

МОДИФИКАЦИЯ РЕЖИМОВ ХИМИОТЕРАПИИ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ. СТАРЫЕ ПРЕПАРАТЫ И НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

А.А. Феденко

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, г. Москва

Ключевые слова: саркомы мягких тканей (СМТ), высокодозная химиотерапия, первая линия лечения

Проведен сравнительный анализ эффективности лечения 78 больных СМТ, получавших высокодозную химиотерапию режимом HD AI и 50 больных ретроспективно проходивших терапию режимом MAID. Отмечено увеличение ВВП на 44% в высокодозной группе с 5 до 7,2 месяцев и увеличение общей выживаемости с 10 до 19,2 месяцев соответственно ($p=0,00001$). Новый режим показал высокую эффективность и удовлетворительную переносимость и может быть рекомендован для использования в первую линию лечения на базе специализированных центров по лечению сарком на территории РФ.

Введение

Исторически до начала XXI в. химиотерапия диссеминированных сарком мягких тканей считалась малоперспективной ввиду низкой частоты объективных ответов и сомнительного влияния на показатели общей выживаемости. Это было связано как с большой гетерогенностью самой нозологической группы СМТ, в которую в настоящее время входит более 50 гистологических подтипов, так и с разнородностью внутри одного гистологического подтипа, например — липосаркомы, тем самым увеличивая численность СМТ по течению болезни и факторам прогноза до более чем 100 различных форм СМТ. Такая гетерогенность затрудняла и проведение клинических исследований, не позволяя сформировать гомогенные популяции для сравнения групп. Также зачастую включались химиорезистентные гистологические подтипы, такие как GIST, светлоклеточные, альвеолярные саркомы мягких тканей, солитарные фиброзные опухоли и опухоли разных локализаций, например, располагающиеся на конечностях и забрюшинном пространстве, которые различаются как по локализации метастатических очагов, так и по проявлению эффективности проводимой терапии, что, естественно, влияло на конечные результаты исследования, показывая низкую эффективность той или иной схемы [1]. Этим же можно объяснить и колебания эффективности по

данным различных авторов, которые различаются в два и более раза.

Медиана выживаемости больных диссеминированными СМТ составляет около 11 мес [2, 3], однако до 25% больных живут до 3 лет, что, вероятно, связано с биологией опухоли и/или неэффективностью химиотерапии. В литературе описано значительное количество наблюдений, когда диссеминированные больные после мультимодального лечения наблюдались в сроки от 10 до 20 лет без проявлений заболевания, но, конечно, для большинства пациентов использование комбинированных методов лечения приводит лишь к уменьшению распространенности опухолевого процесса, облегчению симптомов заболевания и улучшению качества жизни.

Большинство клинических исследований по изучению эффективности химиотерапии проводилось на общей популяции больных саркома мягких тканей, и только единичные исследования, в которые больных включались в зависимости от гистологического подтипа СМТ.

Переходя к анализу различных режимов химиотерапии, необходимо отметить, что при использовании в монорежиме только у трех препаратов отмечена эффективность, превышающая 20% по количеству объективных ответов, — это доксорубин, эпирубин и ифосфамид.

Впервые эффективность доксорубина в лечении диссеминированных СМТ была продемонстрирована в 1970-х гг. [4], позже была показана его дозозависимость эффективности. До настоящего времени считалось, что адекватной для достижения терапевтического эффекта является

Адрес для корреспонденции

Феденко А.А.

E-mail: fedenko@eesg.ru

доза, превышающая 60 мг/м² [5–7]. По данным более поздних исследований изучения эффективности доксорубина в дозировках от 70 до 80 мг/м² частота объективного ответа варьировала от 10 до 15% [8–12], при этом наиболее часто отмечались частичные ответы [13].

Эпирубин также относится к группе антрациклинов и был изучен в лечении больных СМТ в сравнении с доксорубином. В исследовании EORTC 334 пациента были рандомизированы на группу, получавшую доксорубин в дозе 75 мг/м² раз в 21 день, и 2 рукава с разными режимами введения эпирубина — по 50 мг/м² 1–3-й дни и 150 мг/м² в 1-й день. Эпирубин не показал преимущества в эффективности ни в одном из рукавов, при этом отмечена большая частота гематологической и кардиотоксичности по сравнению с доксорубином [14]. В другом исследовании 210 больных были рандомизированы на 2 группы — доксорубин и эпирубин с одинаковой дозировкой препаратов по 75 мг/м². Частота ответов была ниже в группе эпирубина (18 по сравнению с 25%), при этом ВБП и медиана ОВ оказались одинаковыми [15].

Ифосфамид в монотерапии показывает схожие результаты эффективности с доксорубином, частота ответов колеблется от 7 до 41% (в среднем 25%) у больных после прогрессии на антрациклинах [16]. Методика введения препарата сложна, особенно с учетом разнообразия описанных в литературе режимов дозирования и введения [17]. Длительные инфузии менее токсичны по сравнению с болюсным введением, однако некоторые авторы описывают более высокую эффективность при болюсном введении [18–23]. Для ифосфамида также была показана дозозависимость с минимальным порогом эффективности в дозировке более 6 г/м² и значимо более высокую эффективность при дозировках выше 10 г/м² [24, 25]. При прямом сравнении эффективности и переносимости ифосфамида в дозировке 3 г/м² в виде 4-часовой инфузии в течение 3 дней и 9 г/м² в виде непрерывной 72-часовой инфузии с доксорубином 75 мг/м² статистически значимых различий в эффективности не было получено. При этом токсичность была выше в рукавах с ифосфамидом [26].

Резюмируя монотерапию СМТ, можно сделать следующие выводы:

- Ввиду гетерогенности гистологических подтипов результаты опубликованных клинических исследований одинаковых режимов химиотерапии варьируют значительно.

- Эффективность монотерапии доксорубином и ифосфамидом практически одинакова и не превышает 25%, при этом токсичность ифосфамида выше.

- Доказана дозозависимость как доксорубина, так и ифосфамида, ориентироваться на результаты клинических исследований, в которых препараты применялись в субтерапевтических дозах, невозможно.

- Использование эпирубина при СМТ нецелесообразно, так как при использовании в эквивалентных дозах при сравнении с доксорубином выше гематологическая и кардиотоксичность.

В качестве комбинированной химиотерапии СМТ использовались наиболее часто такие режимы, как CYVADIC, AD, MAID, AIM, все они антрациклин-содержащие, однако не во всех присутствует ифосфамид. Использование циклофосфамида в эквитоксичных дозах по сравнению с циклофосфамидом нецелесообразно ввиду меньшей эффективности и большей токсичности в лечении СМТ, за исключением рабдомиосарком и экстраосальных форм саркомы Юинга [27]. Использование трех- и более компонентной химиотерапии приводит к занижению доз наиболее эффективных препаратов — доксорубина и ифосфамида. С 1993 г. проводились исследования по сравнению эффективности монотерапии доксорубином и комбинации с ифосфамидом. В Европе монотерапия доксорубином признана стандартом как адъювантной терапии, так и лечения диссеминированных форм, при этом в США придерживаются комбинированной тактики, и споры о преимуществе той или иной схемы длятся уже более 30 лет. Обусловлено это как раз разнообразием морфологических подтипов, использованием неадекватных доз препаратов и, вероятно, социальными моментами страховой медицины. Так, в последнем исследовании EORTC в 2014 г. были опубликованы результаты многоцентрового исследования III фазы по сравнению доксорубина в дозе 75 мг/м² и комбинации доксорубина в той же дозе с ифосфамидом 10 г/м² [28]. В исследование были включены 228 больных местнораспространенными и диссеминированными СМТ, проведена оценка токсичности, которая ожидаемо оказалась выше в группе комбинации, ВБП было вдвое выше в группе комбинации (7,4 vs 4,6 мес), непосредственная эффективность оказалась также в пользу комбинации (60 vs 31%), и общая выживаемость оказалась также выше в группе комбинации (14,3 vs 12,8 мес), но статистическая значимость не достигнута. По выводам авторов, доксорубин остается стандартом лечения СМТ, однако, если детально изучить популяцию больных в группах, большая часть пациентов без метастатических проявлений включена в группу доксорубина, что, естественно, должно значимо влиять на ОВ, также ВБП является суррогатным фактором влияния на ОВ, и в данном исследовании использование комбинированного режима позволило увеличить ВБП на 61%.

По результатам мета-анализа Cochrane database, в который вошел 2281 больной, не выявлено преимуществ использования комбинированного лечения. Были использованы данные с 1966 по

2002 г., когда не использовались адекватные дозы в комбинированных режимах, а в более раннем периоде отсутствовали колониестимулирующие факторы [29]. Также крайне интересен вывод, сделанный EORTC по результатам наблюдения 1888 больных СМТ в период с 1976 по 1990 г., выявивший 8% диссеминированных больных, которые пережили 5 лет от начала лечения, при этом положительными предикторами оказались: хороший физический статус больных, женский пол, опухоли G1 и достижение полного эффекта на химиотерапию [30]. Спустя десятилетия стало очевидным, что больным с низкой степенью злокачественности опухоли нецелесообразно проводить химиотерапию, и при наблюдательной тактике могут быть достигнуты схожие результаты; также в настоящее время очевидно, что опухоли G1 не метастазируют, и у больных, включенных в анализ, вероятно, была ошибочно определена степень злокачественности или опухоли со временем дедифференцировались.

Анализ использования комбинированных режимов позволяет сделать следующие выводы:

- В большинстве поведенных исследований не было стратификации по гистологическим подтипам, что обусловлено редкостью нозологии, однако проведенные подгрупповые анализы дали понимание о химиочувствительности различных подтипов СМТ.

- Успех лекарственного лечения зависит от индивидуализации выбора терапии в зависимости от гистологического подтипа, возраста пациента и адекватной оценки прогноза болезни, возможной токсичности терапии и качества жизни.

- Использование комбинированных режимов позволяет достичь лучших непосредственных результатов лечения, увеличить ВБП и, по данным отдельных авторов, увеличить ОВ, а в редких случаях добиться излечения.

- Использование в стандартах лечения монотерапии или комбинированной терапии вместе оправданно при выборе метода терапии для конкретного больного.

