

## Лечение карциносарком яичников (обзор литературы)

А.Н. Грицай<sup>1</sup>, С.А. Швачко<sup>2</sup>, Н.И. Лазарева<sup>1</sup>, С.Б. Петерсон<sup>2</sup>, А.П. Николаев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва;

<sup>2</sup>кафедра онкологии лечебного факультета ГОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

**Контакты:** Сергей Александрович Швачко sashvachko@gmail.com

В обзоре освещаются этиология, особенности клинического течения и современные подходы к диагностике и лечению злокачественных смешанных мюллеровских опухолей яичников.

**Ключевые слова:** саркома яичников, карциносаркома, смешанная мюллеровская опухоль

### Management of ovarian carcinosarcomas (review of literature)

A.N. Gritsai<sup>1</sup>, S.A. Shvachko<sup>2</sup>, N.I. Lazareva<sup>1</sup>, S.B. Peterson<sup>2</sup>, A.P. Nikolaev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

<sup>2</sup>Department of Oncology, Faculty of Therapeutics, Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

This review contains data on an aetiology, features of a clinical presentations and modern approaches in diagnostics and treatment of ovarian carcinosarcomas.

**Key words:** ovarian sarcomas, carcinosarcoma, malignant mixed mullerian tumours

Карциносаркомы яичников (КСЯ) – это редкие злокачественные опухоли. Для них характерно наличие как карциноматозного, так и стромального (саркоматозного) элементов опухоли (синонимы: *злокачественная смешанная мезенхимальная опухоль* (ЗСМО), *метастатическая карцинома*) [22]. КСЯ составляют 1–4 % всех злокачественных новообразований яичников. Стромальный компонент может быть гомологичен Мюллеровскому протоку и напоминать эндометриальную стромальную саркому или, реже, фибросаркому и лейомиосаркому. При другом гистологическом типе он может содержать гетерологические тканевые элементы, такие как жировая ткань, поперечнополосатая мышца, хрящевая или костная ткань.

В англоязычной литературе описано < 400 случаев КСЯ [33]. КСЯ составляют ≤ 1 % всех злокачественных опухолей яичников. По наблюдению J. Chang et al., средний возраст больных ЗСМО яичников составил 65 (26–85) лет [10]. До 70 % ЗСМО яичников диагностируют уже в запущенной стадии (III–IV стадия по FIGO) [10]. По литературным данным, частота заболеваемости КСЯ выше у женщин, подвергшихся лучевой терапии в области малого таза.

Как и рак яичников, КСЯ принято стадировать в соответствии с классификацией Международной ассоциации акушеров-гинекологов (FIGO, 2009 г.).

Согласно последним данным, этиопатогенез КСЯ имеет сходство с таковым карциносарком тела матки и соответствует моноклональной теории гистогенеза [23].

КСЯ развиваются из покровного эпителия яичников или из очагов эндометриоза, поэтому могут рассматриваться как высокодифференцированный рак яичников (РЯ) с метастатическим саркоматозным компонентом. Клинический ответ КСЯ на лекарственную терапию с включением препаратов платины, эффективную при РЯ, подтверждает эту точку зрения.

Клиническая картина КСЯ аналогична таковой при РЯ: наличие опухоли в брюшной полости, асцит и симптомы кишечной непроходимости [17]. У больных КСЯ также отмечается повышение титра онкомаркера СА-125, что затрудняет дифференциальную диагностику. Brown et al. полагают, что данный онкомаркер может служить для контроля эффективности лечения КСЯ [7]. В большинстве случаев диагноз ставится после проведения оперативного вмешательства. Диагноз ЗСМО может быть подтвержден иммуногистохимическим исследованием [25].

ЗСМО яичников характеризуются крайне агрессивным течением. Для этого злокачественного новообразования характерно такое же распространение, как и для РЯ. К моменту постановки диагноза у 75 % больных выявляется опухолевое поражение брюшины, сальника, органов малого таза и регионарных лимфатических узлов, более чем в 50 % случаев выявляются отдаленные метастазы. У пациенток с КСЯ прогноз хуже, чем у больных РЯ при одинаковой стадии по FIGO [7].

