

САРКОМЫ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

А.А. Феденко, В.А. Горбунова

Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва

I. Эпидемиология

1. Саркомы мягких тканей — это опухоли внескелетной соединительной ткани тела человека, т. е. связок, сухожилий, мышц и жировой ткани, происходящие из примитивной мезодермы. В эту группу также включены опухоли из шванновских клеток примитивной эктодермы и эндотелиальных клеток, выстилающих сосуды и мезотелий. Эта разнородная группа опухолей объединена из-за схожести морфологической картины, механизмов возникновения и клинических проявлений. Саркомы висцеральных органов встречаются крайне редко в молочной железе, почках, предстательной железе, легких и сердце и отличаются большей чувствительностью к режимам лечения, использующимся для лечения сарком, а не опухолей эпителиальной природы тех же органов. Номенклатурная классификация отражает микроскопическую картину и степень дифференцировки, при этом в некоторых случаях может указывать и на органную принадлежность — лейомиосаркома имеет характеристики гладкомышечной ткани микроскопически и наиболее часто возникает в органах с наибольшим количеством гладкомышечных волокон (матка, ЖКТ), в то время как синовиальная саркома не возникает из синовиума.

1. Заболеваемость

Саркомы костей и мягких тканей — сравнительно 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, и 80% составляют саркомы мягких тканей. В детском возрасте частота выше и составляет 6,5%, занимая 5-е место по заболеваемости и смертности.

2. Этиология

- Генетическая предрасположенность играет роль в некоторых случаях:

Адрес для корреспонденции

Феденко А.А.

E-mail: fedenko@eesg.ru

- невоидный базально-клеточный синдром (синдром Горлина) — это аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся кожными проявлениями в виде множественных базально-клеточных карцином, эпидермоидных кист, вдавлениями кожи на ладонях и стопах, а также кистами нижней и верхней челюстей, ребер, позвонков, короткими пястными костями, фибромами яичников и гипертелоризмом. Наиболее часто возникают медуллобластома и фибросаркома челюсти;

- нейрофиброматоз (болезнь фон Реклингхаузена) — аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся наличием множественных нейрофибром, веснушками аксилярной области и гигантскими невусами, а также билатеральными акустическими невромами, менингеомами, фиброзной дисплазией костей. Наиболее часто возникают: нейрофибросаркома (10–15%), злокачественная неврилемома (5%), феохромоцитома, астроцитомы и глиомы;

- туберозный склероз (болезнь Борневилля) — аутосомно-доминантное нарушение с кожными проявлениями в виде гипопигментированных макул, аденом сальных желез, паховых фибром, также характеризуется проявлениями эпилепсии, задержкой умственного развития, гамартомами головного мозга, почек, печени, надпочечников, поджелудочной железы и сердца (у большинства пациентов выявляется рабдомиома сердца), наиболее часто возникают астроцитомы и глиобластомы;

- синдром Гарднера — аутосомно-доминантное заболевание, проявляющееся кожными изменениями в виде дермоидных или эпидермоидных кист, кист сальных желез, липом, фибром и десмоидов, а также полипами толстой кишки, множественными остеомами, включая кости черепа и челюсти. Очень часто встречается аденокарцинома толстой кишки;

- синдром Вернера (прогерия) — аутосомно-рецессивное нарушение, характеризующееся преждевременным старением с изменениями кожи по типу склеродермии, облысением, трофическими язвами конечностей. Наиболее часто возникают саркомы и менингеомы (10%).

- У пациенток с наличием вторичного лимфостаза после мастэктомии с лимфодиссекцией значительно повышается риск развития ангиосарком (синдром Стиьюарда-Тревеса).

- Травма — этиологическая связь между травмой и саркомами отсутствует. У большинства пациентов травма привлекает внимание к выросшей опухоли и является совпадением.

- Канцерогены — отмечено увеличение количества случаев ангиосарком у пациентов, работавших с винилхлоридом и мышьяком. Исследования не показали зависимость частоты возникновения сарком от таких канцерогенов, как хлорфенолы и феноксиуксусные кислоты.

- Радиация — радиоиндуцированные саркомы встречаются редко и могут возникать в тканях, подверженных ионизирующему излучению. Остеосаркома и злокачественная фиброзная гистиоцита являются наиболее часто встречающимися гистологическими подтипами. Эти опухоли обычно возникают через 6—30 и более лет после проведенного облучения (медиана 10 лет) и крайне редко встречаются в ранние сроки (2—4 года). Общая доза облучения, режим фракционирования и вид радиации влияют на заболеваемость. Алкилирующие агенты (циклофосфамид и т. п.) в комбинации с лучевой терапией также увеличивают риск возникновения вторичных злокачественных новообразований.