- Сложность подбора гомогенных групп сравнения в клинических исследованиях затрудняет интерпретацию полученных результатов уже на протяжении последних 25 лет.

Таким образом, мы приняли решение не продолжать изучение преимуществ монотерапии доксорубицином или комбинации с теми или иными цитостатиками, а провести сравнение режима MAID, являющегося стандартом лечения диссеминированных СМТ в Российской Федерации, с комбинацией ифосфамида с доксорубицином в терапевтических дозах. Основной дизайн статистического расчета основывался на увеличении общей выживаемости, поскольку увеличение ВБП уже было доказано в ряде исследований.

В 1974 г. Обрайном и в 1993 г. Робертом Бенджамином была доказана дозозависимость эффективности доксорубицина и ифосфамида (рис. 1), однако большинство клиник продолжало использовать такие комбинированные режимы химиотерапии, как MAID, CyvAdic и т. п., до настоящего времени, и саркомы мягких тканей продолжали считаться малочувствительными к химиотерапии опухолями. Согласно концепции Бенджамина и Обрайна, нами был разработан новый режим введения комбинации ифосфамида и доксорубицина HD AI (high dose — высокодозный AI) и как компаратор режим MAID, являющийся стандартом лечения СМТ в нашей стране (рис. 1).

Для комбинированного режима были выбраны средние дозы препаратов — доксорубицин 60 мг/м² в виде болюсного введения и ифосфамид 10 г/м² в виде пятидневной непрерывной инфузии. Предполагая выраженную миелосупрессию, профилактически использовались КСФ (колониестимулирующие факторы) с 6-го по 16-й дни в дозе 30 млн МЕ подкожно ежедневно.

Изучение влияния химиотерапии на общую выживаемость больных было основной целью данного исследования.

Материалы и методы

В исследование были включены 128 больных с местнораспространенными и диссеминированными СМТ для оценки непосредственных результатов и переносимости высокодозного режима и режима MAID (78 и 50 больных соответственно), ранее не получавших системное лечение, согласно критериям включения/исключения. Из них выделена подгруппа 113 больных только с диссеминированными саркомами мягких тканей для оценки отдаленных результатов, в которой проспективно 63 больных получили высокодозный режим и 50 больных получили лечение по схеме MAID — ретроспективный анализ.

Основные критерии включения:

- Больные местнораспространенными и диссеминированными СМТ, ранее не получавшие системного лечения.

- Гистологическая верификация диагноза с указанием степени злокачественности и точного гистологического подтипа (см. критерии исключения для отдельных гистологических подтипов). Результаты цитологического исследования не использовались.

- Возраст пациента от 18 до 63 лет.

- Нормальные показатели функции почек (клиренс креатинина более 60 мл/мин), печени (допускалось увеличение уровня сывороточных трансаминаз не более чем на 2 нормы при наличии поражения печени) и общего анализа крови.

- Отсутствие в анамнезе клинически значимой сердечной патологии.

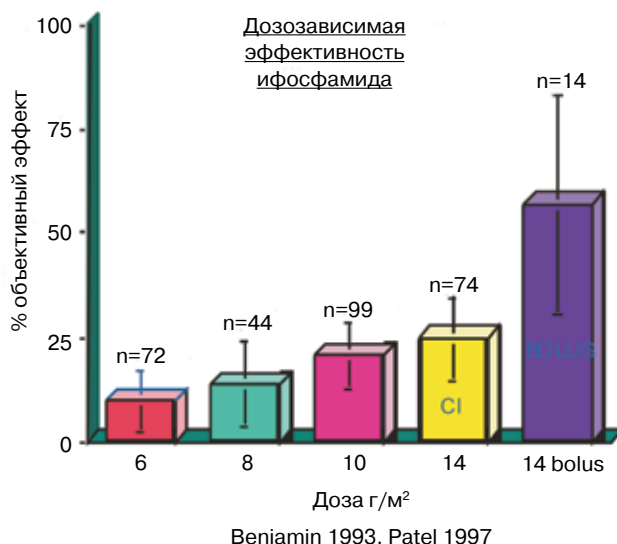
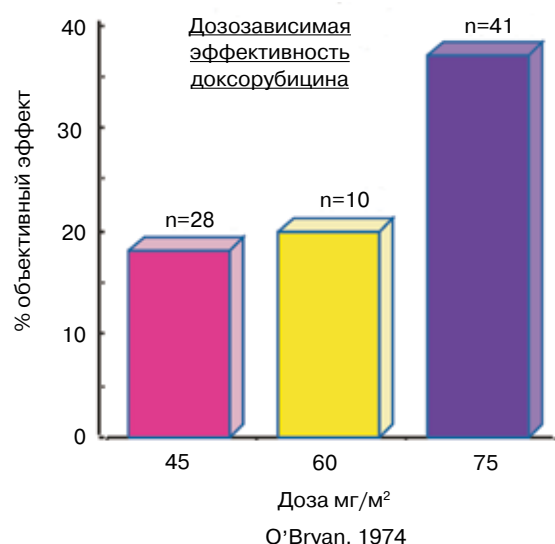


Рис. 1. Дозозависимость доксорубина и ифосфамида в монотерапии СТТ

Критерии исключения:

- ECOG более 2.
- Следующие гистологические подтипы: альвеолярная саркома, эпителиоидная саркома, светлоклеточная саркома, ангиосаркомы, GIST, рабдомиосаркома, экстраоссальная форма саркомы Юинга, десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль.
- Наличие признаков нарушения функции почек — увеличение уровня сывороточного креатинина (клиренс креатинина менее 60 мл/мин, снижение показателей клубочковой фильтрации по данным реносцинтиграфии).
- Наличие кардиальной патологии со снижением функции левого желудочка менее 55% и/или нарушением проводимости.
- Наличие очагов хронического воспаления, включая ротовую полость, и наличие дренажей или дефектов кожного покрова после выполненных хирургических вмешательств.
- Отсутствие центрального венозного доступа (порт, ЦВК).

Перечень необходимых инструментальных и лабораторных тестов до начала химиотерапии:

1. Открытая биопсия опухоли.
2. Гистологическая верификация и исследование Ki 67.
3. Общий анализ крови.
4. Развернутый биохимический анализ крови — глюкоза, общий белок, альбумин, мочеви́на, креатинин, билирубин общий/прямой, АЛТ, АСТ, Na^{++} , K^{+} , Mg^{++} .
5. Общий анализ мочи.
6. ЭКГ, ЭхоКГ, при необходимости MUGO scan.
7. КТ грудной клетки и зоны первичной опухоли (МРТ) не позднее чем за 7–10 дней до начала лечения.
8. Установка порта или центрального венозного катетера.

9. УЗИ бр. полости и периферических л/узлов.

10. Скенирование костей скелета обязательно для следующих гистологических подтипов:

- миксоидная/круглоклеточная саркома,
- липосаркома,
- синовиальная саркома.

Оценка эффективности и токсичности:

Оценка эффективности проводилась в соответствии с критериями RECIST, при этом основным критерием эффективности является уменьшение плотности опухоли и/или появление очагов некрозов даже при увеличении размеров опухоли. Оценка токсичности проводится в соответствии с критериями NCI CTC v. 3.0.

В группе ретроспективного анализа проводилась химиотерапия по схеме MAID в стандартных дозах: ифосфамид 2500 мг/м²/сут в/в 1–3-й дни, уромитексан 2500 мг/м²/сут в/в 1–3-й дни, адриабластин 20 мг/м²/сут в/в 1–3-й дни, дакарбазин 250 мг/м²/сут в/в 1–3-й дни, интервал 21 день.

Побочные явления и неотложные состояния

- **Нейротоксичность** — повышенная сонливость или возбудимость, проявления периферической или центральной нейропатии. При наличии данной симптоматики категорически запрещается применение следующих групп препаратов: ингибиторы цитохрома P450, барбитураты, бензодиазепины, любые седативные, церукал (высокий риск появления экстрапирамидных расстройств). Тактика лечения сводится к увеличению объема в/в гидратации (более 2500 мл) с коррекцией электролитного равновесия, особенно сывороточного уровня Mg^{++} (более 1.0). При снижении уровня альбумина сыворотки крови ниже нижней границы нормы рекомендуется проведение инфузии р-ра альбумина.

- **Нефротоксичность** — при повышении уровня креатинина более чем 140 мкмоль/л во время ин-

фузии инфузию ифосфамида прекратить. Дополнительная в/в гидратация возможна при наличии отрицательного водного баланса, использование при этом форсированного диуреза не рекомендуется в связи с повышенным риском развития канальцевого ацидоза и клубочкового некроза. Химиотерапия не возобновляется до полного восстановления показателей функции почек.

- Геморрагический цистит — возможны ранние проявления — во время инфузии появление микрогематурии в анализе мочи и поздние проявления после завершения инфузии в виде макрогематурии.

Тактика лечения: при появлении микрогематурии на фоне инфузии ифосфамида доза уремтексана увеличивается до 130%, увеличивается объем щелочной гидратации, из пищи исключаются острые, копченые и соленые продукты. При появлении макрогематурии после окончания инфузии ифосфамида в течение 3 дней назначается уремтексан по 800 мг/м² в/в 2 раза в сутки, увеличивается объем щелочной гидратации, из пищи исключаются острые, копченые и соленые продукты.

- Кардиотоксичность — основной побочный эффект антрациклинов, может проявляться при достижении кумулятивной дозы от 240 мг/м². Первым основным клиническим проявлением является резкое усиление слабости, одышка при незначительной физической нагрузке, отеки нижних конечностей.

Диагностический алгоритм:

1. ЭхоКГ или MUGO scan (в зависимости от того, что было выполнено исходно), при снижении ФВЛЖ более чем на 10% от исходного — прекращение химиотерапии.

2. R гр. клетки — увеличение размеров сердечной тени.

3. ЭКГ.

Лечение: ПХТ далее не продолжается, антрациклины не должны применяться в последующих схемах. Суть проводимых мероприятий сводится к стандартной терапии недостаточной функции левого желудочка — назначение К, Mg-сберегающих диуретиков, ограничение физической и водной нагрузки, возможна дигитализация.

