

# ЛЕКАРСТВЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЛЕЙОМИОСАРКОМ МАТКИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**О.А. Розонова, Е.В. Артамонова, Н.А. Козлов**

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

**Цель исследования.** Провести анализ данных, имеющихся в литературе, о тактике лекарственного лечения пациенток с местнораспространенной и диссеминированной формами лейомиосаркомы матки.

**Материалы и методы.** В обзор литературы включены данные зарубежных и отечественных авторов.

**Результаты.** Золотого стандарта лечения лейомиосаркомы матки в настоящее время нет. Основным методом лечения, определяющим прогноз, является радикальная операция. Решение о назначении адъювантной химиотерапии должно приниматься индивидуально. При диссеминированных формах основным методом лечения является химиотерапия.

**Заключение.** Несмотря на достигнутые успехи в лечении лейомиосаркомы матки, их нельзя назвать удовлетворительными. Необходимо продолжить поиск предиктивных и прогностических факторов, что поможет персонализировать тактику лечения лейомиосаркомы матки.

**Ключевые слова:** лейомиосаркома матки, лекарственное лечение, химиотерапия.

## DRUG THERAPY FOR UTERINE LEIOMYOSARCOMA: LITERATURE REVIEW

**O.A. Rozonova, E.V. Artamonova, N.A. Kozlov**

Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology»  
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

**Objective of the study** — is to conduct an analysis of data available in the literature on the strategy of drug therapy of patients with locally-advanced and disseminated types of uterine leiomyosarcoma.

**Materials and Methods.** The literature review comprises the data presented by foreign and Russian authors.

**Results.** There is currently no gold standard in the treatment of uterine leiomyosarcoma. The main method of treatment that determines prognosis, is radical surgery. Decision on adjuvant chemotherapy prescription must be made on a case-by-case basis. Chemotherapy is the primary treatment method for disseminated types.

**Conclusion.** Despite the progress that has been made in the treatment for uterine leiomyosarcoma, it can't be considered satisfactory. It is necessary to continue research to identify predictive and prognostic factors that would help to personalize the strategy of treatment for uterine leiomyosarcoma.

**Keywords:** uterine leiomyosarcoma, drug therapy, chemotherapy.

### Введение

Саркомы матки — это гетерогенная группа редких злокачественных опухолей мезенхимального происхождения, они составляют от 3 до 7% всех злокачественных новообразований матки [1, 2]. Наиболее частыми гистологическими типами являются лейомиосаркома (ЛМС), эндометриальная стромальная опухоль и недифференцированная саркома [3–5]. По данным разных авторов, на долю лейомиосарком приходится около 1–2% всех злокачественных опухолей матки и от 30 до 60% всех

случаев сарком матки [1, 3]. Заболеваемость ЛМС матки составляет около 0,4–0,9 на 100000 женщин [6]. ЛМС матки являются высокоагрессивными опухолями с плохим прогнозом. Основные прогностические факторы: стадия заболевания, размер первичной опухоли, степень злокачественности и митотический индекс. Пятилетняя общая выживаемость колеблется от 52–85% для первой стадии заболевания до 10–16% — для четвертой стадии [2, 4, 7]. Главной особенностью лейомиосарком, объясняющей плохой прогноз,

является их способность к многократному рецидивированию. Частота местных рецидивов колеблется от 45 до 75% [2]. Данная особенность объясняется такими биологическими свойствами лейомиосарком как мультицентрический и инвазивный характер роста, отсутствие четких границ со здоровыми окружающими тканями, что затрудняет выполнение радикальных операций [8]. Другая важная особенность лейомиосарком — их раннее и быстрое гематогенное метастазирование [4]. Наиболее часто при ЛМС отмечается поражение легких (40%) [2].

### Хирургическое лечение

Лейомиосаркомы являются опухолями, относительно резистентными как к химиотерапии, так и к лучевой терапии [9–11]. Основным методом лечения ЛМС — хирургический. Оптимальный объем операции при локализованных стадиях — экстирпация матки с придатками [8]. Выполнение тазовой и парааортальной лимфодиссекции нецелесообразно ввиду редкого поражения данных групп лимфатических узлов (менее чем в 3% наблюдений) [12, 13]. При местнораспространенных и диссеминированных формах ЛМС хирургическое лечение является методом выбора на первом этапе лечения при возможности проведения полной циторедукции, и в данном случае объем операции определяется объемом поражения. При рецидивах заболевания также необходимо рассмотреть вопрос о повторном хирургическом лечении. Показано, что выполнение повторных циторедуктивных операций без остаточной опухоли статистически значимо увеличивает общую выживаемость [13].

### Адьювантная терапия

Адьювантная лучевая терапия при ЛМС матки не показана, так как она не увеличивает общую выживаемость [14–16].

Вопрос о необходимости проведения адьювантной химиотерапии (АХТ) является дискуссионным. Согласно американским и российским рекомендациям, АХТ может рассматриваться начиная с I стадии заболевания независимо от радикальности проведенного

хирургического лечения. Однако другой возможной опцией при I стадии ЛМС матки может быть наблюдение. В рекомендациях RUSSCO выбор тактики лечения определяется степенью злокачественности (АХТ рекомендована при ЛМС G3). В NCCN тактика динамического наблюдения может быть выбрана даже при ЛМС G3 в случае проведения радикального хирургического лечения [12, 17].