- Иммуносупрессия — наиболее частым примером является саркома Капоши у больных СПИДом, ХЛЛ и аутоиммунной гемолитической анемией, а также больных после трансплантации органов.

- Вирусная этиология — вирус гепатита 8-го типа (HHV8) выявляется у больных СПИДом, а также ДНК HHV8 выявлялась в кожных образованиях гомосексуальных мужчин, неинфицированных ВИЧ, и при классической и эндемической (африканской) формах саркомы Капоши.

II. Локализация сарком мягких тканей

1. Саркомы мягких тканей конечностей составляют 60% от общего числа и возникают на нижних и верхних конечностях в соотношении 3:1. Около 75% сарком (включая саркомы костей) возникают в области коленного сустава.

2. Саркомы головы и шеи возникают редко, с частотой не более 10%.

3. Туловище и забрюшинное пространство — 30%, при этом 40% составляют забрюшинные опухоли.

III. Морфология

1. Трансформация и дедифференцировка доброкачественной опухоли мягких тканей в злокачественную встречается редко. Различия в частоте встречаемости различных гистологических подтипов сарком мягких тканей обусловлены разными заключениями патоморфологов, а не вариабельной частотой встречаемости разных подтипов.

2. Биология каждого подтипа опухоли может варьировать от доброкачественной без метастатического потенциала, более агрессивной с местно

инвазивным 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.

3. Основными характеристиками злокачественности являются: частота митозов, морфологическая характеристика клеточного ядра, клеточность. Клеточная анаплазия или полиморфизм и наличие некрозов являются наиболее важными факторами для выставления степени злокачественности. Установление степени злокачественности является субъективной процедурой, поэтому некоторые патоморфологи предпочитают классифицировать саркомы на 2 типа: high grade или low grade. В разных классификациях используют 3 или 4 степени.

4. 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.

IV. Местно-агрессивные опухоли мягких тканей

1. Нодулярный фасциит — также называется псевдосаркоматозный или пролиферативный фасциит, лечится простым иссечением. Морфологически дифференциальный диагноз проводится с фибросаркомой. Эта опухоль, как правило, не превышает 5 см в диаметре, обычно бессимптомна, с момента появления растет очень быстро до указанного размера, затем рост замедляется, и наступает плато.

2. Атипичная липоматозная опухоль — синоним липосаркомы 1-й ст. злокачественности. Не обладает метастатическим потенциалом, но требует широкого иссечения в связи с высоким риском местного рецидивирования. Обычно возникает в брюшной полости или забрюшинном пространстве, может достигать больших размеров и вызывать сложности при удалении из-за близости к внутренним органам. Эта опухоль может дедифференцироваться в злокачественную фиброзную гистиоцитому (дедифференцированная липосаркома).

3. Десмоид — опухоль низкой степени злокачественности, характеризующаяся инвазивным ростом. Синонимы — агрессивный фиброматоз или мышечно-апоневротический фиброматоз. Требуется широкого иссечения, так как при положительном/пограничном крае резекции высока частота местных рецидивов. Лучевая терапия помогает достичь лучшего локального контроля, применяется в первич-

ном лечении рецидивных опухолей или в качестве адъюванта после хирургического иссечения. В лечение пациентов с рецидивами в облученной зоне, или требующим обширных резекций, или с нерезектабельными опухолями возможно проведение системной химиотерапии. Использование тамоксифена дает 15–20% объективных ответов, доксорубицин в комбинации с дакарбазином — более 60%. Имеются данные об эффективности еженедельного введения метотрексата в низких дозах. Ответы, как правило, медленные и отсроченные.

4. Гигантоклеточная опухоль сухожилий и синовиальных оболочек — возникает на кисти и требует обычного иссечения. Если вовлечены крупные суставы, то может быть использована тотальная синовиумэктомия. Иногда эти опухоли вызывают эрозию костных структур и рентгенологически могут выглядеть как первичные опухоли костей.

V. Часто встречающиеся саркомы мягких тканей

1. Злокачественная фиброзная гистиоцитома (ЗФГ) является наиболее часто встречающейся саркомой мягких тканей. Возникает в возрастной группе 50–70 лет. Морфологически характеризуется большой клеточностью и плеоморфизмом, имеет очень агрессивное течение. Миксоидный вариант, в настоящее время — миксофибросаркома, течет менее агрессивно.