- Ксероз (сухость кожных покровов и слизистых) отмечался в большом проценте случаев к 3–4-му курсам ПХТ при использовании данного режима, рекомендуется использование увлажняющих кремов без отдушки. Первым проявлением сухости слизистых оболочек является обильное слезотечение и появление насморка, что обусловлено нарушением явлений нормальной репарации слизистой оболочки носовых ходов и конъюнктивы, и как следствие этого гиперсекреция секреторных желез.

Лечение: в глаза — сбалансированный раствор, применяющийся при ношении контактных линз (искусственная слеза), при присоединении воспалительного компонента — глазные капли с антибиотиками.

- Тошнота. При использовании данных режимов отмечалась у больных на фоне антиэметической терапии. В 90% не выше 1-й степени. Отмечается прямая зависимость с нарушением режима гидратации. По возможности необходимо использовать пероральные антиэметики на фоне с парентеральными. При появлении постоянной тошноты и рвоты 2-й степени необходимо приостановить инфузию ифосфамида на 1,5–2 ч и провести в/в гидратацию:

р-р Рингера 400 мл + KCl 4% 10,0 + MgSO₄ 25% — 10,0;

р-р Рингера 400 мл + ондансетрон 16 мг + дексаметазон 8 мг глюкоза 5% 400 мл + глюкоза 40% 20,0 мл.

Проведение оценки эффективности лечения

1. Оценка эффективности проводится по КТ/МРТ пораженной области и грудной клетки.

2. УЗИ бр. полости и периферических л/узлов выполнялось у больных синовиальной саркомой, миксоидной/круглоклеточной липосаркомой.

Длительность проводимой химиотерапии

- Лечение проводилось до прогрессирования болезни или непереносимой токсичности.

Динамическое наблюдение

Динамическое наблюдение с проведением контрольных обследований (КТ грудной клетки и УЗИ послеоперационного рубца) проводилось раз в 3 мес для пациентов без проявлений болезни.

Сравнение эффективности и переносимости химиотерапии режимами высокодозного ифосфамида в комбинации с доксорубицином по сравнению с режимом MAID в терапии больных диссеминированными СМТ

Клинические данные и общая характеристика больных в группе высокодозной химиотерапии по схеме HD AI

В данную группу больных вошли 78 человек, проведена оценка непосредственной эффективности и токсичности нового высокодозного режима химиотерапии HD AI.

Возраст больных составил 17–63 года (верхняя граница была ограничена критериями включения, см. выше) при медиане 43 года. Количество пациентов-мужчин составило 34, женщин — 44.

Распределение пациентов в зависимости от морфологической структуры опухоли было следующим: синовиальная саркома — 24 больных, лейомиосаркома — 17 больных, липосаркома — 10 больных, злокачественная фиброзная гистиоцитома — 12 больных, злокачественная шваннома — 4 больных, фибросаркома — 6 больных, эндометриальная стромальная саркома — 2 больных, эпителиоидная саркома проксимального типа — 2 больных, у одного пациента была диагностирована саркома из дендритных клеток.

У большинства больных — 63 (80,8%) — имелись отдаленные метастазы, у 15 (19,2%) пациентов — местно-распространенный процесс. Локализация отдаленных метастазов у больных с IV стадией была следующей: легкие — 42 больных, лимфатические узлы — 21, печень — 7, кости — 5, мягкие ткани — 5, брюшная полость/таз — 4.

Распределение пациентов в зависимости от степени злокачественности опухоли составило:

- 1) G1 — 2 больных;
- 2) G2 — 24 больных;
- 3) G3 — 34 больных;
- 4) не оценено 18 больных (все с диссеминированным процессом).

В зависимости от локализации первичного очага больные распределились следующим образом:

- 1) конечности — 32 пациента;
- 2) забрюшинное пространство/таз — 5;
- 3) туловище — 24;
- 4) органы — 16;
- 5) голова/шея — 1.

Демографические и клинические характеристики больных обобщены в табл. 1.

Всего пациентам было проведено от 2 до 12 курсов химиотерапии, таким образом, в среднем каждый больной получил по 6 курсов лечения.

Всего было проведено 400 курсов химиотерапии, 18 больных получили 8 курсов лечения, 7 больных — по 7 курсов, 12 — по 6 курсов, 10 — по 5 курсов, 9 — по 4 курса, 6 — по 3 курса, 16 — по 2 курса. У одного из пациентов суммарное количество курсов химиотерапии составило 12.

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики больных в высокодозной группе

Общее число — 78
Возраст 17–63 года
Медиана — 43 года
Пол:
мужской — 34, женский — 44
Распределение по стадиям:
местно-распространенная — 15 (19,2%);
диссеминированная — 63 (80,8%)

24 больных прекратили лечение досрочно: в 10 случаях причиной стали побочные явления (в среднем после 6 курсов), в 13 — прогрессирование болезни, в 1 — отказ больного от завершения химиотерапии после 2 курсов по парамедицинской причине.

Непосредственная эффективность и токсичность химиотерапии высокодозным режимом HD AI

Эффективность химиотерапии оценена у всех 78 больных. Всего было зарегистрировано: полная ремиссия — 8 (10,3%) пациентов, частичная ремиссия — 26 (33,3%), стабилизация процесса — 31 (39,7%), прогрессирование — 13 (16,7%). Таким образом, общая эффективность (полные и частич-

ные ремиссии) составила 43,6%. Контроль роста опухоли (полная ремиссия, частичная ремиссия, стабилизация) достиг 83,3%.

У трех пациентов полный эффект был зарегистрирован после 4 курсов химиотерапии, у четырех — после 6 курсов и у одного — после 8 курсов. Частичный ответ отмечен: у одного пациента после 2 курсов, у десяти — после 4 курсов, у шести — после 12 курсов и у трех — после 8 курсов химиотерапии.

В табл. 2 проиллюстрирована эффективность данной схемы химиотерапии в зависимости от гистологического подтипа опухоли.

Как видно из табл. 2, данный режим химиоте-

Таблица 2. Эффективность химиотерапии высокодозным режимом в зависимости от гистологического подтипа опухоли

Подтип опухоли	Число больных	ПО	ЧО	СБ	ПБ
Синовиальная саркома	24	3	14	6	1
Лейомиосаркома	17	1	1	9	6
Липосаркома	10	2	3	3	2
ЗФГ	12	2	3	6	1
Эндометриальная стромальная саркома high grade	2	—	—	1	1
Фибросаркома	6	—	2	4	—
Саркома из дендритных клеток	1	—	—	1	—
Злокачественная шваннома	4	—	3	1	—
Эпителиоидная саркома проксим.	2	—	—	—	2
Итого	78	8	26	31	13

рапии показал наибольшую эффективность при синовиальных саркомах по количеству полных и частичных ответов, в свою очередь при лейомиосаркомах эффективность была значительно ниже, проявляясь в основном стабилизацией болезни, и при эпителиоидных саркомах проксимального типа был полностью неэффективным.

В табл. 3 продемонстрирована оценка эффективности химиотерапии по схеме HD AI в зависимости от степени злокачественности опухоли.

С учетом общеизвестных данных о механизме действия антрациклинов и алкилатов были ожидаемые результаты наибольшей эффективности при опухолях G3. У троих диссеминированных больных с G1, вероятно, была неточность определения степени злокачественности или как вариант дедифференцировка опухоли (см. табл. 3).

В табл. 4 суммирована эффективность химиотерапии по схеме HD AI в зависимости от локализации первичного очага.

Таблица 3. Оценка эффективности химиотерапии по схеме HD AI в зависимости от степени злокачественности опухоли

	Число больных	ПО	ЧО	СБ	ПБ
G1	3	2	—	1	—
G2	24	—	7	14	3
G3	34	6	12	11	5
Gx	17	—	7	5	5
Итого	78	8	26	31	13

Таблица 4. Эффективность химиотерапии по схеме HD AI в зависимости от локализации первичного очага

	Число больных	ПО	ЧО	СБ	ПБ
Конечности	32	2	12	16	2
Забр./таз	5	1	1	1	2
Туловище	24	3	9	8	4
Органные	16	2	4	5	5
Голова/шея	1	—	—	1	—
Итого	78	8	26	31	13

Максимальная эффективность достигнута при расположении первичной опухоли на конечностях и туловище, что лишний раз доказывает разную биологию одного и того же гистологического подтипа в зависимости от локализации первичной опухоли. Опухоли, локализующиеся забрюшинно или в полости малого таза, не относились к истинно забрюшинным, они исходили из мягких тканей полости малого таза, зоны поясничных и паравerteбральных мышц. Из 16 больных с органной локализацией у всех первичная опухоль располагалась в теле матки, режим показал неожиданно высокую эффективность с учетом низкой чувствительности лейомиосарком матки к ифосфамиду.

Проведена оценка побочных эффектов высокодозной химиотерапии, оценены все 78 больных. Результаты оценки приведены в табл. 5.

Основным побочным эффектом, послужившим причиной прекращения химиотерапии, являлась анемия. Данное нежелательное явление встречалось у 47 (60,3%) больных. Анемия 3–4-й степени, потребовавшая проведение гемотрансфузий, была отмечена у 11 (14,1%) пациентов, и у 4 из них это послужило основанием прекращения дальнейшей терапии и проведения сопутствующего лечения.

Следует отметить, что, несмотря на проводимую всем пациентам поддержку КСФ после каждого цикла химиотерапии, лейкопения и нейтропения встречались у 38 (48,7%) больных. При этом частота лейко- и нейтропении 3–4-й степени составила 3,8% (3 больных) и 6,4% (5 больных, из них у 4 фебрильная) соответственно. У двух пациентов выраженность лейко-/нейтропении привела к преждевременной отмене продолжения лечения. В остальных случаях данные нежелательные явления служили причиной увеличения длительности между циклами химиотерапии.

Тромбоцитопения была отмечена у 8 (10,3%) больных, из них у 2 (2,6%) пациентов — 3–4-й степени. В одном случае это привело к отмене дальнейшего лечения в связи с развитием геморрагического синдрома и длительным периодом восстановления показателей.

