

Wznowa mięsaka podścieliska trzonu macicy o niskiej aktywności mitotycznej w postaci śródtrzewnowego olbrzymiego wielotorbielowatego guza – 10 lat po pierwotnym leczeniu

Paweł Derlatka¹, Mariusz Bidziński¹, Anna Nasierowska-Guttmejer², Piotr Sobiczewski¹

Obecnie, nie ma jednoznacznie ustalonego postępowania dotyczącego leczenia wznów mięsaków podścieliska trzonu macicy o niskiej aktywności mitotycznej (low-grade endometrial stromal sarcoma – LESS). Najczęściej stosuje się wielolekową chemioterapię. Przedstawiamy przypadek 55-letniej kobiety z trzecią kolejną wznową LESS w postaci dwóch śródtrzewnowych, olbrzymich, wielotorbielowatych guzów (o łącznej masie 16 kg) 10 lat po zakończeniu leczenia pierwotnego.

Słowa kluczowe: mięsak podścieliska trzonu macicy o niskiej aktywności mitotycznej, wznowa, leczenie chirurgiczne

Wprowadzenie

Postępowaniem z wyboru w leczeniu chorych z mięsakami podścieliska trzonu macicy o niskiej aktywności mitotycznej (*low-grade endometrial stromal sarcoma* – LESS) jest leczenie chirurgiczne.

Jednak u około 50% pacjentek po pierwotnym leczeniu dochodzi do wznowy najczęściej w obrębie miednicy lub w płucach [1]. Standardy postępowania terapeutycznego w przypadku stwierdzenia wznowy nie zostały jak dotąd opracowane, a najczęściej stosowaną metodą leczenia jest chemioterapia. Poniżej przedstawiamy przypadek pacjentki z trzecią kolejną wznową LESS pod postacią dwóch śródtrzewnowych, olbrzymich, wielotorbielowatych guzów, które stwierdzono 10 lat po zakończeniu leczenia pierwotnego.

Opis przypadku

55-letnia kobieta, ze wznową LESS pod postacią olbrzymich guzów śródtrzewnowych, została przyjęta do Kliniki Nowotworów Narządów Płciowych Kobięcych Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie we wrześniu 2004 roku. W lipcu 1994 roku, w wyniku diagnostycznego wyłyżeczkowania jamy macicy z powodu nieregularnych krwawień, rozpoznano u chorej mięsaka podścieliska trzonu macicy o niskiej aktywności mitotycznej (LESS). Chora została zoperowana – wykonano usunięcie macicy z przydatkami. Wyniki badań histopatologicznych pozwoliły potwierdzić pierwotne rozpozna-

nie. W sierpniu 1994 rozpoczęto radioterapię z pól zewnętrznych na obszar miednicy małej fotonami 18MeV do całkowitej dawki 46 Gy.

Po 53 miesiącach wolnych od choroby, w lutym 1999 roku, stwierdzono w obrębie miednicy obecność trzech guzów o średnicach, odpowiednio, 50, 100 i 110 mm. Wykonano kolejną operację usuwając w całości masy guzowate oraz nacieczoną sieć większą. W wyniku badania histopatologicznego rozpoznano przerzuty LESS. Tym razem w okresie pooperacyjnym nie stosowano leczenia uzupełniającego. W okresie od marca do lipca 2000 chorej podano sześć kursów chemioterapii wg programu CAP (cis-platyna, doksorubicyna, cyklofosfamid) ze względu na obecność zmian przerzutowych w płucach (potwierdzonych w badaniu tomografii komputerowej). Uzyskano całkowitą remisję radiologiczną. W lipcu 2001 roku w wyniku kontrolnej tomografii komputerowej jamy brzusznej rozpoznano kolejną wznowę pod postacią dwóch guzów o średnicy, odpowiednio, 80 i 60 mm w obrębie miednicy i jamy brzusznej. Wdrożono chemioterapię drugiego rzutu (cis-platyna, doksorubicyna), którą przerwano po podaniu trzech kursów ze względu na progresję choroby. Zalecono leczenie o charakterze paliatywnym obejmujące tamoksyfen (20 mg *per die*) i megestrol (160 mg *per die*). Od tego momentu obserwowano stopniowo narastające wodobrzusze. Kilkakrotnie wykonywane punkcje odbarczające jamy otrzewnowej, ewakuując od 3000 do 6000 ml płynu. Pomimo punkcji wodobrzusze systematycznie narastało. Gdy u chorej wystąpiły objawy rozpoczynającej się niedrożności przewodu pokarmowego oraz zaburzenia oddychania z dusznością, podjęto decyzję o kolejnej operacji.

