

Mięsakorak trzonu macicy jako trzeci nowotwór pacjentki – opis przypadku i omówienie aktualnych zaleceń postępowania

Carcinosarcoma of the uteri as a third diagnosed malignancy – case report and the review of treatment modality

lek. Małgorzata Kuc-Rajca, lek. Anna Walaszewska-Czyż

Klinika Onkologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego,
Europejskie Centrum Zdrowia Otwock

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Tadeusz Pieńkowski

STRESZCZENIE

Mięsakorak trzonu macicy należy do nabłonkowych nowotworów macicy. Ma on agresywny przebieg i niekorzystne rokowanie. Zastosowanie leczenia uzupełniającego może poprawić rokowanie. Obecnie zalecanym schematem chemioterapii jest protokół zawierający paklitaxel i ifosfamid. Trwają liczne badania mające wskazać najskuteczniejszą opcję leczenia. Badania II fazy udokumentowały skuteczność schematu opartego na taksanach i pochodnych platyny przy stosunkowo małej jego toksyczności.

Współistnienie kilku niezależnych nowotworów jest rzadkie. U opisanej pacjentki stwierdzono zachorowanie na trzy niezależne nowotwory: raka nerki, raka piersi i mięsakoraka trzonu macicy.

SŁOWA KLUCZOWE: mięsakorak trzonu macicy, *malignant mixed mullerian tumor*, liczne pierwotne nowotwory

ABSTRACT

Uterine carcinosarcoma is a rare epithelial malignant neoplasm. It is aggressive uterine cancer with poor survival rates. The use of adjuvant treatment seems to be beneficial. Chemotherapy should be based on paclitaxel and ifosfamide. There are ongoing clinical trials to identify potentially more active agents. The GOG phase II trial evaluating paclitaxel and carboplatin have demonstrated significant activity and acceptable toxicity.

Multiple primary malignancies are diagnosed rarely. The presented patient was treated because of three independent malignancies: kidney, breast cancer and uterine carcinosarcoma.

KEY WORDS: carcinosarcoma uteri, malignant mixed mullerian tumor, multiple primary malignancies

WSTĘP

Wystąpienie kilku niezależnych nowotworów u jednej osoby jest rzadkie. W niniejszej pracy opisano przebieg leczenia pacjentki, która zachorowała na raka nerki, a następnie na raka piersi i mięsakoraka trzonu macicy. Dwa pierwsze nowotwory miały dobre rokowanie i zastosowano leczenie radykalne. W obserwacji 7-letniej nie stwierdzono nawrotu choroby. Trzeci, mięsakorak trzonu macicy, jest nowotworem o złym rokowaniu, agresywnym przebiegu i tendencji do nawrotów, nawet mimo wczesnego stadium zaawansowania choroby.

OPIS PRZYPADKU

68-letnia pacjentka w bardzo dobrym stanie ogólnym, bez chorób towarzyszących, aktywna zawodowo, zgłosiła się na konsultację onkologiczną do Europejskiego Centrum Zdrowia Otwock (ECZ) w kwietniu 2013 r.

Główną dolegliwością były nasilone bóle barku lewego, które pojawiły się mniej więcej przed 4 miesiącami, na początku 2013 r. W ramach diagnostyki wykonano badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej. Uwidoczniono guz w śródpiersiu górnym i guzki w obu płucach. W wywiadzie u pacjentki występowało zachorowanie na trzy pierwotne nowotwory.

Pierwszym rozpoznany był rak nerki. 25.04.2005 r. wykonano nefrektomię prawostronną. Na podstawie badania mikroskopowego rozpoznano raka nerkowokomórkowego typu jasnokomórkowego, Furrhman II pT1 Nx M0.

Cztery miesiące później, w sierpniu 2005 r., wykonano kwadrantektomię piersi lewej i limfadenektomię pachową z powodu raka piersi w stopniu zaawansowania pT1c N1 (2/13) M0. Pacjentka została zakwalifikowana do chemioterapii uzupełniającej według schematu doksorubicyna i cyklofosfamid. Otrzymała 6 kursów leczenia, następnie była napromieniana uzupełniająco na pierś i okolice pachową. Z powodu dodatkowych receptorów steroidowych włączono hormonoterapię tamoksyfenem, który pacjentka stosowała przez 5 lat. W badaniach kontrolnych nie stwierdzano nawrotu choroby.