2. Рабдомиосаркома — различают 3 типа: плеоморфная, альвеолярная и эмбриональная. Эмбриональная является наиболее часто встречающимся гистологическим подтипом у детей. Это системное заболевание, и после постановки диагноза лечение начинается с системной химиотерапии, далее — оперативный этап или лучевая терапия для достижения локального контроля с последующей послеоперационной химиотерапией. Плеоморфный вариант обычно возникает во взрослом возрасте, отличается плохим прогнозом и крайне низким процентом излечения.

3. Липосаркома — миксоидная липосаркома является аналогом липосарком 2-й ст. злокачественности, характеризуется вялотекущим течением и может метастазировать в мягкие и жировые ткани различных локализаций и брюшную полость. Плеоморфная липосаркома — это опухоль 3-й ст. злокачественности G3, возникает, как правило, на конечностях и метастазирует в легкие.

4. Лейомиосаркома — возникает из гладкомышечных клеток, может локализовываться в любой части организма, беря начало из гладкомышечных клеток сосудистой стенки. Наиболее часто возникает в матке или органах ЖКТ. Лейомиосаркомы ЖКТ редко отвечают на химиотерапию, в то время как лейомиосаркомы матки чувствительны к ифосфамиду с доксорубицином и комбинации гемзара

с таксотером. Лейомиосаркомы кожи и подкожно-жировой клетчатки относятся к достаточно доброкачественным опухолям, не метастазируют и лечатся только хирургическим методом.

5. Синовиальная саркома — гистологически выделяют 2 вида — монофазная и бифазная. Обычно возникает на конечностях, однако может быть также на туловище, брюшной стенке или внутренних органах. Отличается агрессивным ростом и хорошей чувствительностью к химиотерапии. В 1/3 случаев на рентгенограммах обнаруживают кальцинаты.

6. Нейрофибросаркома — злокачественная опухоль оболочек периферических нервов или злокачественная шваннома. Часто возникает у пациентов с болезнью Реклингаузена. В 50% возникает у больных с нейрофиброматозом.

7. Ангиосаркома — опухоль сосудистого происхождения. (Лимф) ангиосаркомы встречаются редко, часто бывают вторичными после мастэктомии из-за хронического лимфостаза. (Гем)ангиосаркомы могут возникать в любых частях тела, но наиболее часто встречаются в коже и поверхностных мягких тканях головы и шеи.

8. Гемангиоперицитома — встречается крайне редко, характеризуется вялотекущим ростом и местным рецидивированием. Гистологически обладает сходством с синовиальной саркомой.

9. Альвеолярная саркома мягких тканей — клеточная природа происхождения неизвестна. Во взрослом возрасте опухоль наиболее часто выявляется в толще мышц бедра, в детском возрасте, как правило, — в области головы и шеи.

10. Эпителиоидная саркома — чаще встречается в виде опухолевого образования дистальных отделов конечностей, исходя из апоневротических структур. Высока частота метастазирования в кожу, ПЖК, жировую ткань, кости и лимфатические узлы. Местные рецидивы обычно возникают выше места предыдущей операции.

VI. Диагностика

1. Большинство пациентов предъявляют жалобы на бессимптомное опухолевое образование. Симптоматика появляется вследствие сдавления жизненно-важных структур, таким образом небольшое образование на кисти может вызывать боль или нарушение двигательной активности, а большое образование на спине не вызывать никаких симптомов. Симптомы могут появиться из-за сдавления или тракции нервных стволов. Около 20–25% обращаются уже с диссеминированным процессом — метастазами в легкие, кости и печень (по частоте встречаемости).

2. Техника выполнения биопсии опухоли крайне важна, основополагающим моментом является выбор места биопсии. Биопсия должна быть выполнена в месте, которое будет впоследствии вхо-

доть 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.

3. В план обследования больных саркомами мягких тканей должны входить:

- компьютерная томография (для опухолей брюшной полости и забрюшинного пространства);
- магнитно-резонансная томография (для опухолей конечностей, туловища, области головы и шеи);
- компьютерная томография легких.

