

СИНХРОННОЕ РАЗВИТИЕ ЛОКАЛЬНОГО РЕЦИДИВА И ОТДАЛЕННЫХ МЕТАСТАЗОВ У ПАЦИЕНТОВ С САРКОМАМИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Д.В. Мартынков, Т.К. Харатишвили, Б.Ю. Бохян, А.А. Феденко, Д.А. Буров, М.Д. Алиев, Н.С. Петrochenko

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

Ключевые слова: саркома мягких тканей, рецидив, метастаз

Рецидивирование и метастазирование делают проблему лечения больных с саркомами мягких тканей опорно-двигательного аппарата чрезвычайно трудной. Появление отдаленных метастазов достоверно значительно уменьшает общую выживаемость. По данным большинства исследователей, так же влияет на выживаемость развитие локального рецидива. Особый интерес представляет группа пациентов с синхронным развитием локального и отдаленного поражения. В отделе общей онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в 2003–2008 годах находились на лечении 27 больных с сочетанным одномоментным появлением рецидивного и метастатического процесса. Среднее время от момента появления первичной опухоли до развития синхронного поражения — 11,1 мес. Общая 3-летняя выживаемость данной группы пациентов — 42%. Продолжаются клинические разработки стадирующей системы для пациентов с локальным рецидивом сарком мягких тканей для формирования подгрупп больных с разными показателями выживаемости и рационального лечения на основе их прогноза.

Саркомы мягких тканей являются относительно средним заболеванием и составляют около 1% всех диагностируемых злокачественных новообразований. Данные опухоли локализуются преимущественно на конечностях (59%), туловище (19%), в забрюшинном пространстве (13%), на голове и шее (9%) [1, 2].

Рецидивирование и метастазирование делают проблему лечения больных с саркомами мягких тканей чрезвычайно трудной. Требуется не только сохранить локальный контроль над первичной опухолью и достичь хороших онкологических и функциональных результатов, но и предотвратить отдаленное метастазирование, что в наибольшей степени влияет на общую выживаемость.

Саркомы мягких тканей — агрессивные опухоли с высоким процентом местного рецидивирования. Каждое хирургическое вмешательство, используемое для достижения контроля над первичной опухолью, от экономного иссечения до ампутации, несет ожидаемый уровень локального рецидива. При экономном удалении опухолевого узла рецидивы возникают в 60–90% случаев. Радикальная резекция с достаточным запасом нормальных тканей вокруг опухоли позволяет снизить процент рецидивов до

25–30% без дополнительного лечения. После ампутаций и экзартикуляций рецидивы возникают в 10–15% случаев [3, 4].

Хирургическое лечение требует тщательного предоперационного планирования. Современные методики, такие как УЗИ с доплеровским мониторингом, КТ и МРТ с внутривенным контрастным усилением, позволяют точно определить распространенность опухолевого процесса, связь с сосудисто-нервным пучком, с костью. На основе полученных КТ- и МРТ-данных возможно построение трехмерной модели интересующей области с более наглядным представлением опухоли и вовлекаемого мышечно-фасциального футляра.

Вышеуказанные исследования доступны не во всех лечебных учреждениях. Из-за редкости сарком мягких тканей большой процент составляют диагностические и лечебные ошибки (чаще всего из-за неправильно выбранной хирургической тактики). Даже в случаях, доступных для визуального и пальпаторного обследования, до 80% больных поступают в специализированные онкологические центры с рецидивами после нерадикального лечения [5]. При гистологическом исследовании операционного материала после повторной операции, первоначально выполненной хирургом не онкологом, в 37–68% случаев может быть обнаружена остаточная опухоль. По данным ряда авторов, реэкцизия опухоли в подобных случаях улучшает выживаемость [6, 7].

Адрес для корреспонденции

Мартынков Д. В.
E-mail: generaloncology@rambler.ru

В настоящее время локальный контроль при СМТ основан на адекватно спланированном хирургическом лечении и ЛТ. Включение лучевой терапии в схему лечения первичной опухоли эффективно снижает частоту рецидивирования для некоторых сарком. Во многих центрах лучевая терапия назначается рутинно всем пациентам с высокозлокачественными СМТ [8]. M.F. Brennan в 1991 г. и J.P. Wylie в 1999 г. предполагали, что мультимодальное лечение может уменьшить необходимость ампутации до значения менее чем 5%. Поэтому в областях, где локальный рецидив будет иметь разрушительные последствия, в большинстве случаев, невзирая на края резекции, назначается современная лучевая терапия, основанная на оптимальном фракционировании дозы для адекватного объема [9, 36].

