

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

(ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНЫХ БОЛЬНЫХ ТОЛЬКО В СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ЦЕНТРАХ)  
РЕКОМЕНДАЦИИ ВОСТОЧНО-ЕВРОПЕЙСКОЙ ГРУППЫ ПО ИЗУЧЕНИЮ САРКОМ EESG

**Коллектив авторов:** Феденко А. А., Бохан А. Ю., Горбунова В. А., Махсон А. Н., Тепляков В. В.

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2016-4s2-200-210

**Ключевые слова:** саркомы мягких тканей, химиотерапия, степень злокачественности, гистологические подтипы.

Саркомы – редкая группа опухолей. В России ежегодно регистрируется около 10 000 новых случаев, что составляет 1 % всех злокачественных новообразований. Заболеваемость составляет 30 случаев на 1 000 000 населения. В детском возрасте частота выше и составляет 6,5%, занимая 5-е место по заболеваемости и смертности. Саркомы мягких тканей (СМТ) составляют 60% от общего числа и возникают на нижних и верхних конечностях в соотношении 3:1, при этом около 75% сарком возникают в области коленного сустава. Саркомы в области головы и шеи возникают редко, с частотой не более 10%. На туловище в забрюшинном пространстве СМТ локализуются в 30% случаев, при этом 40% составляют забрюшинные опухоли.

## ДИАГНОСТИКА

Диагноз устанавливается на основании гистологического исследования биоптата из опухоли, полученного путем толстоигольной биопсии, допустимо выполнение открытой биопсии. Техника выполнения биопсии опухоли крайне важна, основополагающим моментом является место выполнения биопсии. Биопсия должна быть выполнена в месте, которое будет впоследствии входить в зону иссечения опухоли, согласно правилам абластики. В настоящее время широко используется открытая биопсия опухоли, что связано с возможностью получения большего количества опухолевого материала для качественного морфологического исследования. Выполнение пункционной кор-биопсии оправдано малым количеством осложнений и возможностью навигации при помощи компьютерной томографии и ультразвукового метода, однако в 20% случаев может потребоваться повторное выполнение процедуры в связи с малым количеством получаемого материала. Зона

забора биопсийного материала определяется онкоортопедом, выполняющим хирургический этап лечения.

В план обследования больных саркомами мягких тканей должны входить:

- всем пациентам выполняется полный общий анализ крови, биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, электролиты, оценка функции печени), коагулограмма;
- компьютерная томография (для опухолей брюшной полости и забрюшинного пространства);
- магнитно-резонансная томография (для опухолей конечностей, туловища, области головы и шеи);
- компьютерная томография легких;
- радиоизотопное исследование костей скелета для миксоидных липосарком (наиболее часто из всех сарком метастазируют в кости);
- компьютерная томография головного мозга для альвеолярной саркомы мягких тканей и гемангиоперицитомы (наиболее часто выявляется поражение головного мозга).

Выполнение ПЭТ с целью первичного стадирования не рекомендуется.

## ОСНОВНЫЕ ПАРАМЕТРЫ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Морфологическая диагностика СМТ представляет большую сложность вследствие значительной гетерогенности опухолей даже внутри одного гистологического подтипа. В настоящее время выделяется более 100 гистологических подтипов СМТ, требующих кардинально отличающихся подходов к лечению.

Трансформация и дедифференцировка доброкачественной опухоли мягких тканей в злокачественную встречается редко, исключение составляют нейрофибромы, которые примерно в 10% случаев могут дедифференцироваться в злокачественную опухоль из оболочек периферических нервов. Различия в частоте встречаемости различных гистологических подтипов сарком мягких тканей обусловлены разными мнениями патоморфологов, а не вариабельной частотой встречаемости разных подтипов.