В рандомизированном исследовании, проведенном Gynecologic Oncology Group (GOG), была выполнена оценка эффективности адриамицина в адьювантной химиотерапии при саркомах матки I и II стадий, в том числе ЛМС. При применении адриамицина было отмечено снижение риска развития рецидива с 66 до 44%. При этом данные результаты были достигнуты только в небольшой группе больных с лейомиосаркомами, однако различия оказались статистически незначимыми [18].

В нерандомизированном исследовании SARC005 2-й фазы [19] проводилась оценка эффективности АХТ с использованием комбинации гемцитабина 900 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни и доцетаксела 75 мг/м<sup>2</sup> в 8-й день каждые 3 нед (4 курса) с последующим назначением доксорубицина 60 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день каждые 3 нед (4 курса) у больных с локализованной лейомиосаркомой матки высокой степени злокачественности. По данным проведенного исследования, двухлетняя безрецидивная выживаемость (БРВ) составила 78%, трехлетняя — 50%. Полученные результаты показали значимое увеличение безрецидивной выживаемости в сравнении с группой исторического контроля, где БРВ на два года составляла 50% [19]. Впечатляющие результаты исследования SARC005 явились предпосылкой для дальнейшего изучения данного режима АХТ.

NRG Oncology и GOG провели рандомизированное исследование 3-й фазы по оценке эффективности АХТ с использованием комбинации гемцитабина и доцетаксела (4 курса) с последующим назначением доксорубицина (4 курса) по сравнению с наблюдением у пациенток с высокозлокачественной лейомиосаркомой матки I стадии [20]. В исследование

планировалось включить 216 пациенток, однако из-за медленного набора было включено только 38, и в этой связи исследование было досрочно завершено. В группе с химиотерапией был отмечен выигрыш в безрецидивной выживаемости (медианы БРВ составили 18,1 мес против 14,6 мес), хотя различия оказались статистически незначимыми. При этом в группе химиотерапии чаще наблюдались местные рецидивы (62,5%) и реже — отдаленные метастазы (37,5%), которые в группе контроля зарегистрированы в 87,5% случаев. Однако общая выживаемость в группе химиотерапии оказалась ниже, чем в группе наблюдения (34,3 мес против 46,4 мес). Кроме того, 47% больных в группе химиотерапии имели хотя бы одно нежелательное явление 3–4-й степени [20].

В крупном ретроспективном американском исследовании оценили влияние различных клиничко-морфологических факторов на назначение АХТ при ЛМС матки ( $n = 2732$ ). Показано, что при ранних стадиях (I–II) назначение АХТ не дает преимуществ в общей выживаемости по сравнению с группой наблюдения (81,6 мес против 82,5 мес) [21].

В другом мультицентровом итальянском рандомизированном исследовании не показано выигрыша от назначения АХТ при ЛМС матки I–II стадий после радикального хирургического лечения. Из 140 включенных в исследование пациенток 52 получили АХТ, 14 — адъювантную лучевую терапию, 12 — химиолучевую терапию и 62 пациентки не получали послеоперационного лечения. При этом в подавляющем большинстве случаев ( $n = 54$ ) адъювантно назначалась комбинация доксорубицина с ифосфамидом. Через 5 лет наблюдения в группе получавших химиотерапию (в самостоятельном варианте или в составе химиолучевой терапии) 68,7% пациенток были живы по сравнению с группой без лечения — 65,6% ( $p = 0,521$ ) [22].

В другом исследовании оценивали эффективность назначения комбинации гемцитабина с доцетакселом в качестве АХТ у пациенток с ЛМС матки I стадии. Из 111 пациенток 33 получали АХТ. При этом не отмечено досто-

верной разницы в безрецидивной ( $p = 0,95$ ) и общей выживаемости ( $p = 0,43$ ) между группами с и без АХТ [23].

Таким образом, наблюдение представляется оптимальной стратегией для больных с лейомиосаркомой матки на ранних стадиях (I–II) после радикального хирургического лечения, даже при G3. В случае проведения нерадикальной операции или при более распространенных стадиях ЛМС назначение АХТ будет оправданно. В рекомендациях NCCN нет четких разграничений между режимами для адъювантной и лечебной химиотерапии [17]. В российских рекомендациях для назначения в качестве адъювантного системного лечения выделены следующие схемы: комбинация доксорубицина с дакарбазином, доксорубицин в монорежиме и комбинация гемцитабина с доцетакселом [12]. Прямых сравнений этих режимов не проводилось. Поэтому выбор оптимальной схемы лечения осуществляется с учетом оценки соматического статуса пациента, его сопутствующих заболеваний, возможностей онкологических учреждений для проведения АХТ.

### Лечебная лекарственная терапия

При нерезектабельных ЛМС основным методом лечения является лекарственная терапия, которая включает в себя химиотерапию, таргетную терапию и гормонотерапию.