Na początku 2012 r. pacjentka była diagnozowana z powodu krwawień z dróg rodnych. W kwietniu 2012 r. zaś została operowana – usunięto macicę z przydatkami i wykonano limfadenektomię miedniczą. W badaniu histopatologicznym stwierdzono *tumor mixtus mesodermalis typus homologicus invasivum corporis uteri* pT2, N- (0/16). Pacjentka otrzymała radioterapię uzupełniającą fotonami X 15 MeV, techniką konformalną na obszar miednicy, w dawce 4600 cGy/g (23 frakcje po 200 cGy/g w ciągu 31 dni), leczenie było skojarzone z che-

mioteraapią – podano 5 kursów cisplatyny w dawce 65 mg/kurs na przełomie maja i czerwca 2012 r. Dołączono także brachyterapię HDR. Przez następne 6 miesięcy pacjentka pozostawała pod obserwacją. Do czasu pojawienia się bólu barku lewego dolegliwości nie występowały.

Podsumowując: w czasie wspomnianej konsultacji onkologicznej w ECZ pacjentka miała stwierdzone zmiany w klatce piersiowej – guz w śródpiersiu oraz guzki w płucach. Wobec konieczności ustalenia, który z wcześniej występujących nowotworów nawrócił, zaplanowano diagnostykę inwazyjną.

W kwietniu 2013 r. wykonano torakotomię przednio-boczną lewostronną. Pobrano wycinki z guza śródpiersia, guzków płuca oraz biopsję węzłów chłonnych podaortalnych. W badaniu histopatologicznym stwierdzono we fragmencie tkanki płucnej i w wycinkach guza przerzuty mięsakoraka, najprawdopodobniej trzonu macicy, z metaplastą kostną. Preparaty były powtórnie konsultowane, porównano łącznie preparaty, także z wcześniejszej operacji ginekologicznej, i uzyskano potwierdzenie postawionej już diagnozy.

Pacjentka została zakwalifikowana do chemioterapii z zastosowaniem paklitakselu i karboplatyny. W wyjściowym trójwymowym badaniu CT uwidoczniono pakiet węzłowy w śródpiersiu górnym, po lewej stronie, o wymiarach 63 × 45 mm, guzki w obu płucach, największe – 12 i 7 mm, limfadenopatię okołoaortalną do 20 mm. Poza tym nie stwierdzono nieprawidłowości w innych narządach.

Po 4 kursach chemioterapii w kontrolnym badaniu CT zaobserwowano znaczną częściową regresję. Zgodnie z kryteriami RECIST zmiany uległy zmniejszeniu o 50%, czemu towarzyszyło ustąpienie dolegliwości bólowych barku. Kontynuowano chemioterapię. Po podaniu łącznie 8 kursów leczenia w kolejnym kontrolnym badaniu CT widoczna była dalsza regresja zmian: zmiana w śródpiersiu miała wymiary 27 × 13 mm (poprzednio 63 × 45 mm), jeden guzek w płucu zmniejszył się z 12 mm do 5 mm, drugi guzek był niewidoczny – łącznie zmiany zmniejszyły się o 63%. Wobec bardzo dobrej odpowiedzi na terapię i przy dobrej tolerancji oraz woli pacjentki do dalszego leczenia zdecydowano się je kontynuować.

OMÓWIENIE

Wystąpienie trzech niezależnych pierwotnych nowotworów jest niezwykle rzadką sytuacją. Zarówno rak nerki, jak i rak piersi zostały rozpoznane na wczesnym etapie rozwoju (rokowanie w takich sytuacjach jest pomyślne), a ich leczenie miało charakter radykalny. Trzecim rozpoznany nowotworem był mięsakorak trzonu macicy.