Самым часто встречающимся побочным действием явилась центральная нейротоксичность, проявляющаяся у пациентов патологической сонливостью, в дальнейшем способной перерасти в состояние оглушенности с галлюциногенными явлениями. Данное состояние связано с нарушением водно-электролитного баланса в случаях выраженной тошноты во время цикла химиотерапии и вследствие этого несоблюдения рекомендаций

Таблица 5. Токсичность химиотерапии высокодозным режимом по числу пациентов

Степень тяжести	1-я	2-я	3-я	4-я
Лейкопения	19 (24,4%)	16 (20,5%)	3 (3,8%)	0
Нейтропения	16 (20,5%)	17 (21,8%)	4 (5,1%)	1 (1,3%)
Анемия	19 (24,4%)	17 (21,8%)	10 (12,8%)	1 (1,3%)
Тромбоцитопения	4 (5,1%)	2 (2,6%)	1 (1,3%)	1 (1,3%)
Центральная нейротоксичность	33 (42,3%)	11 (14,1%)	1 (1,3%)	0
Нефротоксичность	3 (3,8%)	0	1 (1,3%)	0
Дерматотоксичность	47 (60,3%)	7 (8,9%)	0	
Астения	6 (7,7%)	6 (7,7%)	3 (3,8%)	0
Тошнота	22 (28,2%)	27 (34,6%)	6 (7,7%)	0

необходимого приема жидкости пациентом. Данное осложнение встречалось у 33 (42,3%) больных и не превышало 1-й степени, не требующей медикаментозной коррекции, у 1 (1,3%) пациента отмечена нейротоксичность 3-й степени, послужившая причиной отмены дальнейшей терапии.

Также стоит отметить проявления у 54 (69,2%) больных дерматотоксичности, которая представляла собой повышенную сухость кожи, слезотечение, дерматиты. Данное нежелательное явление легко купировалось сопроводительной терапией и не привело к прекращению лечения ни у одного пациента.

Проявления нефротоксичности у 4 (5,1%) больных были связаны с предшествующей химиотерапии нефрэктомией в анамнезе у 1 больного и механической компрессией в остальных случаях. При этом лишь у 1 (1,3%) пациентки данное осложнение привело к невозможности продолжения лечения.

Несмотря на активную антиэметическую терапию (суммарная курсовая доза ондансетрона составляла 80 мг), тошнота встречалась у 55 больных, из них 1-й степени — 22 (28,2%), 2-й степени — 27 (34,6%), 3-й степени — 6 (7,7%). Однако ни в одном из случаев данное нежелательное явление не послужило причиной отмены лечения или удлинения интервалов между курсами химиотерапии.

Из всей группы пациентов удлинение интервалов между циклами потребовалось у 52 больных, причем у 24 из них — в 2 и более циклах. В большинстве случаев причиной была нейтропения 2-й степени и более, иногда в сочетании с анемией или тромбоцитопенией. Тактика редукции доз препаратов намеренно не применялась, исходя из принципов дозозависимости. Негематологическая токсичность не служила причиной задержки очередных циклов.

Клинические данные и общая характеристика больных в группе химиотерапии по схеме MAID

В ретроспективную группу сравнения были включены 50 больных диссеминированными СМТ, получавших лечение в ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН в период с 2000 по 2006 г.

Возраст больных составил от 20 до 69 лет при медиане в 49 лет. Число мужчин составило 29 больных, женщин — 21.

Распределение пациентов в зависимости от морфологической структуры опухоли было следующим: лейомиосаркома — 14 больных, ЗФГ — 12 больных, синовиальная саркома — 7 больных, липосаркома — 7 больных, фибросаркома — 6 больных, злокачественная шваннома — 4 больных.

Распределение пациентов в зависимости от степени злокачественности опухоли составило:

- 1) G1 — 2 больных;
- 2) G2 — 10 больных;
- 3) G3 — 25 больных;

4) Gx — 13 больных.

В зависимости от локализации первичного очага больные распределились следующим образом:

- 1) конечности — 20 пациентов;
- 2) туловище — 12;
- 3) забр./таз — 10;
- 4) органые — 8.

У большинства больных — 38 (76%) — имелись отдаленные метастазы, у 12 (24%) пациентов — местно-распространенные стадии. Локализация отдаленных метастазов у больных с IV стадией оказалась следующей: легкие — 21 больной, в зоне лимфатических узлов — 21, мягкие ткани — 8, печень — 8, кости — 7, брюшина — 7 (14 больных имели отдаленные метастазы лишь одной локализации).

Всем пациентам химиотерапия проводилась в качестве лечебной.

У 43 больных исследовательская химиотерапия проводилась в первую линию, 7 — ранее 1-ю линию терапии (данный показатель включен в параметры цензурирования и не повлиял на корректность отдаленных результатов и сопоставимость групп).

Демографические и клинические характеристики больных обобщены в табл. 6.

Таблица 6. Демографические и клинические характеристики больных

Общее число — 50 больных
Возраст 20–69 лет
Медиана — 49 лет
Пол:
мужской — 29, женский — 21
Распределение по стадиям:
местно-распространенная — 12 (24%);
диссеминированная — 38 (76%)

Всего пациентам было проведено от 2 до 10 курсов химиотерапии, в среднем каждый больной получил по 5 курсов лечения.

Всего был проведен 251 курс химиотерапии, 3 больных получили 10 курсов лечения, 11 больных — по 8 курсов, 3 больных — 7 курсов, 8 — по 6 курсов, 3 — по 5 курсов, 5 — по 3 курса, 17 — по 2 курса.

Непосредственная эффективность и токсичность химиотерапии в группе MAID

Эффективность химиотерапии оценена у 50 больных. Всего было зарегистрировано: полная ремиссия — 2 (4%) пациента, частичная ремиссия — 10 (20%), стабилизация процесса — 16 (32%), прогрессирование — 22 (44%). Таким образом, общая эффективность (полные и частичные ремиссии) составила 24%. Контроль роста опухоли (полная ремиссия, частичная ремиссия, стабилизация) был равен 56%.

Полный эффект был зарегистрирован у двух пациентов после 6 и 8 курсов химиотерапии. Ча-

стичный ответ: у двух больных — после 4 курсов, у шести — после 6 курсов, у двух — после 8 курсов химиотерапии.

В табл. 7 проиллюстрирована эффективность химиотерапии в данной группе в зависимости от гистологического подвида опухоли.

Таблица 7. Эффективность химиотерапии в данной группе в зависимости от гистологического подвида опухоли

	Число больных	ПО	ЧО	СБ	ПБ
Лейомиосаркома	14	—	3	5	6
ЗФГ	12	1	3	2	6
Синовиальная саркома	7	—	3	1	3
Липосаркома	7	—	—	3	4
Фибросаркома	6	1	1	3	1
Злокачественная шваннома	4	—	—	2	2

Обращает на себя внимание наличие полных ответов только у двух больных, при этом при морфологических подтипах, не характеризующихся высокой чувствительностью к химиотерапии, таких как ЗФГ и фибросаркома. Частичные ответы зарегистрированы всего у 5% больных.

В табл. 8 представлены данные оценки эффективности химиотерапии по схеме MAID в зависимости от степени злокачественности опухоли.

Таблица 8. Оценка эффективности химиотерапии по схеме MAID в зависимости от степени злокачественности опухоли

	Число больных	ПО	ЧО	СБ	ПБ
G1	2	—	—	2	—
G2	10	—	5	2	3
G3	25	1	2	9	13
Gx	13	1	3	3	6

В 30% случаев не определена степень злокачественности опухоли; это обусловлено тем, что в клинике рутинно началось определение степени G только после 2003 г. Наибольшее количество полных и частичных ответов отмечено в подгруппах промежуточной и высокой степени злокачественности, при этом частота прогрессирования болезни наиболее высока в группе высокой степени злокачественности, что также подтверждает теорию дозозависимости препаратов.

В табл. 9 приведены данные оценки эффективности химиотерапии по схеме MAID в зависимости от локализации первичного очага.

Как видно из представленной таблицы, сложно проследить какую-либо корреляцию в зависимости от локализации опухоли, но необходимо отметить отсутствие полных эффектов при расположении

Таблица 9. Оценка эффективности химиотерапии по схеме MAID в зависимости от локализации первичного очага

	Число больных	ПО	ЧО	СБ	ПБ
Конечности	20	1	4	7	8
Туловище	12	1	1	3	7
Забр./таз	10	—	2	3	5
Органные	8	—	3	3	2

первичной опухоли органно и в области таза/забрюшинного пространства.

Побочные действия химиотерапии оценены у всех 50 больных. Результаты оценки токсичности для всей группы по числу больных приведены в табл. 10.

Таблица 10. Оценка токсичности химиотерапии по схеме MAID

Степень тяжести	1-я	2-я	3-я	4-я
Лейкопения	10 (20%)	7 (14%)	5 (10%)	0
Нейтропения	10 (20%)	6 (12%)	3 (6%)	1 (2%)
Анемия	7 (14%)	4 (8%)	6 (12%)	1 (2%)
Тромбоцитопения	6 (12%)	3 (6%)	2 (4%)	1 (2%)
Центральная нейротоксичность	2 (4%)	1 (2%)	0	0
Тошнота	3 (6%)	2 (4%)	0	0
Дерматотоксичность	2 (4%)	1 (2%)	0	0

В данной группе больных наиболее часто встречающимися осложнениями были лейкопения и нейтропения, которые зарегистрированы у 22 (44%) и 20 (40%) пациентов соответственно. Лейкопения 1-й степени была отмечена у 10 (20%) больных, 2-й степени — у 7 (14%) больных, 3-й степени — у 5 (10%) больных, 4-й степени зарегистрировано не было. Нейтропения 1-й степени встречалась у 10 (20%) больных, 2-й степени — у 6 (12%) больных, 3-й степени — у 3 (6%) больных, 4-й степени — у 1 (2%) больной. В одном случае продолжающаяся лейко-/нейтропения 3–4-й степени послужила причиной отмены дальнейшей химиотерапии. В остальных случаях данное осложнение 3–4-й степени было основанием для увеличения сроков между циклами химиотерапии. Высокую частоту этого вида токсичности можно объяснить отсутствием в схеме лечения колониестимулирующих факторов, в те годы эта группа препаратов была недоступна в РФ, так же как и на момент разработки данной схемы лечения в мире.