**Химиотерапия.** Согласно российским рекомендациям, при диссеминированных ЛМС в 1-й линии лечения могут быть использованы следующие схемы: комбинация доксорубицина с дакарбазином в разных дозовых режимах, доксорубицин в монорежиме, комбинация гемцитабина с доцетакселом. Во 2-й линии лечения рекомендованы трабектедин и темозоломид [12]. В руководстве NCCN по лечению сарком матки спектр рекомендуемых режимов химиотерапии намного шире. Вариантами выбора являются доксорубицин в монорежиме, комбинация гемцитабина с доцетакселом, комбинация доксорубицина с оларатумабом [17].

В течение многих десятилетий предпочтительной опцией системной терапии для распространенной лейомиосаркомы был и остается до сих пор доксорубицин в монорежиме.

В программах GOG 21 и 42 сравнили монотерапию доксорубицином с комбинацией доксорубицина и диметилтриазенимидазолкарбоксамида (DTIC) или с комбинацией доксорубицина и циклофосфамида у пациенток с диссеминированной саркомой матки. При этом не было показано преимущество комбинации над монорежимом [24]. В другом рандомизированном исследовании была продемонстрирована сопоставимая эффективность доксорубицина и пегилированного липосомального доксорубицина при распространенных саркомах мягких тканей, из которых 33% были ЛМС, а 13% — саркомы матки различных гистологических подтипов. Однако в данном исследовании не проводилось подгруппового анализа, позволяющего оценить эффективность режимов в группе ЛМС матки [25]. Высокодозный эпирубицин (120 мг/м<sup>2</sup> каждые 21 день) показал эффективность при распространенных саркомах матки: частота объективного ответа составила 20% (95% CI: 15–59), медиана ОВ в группе больных с объективным ответом — 48 мес, без объективного ответа — 6 мес [26].

Другой рекомендуемой схемой лечения является комбинация гемцитабина с доцетакселом (GemTax). Показано, что данный режим высокоактивен у пациенток с нерезектабельными ЛМС ( $n = 34$ ), в том числе ЛМС матки ( $n = 29$ ), которые ранее получили 0–2 линии химиотерапии. Частота объективных ответов (ЧОО) составила 26%, медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) — 5,6 мес, медиана общей выживаемости (ОВ) — 17,9 мес [27]. Эти результаты были подтверждены в другом исследовании, которое включало только ЛМС матки ( $n = 42$ ). Режим GemTax в 1 линии лечения показал частоту объективных ответов 35,8%, медиану ВБП — 4,4 мес, медиану ОВ — 17,9 мес [28]. В рандомизированном исследовании 2-й фазы (Study 002) было показано преимущество комбинации GemTax над гемцитабином в монорежиме при саркомах мягких тканей ( $n = 119$ ), включая ЛМС (40% в группе комбинации и 18% в группе монотерапии): выживаемость без прогрессирования составила 6,2 мес против 3,0 мес, общая выживаемость — 17,9 мес против 11,5 мес, соответ-

ственно. К сожалению, в данном исследовании саркомы матки не были выделены в отдельную когорту [29]. В рандомизированном исследовании 3-й фазы (GeDDiS) было проведено сравнение режима GemTax с монотерапией доксорубицином в 1 линии лечения нерезектабельных или метастатических сарком мягких тканей ( $n = 257$ ). При этом 28% случаев в группе доксорубицина и 27% в группе GemTax составляли ЛМС матки, а также 19% случаев в группе доксорубицина и 18% в группе GemTax — ЛМС других локализаций. Данные схемы оказались равноэффективны: медиана ВБП составила 23,3 нед в группе доксорубицина против 23,7 нед в группе GemTax, а медиана ОВ — 76,3 нед против 67,3 нед, соответственно. Между группами лечения не наблюдалось существенных различий в индивидуальных показателях качества жизни. Однако режим GemTax требует от пациента более частого посещения больницы, что может сказаться на его общем состоянии. Кроме того, GemTax — более дорогостоящая схема лечения [30].

В 1995 г. GOG провела однорукавное исследование 2-й фазы по изучению эффективности комбинации доксорубицина и ифосфамида в 1 линии лечения при распространенных ЛМС матки ( $n = 35$ ). Использовался следующий дозовый режим: ифосфамид 5 г/м<sup>2</sup> в виде 24-часовой инфузии + месна 6 г/м<sup>2</sup> в виде 36-часовой инфузии + доксорубицин 50 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день каждые 3 нед. Частота объективных ответов составила 30,3%, включая 27,3% частичных регрессий и 3% полных регрессий. Медиана длительности частичных регрессий достигла 8,7 мес, полных регрессий — 4,1 мес. Медиана ОВ для всей группы составила 9,6 мес, для группы пациентов с объективным ответом — 11,1 мес [9].