В одном из последних рандомизированных исследований функциональных результатов после комбинации хирургического вмешательства и радиотерапии получены выводы о том, что осложнения после лучевой терапии временные и незначительные. В основном используются схемы послеоперационного облучения в связи с более низкой частотой осложнений, чем при проведении предоперационного варианта.

Данные литературы об эффективности химиотерапии в лечении локализованных опухолей неоднозначны [36]. Предоперационная химиотерапия, особенно в комбинации с гипертермией, улучшает локальный контроль, предоставляя возможность выполнения радикального хирургического вмешательства, и увеличивая безрецидивную выживаемость. Мета-анализ данных рандомизированных исследований подтверждает значимое влияние адъювантной химиотерапии на снижение риска развития местного рецидива, а также отдаленных метастазов, при этом на общую выживаемость влияние не значительно. Проведение химиотерапии целесообразно только при потенциально чувствительных СМТ, имеющих высокий риск метастазирования, 3-й степени злокачественности, после неоптимальной резекции (R1) [10, 35, 37].

Особую роль в лечении местно-распространенных и рецидивных сарком мягких тканей конечностей занимает изолированная регионарная перфузия конечностей с использованием мелфалана и фактора некроза опухоли, чаще всего в гипертермическом варианте. Благодаря данной методике удается уменьшить размеры новообразования, а в некоторых случаях — добиться полного регресса. Сохранить конечность возможно практически у 85% больных [11].

Локальный контроль труднее достижим после рецидива, чем после первичной опухоли. Рецидив приводит к ампутации у 2 из 10 пациентов с СМТ конечности [12].

Влияние локального рецидива на выживаемость у пациентов с СМТ конечностей противоречиво.

Были проведены множественные ретроспективные исследования, отражающие весь спектр отношения рецидива и выживаемости, от отсутствия связи [13–17], сомнительной связи [18, 19] и окончательно определенной связи со снижением выживаемости [20, 21].

Возможные причины столь различных подходов к оценке влияния локального рецидива на выживаемость могут быть различны. В некоторых исследованиях представлена малая по численности группа пациентов с разнообразием характеристик опухолей. Часто смешаны группы с низко- и высококодифференцированными опухолями, нет четкого подразделения, какие опухоли включались в исследование — первичные или рецидивные. Каждая опухоль имеет свою биологическую характеристику и может влиять на общую интерпретацию выживаемости. Также большинство исследований сконцентрировано на раннем рецидивировании и данных выживаемости, однако важно принимать во внимание и более поздние рецидивы, проследить за пациентами более длительное время [22].

По данным P.F. Choong, такие клинические характеристики, как высокий уровень роста и раннее появление рецидива, повышают риск метастазирования [23]. По данным R.C. Ramanathan и соавт., скорее характер местного рецидива, чем его присутствие, является более значимым руководящим принципом для прогноза [24].

В отличие от локального рецидива наличие метастазов СМТ конечностей и туловища определенно связано с ухудшением прогноза. При злокачественных опухолях мягких тканей наиболее типичным является гематогенный путь метастазирования. В 70–80% случаев метастазы локализуются в легких [8, 25]. Также поражаются печень, кости, лимфатические узлы, головной мозг. Средняя выживаемость после развития отдаленных метастазов — 11–15 мес, 20–25% пациентов переживают 2–3-летний рубеж.

При наличии одиночных метастазов опухоли в легкие возможно их хирургическое удаление [26]. В обзоре из Национального института рака в США уровень общей 3-летней выживаемости пациентов, перенесших полную резекцию одиночных метастазов в легких, был 35% [27]. По данным других авторов, уровень общей выживаемости достигает 54% за 3 года и 38% за 5-летний период [29–32].