Mięsakorak trzonu macicy (CS, *carcinosarcoma*), wcześniej nazywany *malignant mixed mullerian tumor* (MMMT), jest jednostką z pogranicza raków i mięsaków. Mimo że pod względem histologicznym mięsakorak trzonu macicy zbudowany jest z elementów zarówno nabłonkowych, jak i mezenchymalnych, to obecnie uważa się go za metaplastyczną formę raka trzonu macicy. Tak też określa się jego zaawansowanie – w oparciu o klasyfikację stworzoną dla raka trzonu macicy, zmodyfikowaną ostatnio w 2009 r. [1]. CS stanowi ok. 40% zachorowań na mięsaki macicy, podczas gdy same mięsaki stanowią tylko 4–9% ogółu zachorowań na nowotwory tego narządu [2, 3]. Rokowanie jest niepomyślne: 5-letni czas wolny od choroby dla I stopnia zaawansowania wynosi 56%, dla stopnia II – 31%, a dla III – 13% [4, 5].

Ze względu na rzadkie występowanie i, co za tym idzie, brak randomizowanych badań klinicznych na dużych populacjach, niewiele wiadomo o biologii CS, brakuje też jednoznacznych zaleceń postępowania terapeutycznego.

Postępowanie chirurgiczne polega na usunięciu macicy z przydatkami i węzłami chłonnościami miedniczymi i okołoaortalnymi oraz sieci [6].

Opinie na temat stosowania radioterapii w leczeniu uzupełniającym są podzielone. Zmniejsza ona częstość nawrotów miejscowych, w większości badań nie wydłuża jednak przeżycia całkowitego [7–9].

W leczeniu uzupełniającym stosuje się głównie chemioterapię. Cytostatykiem o największej skuteczności był ifosfamid. Dodanie do schematu cisplatyny pozwoliło wydłużyć okres do progresji choroby, nie wpłynęło jednak na czas przeżycia [10]. Obecnie rekomendowany jest jednak schemat zawierający ifosfamid i paklitaksel z powodu uzyskania w badaniach randomizowanych III fazy wydłużenia przeżycia całkowitego [6, 11]. Zamiana cisplatyny na paklitaksel w skojarzeniu z ifosfamidem pozwoliła poprawić wszystkie trzy parametry: czas przeżycia (14 miesięcy vs 8 miesięcy), czas do progresji choroby (6 miesięcy vs 4 miesiące) i odsetek odpowiedzi (45% vs 29%), przy mniejszej toksyczności terapii.

Obiecujące są także wyniki badania II fazy z użyciem paklitakselu i karboplatyny [12]. Uzyskano podobne czasy przeżycia całkowitego i czasu wolnego od progresji choroby jak

w dwóch poprzednich badaniach GOG III fazy, odpowiednio: dla schematu paklitaksel i karboplatyna – 7,6 i 14,7 miesiąca, dla schematu ifosfamid i cisplatyna – 6 i 9,4 miesiąca oraz dla schematu ifosfamid i paklitaksel – 6 i 14 miesięcy [10, 11]. Odsetek odpowiedzi na leczenie dla paklitakselu i karboplatyny waha się między 55% a 80%, w wymienionym wyżej badaniu wynosił średnio 54%. Podobne rezultaty uzyskano przy stosowaniu schematów z ifosfamidem [13, 14].

Mięsakoraki trzonu macicy odznaczają się znaczną złośliwością oraz złym rokowaniem związanym z ich skłonnością zarówno do wznów miejscowych, jak i do tworzenia odległych przerzutów [15]. Leczenie nawrotu choroby powinno być zindywidualizowane. W sytuacji, gdy wznowa choroby zlokalizowana jest w miednicy mniejszej, postępowanie zależy od rodzaju pierwotnie zastosowanego leczenia. W przypadkach operacyjnych zawsze należy rozważyć wtórny zabieg cytoredukcyjny. Jeżeli istnieją przeciwwskazania do takiego zabiegu lub zmiany są nieoperacyjne, to należy rozważyć radioterapię lub chemioterapię. Schemat chemioterapii dostosowuje się do dominującego komponentu opisanego w badaniu histopatologicznym. Najczęściej zalecane są schematy oparte na ifosfamidzie i cisplatynie lub paklitakselu.

U opisanej pacjentki mimo wykonania zabiegu chirurgicznego i następczej radioterapii uzupełniającej doszło do nawrotu choroby. Po zastosowaniu chemioterapii skojarzonej opartej na paklitakselu i karboplatynie uzyskano bardzo dobrą odpowiedź na leczenie. Planowane jest kontynuowanie chemioterapii do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowanej toksyczności. Rokowanie niestety jest niekorzystne. Nie ma wytycznych dotyczących ewentualnego leczenia w przypadku dalszego rozwoju choroby.