Эффективность трабектедина и дакарбазина при метастатической ЛМС или липосаркоме после, как минимум, 2 линий химиотерапии (антрациклины и хотя бы один другой режим) была изучена в рандомизированном многоцентровом исследовании 3-й фазы ( $n = 518$ ). Преимущественно в данное исследование были включены ЛМС — по 73% случаев в каждой группе. При этом в группе трабектедина

39% ( $n = 134$ ) составили ЛМС матки, 34% ( $n = 118$ ) — ЛМС других локализаций, а в группе дакарбазина 45% ( $n = 78$ ) и 28% ( $n = 48$ ), соответственно. При подгрупповом анализе медиана ВВП у пациенток с ЛМС матки составила 4 мес в группе трабектедина против 1,5 мес в группе дакарбазина [31]. Другое многоцентровое рандомизированное исследование 2-й фазы изучило 2 дозовых режима трабектедина у пациентов с распространенной ЛМС или липосаркомой после прогрессирования на режиме доксорубин с ифосфамидом, который был использован либо в качестве адъюванта, либо как лечебная химиотерапия. В исследование было включено 270 пациенток, из них 138 (51,1%) — с ЛМС различных локализаций, 60 (22,2%) — с саркомой матки без уточнения гистологического подтипа. Пациенты были рандомизированы в две группы с различием дозового режима трабектедина: 1,5 мг/м<sup>2</sup> в течение 24 ч один раз в 3 нед и 0,58 мг/м<sup>2</sup> в течение 3 ч в 1-й, 8-й, 15-й дни 28-дневного цикла. Преимущество показал режим 1 раз в 3 нед: медиана ВВП по независимой оценке составила 3,7 мес против 2,3 мес. Однако в данном исследовании не был проведен подгрупповой анализ для сарком матки [32].

Эрибулин изучался в нерандомизированном исследовании 2-й фазы у пациентов с диссеминированной саркомой мягких тканей, получивших либо 1 линию химиотерапии комбинацией препаратов, либо не более 2 линий химиотерапии препаратами в монорежиме ( $n = 128$ ). В исследование были включены 128 пациентов, из которых 40 имели ЛМС. Выживаемость без прогрессирования в течение 12 мес при лейомиосаркоме составила 32% [33]. При непрямом сравнении результатов лечения эрибулином против трабектедина при распространенной ЛМС оказалось, что в подгруппе ЛМС эрибулин не дает выигрыша ни в выживаемости без прогрессирования, ни в общей выживаемости [34]. Группа российских ученых провела клинико-экономическую оценку эффективности эрибулина при распространенных саркомах мягких тканей. Более высокие затраты на одного пациента в год показаны при лечении трабектедином, что обусловлено более

высокой частотой нежелательных явлений и необходимостью госпитализации для введения препарата. Эрибулин имеет меньшую частоту нежелательных явлений, и его введение может проводиться амбулаторно. В этой связи эрибулин обладает фармакоэкономическим преимуществом по сравнению с трабектедином [35]. Однако в связи с отсутствием выигрыша в выживаемости по данным подгрупповых анализов эрибулин не внесен в рекомендации RUSSCO для лечения ЛМС матки.

**Таргетная терапия.** Поскольку саркомы мягких тканей относятся к опухолям с высокой васкуляризацией, ангиогенез может играть важную роль в их развитии и метастазировании. К ингибиторам ангиогенеза, изученным при саркомах мягких тканей, относятся бевацизумаб (анти-VEGF моноклональное антитело), а также малые молекулы-ингибиторы тирозинкиназ сунитиниб, сорафениб и пазопаниб [36].

В рандомизированном исследовании 3-й фазы (NRG Oncology/GOG) было показано, что добавление бевацизумаба к комбинации гемцитабина с доцетакселом в 1 линии лечения распространенных ЛМС матки не улучшает показатели выживаемости, а даже наоборот ухудшает. Медиана ВВП при добавлении бевацизумаба по сравнению с плацебо составила 4,2 мес против 6,2 мес, соответственно, а медиана ОВ — 23,3 мес против 26,9 мес, соответственно [37].

Эффективность сунитиниба во 2–3-й линиях лечения при распространенной ЛМС матки была изучена в исследовании 2-й фазы (GOG). Ответ на лечение наблюдался только у двоих пациенток из 23, четыре пациентки оставались без прогрессирования в течение 6 мес. Таким образом, сунитиниб не показал достаточного объективного ответа и устойчивой стабилизации процесса у данной категории больных [38].

Эффективность сорафениба была изучена во многоцентровом исследовании 2-й фазы у пациенток с диссеминированными саркомами мягких тканей, получивших не более 1 линии химиотерапии. Из 144 включенных в исследование пациенток ЛМС составили 42 случая.

В группе ЛМС медиана ВВП составила 3,2 мес, при этом в течение 3 мес оставались живы 54% пациенток, а в течение 6 мес — 30%; медиана ОВ составила 22,4 мес. Терапия сорафенибом также не показала значимой эффективности [39].