Отдельно можно выделить группу пациентов, у которых рецидив и метастаз выявлены одновременно. C.S. Trovik и соавт. сообщают о 58 таких пациентах из общего числа 459 человек, кому проводилось только хирургическое лечение по поводу первичной опухоли [33]. R.C. Ramanathan и соавт. приводят данные об 11 из группы 110 пациентов [24]. M.F. Brennan и соавт. при исследовании крупной группы из 719 пациентов выявили сочетанное локальное рецидивирование и отдаленное метастазирование у 44 больных [34].

В отделе общей онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в 2003–2008 гг. находились на лечении 255 пациентов с рецидивными саркомами мягких тканей опорно-двигательного аппарата, из них 27 пациентов с синхронным развитием локального рецидива и отдаленного метастатического поражения. Распределение по полу в изученной группе было таковым: 13 мужчин и 14 женщин. Возраст больных был от 17 до 78 лет, средний – 46,3 года. Первичные опухоли локализовались в области туловища в 3/27 случаев, на верхней конечности – в 5/27 случаев, на нижней – в 19/27 случаев, из них на стопе в 5/27 и в области бедра в 7/27 случаев. Распределение по гистологическому типу опухоли: синовиальная саркома – 8/27 пациентов, злокачественная фиброзная гистиоцитома – 7/27 пациентов, злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов – 3/27, рабдомиосаркома – 3/27 пациентов, единично встречались – лейомиосаркома, гемангиоперицитомы, миксоидная липосаркома. В основном первичные опухоли имели 3-ю степень злокачественности (85% случаев).

Сроки наблюдения синхронного поражения от момента развития первичной опухоли составляли от 1 до 36 мес. Среднее время от момента появления первичной опухоли до развития сочетанного поражения в общей группе – 11,1 мес, медиана – 10 мес.

В подгруппе больных (n=16), получавших по поводу первичной опухоли только хирургическое лечение, среднее время возврата болезни – 10,3 мес, медиана 7,5 мес. В группе с хирургическим и лучевым лечением (n=3) среднее время – 16,3 мес, медиана 18 мес. После проведения хирургического и химиотерапевтического лечения (n=7) среднее время безрецидивной выживаемости – 11,6 мес, медиана 12 мес. Одному пациенту проводилась комбинация 3 видов лечения, но вследствие активности опухолевого процесса рецидив болезни произошел через 6 мес.

Отдаленные метастазы развивались у пациентов одновременно с первым рецидивом в 20/27 случаях, со вторым – в 5/27 и с третьим – в 2/27 случаях (при этом второй и третий рецидивы у этих больных возникали с минимальным интервалом после нерадикальных вмешательств, часто оформленных как биопсии опухоли). Локализация метастазов в легких была определена у 16 пациентов, при этом множественные наблюдались в 11 случаях, а единичные (до 3 узлов) в 5 случаях, метастазы в костях – у 2 больных, в мягких тканях у 4 пациентов, в лимфоузлах – в 8 случаях.

По поводу синхронного поражения (локальный рецидив и отдаленные метастазы) в исследуемой группе из 27 пациентов 10 больным проводилось хирургическое удаление рецидива (с различными видами пластического замещения дефекта) и химиотерапевтическое лечение, двое из них получали также и лучевую терапию в послеоперационном

периоде на область рецидива. Сроки наблюдения в этой наиболее многочисленной подгруппе были от 12 до 58 мес, медиана 27,5 мес.

6/27 пациентов получали только химиотерапевтическое лечение. Сроки наблюдения были в пределах 8–14 мес. 4/27 больных получали комбинацию химиотерапии и лучевой терапии. Сроки наблюдения у них были 2, 6, 10 мес и в одном случае до 36 мес.

7/27 пациентам выполнялись хирургические вмешательства как по поводу рецидивной, так и метастатических опухолей (в случаях поражения л/у или при единичных метастазах в легких) с проведением полихимиотерапии и в 3 из этих случаев – с лучевой терапией. Большинство пациентов этой подгруппы (с активной многокомпонентной тактикой лечения) пережили 3-летний период, медиана наблюдения 36 мес.

Общая 1-летняя и 3-летняя выживаемость группы пациентов из 27 человек с синхронным развитием локального рецидива и отдаленных метастазов – 66 и 42% соответственно (рисунок). Сроки наблюдения от 2 до 60 мес, медиана – 19 мес.