Współistnienie dwóch niezależnych nowotworów nie jest rzadkością. Ryzyko zachorowania na drugi nowotwór wynosi ok. 6–9%, natomiast wystąpienia trzeciego zachorowania – tylko 0,5% [16, 17].

Zachorowanie na liczne nowotwory może wynikać z predyspozycji genetycznych, przebytego leczenia onkologicznego, wspólnych środowiskowych karcynogenów, jak i z coraz lepszych metod diagnostycznych oraz terapeutycznych, które pozwalają wydłużyć pacjentom życie.

Piśmiennictwo

1. FIGO Committee on Gynecologic Oncology: Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2009; 105: 103-104.
2. Prat J.: FIGO staging for uterine sarcomas. Special editorial. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2009; 104: 177-178.
3. McCluggage W.G.: Uterine carcinosarcomas (malignant mixed Mullerian tumors) are metaplastic carcinomas. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2002; 12: 687-690.

4. Sartori E., Bazzurini L., Gadducci A. et al.: Carcinosarcoma of the uterus: A clinicopathological multicenter CTF study. *Gynecol. Oncol.* 1997; 67: 70-75.
5. Rose P.G., Piver M.S., Tsukada Y. et al.: Patterns of metastasis in uterine sarcoma: An autopsy study. *Cancer* 1989; 63: 935-938.
6. NCCN Guidelines. Uterine Neoplasms, Version 3.2012 [online: www.nccn.org].
7. 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 Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group Study (protocol 55874). *Eur. J. Cancer* 2008; 44(6): 808-18.
8. Wolfson A.H., Brady M.F., Rocereto T. et al.: A gynecologic oncology group randomized phase III trial of whole abdominal irradiation (WAI) vs. cisplatin-ifosfamide and mesna (CIM) as post-surgical therapy in stage I-IV carcinosarcoma (CS) of the uterus. *Gynecol. Oncol.* 2007; 107(2): 177-85.
9. Chi D.S., Mychalczak B., Saigo P.E. et al.: The Role of Whole-Pelvic Irradiation in the Treatment of Early-Stage Uterine Carcinosarcoma. *Gynecol. Oncol.* 1997; 65: 493-498.
10. Sutton G., Brunetto V.L., Kilgore L. et al.: A phase III trial of ifosfamide with or without cisplatin in carcinosarcoma of the uterus: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol. Oncol.* 2000; 79(2): 147-53.
11. Homesley H.D., Filiaci V., Markman M. et al.: Phase III trial of ifosfamide with or without paclitaxel in advanced uterine carcinosarcoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25(5): 526-31.
12. Powell M.A., Filiaci V.L., Rose P.G. et al.: Phase II evaluation of paclitaxel and carboplatin in the treatment of carcinosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28(16): 2727-31.
13. Ramondetta L.M. et al.: A phase II multicenter trial of paclitaxel and carboplatin in women with advanced or recurrent malignant mixed müllerian tumors (MMMT) of the uterus. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25(supl.): 296s (abstr. 5589).
14. Hoskins P.J., Le N., Ellard S. et al.: Carboplatin plus paclitaxel for advanced or recurrent uterine malignant mixed müllerian tumors: The British Columbia Cancer Agency experience. *Gynecol. Oncol.* 2008; 108: 58-62.
15. El-Nashar S.A., Mariani A.: Uterine carcinosarcoma. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2011; 54(2): 292-304.
16. Grundmann R.T., Meyer F.: [Second primary malignancy among cancer survivors-epidemiology, prognosis and clinical relevance]. *Zentralbl. Chir.* 2012; 137: 565-574.
17. Huang X.Y., Huang Z.L., Huang J. et al.: A case of multiple primary malignancies and investigation of family history. *Oncol. Lett.* 2012; 4: 931-934.

Adres do korespondencji:

lek. Małgorzata Kuc-Rajca
Klinika Onkologii i Chirurgii Onkologicznej CMKP
Europejskie Centrum Zdrowia Otwock
Szpital im. Fryderyka Chopina
05-400 Otwock, ul. Borowa 14/18
tel.: (22) 710-30-27
e-mail: malgorzata.kuc-rajca@ecz-otwock.pl