Рандомизированное, многоцентровое, двойное слепое исследование 3-й фазы (PALETTE) доказало эффективность пазопаниба по сравнению с плацебо у пациенток с распространенными саркомами мягких тканей (исключая GIST и липосаркомы), которые ранее получали химиотерапию. В исследовании были включены 369 пациенток, из них 165 (почти 45%) — с ЛМС. В группе с пазопанибом по сравнению с плацебо отмечалось трехкратное увеличение медианы ВВП (4,6 мес против 1,6 мес). Общая выживаемость также была несколько выше в группе с пазопанибом (12,5 мес против 10,7 мес) [40]. В небольшом корейском исследовании изучили пазопаниб при предлеченных метастатических саркомах матки ( $n = 35$ ). ЛМС матки имели 77% пациенток. Объективный ответ и стабилизация заболевания наблюдались у 10 (29%) и 11 (31%) пациенток, соответственно. Однако большинство случаев клинического ответа наблюдались у пациенток с ЛМС — 33%. Медианы ВВП и ОВ составили 5,8 и 20,0 мес, соответственно. Таким образом, можно сделать вывод о том, что результаты исследования PALETTE воспроизводятся в популяции ЛМС матки [41]. В апреле 2012 г. FDA одобрило применение пазопаниба для лечения сарком мягких тканей у пациенток, которые ранее получали химиотерапию. В 2013 г. пазопаниб был зарегистрирован в России во 2-й линии лечения сарком мягких тканей, кроме липосарком и гастроинтестинальных стромальных опухолей.

В октябре 2016 г. FDA ускоренно одобрило оларатумаб в комбинации с доксорубицином в лечении больных распространенной саркомой мягких тканей. Терапия оларатумабом одобрена в отношении тех пациентов, кому не может быть проведена лучевая терапия или выполнено хирургическое вмешательство и кому показано назначение антрациклинов. Оларатумаб представляет собой моноклональ-

ное антитело, специфичное к рецептору тромбоцитарного фактора роста альфа. Эффективность и безопасность оларатумаба были оценены в рандомизированном клиническом исследовании 2-й фазы, в котором приняли участие 133 больных, имевших более 25 различных видов метастатических сарком мягких тканей. Все пациенты получали оларатумаб в комбинации с доксорубицином или монотерапию доксорубицином. По результатам данного исследования, комбинация оларатумаба с доксорубицином была более эффективной, чем монотерапия доксорубицином. Медиана ОВ составила 26,5 мес в группе комбинированной терапии и 14,7 мес в группе монотерапии. Медиана ВВП была 8,2 и 4,4 мес, соответственно. Показатель ЧОО составил 18,2 и 7,5%, соответственно [42]. Американские эксперты предлагали использовать комбинацию доксорубицина с оларатумабом в 1-й и 2-й линиях лечения ЛМС матки [43]. Однако по результатам исследования 3-й фазы, проведенным в январе 2019 г., добавление оларатумаба к доксорубицину по сравнению с плацебо в 1 линии лечения сарком мягких тканей не показало увеличения общей выживаемости. В этой связи решение об одобрении оларатумаба было отозвано. В настоящее время оларатумаб рекомендован только в рамках клинических исследований [44].

**Гормонотерапия.** В российских рекомендациях по лечению ЛМС матки гормонотерапия не упоминается. Согласно американским руководствам, гормонотерапия при ЛМС матки может быть рекомендована при наличии в опухоли экспрессии рецепторов эстрогена (РЭ) и прогестерона (РП). При этом нет предпочтительного режима гормонотерапии. Могут использоваться ингибиторы ароматазы, фулвестрант, мегестрола ацетат, медроксипрогестерона ацетат, аналоги гонадотропин-релизинг гормона [17]. Частота экспрессии РЭ и РП при ЛМС матки, по данным разных авторов, составляет от 42,9 до 87% для РЭ и от 47,6 до 80% для РП [45, 46]. Примерно у четверти больных (26,2%) определяется экспрессия рецепторов андрогена. Наличие экспрессии гормональных рецепторов в опухоли является благоприятным

прогностическим фактором [46]. В небольшом ретроспективном исследовании ( $n = 16$ ) ингибиторы ароматазы в 1 линии лечения гормонопозитивных ( $> 10\%$  опухолевых клеток) ЛМС матки показали высокую частоту объективного ответа (62,5%), относительно длительную медиану ВВП (14 мес), а также благоприятный профиль токсичности. По мнению авторов, ингибиторы ароматазы предпочтительно назначать при высокогормонорезистентных ( $> 90\%$ ) и/или высокодифференцированных (G1) ЛМС матки при небольших размерах опухолевых очагов [47]. В крупное наблюдательное исследование Национальной базы данных рака в США вошли 7445 случаев ЛМС матки за период с 1998 по 2013 г. Из них всего 112 женщин (1,5%) получали гормонотерапию. Медиана ОВ в этой группе больных составила 39,6 мес, при этом 5-летняя выживаемость была 43,7% [48].

**Иммунотерапия.** В настоящее время нет ни одного иммунотерапевтического препарата, зарегистрированного для лечения сарком мягких тканей и, в частности, ЛМС. В небольшом исследовании 2-й фазы ( $n = 12$ ) ниволумаб в монотерапии показал крайне низкую эффективность у больных с распространенной ЛМС матки, получивших не менее 1 линии химиотерапии. Не наблюдалось ни одного объективного ответа, а медиана ВВП составила 1,8 мес [49]. В другом исследовании 2-й фазы (SARC028), изучавшем пембролизумаб при саркомах мягких тканей и костей ( $n = 80$ ), в группе ЛМС ( $n = 10$ ) не было получено

ни одного объективного ответа. ВВП в течение 8 нед при ЛМС составила 50% [50].