We wrześniu 2004 roku, po czterech dniach żywienia pozajelitowego i po przetoczeniu 600 ml masy erytrocytarnej, wykonano laparotomię zwiadowczą. W toku operacji stwierdzono obecność dwóch wielotorbielowatych guzów;

¹ Klinika Nowotworów Narządów Płciowych Kobięcych

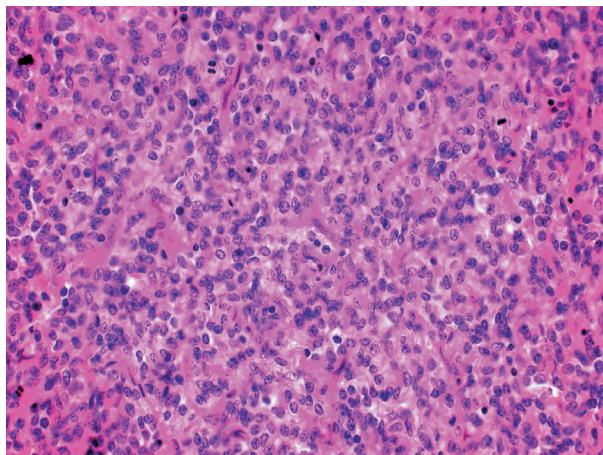
² Zakład Patomorfologii

Centrum Onkologii – Instytut

im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie



Ryc. 1. Resekowany większy z guzów ważący 12 kg

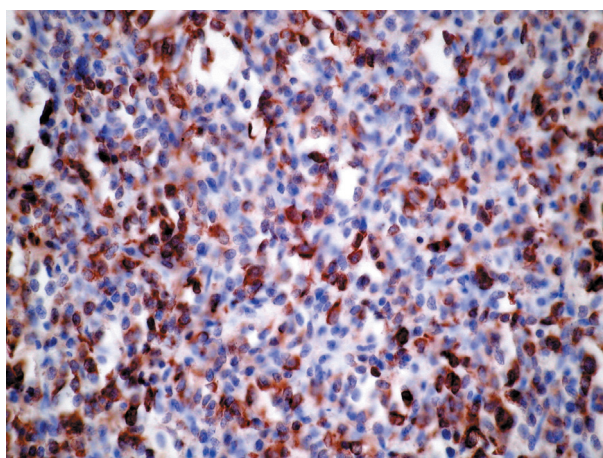


Ryc. 2. LESS – barwienie hematoksyliną i eozyną

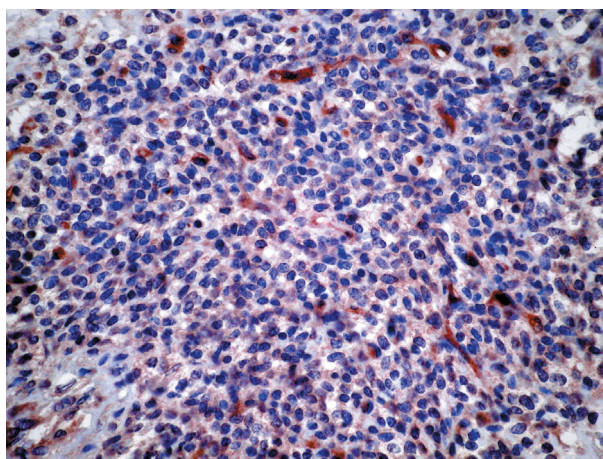
pierwszy – o średnicy 20 cm i o wadze 4 kg zlokalizowany był poniżej krzywizny większej żołądka, za poprzecznicą i nad trzustką. Drugi umiejscowiony był centralnie w obrębie jamy brzusznej i w miednicy. Miał 35 cm średnicy i ważył 12 kg. (Ryc. 1) Wielotorbielowaty guz sklejony był ze ścianą jamy brzusznej, jelitem cienkim, okrężnicą i krezką esicy. Stwierdziliśmy również obecność licznych naczyń krwionośnych łączących guz ze ścianą jamy brzusznej. Przecięcie takich anastomoz powodowało bardzo obfite krwawienie. Hemostazę uzyskano stosując gorące setony z gazy oraz koagulując miejscowo naczynia. Guz usunięto razem z odbytnicą i esicą Jelito zespolono metodą koniec do końca z użyciem staplera. Mniejszy guz odpreparowano od żołądka i od poprzecznicy i usunięto w całości. Po resekcji makroskopowo nie stwierdzono obecności innych zmian patologicznych w obrębie jamy brzusznej. Całkowita śródoperacyjna utrata krwi wyniosła ok. 1200 ml. Chora otrzymała 2 jednostki masy erythrocytarnej i 600 ml świeżo mrożonego osocza. Przebieg pooperacyjny był niepowikłany; utrzymano całkowite żywienie pozajelitowe przez okres kolejnych pięciu dni. W wyniku badania histopatologicznego potwierdzono rozpoznanie LESS (jedna mitoz na 20 pól widzenia) z pleomorfizmem jądrowym umiarkowanego stopnia (Ryc. 2). Badanie immunohistochemiczne wykonano mając na celu ocenę obecności następujących antygenów: receptorów estrogenowych (ER), receptorów progesteronowych (PR), antygenu mięśniówki gładkiej, cytokeratyny o niskiej masie cząsteczkowej (CMA 5.2), MIB1, CD117 (c-kit) oraz CD34.