Из факторов прогноза наибольшее значение имеет стадия заболевания по FIGO. Пациенты с ранними

стадиями заболевания имеют преимущества в общей выживаемости по сравнению с пациентами с более распространенными стадиями. По данным J.S. Vereck, безрецидивный период увеличивается при отсутствии остаточной опухоли после операции. Так, в его наблюдении продолжительность безрецидивного периода у 2 больных после адъювантной химиотерапии (ХТ) с включением эпирубина и цисплатина (6 курсов) превысила 3 года [4, 5]. По данным J. Chang et al. (1995), такие характеристики КСЯ как гомологическая или гетерологическая гистологическая структура опухоли, а также тип, выраженность и степень злокачественности эпителиального компонента в опухоли на прогноз не влияют [10]. В некоторых исследованиях отмечается связь гетерологической структуры опухоли с быстрым прогрессированием заболевания, следовательно, и с худшим прогнозом. Часть авторов [17] не придают значения этому фактору, так как гетерологический гистологический тип выявляется, как правило, при более запущенных стадиях заболевания и общая выживаемость одинакова для таких же стадий гомологических ЗСМО яичников. Медиана выживаемости больных КСЯ после комбинированного лечения (оптимальной циторедуктивной операции и ХТ препаратами платины) составляет 19 мес [37], 5-летняя выживаемость — 18–27% [40], большинство пациенток умирают в течение 2 лет.

Наибольшее значение в лечении данной патологии имеет хирургический метод. Доступные в литературе данные свидетельствуют о значительной роли максимальной циторедукции в улучшении прогноза больных ЗСМО яичников. Rutledge et al. выявили улучшение прогноза у больных КСЯ III стадии по FIGO, подвергшихся оптимальной циторедуктивной операции [33]. Данные E. Brown et al. подтверждают это заключение: у пациенток с III стадией по FIGO, которым проведена оптимальная циторедукция, отмечены более высокие показатели выживаемости (медиана выживаемости составила 14,8 мес по сравнению с 3,1 мес у пациенток, которым циторедуктивная операция выполнена в субоптимальном или неоптимальном объеме;  $p < 0,001$ ) [7]. Большинство авторов указывают на то, что выполнение оперативного вмешательства при КСЯ связано с большим количеством осложнений [39]. ЗСМО яичников характеризуется склонностью к распаду и повышенной кровоточивостью, что обычно приводит к большей кровопотере во время операции. Хирургическая тактика при этой патологии совпадает с таковой при РЯ [25].

Разработаны различные ХТ-режимы с широким диапазоном ответа на лечение. Данные всех опубликованных исследований приведены в таблице.

До сих пор однозначно не определена роль лучевой терапии. Ряд авторов считает, что применение лучевой

терапии при ЗСМО яичников, которые в большинстве случаев диагностируются в запущенной стадии и клинически проявляются как РЯ (распространение по брюшине), нецелесообразно. Лучевая терапия может применяться у пациенток с резистентной к ХТ первичной опухолью или рецидивом, ограниченным малым тазом.