### Заключение

Лейомиосаркома матки является редкой высокоагрессивной опухолью. Золотого стандарта лечения ЛМС матки в настоящее время нет. Основным методом лечения, определяющим прогноз, является радикальная операция. Проведение адъювантной лучевой терапии не рекомендовано. Роль адъювантной химиотерапии изучалась во многих клинических исследованиях, однако решение о назначении адъювантной химиотерапии должно приниматься индивидуально. Основным методом лечения неректабельных распространенных ЛМС матки — химиотерапия. Предпочтительными режимами, согласно мировым и российским рекомендациям, являются комбинация гемцитабина с доцетакселом и монотерапия доксорубицином. Однако также эффективны комбинация доксорубицина с ифосфамидом и трабектедин. Из таргетных препаратов на сегодняшний день при ЛМС матки рекомендован пазопаниб во 2-й линии лечения. Применение гормонотерапии возможно при положительном статусе рецепторов эстрогена и прогестерона в опухоли, а также при небольших размерах опухолевых очагов, при этом само наличие экспрессии рецепторов к стероидным гормонам является благоприятным прогностическим признаком. Иммунотерапия на настоящий момент не показала эффективности при лейомиосаркомах.

## ЛИТЕРАТУРА

1. D'angelo E., Prat J. Uterine sarcomas: a review // *GynecolOncol.* 2010;116:131–139.
2. Roberts M.E., Aynardi J.T., Chu C.S. Uterine leiomyosarcoma: A review of the literature and update on management options // *GynecolOncol.* 2018;151(3):562–572.
3. Kim H.J., Kim Y., Lee S.J., Lee J., Park S.H. Pazopanib monotherapy in the treatment of pretreated, metastatic uterine sarcoma: a single-center retrospective study // *J Gynecol Oncol.* 2018;29(1):e3.
4. Феденко А.А., Конев А.А., Горбунова В.А. Лечение лейомиосарком матки // *Саркомы костей, мягких тканей и опухолей кожи.* — 2014. — № 1. — С. 56–63. DOI:10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-190-203.
5. Kurman R.J., Carcangiu M.L., Herrington C.S., Young R.H. WHO Classification of Tumors of the Female Reproductive Organs. Vol. 6. 2014.
6. Skorstad M., Kent A., Lieng M. Uterine leiomyosarcoma — incidence, treatment, and the impact of morcellation. A nationwide cohort study // *ActaObstet Gynecol Scand.* 2016;95:984–990.