Obecność ER stwierdzono w 30% komórek. Nie stwierdzono obecności PR. Zaobserwowano silną dodatnią reakcję z CAM 5,2 i SMA. W 30% komórek stwierdzono ekspresję CD117 (c-kit). Nie stwierdzono ekspresji MIB1 i CD34 w jakichkolwiek komórkach guza (Ryc. 3 i 4).

Obecnie, w 11 miesięcy po cytoredukcji chora pozostaje w stanie całkowitej remisji klinicznej i radiologicznej (CT jamy brzusznej i miednicy). Jakość życia chorej jest dobra, a wszelkie zaburzenia oddechowe wycofały się.



Ryc. 3. Immunohistochemia – pozytywne barwienie CAM5.2



Ryc. 4. Immunohistochemia – pozytywne reakcja CD117 (c-kit) w 30% komórek

Dyskusja

Mięsaki macicy stanowią grupę bardzo agresywnych nowotworów narządów płciowych kobiecych, nawet w bardzo wczesnym stadium choroby. Najczęściej spotykane histopatologiczne typy mięsaków macicy to: mięsaki gładkokomórkowe, mięsaki podścieliska trzonu macicy i mieszanane guzy millerowskie. Szacunkowe 5-letnie przeżycia

w przypadku wszystkich wymienionych nowotworów sięgają 62%. Mięsaki podścieliska trzonu macicy charakteryzują się proliferacją obejmującą różnicowanie komórek podścieliska endometrium. Granica różnicująca mięsaki podścieliska na guzy o niskiej i wysokiej aktywności mitotycznej przebiega na poziomie 10 mitoz w 10 dużych polach widzenia [2]. Wśród autorów istnieje zgodność co do tego, że najlepsze rokowanie obserwuje się w przypadku mięsaka podścieliska trzonu macicy o niskiej aktywności mitotycznej (LESS). W badaniu Livi'ego i wsp. z Royal Marsden Hospital, prawdopodobieństwo trzyletniego przeżycia w przypadku stwierdzenia LESS oszacowano na 63%. Pozostawało ono w bezpośrednim związku ze stopniem zaawansowania i typem histologicznym guza [3].

Badania immunohistochemiczne dostarczają danych pozwalających na prognozowanie w przypadku wczesnych stopni LESS. Geller i wsp. opisali wyniki leczenia i przyczyny niepowodzeń leczenia u 28 pacjentek z ESS (19 chorych z LESS i 9 chorych z HESS) diagnozowanych na przestrzeni 31 lat. Opisali oni również zależność pomiędzy wynikami leczenia a ekspresją protoonkogenu c-kit (CD 117). Guzy z dodatnią ekspresją zawierały 10% komórek immunoreaktywnych. Średni czas przeżycia chorych z guzami c-kit dodatnimi i c-kit ujemnymi wynosił, odpowiednio, 12 i 47 miesięcy. W materiale pochodzącym od naszej pacjentki stwierdzono 30% komórek c-kit dodatnich.