Основным побочным действием, послужившим причиной прекращения химиотерапии, являлась

анемия. Данное нежелательное явление встречалось у 18 (36%) больных. Анемия 3-й степени была отмечена у 6 (12%) пациентов, 4-й степени — у 1 (2%) пациента, и у всех 7 больных это явилось основанием прекращения дальнейшей терапии и проведения сопутствующего лечения, проследить частоту проводимых гемотрансфузий не представляется возможным.

Тромбоцитопения была отмечена у 12 (24%) больных, из них у 6 (12%) пациентов — 1-й степени, у 3 (6%) пациентов — 2-й степени, у 2 (4%) пациентов — 3-й степени, у 1 (2%) — 4-й степени. В одном случае это привело к отмене дальнейшего лечения. В двух отмечено увеличение сроков между курсами химиотерапии.

Центральная нейротоксичность была отмечена у 3 (6%) больных, при этом у 2 (4%) пациентов — 1-й степени, у 1 (2%) — 2-й степени. Проявления дерматотоксичности были зарегистрированы у 3 (6%) больных. Из них у 2 (4%) пациентов — 1-й степени и у 1 (2%) — 2-й степени. Низкая частота нейротоксичности и дерматотоксичности обусловлена субтерапевтическими дозами ифосфамида.

Тошнота 1-й степени была отмечена у 3 (6%) пациентов, 2-й степени — у 2 (4%), однако сложно высказать о реальной частоте данного нежелательного явления из-за большого процента отсутствия данного нежелательного явления в первичной документации.

Сравнение непосредственной эффективности и токсичности групп HD AI и MAID

Прежде чем приступить к обсуждению полученных результатов, следует привести комментарии по поводу выбора схемы химиотерапии. Согласно данным многочисленных клинических исследований, наиболее эффективной схемой химиотерапии диссеминированных сарком мягких тканей является сочетание препаратов ифосфамид и доксорубицин. Однако результаты использования данных химиотерапевтических агентов нельзя назвать удовлетворительными. В связи с этим неоднократно предпринимались попытки интенсификации схемы, что в свою очередь приводило и к увеличению токсичности химиотерапии.

Стандартом лечения больных диссеминированными саркомами мягких тканей долгое время является схема MAID, которую мы использовали в качестве контрольной для сравнения эффективности и переносимости предложенной нами схемы HD AI.

Анализ эффективности в двух группах химиотерапии, высокодозного режима HD AI и стандартного MAID, показал, что частота полных регрессий была выше в первой группе пациентов: 8 (10,3%) из 78 и 2 (4%) из 50 соответственно ($p=0,008$). Частота частичных регрессий также была выше в группе больных, получавших химиотерапию по схеме HD

AI: 26 (33,3%) из 78 по сравнению с 10 (20%) из 50 ($p=0,047$) во второй группе. Стабилизации процесса зарегистрированы несколько больше также в первой группе пациентов — 31 (39,7%) из 78 по сравнению с 16 (32%) из 50 в ретроспективной группе, статистические различия не значимы ($p=0,82$). Таким образом, контроль роста опухоли среди пациентов, получавших лечение по высокодозной схеме HD AI, составил 83,3%, что значительно больше, чем в контрольной группе больных — 56%, сравнительные данные представлены в табл. 11.

Таблица 11. Сравнение непосредственной эффективности режимов HD AI и MAID

Параметр оценки	HD AI	MAID	p
Количество полных регрессий, %	10,3	4	0,008
Количество частичных регрессий, %	33,3	20	0,047
Контроль роста опухоли, %	83,3	56	0,034

За счет использования более высоких доз препаратов отмечается увеличение непосредственной эффективности химиотерапии в группе больных, получавших высокодозную схему HD AI. И если количество полных и частичных ответов отличается незначительно, то за счет более высокой частоты стабилизаций процесса мы видим значительное преимущество исследуемой схемы химиотерапии над контрольной схемой в показателях контроля роста опухоли.

При сравнении токсичности режимов химиотерапии были получены следующие данные, представленные в табл. 12.

Таблица 12. Сравнение токсичности режимов химиотерапии HD AI и MAID

Побочные явления	HD AI	MAID
Лейкопения	48,7%	44%
из них 3–4-й ст.	3,8%	10%
Нейтропения	48,7%	40%
из них 3–4-й ст.	6,4%	8%
Анемия	60,3%	36%
из них 3–4-й ст.	14,1%	14%
Тромбоцитопения	10,3%	24%
из них 3–4-й ст.	2,6%	6%
Центральная нейротоксичность	57,7%	6%
из них 3–4-й ст.	1,3%	0%
Дерматотоксичность	69,2%	6%
из них 3–4-й ст.	0%	0%
Тошнота	70,5%	10%
из них 3–4-й ст.	7,7%	0%

Частота встречаемости лейкопении была выше в группе высокодозной химиотерапии — 38 (48,7%) больных из 78 по сравнению с контрольной группой — 22 (44%) больных из 50 ($p=0,63$). Однако за счет более активной сопутствующей терапии лейкопении 3–4-й степени чаще встречались в контроль-

ной группе — 5 (10%) больных из 50 по сравнению с группой HD AI — 3 (3,8%) больных из 78.

Нейтропении также более часто были отмечены в группе высокодозной химиотерапии — 38 (48,7%) больных из 78 по сравнению с контрольной группой — 20 (40%) больных из 50 ($p=0,7$). При этом частота данного нежелательного явления 3–4-й степени в группе больных, получавших высокодозную химиотерапию, ниже, чем в контрольной группе, — 5 (6,4%) случаев и 4 (8%) соответственно.

Анемия более часто отмечалась в группе больных, получавших исследуемую химиотерапию, — 47 (60,3%) по сравнению с контрольной группой — 18 (36%), различия статистически значимы ($p=0,008$). Однако частота анемии 3–4-й степени в двух группах не отличалась — 11 (14,1%) для высокодозной химиотерапии и 7 (14%) для контрольной группы пациентов.

Тромбоцитопения чаще была зарегистрирована у больных, получавших химиотерапию по схеме MAID, — 12 (24%) из 50 по сравнению с 8 (10,3%) для группы исследуемой химиотерапии, статистические значимые различия не выявлены ($p=0,89$). Частота тромбоцитопении 3–4-й степени также была несколько выше в контрольной группе — 3 (6%) пациента из 50 по сравнению с группой высокодозной химиотерапии — 2 (2,6%).

Было отмечено выраженное отличие в частоте регистрации центральной нейротоксичности, которая в группе исследуемой терапии встречалась у 45 (57,7%) больных из 78, при этом 2–3-й степени — у 12 (15,4%) больных. Среди пациентов группы MAID данное осложнение было отмечено в 3 (6%) случаях, тяжелой нейротоксичности не встречалось. Данные различия достоверны ($p=0,0003$), разница в курсовой дозе ифосфамида составляет 4 г/м^2 , что позволяет достичь истинно терапевтической концентрации, однако необходимо отметить, что в большинстве случаев в высокодозной группе данное побочное явление не требовало медикаментозной коррекции.

Также следует отметить и более частое проявление тошноты у пациентов, получавших высокодозную химиотерапию, — 55 (70,5%), из них тяжелая тошнота 3-й степени у 6 (7,7%) больных. В контрольной группе больных данное осложнение встречалось у 5 (10%) человек, 3-й степени не отмечено. Реально в контрольной группе частота должна быть выше, но с учетом ретроспективного анализа сравнение проводить некорректно ввиду редкого использования блокаторов серотониновых рецепторов в то время.

Характерное при использовании ифосфамида нежелательное явление дерматотоксичность также ожидаемо чаще встречалось в группе больных, получавших высокодозную химиотерапию, — 54 (69,2%) из 78. В контрольной группе частота данного осложнения составила 6% (3 больных) ($p=0,0002$).

Оценка отдаленных результатов лечения и сравнение групп нового высокодозного режима комбинации ифосфамида с доксорубицином и режима MAID

В исследование отдаленных результатов были включены 113 больных с диссеминированными СМТ, ранее не получавшие системного лечения, в группу HD AI — 63 пациента (выборка из общей группы HD AI только диссеминированных больных), из них 26 мужчин и 37 женщин в возрасте от 18 до 63 лет, и в ретроспективную группу MAID — 50 больных, из них 29 мужчин и 21 женщина в возрасте от 18 до 69 лет. Группы сбалансированы по возрасту, гистологическим подтипам и степени злокачественности опухоли. Морфологические характеристики опухолей в двух группах представлены в табл. 13, 14.

Таблица 13. Морфологическая характеристика группы MAID

Морфологическая х-ка MAID	n	%
Синовиальная саркома	7	14
Лейомиосаркома	14	28
Липосаркома	7	14
Фибросаркома	6	12
Злокачественная фиброзная гистиоцитома	12	26
Опухоль из оболочек периферических нервов MPNST	4	8

Таблица 14. Морфологическая характеристика группы HD AI

Морфологическая х-ка HD AI	n	%
Синовиальная саркома	20	31,75
Лейомиосаркома	16	25,40
Липосаркома	7	11,11
Фибросаркома	3	6
Злокачественная фиброзная гистиоцитома	8	12,7
Опухоль из оболочек периферических нервов MPNST	4	6,35
Эндометриальная стромальная SA high grade	2	3,17
Саркома из дендритных клеток	1	1,59

При оценке времени до прогрессирования в обеих группах были получены статистически достоверные различия ($p=0,039$), ВБП в группе MAID составило 5 мес по сравнению с 7,2 мес в группе HD AI, что составляет 44% увеличения времени до прогрессирования при использовании высокодозного режима. На рис. 2, 3 представлены кривые ВБП в двух группах.