VII. Стадирование

TNM-классификация построена на основании размеров и глубины расположения опухоли относительно поверхностной фасции для сарком конечностей (а — поверхностно расположенные, б — прорастающие фасцию и все опухоли брюшной полости, полости таза, грудной клетки и забрюшинного пространства):

Система стадирования AJCC 2002 г. 6-я версия

G степень злокачественности

G1 высокодифференцированная
G2 умеренно дифференцированная
G3 низкодифференцированная
G4 дедифференцированная (только для 4-ступенчатой системы)

N Регионарные лимфоузлы
N0 нет гистологически верифицированных пораженных лимфоузлов
N1 метастазы в регионарные лимфоузлы

T Первичная опухоль
T1
T1a Поверхностная опухоль
T1b Глубокая опухоль
T2 Опухоль более 5 см в диаметре
T2a Поверхностная опухоль
T2b Глубокая опухоль

M Отдаленные метастазы
M0 нет отдаленных метастазов
M1 есть отдаленные метастазы

Группировка по стадиям
Стадия I
T1a, b N0 M0, G1-2 (G1 по 3-ступенчатой системе)
T2a, b N0 M0, G1-2 (G1 по 3-ступенчатой системе)

Стадия II

T1a, 1b N0 M0, G3-4 (G2—3-ступенчатой системе)
T2a N0 M0, G3-4 (G2—3-ступенчатой системе)

Стадия III

T2b N0 M0, G3-4 (G2—3-ступенчатой системе)

Стадия IV

Любая T N1 M0, Любая G

Любая T N0 M1, Любая G

В системе TNM представлена 4-ступенчатая шкала степени злокачественности, однако уже после 2002 г. принято использование 3-ступенчатой системы, в которой G3 и G4 объединены вместе, что не меняет сути и проще в использовании.

Определение степени злокачественности сарком очень важно для выбора тактики дальнейшего лечения. 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 оценивается 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 Европе наиболее часто используется система FNCLCC (French Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer), которая также является 3-ступенчатой, причем оценивается суммарный балл по дифференцировке опухоли, митотическому индексу и количеству некрозов. По сути, степени обеих шкал совпадают.

VIII. Лечение

1. Хирургия

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 единым блоком (*en bloc*) с отрицательными краями резекции. Для обеспечения лучшего локального контроля при саркомах высокой степени злокачественности в послеоперационном периоде может быть проведена лучевая терапия при расположении опухолей на конечностях и туловище. Абсолютно отрицательных краев резекции трудно достичь при выполнении оперативных вмешательств при забрюшинных саркомах. 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.

2. Лучевая терапия

- 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.

- Послеоперационная лучевая терапия показала преимущества в отсутствии послеоперационных осложнений, связанных с заживлением раны, весь образец опухоли доступен для исследования патоморфологом и оценки истинных размеров и распространенности первичной опухоли. Из отрицательных моментов необходимо отметить большую дозу и поле облучения.

- Брахитерапия может проводиться периоперационно, занимает меньшее количество времени и по эффективности не превосходит послеоперационную лучевую терапию (за исключением опухолей низкой степени злокачественности).

- Интраоперационная лучевая терапия может быть использована в лечении глубоко расположенных и забрюшинных опухолей, когда очень высок риск осложнений от использования обычной лучевой терапии.

3. Химиотерапия

Изучение значения адъювантной химиотерапии с доксорубицином при саркомах мягких тканей дало противоречивые результаты. Метаанализ 2008 г., основанный на данных 1568 больных из

14 клинических исследований, показал абсолютное преимущество адъювантной терапии в 6% случаев для локального безрецидивного интервала и в 10% — для появления отдаленных метастазов. К 10 годам наблюдения влияния на общую выживаемость выявлено не было. Достаточно низкие показатели эффективности, возможно, связаны с тем, что при подсчете результатов не учитывался гистологический подтип опухоли (в исследование включались пациенты с ГИСТ, альвеолярными и светлоклеточными саркомами, которые не чувствительны к стандартной химиотерапии, а также с забрюшинными саркомами). Принято считать, что больные с высокой степенью злокачественности (Gr. 3 и 4) и опухолями более 5 см могут участвовать в клинических исследованиях по изучению новых режимов адъювантной химиотерапии. Результаты одного из подобных исследований, проведенных в Италии, с использованием эпидоксорибицина (Фарморибицин) в дозе 60 мг/м² в 1- и 2-й дни, ифосфамида — 1,8 г/м² в 1–5-й дни с месной и филгастима — 300 мкг/сут в 8–15-й дни, 5 курсов каждые 3 нед продемонстрировали достоверное увеличение безрецидивной (медиана 48 мес и 16 мес; $p=0,04$) и общей (медиана 75 мес и 46 мес; $p=0,03$) выживаемости [1].