Bhargava i wsp. przeprowadzili badania immunohistochemiczne nowotworów tkanek miękkich, wśród których znalazło się 17 guzów typu ESS, stwierdzając obecność następujących antygenów: CD10, ER, PR, bcl-2, CD34, SMA, nabłonkowego antygeny błonowy i cytokeratyny (AE1/AE3). W większości przypadków ESS wykazywały pozytywną reakcję w kierunku CD10 (16/17), ER (17/17), PR (15/17) i bcl-2 (17/17). Wybarwienie w kierunku SMA obserwowano w 11 spośród 17 przypadków ESS, przy czym było ono bardziej nasilone w obrębie obszarów wykazujących zróżnicowanie w kierunku mięśniówki gładkiej. Wybarwienie w kierunku AE1/3 zaobserwowano w 4 spośród 17 przypadków ESS, przy czym w dwóch przypadkach wykazujących dodatnią reakcję stwierdzono obecność komórek epithelioidnych. W żadnym przypadku nie stwierdzono ekspresji nabłonkowego antygeny błonowego lub antygeny CD34. Różnice pomiędzy guzami typu ESS i innymi nowotworami tkanek miękkich stwierdzono w zakresie wszystkich markerów immunohistochemicznych (patrz kody <0,05), z wyjątkiem antygeny anti-bcl-2 i A/E1/3 [5]. W przedstawianym przez nas przypadku chorej z LESS ER występowały w 30% komórek, podczas gdy ekspresji PR nie obserwowano wcale. Nie obserwowaliśmy również ekspresji antygeny CD34. Ponadto obserwowaliśmy silną dodatnią reakcję w kierunku SMA i CAM5.2. Humble i wsp. opisali dodatnią reakcję w kierunku CAM5.2 w przypadku wszystkich badanych mięsaków zawierających komórki epithelioidne w różnych lokalizacjach.

Optymalnym leczeniem we wczesnych stadiach choroby jest usunięcie macicy z przydatkami. Niestety nie ma jasności co do tego, czy leczenie adiuwantowe popra-

wia rokowanie. W grupie chorych z ośrodka Royal Marsden Hospital uzupełniająca radioterapia dawkami powyżej 50 Gy zmniejszała częstość nawrotów miejscowych, lecz nie wywierała znamiennego wpływu na długość przeżycia [3]. Leczona przez nas chora była w okresie pooperacyjnym poddana radioterapii do dawki 46 Gy i przez pierwsze 53 miesiące nie obserwowano u niej nawrotu choroby. Adiuwantowa chemioterapia wydaje się stanowić atrakcyjną alternatywę, zwłaszcza że odległe przerzuty obserwowane są częściej niż wznovy miejscowe. Niestety nie wypracowano schematów chemioterapii w przypadku nawrotu ESS. Obecnie adiuwantowa chemioterapia w leczeniu mięsaków macicy oparta jest na kilku schematach z ifosfamidem i doksorubicyną. W literaturze znaleźć można kilka doniesień dotyczących stosowania CYVADIC jako terapii adiuwantowej w przypadku mięsaków macicy w stadium I. Odunsi i wsp., w oparciu o długie okresy obserwacji, badali skuteczność oraz wyniki leczenia w grupie 24 chorych z pełną oceną stopnia zaawansowania mięsaków macicy. Pacjentki te otrzymywały chemioterapię adiuwantową zawierającą winkrystynę, doksorubicynę, cyklofosfamid i dakarbazynę w toku dziewięciu comiesięcznych cykli lub do momentu udokumentowania wznovy choroby. Pacjentki włączone do badania otrzymały w sumie 206 z zaplanowanych 216 kursów chemioterapii. Średni czas obserwacji wyniósł 93 miesiące (zakres 11-213 miesięcy). W ośmiu przypadkach (33%) stwierdzono wznowę choroby. Średni czas do stwierdzenia wznovy wyniósł 19 miesięcy (zakres 7 – 184 miesiące) [7]. Wall i Starkhammar opisali wyniki paliatywnego stosowania chemioterapii u chorych z mięsakami tkanek miękkich leczonych całkowicie niezależnie od kontrolowanych badań klinicznych. Trzydziestu sześciu chorym podano CYVADIC jako chemioterapię pierwszego rzutu, uzyskując odpowiedź u 28% chorych (średni czas trwania odpowiedzi na leczenie wyniósł 5,5 miesiąca). Etopozyd i ifosfamid (wraz z czynnikiem stymulującym kolonie granulocytarne G-CSF) stosowano u 18 chorych. Odsetek odpowiedzi na leczenie osiągnął 22% (średni czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie wyniósł 4,5 miesiąca). U 19 chorych stosowano doksorubicynę i ifosfamid uzyskując odpowiedź na leczenie tylko u jednego chorego. W 4 innych przypadkach stosowano inne leczenie pierwszego rzutu. Leczenie drugiego rzutu włączono u 38 chorych, a odpowiedź zaobserwowano u 4 spośród nich (10%). U 13 chorych włączono leczenie trzeciego rzutu, a u 5 – czwartego rzutu. W obu tych grupach nie zaobserwowano odpowiedzi na leczenie. Główną przyczyną przerwania leczenia była progresja choroby. We wnioskach podkreślono, że leczenie według schematu CYVADIC zapewnia przynajmniej taki sam odsetek odpowiedzi na leczenie jak nowszy schemat leczenia doksorubicyną i ifosfamidem, podczas gdy chemioterapia trzeciego i czwartego rzutu nie zapewnia chorym żadnych korzyści [8].