Как видно на представленной кривой, большая часть больных прогрессировала сразу после начала терапии, при этом максимальная выживаемость составила 16 мес, что лишь на 5 мес превышает медиану выживаемости больных диссеминированными СМТ без лечения. Это говорит о том, что использование данного режима химиотерапии с субтерапевтическими дозами препаратов не влияет на выживаемость этой группы больных и, как показано в ряде исследований, может только влиять на

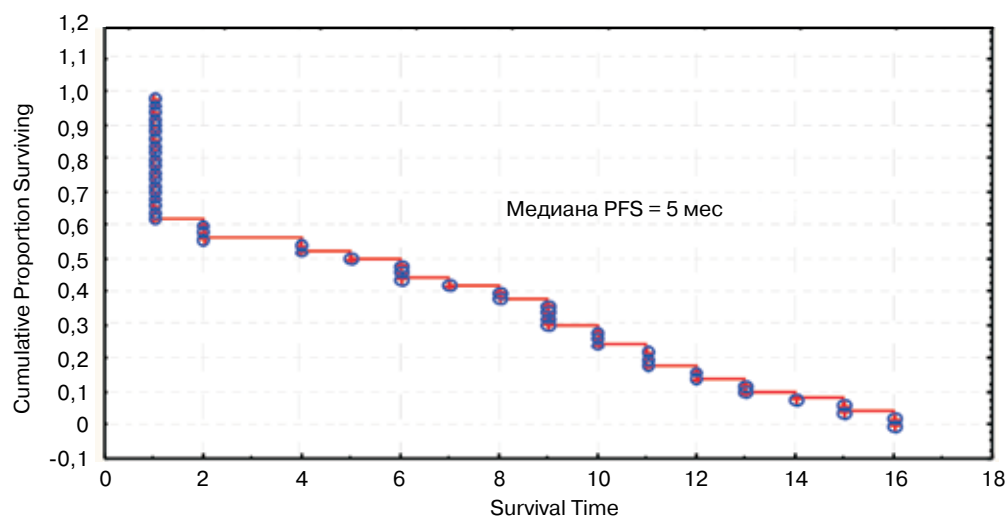


Рис. 2. Медиана времени без прогрессирования в группе MAID

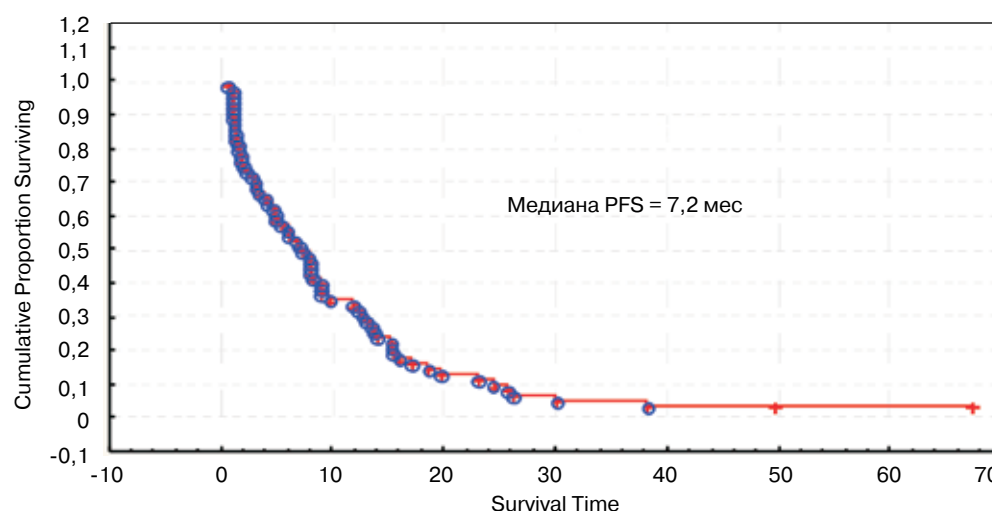


Рис. 3. Медиана времени без прогрессирования в группе HD AI

симптомы болезни и тем самым на качество жизни. У большинства больных СМТ нечасто присутствуют симптомы заболевания, отрицательно влияющие на качество жизни, поэтому в принципе использование такого режима химиотерапии по сравнению с наблюдением может быть не оправданно.

Кривая времени до прогрессирования в группе высокодозного режима более сглаженная, это говорит о том, что у большинства больных отмечается положительное влияние проводимой химиотерапии на показатели времени без прогрессирования с самого начала лечения. Необходимо отметить и значимое число больных, переживших 16-месячный рубеж группы MAID. В основном это пациенты с синовиальными саркомами, липосаркомами и ЗФГ, как раз те, у которых был отмечен положительный объективный эффект при оценке непосредственной эффективности. Так же на представленной кривой видны так называемые излеченные больные, последний пациент с диагнозом «синовиальная саркома мягких тканей аксиллярной области с метастазами в легкие» жив до настоящего времени без проявлений болезни, время наблюдения после

окончания лечения составило 8 лет, на этапе химиотерапии был достигнут полный эффект. С учетом быстрых темпов роста как первичной опухоли, так и метастатических проявлений на этапе до начала терапии связать это достижение с биологией опухоли невозможно.

На рис. 4 суммированы сравнительные кривые ВБП двух групп и показана достоверность статистически значимых различий тремя различными методами ($p=0,0034-0,026$), что говорит о большом запасе статистической прочности.

ВБП является суррогатным фактором прогноза влияния на общую выживаемость, однако в нашем исследовании мы получили статистически значимое увеличение общей выживаемости при сравнении этих двух режимов. На рис. 5, 6 представлены кривые медиан выживаемости больных в двух группах, максимальные сроки выживаемости в группе MAID составили 24 мес (2 года), а в высокодозной группе трое больных пережили отметку в 50 мес (4,2 года). Также необходимо отметить, что практически половина больных пережила более 20 мес.

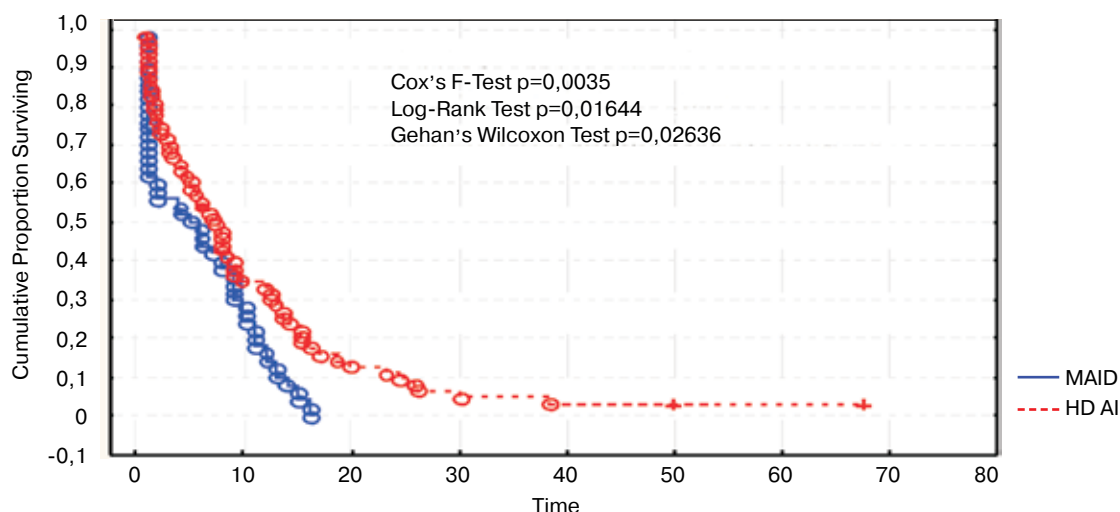


Рис. 4. Сравнение выживаемости без прогрессирования (PFS) двух групп

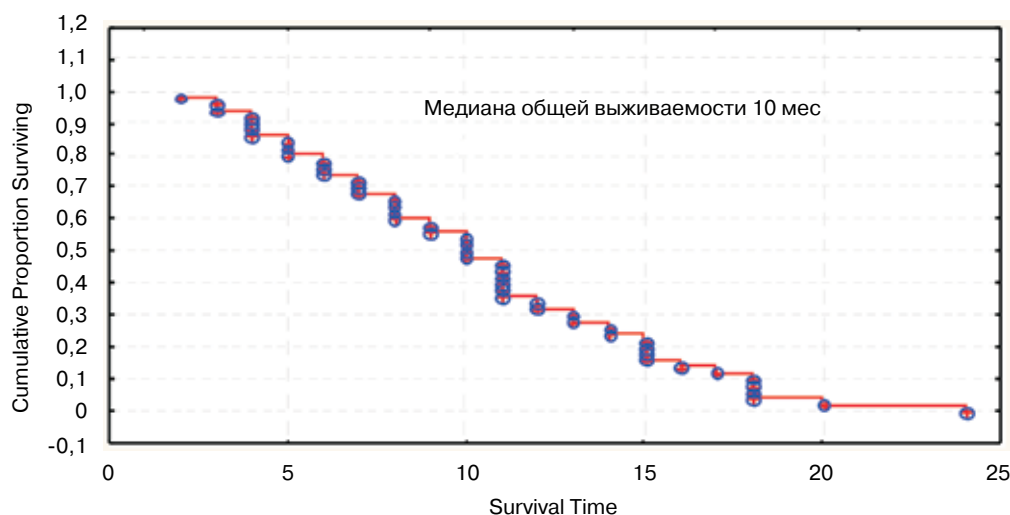


Рис. 5. Медиана общей выживаемости в группе MAID

Кривая общей выживаемости в группе MAID отражает истинное влияние биологии опухоли на выживаемость, а не проведенного лечения, это видно по гладкости распределения кривой и отсутствия пиковых событий.

Медиана общей выживаемости в группе MAID составила 10 мес по сравнению с 19,2 мес в группе HD AI, значения статистически достоверны ($p=0,00000-0,00002$), что четко отображено на рис. 5. Особое внимание обращает на себя уровень достоверности, подтвержденный тремя различными методами при сравнении показателей в двух группах.

На представленном рис. 7 четко видно расхождение кривых от начала лечения, при этом виден и второй этап их расхождения на уровне 10 мес, это может говорить о быстром прогрессировании на фоне лечения и летальном исходе в пределах 10–11-месячного диапазона, связанном с химиорезистентностью опухоли к проводимой терапии, отражая естественное течение болезни,

обусловленное биологией опухоли. Полученные результаты после этого диапазона в высокодозной группе четко показывают влияние высокодозного режима на выживаемость, а запас статистической прочности позволяет нивелировать возможные влияния других факторов, не вошедших в многофакторный анализ.