Биология каждого подтипа опухоли может варьировать от доброкачественной без метастатического потенциала, более агрессивной с местноинвазивным ростом, до злокачественной с высоким метастатическим потенциалом. Для каждого гистологического подтипа сарком тенденция к метастазированию напрямую зависит от размера и степени злокачественности опухоли. Так, высокозлокачественные опухоли размером более 5 см считаются опухолями с очень высоким потенциалом метастазирования, и наоборот.

Частота митозов, морфологическая характеристика клеточного ядра, клеточность, клеточная анаплазия или полиморфизм и наличие некрозов являются наиболее

важными факторами для выставления степени злокачественности. Существует 2 системы определения – система NCI (Национальный онкологический институт США) и система FNCLCC (French Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer). По системе NCI оцениваются гистологический подтип, количество клеток в поле зрения, плеоморфизм, количество митозов и выраженность очагов некрозов. Различают:

grade 1 –1-я степень злокачественности (высокодифференцированная – наилучший прогноз, редко метастазирует, практически не чувствительна к химиотерапии);

grade 2 –2-я степень злокачественности (умеренно дифференцированная);

grade 3 –3-я степень злокачественности (низкодифференцированная, плохой прогноз, очень часто метастазирует, большинство химиочувствительны).

В мире наиболее часто используется система FNCLCC, которая также является трехступенчатой, причем оценивается суммарный балл по дифференцировке опухоли, митотическому индексу и количеству некрозов. По сути, степени обеих шкал совпадают.

Установление степени злокачественности является субъективной процедурой, поэтому некоторые патоморфологи предпочитают классифицировать саркомы на 2 типа: high grade или low grade. Крайне важную роль в дифференциальной диагностике СМТ играет иммуногистохимический метод, который должен выполняться во всех случаях, когда заподозрена мезенхимальная опухоль. Цитологическое исследование не используется рутинно для определения гистологического подтипа СМТ.

Цитогенетика: хромосомные изменения описаны во многих саркомах. В настоящее время их идентификация используется только для более тщательной диагностики того или иного гистологического подтипа. Клинического применения эти данные пока не получили.

## **ОСНОВЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ СМТ**

Саркомы мягких тканей развиваются в капсуле, которая раздвигает окружающие ткани в процессе роста опухоли. Эта оболочка не является истинной, так как инфильтрирована опухолевыми клетками и носит название псевдокапсулы. В ходе оперативного вмешательства необходимо выполнять удаление опухоли согласно онкологическим принципам – вместе с псевдокапсулой, не вскрывая ее, в противном случае резко возрастает риск развития рецидива. Тщательный гемостаз также крайне важен, распространение опухолевых клеток в пределах границ послеоперационной гематомы происходит быстро, и вероятность рецидива очень велика. В таких случаях обязательно проведение послеоперационной лучевой терапии.

Удаление опухоли должно быть выполнено en bloc с чистыми краями резекции. Маркировка краев резекции при иссечении СМТ обязательна.

У больных с IV стадией процесса хирургический метод может быть также использован в случае операбельных легочных метастазов. У отдельных больных

оперативное удаление метастазов обеспечивает длительную безрецидивную выживаемость и даже излечение. Чаще всего это бывает при изолированных легочных метастазах.

Следующие положения принимают во внимание для оценки возможности резекции при метастатической болезни:

1. нет экстраторакальных проявлений, плеврального выпота и метастазов в лимфатические узлы корня и средостения;
2. первичная опухоль излечена или может быть излечена;
3. нет противопоказаний для торакотомии и резекции метастазов;
4. радикальная резекция представляется возможной.

Многие центры используют торакотомию с резекцией метастазов, другие – видеоторакоскопию (VATS).

Прогностическими факторами являются длительный безрецидивный интервал (> 2,5 года), микроскопическое отсутствие опухолевых клеток в краях резекции и гистологически низкая степень злокачественности первичной опухоли (1-я и 2-я), а также размеры (< 2 см) и количество метастазов. При благоприятных факторах прогноза 5-летняя выживаемость составила 60%. Описаны повторные метастазэктомии при рецидиве метастазирования в легкие.