Po stwierdzeniu drugiej wznovy pod postacią przerzutów do płuc opisana tu chora otrzymała 6 kursów chemioterapii składających się z cis-platyny (100 mg), doksorubicyny (100 mg) i cyklofosfamidu (1000 mg), co umożliwiło uzyskanie całkowitej remisji radiologicznej.

Do wznowy LESS dochodzi najczęściej w obrębie miednicy i płuc – dotyczy ona 50% chorych po terapii pierwszego rzutu. Zdarzają się również rzadkie przypadki wznów pod postacią mnogich przerzutów do kości i płuc, opisane przez Matsuurę i wsp. We wspomnianym materiale, przerzuty do kręgosłupa piersiowego, żeber, kości biodrowej i okolicy krzyżowej leczone były radioterapią. Postępowanie takie było skuteczne w zakresie łagodzenia dolegliwości bólowych, niemniej rozmiary guzów przerzutowych nie ulegały zmianom [1].

Rokowanie w przypadku LESS, zwłaszcza we wczesnym stadium, jest najlepsze spośród wszystkich mięsaków macicy. Nawet w przypadku nawrotowego charakteru choroby możliwe jest uzyskanie długiego przeżycia. Terapia drugiego rzutu i kolejne wydają się być uzasadnione, aczkolwiek wybór sposobu leczenia może nastęrczać trudności. W pewnych sytuacjach powtórne leczenie chirurgiczne może uratować życie chorego. Sugerujemy, że należy korzystać z takiej możliwości, starając się, aby przeprowadzić zabieg możliwie bezpiecznie, ale jednocześnie – możliwie radykalnie.

Dr n. med. Paweł Derlatka

Klinika Nowotworów Narządów Płciowych Kobięcych
Centrum Onkologii – Instytut
im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. W.K. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
e-mail: laraipawel@neostrada.pl, pderlatka@coi.waw.pl

Piśmiennictwo

1. Matsuura Y, Yasunaga K, Kuroki H i wsp. Low-grade endometrial stromal sarcoma recurring with multiple bone and lung metastases: report of a case. *Gynecol Oncol* 2004; 92: 995-8.
2. Bodner K, Bodner-Adler B, Obermair A i wsp. Prognostic parameters in endometrial stromal sarcoma: a clinicopathologic study in 31 patients. *Gynecol Oncol* 2001; 81: 160-5.
3. Livi L, Andreopoulou E, Shah N i wsp. Treatment of uterine sarcoma at the Royal Marsden Hospital from 1974 to 1998. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2004; 16: 261-8.
4. Geller MA, Argenta P, Bradley W i wsp. Treatment and recurrence patterns in endometrial stromal sarcomas and the relation to c-kit expression. *Gynecol Oncol* 2004; 95: 632-6.
5. Bhargava R, Shia J, Hummer AJ i wsp. Distinction of endometrial stromal sarcomas from 'hemangiopericytomatous' tumors using a panel of immunohistochemical stains. *Mod Pathol* 2005; 18: 40-7.
6. Humble SD, Prieto VG, Horenstein MG. Cytokeratin 7 and 20 expression in epithelioid sarcoma. *J Cutan Pathol* 2003; 30: 242-6.
7. Odunsi K, Moneke V, Tammela J i wsp. Efficacy of adjuvant CYVADIC chemotherapy in early-stage uterine sarcomas: results of long-term follow-up. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14: 659-64.
8. Wall N, Starkhammar H. Chemotherapy of soft tissue sarcoma--a clinical evaluation of treatment over ten years. *Acta Oncol* 2003; 42: 55-61.

Otrzymano: 31 sierpnia 2005

Przyjęto do druku: 18 października 2005