Таким образом, использование высокодозного режима химиотерапии позволило практически вдвое увеличить время без прогрессирования и вдвое увеличить общую выживаемость больных с диссеминированными саркомами мягких тканей. Данный режим химиотерапии может быть рекомендован для лечения больных саркомами мягких тканей в специализированных центрах, а также включен в стандарты оказания медицинской помощи на территории Российской Федерации в качестве первой линии лечения в особенности диссеминированных синовиальных сарком, липосарком и ЗФГ. Для остальных гистологических подтипов необходимо

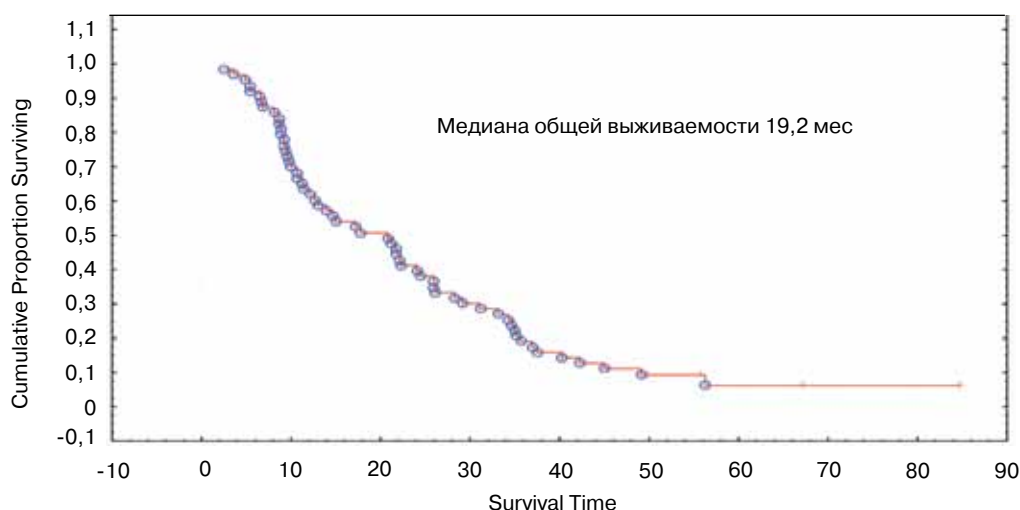


Рис. 6. Медиана общей выживаемости в группе HD AI

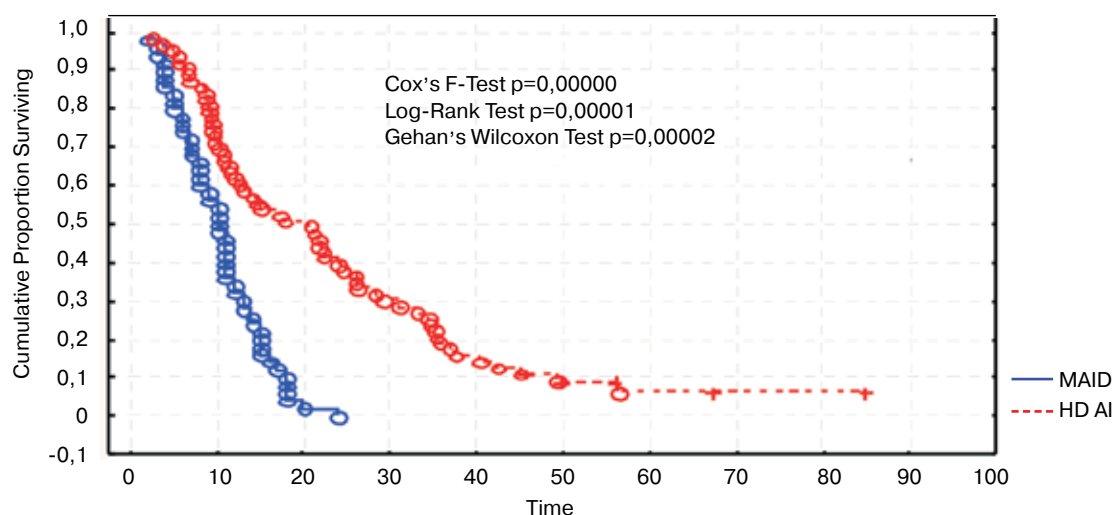


Рис. 7. Сравнение показателей общей выживаемости в группах MAID и HD AI

взвешенное принятие решения и обсуждения с пациентом возможной токсичности и преимуществ предлагаемого лечения.

Обсуждение полученных результатов

В нашей стране до сих пор МЗ РФ использует стандарты лечения сарком мягких тканей от 2006 г., где для лекарственного лечения рекомендовано использование всего 4 лекарственных препаратов (ифосфамид, доксорубицин, этопозид и цисплатин), при этом два последних обладают крайне низкой активностью в отношении СМТ. Нечасто использовалась схема MAID, и только для диссеминированных больных, не говоря уже об адъювантном или неoadъювантном применении. Именно эти факторы относили СМТ к химиорезистентным опухолям. В табл. 15 представлены данные различных вариаций комбинированной химиотерапии на основе антрациклинов с максимальной медианой выживаемости от 7,3 до 12 мес и от 17 до 32%

объективного ответа. В то время отсутствовала стратификация по гистологическим подтипам, и, вероятно, в исследования включались пациенты с резистентными к цитостатической терапии опухолями, что, конечно, дискредитировало химиотерапию как метод.

С середины 90-х годов активно начал применяться ифосфамид, и как видно из начала табл. 16, ситуация не сильно изменилась в отношении непосредственной эффективности и отдаленных результатов. Первое исследование по изучению высоких доз антрациклинов и ифосфамида было опубликовано в 2000 г., было показано практически удвоение медианы выживаемости и объективного ответа опухоли, однако показатели переносимости оставляли желать лучшего по сравнению со стандартными дозами. В последующем, с появлением КСФ, переносимость улучшилась, многие мировые саркомные центры пытались повторить результат MDACC, но безуспешно, что

Таблица 15. Эффективность различных режимов химиотерапии до 1995 г.

Исследование	Схема х/т	Режим х/т	Число пациентов	Общая эффективность (%)	Медиана выживаемости (мес)
Schoenfeld et al., 1982 ECOG	DOX DOX VCR CYCLO	70 mg/m ² IV bolus	71	27	8,5
		50 mg/m ² IV bolus 1,4 mg/m ² IV bolus 750 mg/m ² IV bolus	80	19	7,8
Omura et al., 1983 GOG	DOX DOX DTIC	60 mg/m ² IV bolus	155	16	7,7
		60 mg/m ² IV bolus 250 m/m ² IV bolus days 1–5	160	24	7,3
Muss et al., 1985 GOG	DOX DOX CYCLO	60 mg/m ² IV bolus	50	19	11,6
		60 mg/m ² IV bolus 500 mg/m ² IV bolus	54	19	10,9
Borden et al., 1987 ECOG	DOX DOX	70 mg/m ² IV bolus	94	18	8
		20 mg/m ² days 1 IV bolus then 15 mg/ m ² /week	88	17	8,4
	DOX DTIC	60 mg/m ² IV bolus	92	30	8
		250 mg/m ² IV bolus days 1–5			
Borden et al., 1990 ECOG	DOX DOX VND	70 mg/m ² IV bolus	151	17	9,4
		70 mg/m ² IV bolus 3 mg/m ² IV bolus	147	18	9,9
Edmonson et al., 1993 ECOG	DOX DOX	80 mg/m ² IV bolus	90	20	8,4
		60 mg/m ² IV bolus 3,75 g/m ² IV 4 h x 2 days	88	34	11,5
	IFOS DOX MITC DDP	40 mg/m ² IV bolus	84	32	9,4
		8 mg/m ² IV bolus 60 mg/m ² IV bolus			
Santoro et al., 1995 EORTC	DOX DOX VCR CYCL DTIC	75 mg/m ² IV bolus	240	23	12
		50 mg/m ² IV bolus	134	28	11,8
		1,5 mg/m ² IV bolus			
		500 mg/m ² IV bolus 750 mg/m ² IV 30 minutes			
	DOX IFOS	50 mg/m ² IV bolus 5 g/m ² IV 24 h	231	28	12,7

Таблица 16. Эффективность комбинации ифосфамида и доксорубина в различных дозировках

Группа	Доза AI/м2	Число больных	%ОЭ (ПЭ)	МВ (мес)
EORTC'95	50/5	258	25 (5)	12,8
EORTC'00	75/5	133	23	12,8
ECOG'93	60/7,5	88	34 (3)	12
MDACC'00	75–90/10	63	57 (10)	21
РОИЦ'15	60/10	78	43,6 (10,3)	19,2

вызывало многочасовые дискуссии на международных конференциях.

Нам удалось модифицировать дозы и изменить режим введения препаратов, при этом сохранить благоприятный профиль токсичности путем использования сопутствующей терапии. Также, в сравнении с режимом MAID, который до сих пор используется в ряде стран мира, увеличить выживаемость без прогрессирования на 44% (5 и 7,2 мес соответственно) и удвоить общую выживаемость (10 и 19,2 мес соответственно).

Полученные результаты позволяют рекомендовать разработанный режим химиотерапии по схеме HD AI для включения в национальные стандарты лечения СМТ в качестве 1-й линии лечения больных.

Выводы

- Полученные результаты показали предпочтение использования режима HD AI для следующих гистологических подтипов СМТ: синовиальная саркома, липосаркома, ЗФГ. Режим показал низкую эффективность в отношении лейомиосарком.

• Показанное увеличение ВБП на 44% и показателей общей выживаемости вдвое говорит о высокой эффективности режима HD AI и необходимости изменения стандартов лечения на федеральном и региональном уровнях.