Радикальная операция зачастую невозможна у больных с ретроперитонеальными саркомами. Однако рандомизированные исследования не выявляют улучшения результатов при использовании предоперационной неоадъювантной или послеоперационной адъювантной химиотерапии в этой подгруппе больных.

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. При опухолях >5 см после радикальной операции проводится лучевая терапия.

Изучается одновременная химиотерапия доксорубицином и лучевая терапия в виде наружного облучения в качестве неоадъювантного метода с последующей операцией и продолжением облучения.

Результаты неоадъювантной химиотерапии в сочетании с регионарной гипертермией у больных с ретроперитонеальными и висцеральными саркомами показали улучшение показателей безрецидивной и общей выживаемости для больных, ответивших на лечение. 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.

В одном из исследований 213 (30%) из 719 больных с метастазами сарком мягких тканей в легкие были потенциально резектабельны и у 161 (22%) можно было произвести радикальную резекцию легочных метастазов.

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

1. Нет экстраторакальных проявлений, плеврального выпота и метастазов в л/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).

В опубликованных результатах резекции метастазов сарком мягких тканей (СМТ) в легкие 3-летняя выживаемость составила 46–54%, а 5-летняя выживаемость — 37–40%. Прогностическими факторами являются длительный безрецидивный интервал (>2,5 года), микроскопическое отсутствие опухолевых клеток в краях резекции и гистологически низкая степень злокачественности первичной опухоли (1- 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 [2–4].

Вопрос о целесообразности до- или послеоперационной химиотерапии остается открытым. Возможно, предпочтительнее предоперационная химиотерапия для определения ее эффективности у конкретного пациента и выработки более рациональной дальнейшей тактики.

Метастазы в печени также могут быть резецированы, однако мировой опыт невелик, хотя создается впечатление об увеличении выживаемости в случае радикальности подобных вмешательств. Описаны резекции печени и высокочастотные абляции.

Химиотерапия сарком мягких тканей в последние годы начинает претерпевать значительные изменения: меняются подходы к выбору лекарственных комбинаций в зависимости от строения сарком, появляются новые лекарства, приобретает клинические перспективы таргетная терапия.

Для больных с распространенным процессом системная терапия все еще является паллиативной, однако может продлить выживаемость, улучшить общее состояние и качество жизни.

Выбор терапии должен быть индивидуализирован и основан на ряде факторов, в первую очередь морфологическом строении опухоли и ее биоло-

гических характеристиках, а также состоянии и предпочтениях пациента.

Отдельно рассматриваются вопросы лечения ГИСТ (гастроинтестинальных опухолей) и рабдомиосарком, которые чаще поражают детей.

В настоящее время разные морфологические типы сарком мягких тканей требуют разной терапии.

- Синовиальная саркома и миксоидная липосаркома являются наиболее чувствительными к химиотерапии: миксоидная липосаркома — к доксорубицин-содержащим режимам, синовиальная саркома — к алкилирующим агентам, таким как ифосфамид.

- Лейомиосаркомы матки, эндометриальные стромальные саркомы, миксофибросаркомы, дифференцированные липосаркомы, злокачественные опухоли оболочки периферических нервов имеют индивидуальную вариабельность чувствительности к химиотерапии. Объективные эффекты при этих опухолях возможны и при применении антрациклин/ифосфамид- и гемцитабин/доцетаксел-содержащих режимов. Активность гемцитабина с доцетакселом первоначально была отмечена при лейомиосаркомах матки и желудочно-кишечного тракта. Она составила 53%. В дальнейшем эффективность комбинации в одном исследовании — 43%, в другом — 18% была получена и при забрюшинных лейомиосаркомах, и при лейомиосаркомах конечностей, остеосаркомах, злокачественных фиброзных гистиоцитомах, саркоме Юинга, злокачественных опухолях оболочки периферических нервов. Сравнение активности комбинации гемцитабина с доцетакселом и монокимиотерапии гемцитабином показало преимущество комбинации.

- Миксоидные липосаркомы оказались особенно чувствительны к новому препарату трабектину (Йонделис) — уникальному агенту из морского продукта, который действует на ядерную ДНК, повреждая механизмы репарации.

- Ангиосаркомы, особенно в области головы, чувствительны к таксанам. Липосомальный доксорубицин (Доксил в США, Келикс в Европе) также эффективен при ангиосаркомах.