В настоящий момент перспективным направлением для исследования является применение таргетной терапии в лечении КСЯ. Эффективность подобного лечения зависит от наличия «мишеней» в опухоли. В исследовании M. Sawada (2003) обнаружена экспрессия HER2 (c-erbB-2) в 9 из 16 случаев карциносаркомы матки, и только в 1 случае выявлена амплификация гена *HER2* при FISH [34]. В исследовании M.R. Raspollini (2006) положительная реакция *HER2* была выявлена в 9 из 28 случаев, в 4 из них отмечалась экспрессия HER2+++ , во всех образцах выявлена амплификация *HER2* при FISH-реакции [32]. В остальных исследованиях экспрессия *HER2* отмечена в 0–88% случаев. Вышеперечисленные данные поднимают вопрос о возможности применения трастузумаба, моноклонального антитела к HER2, у больных со ЗСМО женских половых органов. Рецептор к эпителиальному фактору роста (EGFR) — мишень для ряда таргетных препаратов, таких как цетуксимаб, изучен в небольшой серии случаев ЗСМО женских половых органов. Экспрессия EGFR выявлена в 30% случаев. Одна из мишеней ингибиторов тирозинкиназы, c-kit, также экспрессируется в ЗСМО женских половых органов с частотой 16–25% по данным ряда исследований. Sox-2 экспрессируется приблизительно в 33% случаев и может быть потенциальной мишенью для таких препаратов как ингибиторы Sox-2 и ряда других. В исследовании J.P. Geisler et al. (1995) выявлена экспрессия рецепторов к эстрогенам в 6 (66,6%) из 9 образцов КСЯ [20]. Согласно результатам более позднего исследования M.P. Zorzo [41], в 9 образцах ткани этого морфологического типа сарком яичников не выявлено экспрессии рецепторов ни к эстрогенам, ни к прогестерону. В настоящее время нет данных о применении гормональной терапии при этой патологии.

Редкая встречаемость КСЯ делает практически невозможным проведение проспективных рандомизированных исследований, целью которых является определение эффективности тактики лечения.

Несмотря на отсутствие более точных данных, в случае распространенности процесса пациентам с данной патологией рекомендуется подвергать полноценному хирургическому стадированию или оптимальной циторедукции. Пациенты должны получать ХТ с включением препаратов платины в послеоперационном периоде. Динамическое наблюдение больных КСЯ соответствует таковому при раке той же локализации.

Карциносаркомы яичников: хирургическое лечение, режимы ХТ и прогноз в опубликованных исследованиях

| Источник           | Пациенты (n)                                      | Пациенты с запущенной стадией заболевания (III–IV по FIGO) (n)                                  | Хирургическое лечение (все стадии)   |
|--------------------|---|---|--|
| T. Rutledge et al. | 31  | 24  | Без ОО* (n = 25);<br>с ОО > 1 см (n = 3);<br>с ОО 2 см (n = 2);<br>с ОО > 5 см (n = 1)   |
| J. Mok et al.      | 10  | 8   | Без ОО (n = 8);<br>с ОО < 1 см (n = 1);<br>с ОО < 2 см (n = 1)   |
| J. Thigpen et al.  | 132   | Пациенты с III и IV стадией и рецидивом (только с измеримыми проявлениями заболевания) (n = 27) | Пациенты с неизмеримыми проявлениями заболевания (n = 86) и с измеримыми очагами (n = 44)  |
| E. Brown et al.    | 65  | 52  | С ОО < 2 см (n = 28);<br>с ОО > 2 см (n = 27);<br>неизвестно (n = 10)  |
| M. Harris et al.   | 40  | 32  | Без ОО (n = 4);<br>с ОО < 2 см (n = 9);<br>с ОО > 2 см (n = 27)  |
| L. Duska et al.    | 28<br>(таксол + карбоплатин в 1-й линии – 26)     | 23  | Данные только для пациентов с полным эффектом лечения:<br>с ОО < 2 см (n = 10);<br>с ОО > 2 см (n = 4);<br>неизвестно (n = 2)  |
| A. Sit et al.      | 13  | 10  | Без ОО (n = 6);<br>с ОО < 1 см (n = 4);<br>с ОО = 2 см (n = 1);<br>с ОО > 2 см (n = 2)   |
| A. Sood et al.     | 47<br>(с карциносаркомой – 40;<br>с саркомой – 7) | 41<br>(карциносаркома и саркома)  | С ОО < 1 см (n = 25);<br>с ОО > 1 см (n = 22)  |
| T. Le et al.       | 36<br>(стадирование выполнено для 35)             | 26  | Пациенты с макроскопической ОО (n = 22/35);<br>группа «цисплатин + доксорубицин» (n = 28):<br>пациенты без ОО (n = 6);<br>с ОО < 2 см (n = 8),<br>с ОО > 2 см (n = 14) |