Все пациенты, у которых происходило сочетанное появление отдаленных метастазов одновременно с первым рецидивом, имели короткий период наблюдения от момента первичного лечения до повторного выявления болезни (не более 1 года). Одновременное выявление локального рецидива и метастазов, вероятнее всего, является следствием развития опухолевых клеток из локальных резидуальных микроскопических фокусов опухоли и из микрометастазов, присутствующих уже к моменту первой операции, но определяемых клинически только через некоторое время. Это показывает, что определенная группа пациентов, чаще с высокозлокачественными и большими по размеру опухолями, уже имеет системный характер болезни ко времени первой операции и нуждается в системном лечении. В нашем исследовании практически все опухоли были 3-й степени злокачественности.

Локальный рецидив может быть определен как клинический маркер злокачественности, и в том случае, когда он обнаружен, показатели общей выживаемости и выживаемости без проявления болезни могут быть скомпрометированы. С момента выявления локального рецидива в группе повышенного риска для пациентов могут быть определены схемы активной химиотерапии.

Пациенты с одновременным развитием локального рецидива и отдаленных метастазов имеют неблагоприятный прогноз и требуют активной тактики лечения с включением комбинированных методов. Возможность хирургического удаления метастазов и рецидивной опухоли в сочетании с полихимиотерапией может улучшать показатели выживаемости.

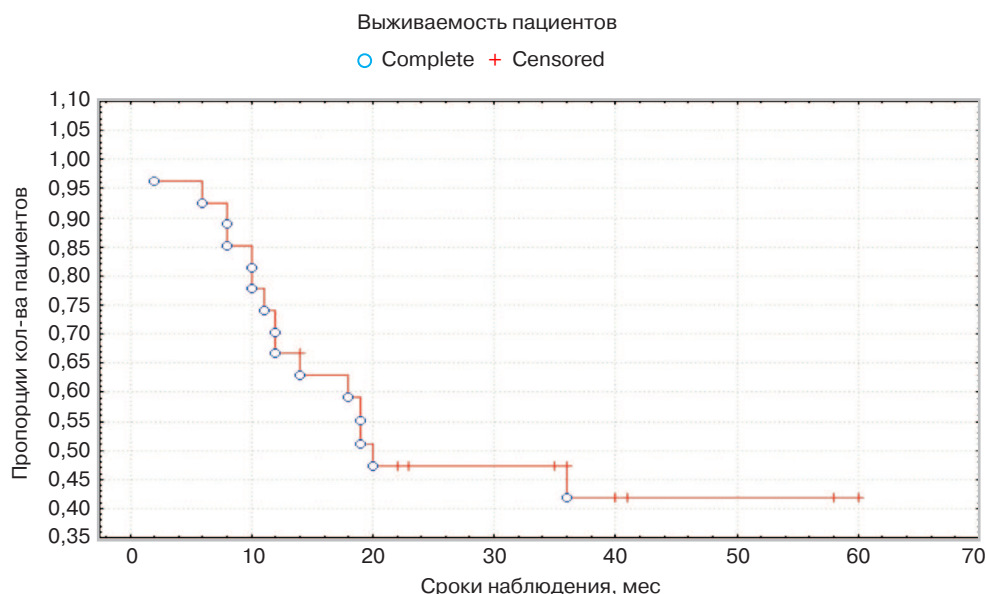


Рисунок. График общей выживаемости пациентов с синхронным развитием локального рецидива и отдаленных метастазов