- Для других типов сарком, нечувствительных к обычным цитостатическим агентам, изучение молекулярных механизмов патогенеза может открыть новые терапевтические стратегии, как это, например, продемонстрировано для распространенных гастроинтестинальных опухолей (ГИСТ) с помощью иматиниба мезилата (Гливек) и сунитиниба (Сутент).

Имеются также данные об эффективности иматиниба мезилата (Гливек) у больных с дерматофибромой протуберанес и десмоидных опухолях.

Появились сообщения об активности сорафениба (Нексавар) — мультитаргетного тирозинкиназного ингибитора, блокирующего RAF-киназу и бло-

кирующего внутриклеточную порцию рецепторов VEGF, при ангиосарcomaх и некоторых подтипах лейомиосарком.

Стабилизация процесса с удлинением выживаемости может быть основной целью при использовании таргетных препаратов.

Первым препаратом, активным при сарcomaх мягких тканей, в 1970-е гг. был доксорубин, эффективность которого зависит от дозы (≥ 60 мг/м² или же 70 мг/м²) и составляет от 10 до 25%.

Менее кардиотоксичные антрациклины эпидоксорубин (Фарморубин) и липосомальный доксорубин (Доксил, Келикс) оказались равноэффективными доксорубину по данным немногочисленных сравнительных рандомизированных исследований. Липосомальный доксорубин активен при ангиосарcomaх.

Алкилирующий препарат ифосфамид является вторым эффективным лекарством при сарcomaх мягких тканей, вызывая 7–41% объективных эффектов у больных, ранее получавших доксорубин. Дозы и режимы ифосфамида широко варьируют, однако желательно иметь в виду необходимость достаточной для эффекта дозы — 6 г/м². Некоторые авторы отмечают, что его эффективность дозозависима, и необходимо применять ≥ 10 г/м². Прямое сравнение одного доксорубина 75 мг/м²/3 нед и 2 режимов ифосфамида — 3 г/м²/4 ч /ежедневно 3 дня или 9 г/м² в виде 72-часовой инфузии у больных с метастазами сарком мягких тканей показало одинаковые результаты по эффективности, но большую токсичность режимов ифосфамида. Следует помнить, что ифосфамид всегда используют с уропротектором месной.

Доцетаксел (Таксотер) при сарcomaх мягких тканей относительно неактивен, за исключением ангиосарком. Паклитаксел также используют для лечения ангиосарком, особенно головы. Имеется сообщение о большей эффективности еженедельного режима.

Другими препаратами, обладающими эффективностью $\geq 20\%$ при сарcomaх мягких тканей, являются винорельбин, стандартные дозы метотрексата, темозоломид (особенно при лейомиосарcomaх), цисплатин, карбоплатин, трабектидин. Отмечена также эффективность гемцитабина в одном из исследований при лейомиосарcomaх не-гастроинтестинального происхождения у 4 из 10 больных. В других исследованиях эффективность меньше.

Эффективность комбинации гемцитабина (фиксированная скорость инфузии) и доцетаксела или винорельбина подчеркивается многими авторами как для лейомиосарком матки и желудочно-кишечного тракта, так и для лечения других типов мягкотканых сарком.

Топотекан также обладает активностью при лейомиосарcomaх (не-маточного происхождения).

Много лекарственных комбинаций изучено при сарcomaх мягких тканей:

- Доксорубин + ифосфамид + месна.
- MAID (месна, доксорубин, ифосфамид, дакарбазин).
- Гемцитабин + доцетаксел или винорельбин.
- Альтернирующие курсы ифосфамида с этопозидом и винкристином с доксорубином и циклофосфаном (VAC/IE).
- Ифосфамид, этопозид и цисплатин.
- CYVADIC (циклофосфан, винкрин, доксорубин, дакарбазин).
- MAC (митомин, доксорубин, цисплатин).
- Доксорубин + дакарбазин (AD).
- Ифосфамид + липосомальный доксорубин.

Эффективность этих режимов 16–46% с ПР у 5–10% больных и длительностью безрецидивной выживаемости у $1/3$ больных ПР.

Сравнение комбинированных режимов с монотерапией доксорубином показало увеличение частоты объективных эффектов при использовании комбинаций без влияния на выживаемость. ПР не превышали 10%.

Длительные инфузии препаратов менее токсичны. Лечение в любом случае должно быть индивидуализировано. В случаях, когда необходимо быстрее повлиять на симптомы болезни и вызвать уменьшение опухоли, например, при местнораспространенном процессе (неoadъювантная химиотерапия) с целью дальнейшей операции, предпочтительнее комбинированные режимы.