7. Zivanovic O., Leitao M.M., Iasonos A., Jacks L.M., Zhou Q., Abu-Rustum N.R., et al. Stagespecific outcomes of patients with uterine leiomyosarcoma: a comparison of the international Federation of Gynecology and Obstetrics and American Joint Committee on Cancer Staging Systems // *JCO*. 2009;27:2066–2072.
8. Stiller C.A., Trama A., Serraino D., Rossi S., Navarro C., Chirlaque M.D., et al. Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: report from the RARECARE project // *Eur. J. Cancer*. 2013;49(3):684–695.
9. Sutton G., Blessing J.A., Malfetano J.H. Ifosfamide and doxorubicin in the treatment of advanced leiomyosarcomas of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study // *Gynecol. Oncol.* 1996;62:226–229.
10. Muss H.B., Bundy B., DiSaia P.J., Homesley H.D., Fowler W.C.Jr., Creasman W., et al. Treatment of recurrent or advanced uterine sarcoma. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin and cyclophosphamide (a phase III trial of the Gynecologic Oncology Group) // *Cancer*. 1985;55:1648–1653.
11. Piver M.S., Lele S.B., Marchetti D.L., Ermich L.J. Effect of adjuvant chemotherapy on time to recurrence and survival of stage I uterine sarcomas // *J. Surg. Oncol.* 1988;38:233–239.
12. Нечушкина В.М., Деньгина Н.В., Коломиец Л.А., Кравец О.А., Морхов К.Ю., Новикова Е.Г. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака тела матки и сарком матки // *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO*. — 2018. — Т. 8. — № 3, спецвыпуск 2. — С. 190–203. DOI:10.18027/2224–5057–2018–8–3s2–190–203.
13. Giuntoli R.L. 2<sup>nd</sup>, Metzinger D.S., DiMarco C.S., Cha S.S., Sloan J.A., Keeney G.L., et al. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy // *Gynecol. Oncol.* 2003;89:460–469.
14. Reed N.S., Mangioni C., Malmström H., Scarfone G., Poveda A., Peconelli S., 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;44:808–818.
15. Mahdavi A., Monk B.J., Ragazzo J., Hunter M.I., Lentz S.E., Vasilev S.A., et al. Pelvic radiation improves local control after hysterectomy for uterine leiomyosarcoma: a 20-year experience // *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2009;19:1080–1084.
16. Sampath S., Schultheiss T.E., Ryu J.K., Wong J.Y.C. The role of adjuvant radiation in uterine sarcomas // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010;76:728–734.
17. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Uterine Neoplasms. Version 1.2019.
18. Omura G.A., Blessing J.A., Major F., Lifshitz S., Ehrlich C.E., Mangan C., et al. A randomized clinical trial of adjuvant adriamycin in uterine sarcomas: a Gynecologic Oncology Group Study // *J. Clin. Oncol.* 1985;3:1240–1245.
19. Hensley M.L., Wathen K., Maki R.G., Araujo D.M., Sutton G., Priebat D.A., et al. Adjuvant therapy for high-grade, uterus-limited leiomyosarcoma. Results of a Phase 2 Trial (SARC 005) // *Cancer*. 2013;119(8):1555–1561.
20. Hensley M.L., Enserro D., Hatcher H., Ottevanger P.B., Krarup-Hansen A., Blay J.Y., et al. Adjuvant Gemcitabine plus Docetaxel followed by doxorubicin versus observation for high-grade uterine leiomyosarcoma: a phase III NRG Oncology/ Gynecologic Oncology Group Study // *J Clin Oncol*. 2018;36(33):3324–3330.
21. Patel D., Handorf E., Mehren M., Martin L., Movva S. Adjuvant chemotherapy in Uterine leiomyosarcoma: trends and factors impacting usage // *Sarcoma*. 2019. Article ID3561501. 8 pp.
22. Mancari R., Signorelli M., Gadducci A., Carinelli S., Ponti E.D., Sesana S., et al. Adjuvant chemotherapy in stage I–II uterine leiomyosarcoma: a multicentric retrospective study of 140 patients // *Gynecologic Oncology*. 2014;133(3):531–536.
23. Littell R.D., Tucker L.-Y., Raine-Bennett T., Palen T.E., Zaritsky E., Neugebauer R., et al. Adjuvant gemcitabine-docetaxel chemotherapy for stage I uterine leiomyosarcoma: trends and survival outcomes // *Gynecologic Oncology*. 2017;147(1):11–17.
24. Omura G.A., Major F.J., Blessing J.A., Sedlacek T.V., Thigpen J.T., Creasman W.T., et al. A randomized study of adriamycin with and without dimethyl triazenoimidazole carboxamide in advanced uterine sarcomas // *Cancer*. 1983;52:626–632.
25. Judson I., Radford J.A., Harris M., Blay J.Y., van Hoessel Q., Cesne A.L., et al. Randomised phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin (DOXIL/CAELYX) versus doxorubicin in the treatment of advanced or metastatic soft tissue sarcoma: A study by the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group // *Eur J Cancer*. 2001;37:870–877.
26. Lissoni A., Cormio G., Colombo N., Gabriele A., Landoni F., Zanetta G., et al. High-dose epirubicin in patients with advanced or recurrent uterine sarcoma // *International Journal of Gynecological Cancer*. 1997;7(3):241–244.
27. Hensley M.L., Maki R., Venkatraman E., Geller G., Lovegren M., Aghajanian C., et al. Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: Results of a phase II trial // *J Clin Oncol*. 2002;20:2824–2831.