• Низкий уровень токсичности высокодозного режима обусловлен объемной сопроводительной терапией, что говорит о необходимости его использования только в специализированных центрах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Patel S.R., Vadhan-Raj S., Papadopolous N., Plager C., Burgess M.A., Hays C., Benjamin R.S. High-dose ifosfamide in bone and soft tissue sarcomas: results of phase II and pilot studies--dose-response and schedule dependence. *J. Clin. Oncol.* 1997, v. 15 (6), p. 2378.
2. Billingsley K.G., Burt M.E., Jara E., Ginsberg R.J., Woodruff J.M., Leung D.H., Brennan M.F. Pulmonary metastases from soft tissue sarcoma: analysis of patterns of diseases and postmetastasis survival. *Ann. Surg.* 1999, v. 229 (5), p. 602.
3. Van Glabbeke M., van Oosterom A.T., Oosterhuis J.W., Mouridsen H., Crowther D., Somers R., Verweij J., Santoro A., Buesa J., Tursz T. Prognostic factors for the outcome of chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma: an analysis of 2,185 patients treated with anthracycline-containing first-line regimens--a European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. *J. Clin. Oncol.* 1999, v. 17 (1), p. 150.
4. Benjamin R.S., Wiernik P.H., Bachur N.R. Adriamycin: a new effective agent in the therapy of disseminated sarcomas. *Med. Pediatr. Oncol.* 1975, v. 1 (1), p. 63.
5. Borden E.C., Amato D.A., Rosenbaum C., Enterline H.T., Shiraki M.J., Creech R.H., Lerner H.J., Carbone P.P. Randomized comparison of three adriamycin regimens for metastatic soft tissue sarcomas. *J. Clin. Oncol.* 1987, v. 5 (6), p. 840.
6. Borden E.C., Amato D.A., Rosenbaum C., Enterline H.T., Shiraki M.J., Creech R.H., Lerner H.J., Carbone P.P. Randomized comparison of three adriamycin regimens for metastatic soft tissue sarcomas. *Clin. Oncol.* 1987, v. 5 (6), p. 840.
7. Judson I., Radford J.A., Harris M., Blay J.Y., van Hoesel Q., le Cesne A., van Oosterom A.T., Clemons M.J., Kamby C., Hermans C., Whittaker J., Donato di Paola E., Verweij J., Nielsen S. 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, v. 37 (7), p. 870.
8. Santoro A., Tursz T., Mouridsen H., Verweij J., Steward W., Somers R., Buesa J., Casali P., Spooner D., Rankin E. Doxorubicin versus CYVADIC versus doxorubicin plus ifosfamide in first-line treatment of advanced soft tissue sarcoma: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *J. Clin. Oncol.* 1995, v. 13 (7), p. 1537.
9. Edmonson J.H., Ryan L.M., Blum R.H., Brooks J.S., Shiraki M., Frytak S., Parkinson D.R. Randomized comparison of doxorubicin alone versus ifosfamide plus doxorubicin or mitomycin, doxorubicin, and cisplatin against advanced soft tissue sarcomas. *J. Clin. Oncol.* 1993, v. 11 (7), p. 1269.
10. Borden E.C., Amato D.A., Edmonson J.H., Ritch P.S., Shiraki M. Randomized comparison of doxorubicin and vindesine to doxorubicin for patients with metastatic soft-tissue sarcomas. *Cancer.* 1990, v. 66 (5), p. 862.
11. Houridsen H.T., Bastholt L., Somers R., Santoro A., Bramwell V., Mulder J.H., van Oosterom A.T., Buesa J., Pinedo H.M., Thomas D. Adriamycin versus epirubicin in advanced soft tissue sarcomas. A randomized phase II/phase III study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 1987, v. 23 (10), p. 1477.
12. Schoenfeld D.A., Rosenbaum C., Horton J., Wolter J.M., Falkson G., De Conti R.C. A comparison of adriamycin versus vincristine and adriamycin, and cyclophosphamide versus vincristine, actinomycin-D, and cyclophosphamide for advanced sarcoma. *Cancer.* 1982, v. 50 (12), p. 2757.
13. Demetri G.D., Elias A.D. Results of single-agent and combination chemotherapy for advanced soft tissue sarcomas. Implications for decision making in the clinic. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 1995, v. 9 (4), p. 765.
14. Nielsen O.S., Dombernowsky P., Mouridsen H., Crowther D., Verweij J., Buesa J., Steward W., Daugaard S., van Glabbeke M., Kirkpatrick A., Tursz T. High-dose epirubicin is not an alternative to standard-dose doxorubicin in the treatment of advanced soft tissue sarcomas. A study of the EORTC soft tissue and bone sarcoma group. *Br. J. Cancer.* 1998, v. 78 (12), p. 1634.
15. Mouridsen H.T., Bastholt L., Somers R., Santoro A., Bramwell V., Mulder J.H., van Oosterom A.T., Buesa J., Pinedo H.M., Thomas D. Adriamycin versus epirubicin in advanced soft tissue sarcomas. A randomized phase II/phase III study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 1987, v. 23 (10), p. 1477.
16. Patel S.R., Vadhan-Raj S., Papadopolous N., Plager C., Burgess M.A., Hays C., Benjamin R.S. High-dose ifosfamide in bone and soft tissue sarcomas: results of phase II and pilot studies--dose-response and schedule dependence. *J. Clin. Oncol.* 1997, v. 15 (6), p. 2378.
17. Van Oosterom A.T., Mouridsen H.T., Nielsen O.S., Dombernowsky P., Krzemieniecki K., Judson I., Svancarova L., Spooner D., Hermans C., van Glabbeke M., Verweij J. EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Results of randomised studies of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) with two different ifosfamide regimens in first- and second-line chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma patients. *Eur. J. Cancer.* 2002, v. 38 (18), p. 2397.
18. Antman K.H., Ryan L., Elias A., Sherman D., Grier H.E. Response to ifosfamide and mesna: 124 previously treated patients with metastatic or unresectable sarcoma. *J. Clin. Oncol.* 1989, v. 7 (1), p. 126.
19. Nielsen O.S., Judson I., van Hoesel Q., le Cesne A., Keizer H.J., Blay J.Y., van Oosterom A., Radford J.A., Svancarova L., Krzemieniecki K., Hermans C., van Glabbeke M., Oosterhuis J.W., Verweij J. Effect of high-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas. A multicentre phase II study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur. J. Cancer.* 2000, v. 36 (1), p. 61.
20. Cerny T., Leyvraz S., von Briel T., Küpfer A., Schaad R., Schmitz S.F., Honegger P., Sessa C., Brunner J., Boddy A.V. Saturable metabolism of continuous high-dose ifosfamide with mesna and GM-CSF: a pharmacokinetic study in advanced sarcoma patients. Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *Ann. Oncol.* 1999, v. 10 (9), p. 1087.
21. Buesa J.M., López-Pousa A., Martín J., Antón A., García del Muro J., Bellmunt J., Arranz F., Valenti V., Escudero P., Menéndez D., Casado A., Poveda A. Phase II trial of first-line high-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas of the adult: a study of the Spanish Group for Research on Sarcomas (GEIS). *Ann. Oncol.* 1998, v. 9 (8), p. 871.
22. Van Oosterom A.T., Mouridsen H.T., Nielsen O.S., Dombernowsky P., Krzemieniecki K., Judson I., Svancarova L., Spooner D., Hermans C., van Glabbeke M., Verweij J. EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Results of randomised studies of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) with two different ifosfamide regimens in first- and second-line chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma patients. *Eur. J. Cancer.* 2002, v. 38 (18), p. 2397.

23. Palumbo R., Palmeri S., Antimi M., Gatti C., Raffo P., Vilani G., Toma S. Phase II study of continuous-infusion high-dose ifosfamide in advanced and/or metastatic pretreated soft tissue sarcomas. *Ann. Oncol.* 1997, v. 8 (11), p. 1159.
24. Le Cesne A., Antoine E., Spielmann M., Le Chevalier T., Brain E., Toussaint C., Janin N., Kayitalire L., Fontaine F., Genin J. High-dose ifosfamide: circumvention of resistance to standard-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas. *J. Clin. Oncol.* 1995, v. 13 (7), p. 1600.
25. Rahal A.S. et al. High-dose ifosfamide (HDI) in metastatic synovial sarcoma: The Institut Gustave Roussy experience. *J. Clin. Oncol.* 30, 2012 (suppl; abstr. 10044).
26. Lorigan P., Verweij J., Papai Z., Rodenhuis S., Le Cesne A., Leahy M.G., Radford J.A., van Glabbeke M.M., Kirkpatrick A., Hogendoorn P.C., Blay J.Y. European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study Phase III trial of two investigational schedules of ifosfamide compared with standard-dose doxorubicin in advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. *J. Clin. Oncol.* 2007, v. 25 (21), p. 3144.
27. Bramwell V.H., Mouridsen H.T., Santoro A., Blackledge G., Somers R., Verweij J., Dombernowsky P., Onsrud M., Thomas D., Sylvester R. Cyclophosphamide versus ifosfamide: a randomized phase II trial in adult soft-tissue sarcomas. The European Organization for Research and Treatment of Cancer [EORTC], Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1993, v. 31, Suppl. 2, p. 180.
28. Judson I., Verweij J., Gelderblom H., Hartmann J.T., Schöffski P., Blay J.Y., Kerst J.M., Suflarsky J., Whelan J., Hohenberger P., Krarup-Hansen A., Alcindor T., Marreud S., Litière S., Hermans C., Fisher C., Hogendoorn P.C., Dei Tos A.P., van der Graaf W.T. European Organisation and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a randomized controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014, v. 15 (4), p. 415.
29. Bramwell V.H., Anderson D., Charette M.L. Sarcoma Disease Site Group Doxorubicin-based chemotherapy for the palliative treatment of adult patients with locally advanced or metastatic soft tissue sarcoma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003.
30. Blay J.Y., van Glabbeke M., Verweij J., van Oosterom A.T., Le Cesne A., Oosterhuis J.W., Judson I., Nielsen O.S. Advanced soft-tissue sarcoma: a disease that is potentially curable for a subset of patients treated with chemotherapy. *ur J. Cancer.* 2003, v. 39 (1), p. 64.

Статья поступила 11.01.2016 г., принята к печати 15.01.2016 г.
Рекомендована к публикации Э.Р. Мусаевым

MODIFYING SOFT TISSUE SARCOMA CHEMOTHERAPY REGIMENS. OLD DRUGS AND NEW HORIZONS

Fedenko A.A.

FGBU N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation

Key words: soft tissue sarcoma (STS), high dose chemotherapy, front line

We report results of single institution trial of 78 STS pts treated with front line high dose doxorubicin with ifosfamide in comparison with 50 pts treated retrospectively with standard MAID regimen. We achieved 44% increase in PFS (from 5 to 7.2 month) and OS (from 10 to 19.2 month) in high dose subgroup ($p=0.00001$). New regimen showed high activity and durable toxicity profile and can be used routinely only in specialized sarcoma centers across the country.