Новые подходы

Трабектидин (EJ-743, ecteinascidin, йонделис) — новый алкалоид из морского продукта *Ecteinascidia turbinata* оказался достаточно эффективным при сарcomaх мягких тканей, особенно при миксоидных липосарcomaх и лейомиосарcomaх. Механизмом действия является повреждение ядерной ДНК путем нарушения механизма репарации.

В исследовании II фазы трабектидин был эффективен у 17%, с учетом стабилизации — у 24% больных. Медиана выживаемости составила 15,8 мес, и 72% больных были живы в течение первого года наблюдения. Побочными проявлениями были: нейтропения IV ст. — 33%, подъем трансаминаз III–IV ст. — 33%, тошнота III ст. — 14%, усталость III–IV ст. — 11%.

Высокая эффективность тарбектидина наблюдалась при миксоидных липосарcomaх. Она составила 51% полных и частичных регрессий. 88% больных наблюдались без прогрессирования в течение 6 мес [5].

Сорафениб (Нексавар) — мультитаргетный тирозинкиназный ингибитор.

II фаза изучения продемонстрировала объективные эффекты при лейомиосарcomaх (5%), при ангиосарcomaх (15%). Более того, 74% больных ангиосарcomaми и 54% больных лейомиосарcomaми не прогрессировали в течение 12 нед [6].

Сунитиниб (Сутент) — мультитаргетный тирозинкиназный ингибитор, отмечена некоторая активность в отношении таких химио-резистентных сарком, как светлоклеточная и альвеолярная саркома мягких тканей [7].

Бевацизумаб (Авастин) — моноклональное антитело, ингибирующее фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). Показана возможность объективных эффектов и стабилизации у больных лейомиосаркомами при использовании комбинации доксорубина и бевацизумаба. Кардиотоксичность ограничивает возможность использования данной комбинации [8].

Производное камптотецина пероральный препарат гиматекан (Gimatecan) вызвал стабилизацию болезни по данным II фазы у 35% больных саркомой Юинга, лейо- и липосаркомой.

Режимы химиотерапии

Монохимиотерапия

- Доксорубин — 30 мг в/в 2 раза в нед в течение 3 нед.
- Доксорубин — 30 мг/м² в/в с 1-го по 3-й день.
- Доксорубин — 60–75 мг/м² в/в 1 раз в 3 нед.
- Эпирубин (Фарморубин) — 100 мг/м² в/в 1 раз в 3 нед.
- Ифосфамид — 5 г/м² в/в либо в/в инфузией в 1-й день или 1,6–2,5 г/м²/сут в течение 5 дней с уропротектором месной (Уромитексан) из расчета 120% от дозы ифосфамида одновременно с ним.
- Гемцитабин 1200 мг/м² за ≥120 мин 1- и 8-й дни каждые 21-й день с фиксированной скоростью инфузии — 10 мг/м²/мин.
- Винорельбин — 25–30 мг/м² в/в 1 раз в нед в течение 8–10 нед.

Полихимиотерапия

AI

Доксорубин 75 мг/м² в виде 72-часовой инфузии.

Ифосфамид 2,5 г/м² в/в в виде 3-часовой инфузии 1–4-й дни.

Месна 500 мг/м² в 1-й день вместе с ифосфамидом, далее 1500 мг/м² в виде 24-часовой инфузии в течение 4 дней.

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

Интервал 3 нед.

GemTax

Гемцитабин 900 мг/м² в виде 90-минутной инфузии в 1-, 8-й дни в/в.

Таксотер 100 мг/м² в 8-й день.

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

Для пациентов, уже получавших химиотерапию, проводится редукция доз гемцитабина до 675 мг/м²

в 1-, 8-й дни и таксотера до 75 мг/м², также на фоне КСФ.

Интервал 3 нед.

MAID

Месна ОД 8000 мг/м² в виде 96-часовой инфузии (2000 мг/м²/сут 4 дня).

Доксорубин 60 мг/м² в виде 72-часовой инфузии в/в.

Ифосфамид 6000 мг/м² в виде 72-часовой инфузии или по 2000 мг/м² в/в в виде 4-часовой инфузии 1–3-й дни.

Дакарбазин 900 мг/м² в виде 72-часовой инфузии, растворенный вместе с доксорубином.

Интервал 3–4 нед.

ADIC

Доксорубин 90 мг/м² в виде 96-часовой инфузии в/в.

Дакарбазин 900 мг/м² в виде 96-часовой инфузии, растворенный вместе с доксорубином.