\* ОО – остаточная опухоль.

| ХТ (1-я линия)  | Выживаемость без прогрессирования  | Выживаемость (все стадии)  |
|---|--|--|
| Цисплатин (20 мг/м <sup>2</sup> ) × 4 дня +<br>ифосфамид (1,5 г/м <sup>2</sup> ) × 4 дня,<br>цикл 21 день × 6 циклов.<br>Карбоплатин (AUC6) +<br>таксол (175 мг/м <sup>2</sup> ) каждые 3 нед × 6 циклов                                      | 12 мес в группе пациентов<br>«карбоплатин + таксол»;<br>не достигнута в группе «цисплатин<br>и ифосфамид» (но значительно<br>улучшена) | 21 мес (n = 31);<br>в группе «цисплатин + ифосфамид» 81 %<br>живы в течение 2 лет.<br>Группа «карбоплатин + таксол» – 55 %<br>живы в течение 2 лет             |
| Цисплатин (75 мг/м <sup>2</sup> ) + ифосфамид (1,2 г/м <sup>2</sup> ),<br>от 2 до 6 циклов (n = 7),<br>ХТ с препаратами платины (все пациенты)  |  | 46 мес (n = 10)  |
| Цисплатин (50 мг/м <sup>2</sup> ) каждые 3 нед<br>до прогрессирования заболевания<br>или непереносимой токсичности  | 5,2 мес (n = 130)  | 11,7 мес (n = 130),<br>у пациентов с измеряемыми очагами<br>и ответом на лечение – 19 мес; без ответа –<br>4,7 мес; с неизмеряемыми проявлениями –<br>15,8 мес |
| ХТ с включением препаратов платины (n = 37);<br>без ХТ (n = 22)   | 6,4 мес  | 8,2 мес (n = 65)   |
| ХТ с включением платины (n = 26);<br>без ХТ (n = 8)   |  | 8,7 мес (n = 40)   |
| Карбоплатин (AUC5–7,5) + таксол (175 мг/м <sup>2</sup> )<br>каждые 3 нед × 3–8 циклов (n = 13)  | 9 мес  | 27,1 мес (все стадии);<br>25 мес (III–IV стадия)   |
| Карбоплатин (AUC5) + таксол (175 мг/м <sup>2</sup> )<br>каждые 3 нед (1-я или 2-я линия) (n = 6).<br>Цисплатин (50 мг/м <sup>2</sup> ) + ифосфамид (5 г/м <sup>2</sup> )<br>(+ мес на 5 г/м <sup>2</sup> ) 1 день (1-я или 2-я линия) (n = 8) | 10 мес (группа «цисплатин и ифос-<br>фамид»; данные только по n = 8)   | Группа «таксол + карбоплатин» – 19 мес;<br>группа «цисплатин + ифосфамид» – 23 мес   |
| Преимущество в выживаемости при применении<br>режимов с включением препаратов платины<br>(n = 27) по сравнению с другими режимами<br>(n = 11)   | 10,5 мес   | 16 мес (n = 47, карциносаркома и саркома);<br>5-летняя выживаемость: 45 % – при опти-<br>мальной циторедукции,<br>8 % – при субоптимальной                     |
| Цисплатин (50 мг/м <sup>2</sup> ) и доксорубин (50 мг/м <sup>2</sup> )<br>каждые 4 нед до 9 циклов (n = 28)   | 90 % (n = 19/21) рецидивов диагнос-<br>тировано в течение 2 лет после<br>постановки диагноза   | Группа «цисплатин + доксорубин»<br>(n = 28): живы в течение 2 лет – 56 %;<br>5-летняя выживаемость – 35 %  |

### РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Лазарева Н.И. Злокачественные мезенхимальные опухоли женских половых органов (клиника, диагностика, лечение, факторы прогноза). Дис. ... докт. мед. наук. М., 2003. 268 с.
2. Anderson B., Turner D.A., Benda J. Ovarian sarcoma. *Gynecol Oncol* 1987;26:183–92.
3. Anderson W., Young D.E., Peters W.A. et al. Platinum based combination chemotherapy for malignant mixed mesodermal tumours of the ovary. *Gynecol Oncol* 1989;32:319–22.
4. Berek J.S., Hacker N.F. Practical Gynecologic Oncology. Fourth edition. Lippincott Williams and Wilkins, 2005. Pp. 511–41.
5. Berek J.S., Hacker N.F. Sarcomas of the female genital tract. In: F.R. Eilber et al. The Soft Tissue Sarcomas. Orlando: Grune&Stratton, 1987. Pp. 229–38.
6. Baker T.R., Piver M.S., Caglar H., Piedmonte M. Prospective trial of cisplatin, adriamycin, dacarbazine in metastatic mixed mesodermal sarcomas of the uterus and ovary. *Am J Clin Oncol* 1991;14:246–50.
7. Brown E., Stewart M., Rye T. et al. Carcinosarcoma of the ovary: 19 years of prospective data from single center. *Cancer* 2004;100:2148–53.
8. Calvert A.H., Newall D.R., Grumbell L.A. et al. Carboplatin dosage prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol* 1989;7:1748–56.
9. Carlson J.A., Edwards C., Wharton J.T. et al. Mixed mesodermal sarcoma of ovary: Treatment with combination radiation therapy and chemotherapy. *Cancer* 1983;52:1473–7.
10. Chang J., Sharpe J.C., A'Hern R.P. et al. Carcinosarcoma of the ovary: Incidence, prognosis, treatment and survival of patients. *Annals of Oncology* 1995;6:755–8.
11. Cicin I., Pinar S., Yesim E. et al. Ovarian carcinosarcomas: Clinicopathological prognosis factors and evaluation of chemotherapy regimens containing platinum. *Gynecologic Oncology* 2008;108(1):136–40.
12. Clement P.B., Scully R.E. Mullerian adenosarcoma of the uterus. A clinicopathologic analysis of often cases of a distinctive type of mullerian mixed tumor. *Cancer* 1974;34:1138–49.
13. Crotzer D.R., Wolf J.K., Jenkins A.D. et al. A pilot study of cisplatin, ifosfamide and mesna in the treatment of malignant mixed mesodermal tumors of the ovary. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;24:474.
14. Czernobilsky B., Gillespie J.J., Roth L.M. Adenosarcoma of the ovary A light- and electron-microscopic study with review of the literature. *Diagn Gynecol Obstet* 1982; 4:25–36.
15. Dass K.K., Biscotti C.V., Webster K., Saxton J.P. Malignant mixed mullerian tumours of the ovary. An analysis of two long term survivors. *Am J Clin Oncol* 1993;16(4):346–9.
16. Dehner L.P., Norris H.J., Taylor H.B. Carcinosarcomas and mixed mesodermal tumours of the ovary. *Cancer* 1971;27:207–16.
17. Dictor M. Malignant mixed mesodermal tumour of the ovary: A report of 22 cases. *Obstet Gynecol* 1985;65:720–4.
18. Eichhorn J.H., Young R.H., Clement P.B., Scully R.E. Mesodermal (mullerian) adenosarcoma of the ovary: a clinico-pathologic analysis of 40 cases and a review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2002;26:1243–58.
19. Garamvoelgyi E., Guillou L., Gebhard S. et al. Primary malignant mixed mullerian tumour (metaplastic carcinoma) of the female peritoneum. *Cancer* 1994;74(3):854–63.
20. Geisler J.P., Wiemann M.C., Miller G.A. et al. Estrogen and progesterone receptors in malignant mixed mesodermal tumors of the ovary. *J Surg Oncol* 1995;59:45–7.
21. Hanjani P., Peterson R.O., Lipton S.E., Nolte S.A. Malignant mixed mesodermal tumours of the ovary: Report of eight cases and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 1993;38:537–45.