Продолжаются клинические разработки стадирующей системы для пациентов с местным рецидивом для надежной дифференцировки больных с разными показателями выживаемости и формирования рационального лечения на основе прогноза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев М.Д. Современные подходы к лечению сарком мягких тканей. Практическая онкология. 2004, т. 5, № 4, с. 250-255.
2. Pollock R.E., Karnell L.H., Menck H.R. et al. The National Cancer Data Base report on soft tissue sarcoma. Cancer. 1996, n. 15, 78 (10), p. 2247-2257.
3. LeVay J., O'Sullivan B., Catton C. et al. Outcome and prognostic factors in soft tissue sarcoma in the adult. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1993, v. 27, p. 1091.
4. Williard W.C., Hajdu S.I., Casper E.S. et al. Comparison of amputation with limb sparing operations for adult soft tissue sarcoma of the extremity. Ann. Surg. 1992, v. 215, p. 269.
5. Davis A.M., Devlin M., Griffin A.M. et al. Functional outcome in amputation versus limb sparing of patients with lower extremity sarcoma: a matched case-control study. Arch. Phys. Med. Rehabil. 1999, v. 80, p. 615.
6. Zagars G.K., Ballo M.T., Pisters P. W. et al. Surgical margins and resection in the management of patients with soft tissue sarcoma using conservative surgery and radiation therapy. Cancer. 2003, v. 97, p. 2544.
7. Peiper M., Zornig C., Schroder S. Reexcision of soft tissue sarcoma after inadequate initial operation. Brit. J. Surg. 1995, v. 82, p. 278.
8. Pisters P.W., Leung D.H., Woodruff J. et al. Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. J. Clin. Oncol. 1996, v. 14, p. 1679.
9. Wylie J.P., O'Sullivan B., Catton C. et al. Contemporary radiotherapy for soft tissue sarcoma. Semin. Surg. Oncol. 1999, n. 17 (1), p. 33-46.
10. Issels R.D., Lindner L.H., Verweij J. et al. Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localized high-risk soft-tissue sarcoma: a randomized phase 3 multicentre study. Lancet Oncol. 2010, Jun, 11 (6), p. 561-570.
11. Grunhagen D.J., de Wilt J.H., Eggermont A.M. et al. Isolated limb perfusion with TNF-alpha and melphalan in locally advanced soft tissue sarcomas of the extremities. Recent Results Cancer Res. 2009, n. 179, p. 257-270.
12. Trovik C.S., Gustafson P., Bauer H.C. et al. Consequences of local recurrence of soft tissue sarcoma: 205 patients from the Scandinavian Sarcoma Group Register. Acta Orthop. Scand. 2000, n. 71 (5), p. 488-495.
13. Rosenberg S.A., Tepper J., Glatstein E. et al. The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluation of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. Ann. Surg. 1982, n. 196 (3), p. 305-315.
14. Brennan M.F., Hilaris B., Shiu M.H. et al. Local recurrence in adult soft-tissue sarcoma. A randomized trial of brachytherapy. Arch. Surg. 1987, n. 122 (11), p. 1289-1293.
15. Brennan M.F., Casper E.S., Harrison L.B. et al. The role of multimodality therapy in soft tissue sarcoma. Ann. Surg. 1991, n. 214, p. 328-338.
16. Gustafson P., Rooser B., Rydholm A. Is local recurrence of minor importance for metastase in soft tissue sarcoma? Cancer. 1991, n. 67, p. 2083-2086.
17. Potter D.A., Kinsella T., Glatstein E. et al. High-grade soft tissue sarcomas of the extremities. Cancer. 1986, n. 58, p. 190-205.
18. Karakousis C.P., Proimakis C., Rao U. et al. Local recurrence and survival in soft-tissue sarcomas. Ann. Surg. Oncol. 1995, n. 3, p. 255-260.
19. Singer S., Corson J.M., Gonin R. et al. Prognostic factors predictive of survival and local recurrence for extremity soft tissue sarcoma. Ann. Surg. 1994, n. 219, p. 165-173.
20. Lewis J.J., Leung D., Heslin M. et al. Association of local recurrence with subsequent survival in extremity soft tissue sarcoma. J. Clin. Oncol. 1997, n. 15, p. 646-652.
21. Stotter A.T., Ahern R.P., Fisher C. et al. The influence of local recurrence of extremity soft tissue sarcoma on metastases and survival. Cancer. 1990, n. 65, p. 1119-1129.
22. Eilber F.C., Rosen G., Nelson S.D. et al. High-grade extremity soft tissue sarcomas: factors predictive of local recurrence