## ОСНОВЫ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ СМТ

Предоперационная лучевая терапия показала преимущества в виде возможного уменьшения размеров опухоли и улучшения условий оперирования, меньшего поля облучения (опухоль + края резекции по сравнению с ложем удаленной опухоли + края резекции) и меньшей дозы облучения (обычно 50–54 Гр). При этом основным отрицательным моментом является высокий процент послеоперационных осложнений инфекционного характера.

В некоторых ситуациях лучевая терапия или химиотерапия могут быть использованы перед операцией для сокращения размеров опухоли и увеличения возможности радикальной органосохраняющей резекции. После операции возможно продолжение лучевой терапии. Для обеспечения лучшего локального контроля при саркомах высокой степени злокачественности в послеоперационном периоде может быть проведена лучевая терапия при расположении опухоли на конечностях и туловище. Абсолютно отрицательных краев резекции трудно достичь при выполнении оперативных вмешательств при забрюшинных саркомах, и в большой зоне ложа удаленной опухоли потенциально могут находиться опухолевые клетки, однако использование послеоперационной лучевой терапии в цитотоксической дозе может быть невозможно в связи с низкой толерантностью внутренних органов, таких как печень, почки и ЖКТ. Рутинное использование послеоперационной лучевой терапии при первичных забрюшинных саркомах не рекомендуется.

## ЛЕЧЕНИЕ

Лечение больных саркомой мягких тканей требует комплексного подхода и привлечения ряда специалистов: морфолога, лучевого диагноста, хирурга, радиолога, химиотерапевта, если необходимо – педиатра. Лечение должно проводиться в крупных онкологических центрах, где рутинно занимаются лечением этого заболевания.

### ЛОКАЛИЗОВАННЫЙ ОПУХОЛЕВЫЙ ПРОЦЕСС – СТАДИИ I–II – III

#### Основные принципы терапии

- Оперативное вмешательство является стандартом лечением местнораспространенных сарком мягких тканей низкой степени злокачественности и опухолей G2–3 размером менее 5 см. Широкое иссечение опухоли в пределах здоровых тканей с учетом принципов футлярности и зональности является стандартом хирургического вмешательства. Хирургический отступ  $> 1$  см считается достаточным, но край может быть минимальным (допустимым краем резекции в этих ситуациях считается 1,5–2 мм) в случае стойкого анатомического барьера, такого как мышечная фасция или надкостница, сухожильный конец мышцы. Изучение патологоанатомом края иссечения является обязательным разделом гистологического заключения. Выполнение правильной интраоперационной маркировки краев является обязательным. Изучение патологоанатомом этих зон позволяет объективно оценить качество хирургии и определить необходимость послеоперационной лучевой терапии. R0 – отсутствие клеток по краю при микроскопии рассматривается как радикальная хирургия, не требующая последующей локальной терапии. Краевое иссечение, R1-положительный микроскопический край может рассматриваться в исключительных случаях и требует послеоперационной лучевой терапии.
- Повторное оперативное вмешательство рассматривается в случае R1-резекции, если последующие оперативные возможности потенциально способны обеспечивать радикальность резекции без развития серьезных осложнений с учетом степени злокачественности и биологии опухоли. Повторное оперативное вмешательство в случае R2 является обязательным, при резектабельном процессе в этом случае использование комплексной терапии с нерадикальной операцией требует совместного обсуждения с пациентом. Пластическая и микрососудистая хирургия применяется по необходимости. Лучевая терапия применяется при позитивных краях резекции и при иссечениях R1–2, если невозможно выполнить ререзекцию. Послеоперационную лучевую терапию следует назначать, используя наилучшую доступную методику в дозе 50–60 Гр, фракции 1,8–2 Гр, возможно с эскалацией до 66 Гр, в зависимости от состояния и качества проведенного оперативного вмешательства, лечение показано при микроскопически положительном крае.

