose reduction till 1,3 mg/m² we got more favorable toxicity profile with the same efficacy but further investigation is needed.