Интервал 3–4 нед.

SuADIC

Циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 1-й день.

Доксорубин 60 мг/м² в виде 96-часовой инфузии в/в.

Дакарбазин 1000 мг/м² в виде 96-часовой инфузии, растворенный вместе с доксорубином.

Интервал 3–4 нед.

Режимы химиотерапии при рабдомиосаркоме

VAI

Винкристин ОД 2 мг в 1-й день.

Доксорубин 75 мг/м² в виде 72-часовой инфузии.

Ифосфамид 2,5 г/м² в/в в виде 3-часовой инфузии 1–4-й дни.

Месна 500 мг/м² в 1-й день вместе с ифосфамидом, далее 1500 мг/м² в виде 24-часовой инфузии в течение 4 дней.

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

Интервал 3 нед.

VAC

Винкристин 2 мг/м² в 1- и 8-й дни в/в, интервал 5 нед.

Дактиномицин 0,5 мг/м² 1-, 2, 3, 4-, 5-й дни (повторять каждые 3 мес, до 5 курсов)

Циклофосфамид 300 мг/м² ежедневно в течение 7 дней каждые 6 нед.

VAdriaC

Винкристин 1,5 мг/м² 1-, 8-, 15-й дни в течение первых 2 курсов, далее только в 1-й день.

Доксорубин 60 мг/м² в виде 48-часовой инфузии.

Циклофосфамид 600 мг/м² в течение 2 дней.
Интервал 3 нед и далее.
Ифосфамид 1800 мг/м² + месна в течение 5 дней.
Этопозид 100 мг/м² 1–5-й дни.
Интервал 3 нед.

ЛИТЕРАТУРА

1. Frustaci S., Gherlinzoni F., De Paoli A., Bonetti M., Azzearelli A., Comandone A., Olmi P., Buonadonna A., Pignatti G., Barbieri E., Apice G., Zmerly H., Serraino D., Picci P. Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: results of the Italian randomized cooperative trial. *J. Clin. Oncol.* 2001, Mar 1, v. 19 (5), p. 1238-1247.
2. Gossot D., Radu C., Girard P., Le Cesne A., Bonvalot S., Boudaya M.S., Validire P., Magdeleinat P. Resection of pulmonary metastases from sarcoma: can some patients benefit from a less invasive approach? *Ann. Thorac. Surg.* 2009, Jan., v. 87 (1), p. 238-243.
3. Pfannschmidt J., Hoffmann H., Schneider T., Dienemann H. Pulmonary metastasectomy for soft tissue sarcomas: is it justified? *Recent. Results Cancer Res.* 2009, v. 179, p. 321-336.
4. Blackmon S.H., Shah N., Roth J.A., Correa A.M., Vaporciyan A.A., Rice D.C., Hofstetter W., Walsh G.L., Benjamin R., Pollock R., Swisher S.G., Mehran R. Resection of pulmonary and extrapulmonary sarcomatous metastases is associated with long-term survival. *Ann. Thorac. Surg.* 2009, Sep., v. 88 (3), p. 877-884.
5. Demetri G.D., Chawla S.P., von Mehren M., Ritch P., Baker L.H., Blay J.Y., Hande K.R., Keohan M.L., Samuels B.L., Schuetze S., Lebedinsky C., Elsayed Y.A., Izquierdo M.A., Gómez J., Park Y.C., Le Cesne A. 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, Sep. 1, v. 27 (25), p. 4188-4196.
6. Pacey S., Ratain M.J., Flaherty K.T., Kaye S.B., Cupit L., Rowinsky E.K., Xia C., O'Dwyer P.J., Judson I.R. Efficacy and safety of sorafenib in a subset of patients with advanced soft tissue sarcoma from a Phase II randomized discontinuation trial. *Invest New Drugs.* 2009 Dec. 18.
7. Stacchiotti S., Negri T., Zaffaroni N., Palassini E., Morosi C., Brich S., Conca E., Bozzi F., Cassinelli G., Gronchi A., Casali P.G., Pilotti S. Sunitinib in advanced alveolar soft part sarcoma: evidence of a direct antitumor effect. *Ann. Oncol.* 2011, Jan 17.
8. Ganjoo K.N. New developments in targeted therapy for soft tissue sarcoma. *Curr. Oncol. Rep.* 2010, Jul., v. 12 (4), p. 261-265.

SOFT TISSUE SARCOMAS

Fedenko A.A., Gorbunova V.A.

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russian Federation