- Интраоперационная лучевая терапия и брахитерапия обсуждаются в отдельных клинических случаях.
- Предоперационная химиотерапия при локализованном процессе имеет определенные преимущества: позволяет уменьшить объем хирургического вмешательства, а также является тестом чувствительности опухоли к проводимому лечению. Высокочувствительная к химиотерапии группа сарком мягких тканей требует проведения предоперационной химиотерапии во всех случаях T2 G2–3.
- Применение регионарной гипертермии в дополнение к системной химиотерапии обеспечивает преимущество в локальном контроле и безрецидивной выживаемости у больных с саркомами умеренно чувствительными к химиотерапии.
- Изучение лечебного патоморфоза после предоперационной химиотерапии является основанием для назначения адьювантной химиотерапии. Назначая адьювантную терапию при отсутствии прямых показаний для лечения необходимо основываться на результатах метаанализа 1953 пациентов, которые показывают достоверное увеличение общей выживаемости после адьювантной химиотерапии.
- При нерезектабельных (или неоперабельных) опухолях применяется химиотерапия и/или лучевая терапия или, если опухоль ограничена конечностью, используются изолированная гипертермическая перфузия мелфаланом или регионарная гипертермия с химиотерапией.
- Стандарт лечения местных рецидивов аналогичен таковому при местнораспространенном процессе за исключением более широкого применения пред- и послеоперационной химио- и лучевой терапии, если она не использовалась ранее.

## **РАСПРОСТРАНЕННЫЙ ОПУХОЛЕВЫЙ ПРОЦЕСС – СТАДИЯ III-IV**

### **Основные принципы терапии**

- Химиотерапия является основным методом лечения диссеминированного процесса при мягкотканых саркомах. Наиболее часто используются доксорубицин, ифосфамид, дакарбазин. Стандартом химиотерапии диссеминированных сарком мягких тканей первой линии является комбинированный режим доксорубицин + ифосфамид. Для пациентов старше 65 лет методом выбора является монотерапия антрациклинами. При общем хорошем состоянии комбинированная химиотерапия предпочтительнее, когда ожидается выраженный эффект со стороны опухоли.
- При поверхностных ангиосаркомах альтернативой является назначение таксанов, показавших высокую противоопухолевую активность при данном гистологическом типе.
- Паклитаксел показал высокую эффективность в терапии местнораспространенных ангиосарком, в частности ассоциированных с синдромом Стюарта-Тривса.
- В качестве >2 линии в лечении липосарком, лейомиосарком, синовиальной и экстраоссальной формы саркомы Юинга может быть использован трабектедин.

Также во вторую и более линии для большинства гистологических подтипов, за исключением липосарком и GIST, может быть использован пазопаниб. Для липосарком возможно использование эрибулина.

- В рандомизированном исследовании было доказано, что в качестве второй линии химиотерапии комбинация гемцитабин + доцетаксел имеет доказанную эффективность при саркомах мягких тканей.
- Гемцитабин показал наличие противоопухолевой активности в качестве единственного противоопухолевого агента и при лейомиосаркоме.
- Дакарбазин, назначенный в качестве второй линии химиотерапии, также обладает некоторой противоопухолевой активностью (вероятно, более всего в лечении лейомиосаркомы).
- Пегилированный доксорубин показал эффективность в терапии распространенных форм саркомы Капоши.
- Иматиниб является стандартным лечением для пациентов с дерматофибросаркомой, которые не подлежат хирургическому лечению или имеют метастатическую форму болезни, а также в лечении мультицентричной формы агрессивного фиброматоза при наличии экспрессии PDGF альфа или бета.
- Пазопаниб используется в качестве второй и более линий для лечения большинства гистологических подтипов, однако для химиорезистентных гистотипов (альвеолярная саркома мягких тканей, светлоклеточная саркома мягких тканей, солитарная фиброзная опухоль/гемангиоэндотелиома) должен применяться в первую линию лечения.