- and its effect on morbidity and mortality. *Ann. Surg.* 2003, n. 237 (2), p. 218-226.
23. Choong P.F., Gustafson P., Rydholm A. Size and timing of local recurrence predicts metastasis in soft tissue sarcoma. Growth rate index retrospectively analyzed in 134 patients. *Acta Orthop. Scand.* 1995, n. 66 (2), p. 147-152.
 24. Ramanathan R.C., A'Hern R., Fisher C. et al. Prognostic Index for Extremity Soft Tissue Sarcomas With Isolated Local Recurrence. *Ann. Surg. Oncol.* 2001, n. 8 (4), p. 278-289.
 25. Guillou L., Coindre J.M., Bonichon F. et al. Comparative study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group grading systems in a population of 410 adult patients with soft tissue sarcoma. *J. Clin. Oncol.* 1997, v. 15, p. 350.
 26. Palumbo R., Palmeri S., Antimi M. et al. Phase II study of continuous infusion high dose ifosfamide in advanced and/or metastatic pretreated soft tissue sarcomas. *Ann. Oncol.* 1997, v. 8, p. 1159.
 27. Jablons D., Steinberg S.M., Roth J. et al. Metastasectomy for soft tissue sarcoma. Further evidence for efficacy and prognostic indicators. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1989, n. 97 (5), p. 695-705.
 28. Van Geel A.N., Pastorino U., Jauch K.W. et al. Surgical treatment of lung metastases: The European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group study of 255 patients. *Cancer.* 1996, n. 77 (4), p. 675-682.
 29. Casson A.G., Putnam J.B., Natarajan G. et al. Five-year survival after pulmonary metastasectomy for adult soft tissue sarcoma. *Cancer.* 1992, n. 69 (3), p. 662-668.
 30. Verazin G.T., Warneke J.A., Driscoll D.L. et al. Resection of lung metastases from soft-tissue sarcomas. A multivariate analysis. *Arch. Surg.* 1992, n. 127 (12), p. 1407-1411.
 31. Putnam J.B., Roth J.A., Wesley M.N. et al. Analysis of prognostic factors in patients undergoing resection of pulmonary metastases from soft tissue sarcomas. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1984, n. 87 (2), p. 260-268.
 32. Gadd M.A., Casper E.S., Woodruff J.M. et al. Development and treatment of pulmonary metastases in adult patients with extremity soft tissue sarcoma. *Ann. Surg.* 1993, n. 218 (6), p. 705-712.
 33. Trovik C.S., Bauer H.C., Berlin O. et al. Local recurrence of deep-seated, high-grade, soft tissue sarcoma: 459 patients from the Scandinavian Sarcoma Group Register. *Acta Orthop. Scand.* 2001, n. 72 (2), p. 160-166.
 34. Billingsley K.G., Burt M.E., Jara E. et al. Pulmonary Metastases From Soft Tissue Sarcoma: Analysis of Patterns of Disease and Postmetastasis Survival. *Ann. Surg.* 1999, n. 229 (5), p. 602-612.
 35. Patrikidou A., Domont J., Cioffi A., Le Cesne A. Treating soft tissue sarcomas with adjuvant chemotherapy. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2011, Mar., 12 (1), p. 21-31.
 36. Casali P.G., Blay J.Y. Soft tissue sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 21 (Supplement 5). 2010, p. 198-203.
 37. Pervaiz N., Colterjohn N., Farrokhhyar F. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer.* 2000, n. 113, p. 573-581.

Статья поступила 26.11.2011 г., принята к печати 10.01.2012 г.
Рекомендована к публикации А.А. Феденко

SYNCHRONOUS DEVELOPMENT OF LOCAL RECURRENCE AND DISTANT METASTASES IN PATIENTS WITH SOFT TISSUE SARCOMA

Martynkov D.V., Kharatishvili T.K., Bohyan B.Y., Fedenko A.A., Burov D.A., Aliev M.D., Petrochenko N.S.

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

Key words: soft tissue sarcoma, recurrence, metastasis

Recurrence and metastasis make a big problem the treatment of patients with soft tissue extremely sarcoma. The appearance of distant metastases significantly reduces the overall survival. According to most publications, the same effect on the survival of the development of local recurrence is observed. Of particular interest is the group of patients with synchronous development of local and distant failure. The Department of General Oncology of Russian Cancer Research Center NN Blokhin in 2003–2008 have treated 27 patients with combined one-stage appearance of recurrent and metastatic process. The average time from onset of the primary tumor to the development of synchronous lesions was 11,1 months. The overall 3 year survival rate for this group of patients was 42%. We developed a staging system for patients with local recurrence of soft tissue sarcomas to form subgroups of patients with different rates of survival and rational treatment based on their prognosis.