28. Hensley M.L., Blessing J.A., Mannel R., Rose P.G. Fixed-dose rate gemcitabine plus docetaxel as first-line therapy for metastatic uterine leiomyosarcoma: A gynecologic oncology group phase II trial // *Gynecol Oncol.* 2008;109:329–334.
29. Maki R.G., Wathen J.K., Patel S.R., Priebe D.A., Okuno S.H., Samuels B., 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;25:2755–2763.
30. Seddon B., Strauss S.J., Whelan J., Leahy M., Woll P.J., Cowie F., et al. Gemcitabine and docetaxel versus doxorubicin as first-line treatment in previously untreated advanced unresectable or metastatic soft-tissue sarcomas (GeDDiS): a randomised controlled phase 3 trial // *Lancet Oncol.* 2017;18(10):1397–1410.
31. Hensley M.L., Patel S.R., von Mehren M., Ganjoo K., Jones R.L., Staddon A.P., et al. Efficacy and safety of trabectedin or dacarbazine for the treatment of patients with uterine leiomyosarcoma after prior chemotherapy: A subgroup analysis of the randomized phase 3 SAR-3007 study // *Gynecol Oncol.* 2017;146:531–537.
32. Demetri G.D., Chawla S.P., von Mehren M., Ritch P., Baker L.H., Blay J.Y., 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;27:4188–4198.
33. Schöffski P., Ray-Coquard I.L., Cioffi A., Bui N.B., Bauer S., Hartmann T., et al. Activity of eribulin mesylate in patients with soft-tissue sarcoma: a phase 2 study in four independent histological subtypes // *Lancet Oncol.* 2011;12:1045–1052.
34. Patel V., Kontoudis I., Tremblay G. An indirect treatment comparison of eribulin versus trabectedin for the treatment of advanced soft tissue sarcoma // 21<sup>st</sup> ISPOR Annual international meeting, Research Poster Presentations. 2016; May 21–25.
35. Мазин П.В., Шешунов И.В., Мазина Н.К., Маркова Е.М. Клинико-экономическая оценка эффективности эрибулина при саркоме мягких тканей по данным мета-анализа // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* — 2017. — Т. 10. — № 1. — С. 11–18.
36. Феденко А.А. Таргетная терапия в лечении сарком мягких тканей // *Практическая онкология.* — 2013. — Т.14. — №2. — С. 122–126.
37. Hensley M.L., Miller A., O'Malley D.M., Mannel R.S., Behbakht K., Bakkum-Gamez J.N., et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus docetaxel plus bevacizumab or placebo as first-line treatment for metastatic uterine leiomyosarcoma: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study // *J. Clin. Oncol.* 2015;33(10):1180–1185.
38. Hensley M.L., Sill M.W., Scribner D.R.Jr., Brown J., Debernardo R.L., Hartenbach E.M., et al. Sunitinib malate in the treatment of recurrent or persistent uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group phase II study // *Gynecol. Oncol.* 2009;115:460–465.
39. Maki R.G., D'adamo D.R., Keohan M.L., Saulle M., Schuetze S.M., Undevia S.D., et al. Phase II study of sorafenib in patients with metastatic or recurrent sarcomas // *J. Clin. Oncol.* 2009;27:3133–3140.
40. Van der Graaf W.T., Blay J.Y., Chawla S.P., Kim D.-W., Bui-Nguyen B., Casali P.G., et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial // *Lancet.* 2012;379:1879–1886.
41. Kim H.J., Kim Y., Lee S.J., Lee J., Park S.H. Pazopanib monotherapy in the treatment of pretreated, metastatic uterine sarcoma: a single center retrospective study // *J. Gynecol. Oncol.* 2018;29(1);e3.
42. Tap W.D., Jones R.L., Van Tine B.A., Chmielowski B., Elias A.D., Adkins D. Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial // *Lancet* 2016 Jul 9;388(10043):488–497. Epub 2016, Jun 9.
43. Arend R.C., Tognoni M.D., Montgomery A.M., Burger R.A., Olawaiye A.B., Monk B.J., Herzog T.J. Systemic Treatment of Metastatic/Recurrent Uterine Leiomyosarcoma: A Changing Paradigm // *The Oncologist.* 2018;23:1–13.
44. Olaratumab (LARTRUVO), FDA. — URL: <https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm526087.htm> 2016 (дата обращения: 23.03.2019).
45. Kelley T.W., Borden E.C., Goldblum J.R. Estrogen and progesterone receptor expression in uterine and extrauterine leiomyosarcomas: an immunohistochemical study // *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* 2004;12(4):338–341.
46. Baek M.-H., Park J.-Y., Park Y., Kim K.-R., Kim D.-Y., Suh D.-S., et al. Androgen receptor as a prognostic biomarker and therapeutic target in uterine leiomyosarcoma // *Journal of Gynecologic Oncology.* 2018;29(3).
47. O'Ceirbhail R., Zhou Q., Iasonos A., Soslow R.A., Leitao M.M., Aghajanian C., et al. Treatment of advanced uterine leiomyosarcoma with aromatase inhibitors // *Gynecol Oncol.* 2010;116:424–429.
48. Seagle B.-L.L., Sobocki-Rausch J., Strohl A.E., Shilpi A., Grace A., Shahabi S. Prognosis and treatment of uterine leiomyosarcoma: A National Cancer Database study // *Gynecologic Oncology.* 2017;145(1):61–70.
49. George S., Barysaukas C.M., Solomon S., Tahlil K., Malley R., Hohos M., et al. Phase 2 study of nivolumab in metastatic leiomyosarcoma of the uterus // *J Clin Oncol.* 2016;34:11007.

50. Tawbi H.A., Burgess M.A., Crowley J., van Tine M.A., Hu J., Schuetze S., et al. Safety and efficacy of PD-1 blockade using pembrolizumab in patients with advanced soft tissue (STS) and bone sarcomas (BS): Results of SARC028–A multicenter phase II study // J Clin Oncol. 2016;34(15):11006a.

### АВТОРЫ

*Розонова Ольга Андреевна*, аспирант, врач-онколог онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 1, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: rozonova.oa@yandex.ru

*Rozonova Olga A.*, Ph.D. student, oncologist, the Oncology Department of Drug Methods of Treatment (Chemotherapeutic) N 1, «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24, e-mail: rozonova.oa@yandex.ru

*Артамонова Елена Владимировна*, доктор медицинских наук, заведующая онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическим) № 1, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: artamonovae@mail.ru

*Artamonova Elena V.*, M.D., Head of the Oncology Department of Drug Methods of Treatment (Chemotherapeutic) N 1, «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24, e-mail: artamonovae@mail.ru

*Козлов Николай Александрович*, кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: newbox13@mail.ru

*Kozlov Nikolay A.*, Ph.D., pathologist, the Pathology Department of the Department of Morphological and Molecular Genetic Tumor Diagnostics, «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24, e-mail: newbox13@mail.ru