## НАБЛЮДЕНИЕ

У больных, закончившим этап комбинированного лечения, динамическое наблюдение проводится каждые 3 месяца в течение первых 2 лет, далее раз в 6 месяцев до 5 лет. Обязательными процедурами являются: КТ грудной клетки, УЗИ области послеоперационного рубца.

## РЕЖИМЫ ХИМИОТЕРАПИИ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

### МОНОТЕРАПИЯ

- Доксорубин 30 мг/м<sup>2</sup> в/в с 1-го по 3-й день.
- Доксорубин 60–75 мг/м<sup>2</sup> в/в 1 раз в 3 недели.
- Ифосфамид 1,6–2,5 г/м<sup>2</sup>/сут в течение 5 дней с уропротектором месной (Уромитексан) из расчета 20% + 100% от дозы ифосфамида одновременно с ним.

- Гемцитабин  $1200 \text{ мг/м}^2$  за  $\geq 120$  мин в 1-й и 8-й дни каждые 21 день с фиксированной скоростью инфузии (только для лейомиосарком матки при невозможности использовать режим GemTax).
- Траметиниб  $1,5 \text{ мг/м}^2$  в/в в виде 24-часовой инфузии 1 раз в 21 день в качестве второй линии в лечении липосарком, лейомиосарком, синовиальных сарком и экстроосальной формы семейства Юинга.
- Пазопаниб  $800 \text{ мг per os}$  ежедневно в качестве второй линии в лечении СМТ за исключением липосарком и GIST, контроль эффективности после 2 месяцев приема.
- Эрибулин  $1,4 \text{ мг/м}^2$  в/в в 1-й и 8-й дни, интервал 21 день.

## ПОЛИХИМИОТЕРАПИЯ

### AI

Доксорубин  $75 \text{ мг/м}^2$  в виде 72-часовой инфузии.

Ифосфамид  $2,5 \text{ гр/м}^2$  в/в в виде 3-часовой инфузии в 1-й – 4-й дни.

Уромитексан  $500 \text{ мг/м}^2$  в 1-й день вместе с ифосфамидом, далее  $1500 \text{ мг/м}^2$  в виде 24-часовой инфузии в течение 4 дней.

Филграстим п/к в 5-й – 15-й дни или до восстановления уровня нейтрофилов. Интервал – 3 недели.

### GemTax

Гемцитабин  $900 \text{ мг/м}^2$  в виде 90-минутной инфузии в 1-й, 8-й дни в/в.

Доцетаксел  $100 \text{ мг/м}^2$  в 8-й день.

Филграстим п/к в 5-й – 15-й дни или до восстановления уровня нейтрофилов.

Для пациентов, уже получавших химиотерапию, проводится редукция доз гемцитабина до  $675 \text{ мг/м}^2$  в 1-й, 8-й дни и таксотера до  $75 \text{ мг/м}^2$ , также на фоне КСФ.

Интервал – 3 недели.

### MAID

Уромитексан ОД  $8000 \text{ мг/м}^2$  в виде 96-часовой инфузии ( $2000 \text{ мг/м}^2/\text{сутки}$ , 4 дня).

Доксорубин  $60 \text{ мг/м}^2$  в виде 72-часовой инфузии в/в.

Ифосфамид  $6000 \text{ мг/м}^2$  в виде 72-часовой инфузии или по  $2000 \text{ мг/м}^2$  в/в в виде 4-часовой инфузии в 1-й – 3-й дни.

Дакарбазин  $900 \text{ мг/м}^2$  в виде 72-часовой инфузии, растворенный вместе с доксорубицином.

Интервал – 3–4 недели.

### ADIC

Доксорубин  $90 \text{ мг/м}^2$  в виде 96-часовой инфузии в/в.