22. Le T., Krepart G.V., Lotocki R.J., Heywood M.S. Malignant mixed mesodermal ovarian tumor treatment and prognosis: a 20 year experience. *Gynecol Oncol* 1997; 65:237–40.
23. Leiser A.L., Chi D.S., Ishill N.M., Tew W.P. Carcinosarcoma of the ovary treated with platinum and taxane: The memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Gynecologic Oncology* 2007;105:651–61.
24. Lele S.B., Piver M.S., Barlow J.J. Chemotherapy in the management of mixed mesodermal tumours of the ovary. *Gynecol Oncol* 1980;10:298–302.
25. Mano M.S., Rosa D.D., Azambuja E. et al. Current management of ovarian carcinosarcoma. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:316–24.
26. Marshall R.J. Mixed mullerian tumour of the gynecological system other than endometrial tumours. In: Williams C., Krikonan J.G., Green M.R., Raghaven D. (eds): Textbook of Uncommon Cancers. Chichester, 1988.
27. Mok J.E., Kim Y.M., Jung M.H. et al. Malignant mixed Mullerian tumors of the ovary: experience with cytoreductive surgery and platinum-based combination chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:101–5.
28. Morrow C.P., Ablain G., Brady L.W. et al. A clinical pathological study of 30 cases of malignant mixed mullerian tumours: A gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 1984;18:278–92.
29. Morrow C.P., Bundy B., Hoffman J. et al. Adriamycin chemotherapy for malignant mixed mesodermal tumour of ovary. *Am J Clin Oncol* 1986;9:24–6.
30. Plaxe S.C., Dottino P.R., Goodman H.M. et al. Clinical features of advanced ovarian mixed mullerian tumours and treatment with doxorubicin and cisplatin chemotherapy. *Gynecol Oncol* 1990;37:244–9.
31. Prendiville J., Murphy D., Rennison J. et al. Carcinosarcoma of the ovary treated over a ten year period at the Christie Hospital. *Int J Gynecol Cancer* 1994;4(3):200–5.
32. Raspollini M.R., Susini T., Ammuni G. et al. Expression and amplification of HER-2/neu oncogene in uterine carcinosarcomas a marker for potential molecularly targeted treatment? *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16:416–22.
33. Rutledge T.L., Gold M.A., McMeekin D.S. et al. Carcinosarcoma of ovary – a case series. *Gynecol Oncol* 2006;100:128–32.
34. Sawada M., Tsuda H., Kimura M. et al. Different expression patterns of KIT, EGFR, and HER-2 (c-erbB-2) oncoproteins between epithelial and mesenchymal components in uterine carcinosarcoma. *Cancer Sci* 2003;94(11):986–91.
35. Silasi D.-A., Illuzzi J.L., Kelly M.G. et al. Carcinosarcoma of the ovary. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:22–9.
36. Silverberg S.G., Kurman R.J. Atlas of Tumour Pathology, 3rd series Fascicle 3. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1991. P. 166.
37. Sit A.S., Price F.V., Kelley J.L. et al. Chemotherapy for malignant mixed Mullerian tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 2000;79:196–200.
38. Simon S.R., Wang S.E., Uhl M., Shackney S. Complete response of carcinosarcoma of ovary to therapy with doxorubicin, ifosfamide, and dacarbazine. *Gynecol Oncol* 1991;41:161–6.
39. Sood A.K., Sorosky J.I., Gelder M.S. et al. Primary ovarian sarcoma: Analysis of prognostic variables and the role of surgical cytoreduction. *Cancer* 1998;82(9):1731–7.
40. Thigpen J., Blessing J.A., DeGeest K. et al., Gynecologic Oncology Group. Cisplatin as initial chemotherapy in ovarian carcinosarcomas: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004;93:336–9.
41. Zorzou M.P., Markaki S., Rodolakis S. et al. Clinicopathological features of ovarian carcinosarcomas: a single institution experience. *Gynecol Oncol* 2005;96:136–42.