Дакарбазин  $900 \text{ мг/м}^2$  в виде 96-часовой инфузии, растворенный вместе с доксорубицином.

Интервал – 3–4 недели.

Режимы химиотерапии при рабдомиосаркоме

#### VAI

Винкристин ОД 2 мг в 1-й день.

Доксорубицин 75 мг/м<sup>2</sup> в виде 72-часовой инфузии.

Ифосфамид 2,5 гр/м<sup>2</sup> в/в в виде 3-часовой инфузии в 1-й – 4-й дни.

Уромитексан 500 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день вместе с ифосфамидом, далее – 1500 мг/м<sup>2</sup> в виде 24-часовой инфузии в течение 4 дней.

Филграстим п/к в 5-й – 15-й дни или до восстановления уровня нейтрофилов.

Интервал – 3 недели.

#### VAC

Винкристин 2 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни в/в, интервал – 5 недель.

Дактиномицин 0,5 мг/м<sup>2</sup> в 1-й, 2-й, 3-й, 4-й, 5-й дни (повторять каждые 3 месяца, до 5 курсов).

Циклофосфамид 300 мг/м<sup>2</sup> ежедневно в течение 7 дней каждые 6 недель.

#### VAdriaC

Винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup> в 1-й, 8-й, 15-й дни в течение первых 2 курсов, далее только в 1-й день.

Доксорубицин 60 мг/м<sup>2</sup> в виде 48-часовой инфузии.

Циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup> в течение 2 дней.

Интервал – 3 недели, и далее:

Ифосфамид 1800 мг/м<sup>2</sup> + уромитексан в течение 5 дней.

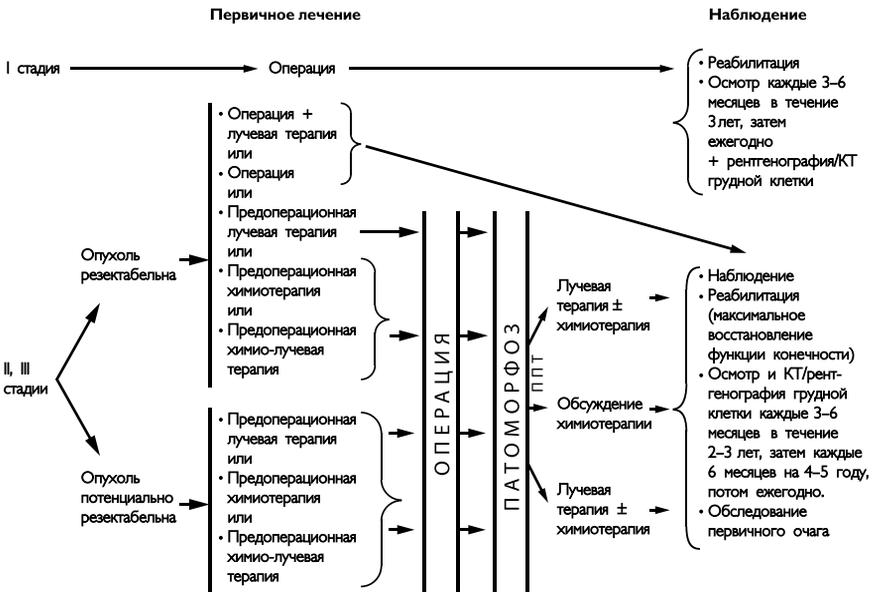
Этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> в 1-й – 5-й дни.

Интервал – 3 недели.

#### Таргетные препараты:

- иматиниб по 400 мг в день внутрь постоянно для лечения демратофибросарком и агрессивного фиброматоза;
- пазопаниб 800 мг per os ежедневно в качестве второй линии в лечении СМТ за исключением липосарком и GIST, контроль эффективности после 2 месяцев приема.

**Саркома мягких тканей**



**Сарком мягких тканей (местнораспространенная, метастатическая)**



**Саркома мягких тканей. Рецидив.**