

С.И. Коровин, д.м.н., заведующий научно-исследовательским отделением опухолей кожи и мягких тканей, А.Ю. Паливец, к.м.н., М.Н. Кукушкина, В.В. Остафейчук, А.Г. Дедков, д.м.н., заведующий научно-исследовательским отделением онкоортопедии, Национальный институт рака, г. Киев

Опыт лечения больных экстраабдоминальным десмоидом

Необычную опухоль мягких тканей, которую онкологи сейчас называют десмоидом, впервые описал Макфарлейн (J. Macfarlane) в 1832 году. Своим внешним видом (волокнистым строением, напоминающим сухожилия, белесоватой окраской) опухоль обязана названию «десмоид», происходящему от греческого слова *desmos* – связка. Это новообразование представляет собой мезенхимальную опухоль мягких тканей, состоящую из дифференцированных фибробластов и избыточного количества коллагеновых волокон.

Согласно классификации опухолей мягких тканей и костей (ВОЗ, 2002) десмоидная фиброма отнесена к фибробластическим/миофибробластическим опухолям и занимает промежуточное положение между доброкачественными и злокачественными новообразованиями, является локально агрессивной [1]. Десмоидная фиброма/агрессивный фиброматоз характеризуются местным агрессивным течением, но не метастазируют. В зависимости от локализации десмоиды подразделяются на абдоминальные, располагающиеся в брюшной стенке или в брюшной полости, и экстраабдоминальные, которые находятся в области туловища и конечностей. Агрессивное клиническое течение свойственно в большей степени экстраабдоминальным десмоидным фибромам.

Лечение больных с десмоидными фибромами является сложной проблемой клинической онкологии из-за редкости данной патологии, вариабельности анатомической локализации, отсутствия достоверных клинических и проспективных исследований с аргументированными выводами. Для лечения используются хирургический метод, лучевая терапия и/или системная терапия в разнообразных нестандартных комбинациях, что существенно затрудняет сравнительный анализ результатов. Текущие публикации по этой теме свидетельствуют о заметном увеличении числа обратившихся за лечением больных с десмоидными опухолями и более активном использовании комплексной терапии, включая системные подходы, особенно в последнее время.

Целью оперативного лечения должно быть широкое иссечение опухоли в пределах здоровых тканей, что не всегда достижимо из-за особенностей анатомического расположения новообразования. Хирургические вмешательства играют большую роль в лечении экстраабдоминальных десмоидных фибром, но в то же время хирургическое лечение сопровождается значительным количеством рецидивов — их частота колеблется от 40 до 90% [2-4]. Неполное удаление образования ассоциируется с высоким риском дальнейшего прогрессирования заболевания, хотя в некоторых случаях удаление опухоли с позитивным краем резекции приводит к удлинению периода без видимых проявлений болезни. Таким образом, хирургическая стратегия должна быть направлена на как можно более полное удаление патологического очага, используя максимально функционально щадящие подходы и минимизируя неблагоприятные последствия. До сих пор значение негативного края резекции продолжает дебатироваться, и в настоящее время ясно, что позитивный край резекции не всегда и незамедлительно нуждается в дальнейшем лечении.

Малоутешительные исходы хирургического лечения стимулировали поиски других подходов к лечению больных с данной патологией.

Лучевая терапия является эффективным лечебным выбором для пациентов, которым в силу каких-либо причин не показано хирургическое лечение. Это касается тех больных, которые отказываются от операции или у которых последствия хирургического удаления опухоли являются неприемлемыми. Применение лучевой терапии должно учитывать возможность поздних лучевых реакций, вплоть до возникновения индуцированных лучевой терапией новых злокачественных новообразований, особенно у молодых пациентов. Время регрессии опухоли после лучевой терапии часто бывает довольно продолжительным — иногда проходит несколько лет до полной регрессии новообразования. Так, ретроспективный анализ, проведенный Мичиганским университетом по результатам лечения 95 больных, показал следующее. Достигнутый локальный контроль в группах пациентов, получавших только хирургическое лечение или только лучевое лечение, и в группе с их комбинацией статистически достоверных различий не показал. Роль адъювантной лучевой терапии в достижении локального контроля опухоли до настоящего времени не совсем определена из-за противоречивых результатов. Так, в руководстве NCCN послеоперационная лучевая терапия предлагается как опция для пациентов с большими опухолями и с позитивным краем резекции.

Использование лучевой терапии в дополнение к хирургическому лечению и самостоятельно показало обнадеживающие результаты. Комбинированное лечение позволило уменьшить частоту рецидивов на 20% [5], прослеживается тенденция к улучшению локального контроля у больных, перенесших операцию с последующим облучением, в том числе у пациентов с наличием опухолевых клеток в крае резекции.

Рекомендуемая доза лучевой терапии как радикального вида лечения колеблется от 50 до 60 Гр в течение 5-7 недель по 1,8-2 Гр за фракцию. Результаты лечения — частота локальных рецидивов — не уменьшается при использовании более высоких доз.

Новым подходом в лечении для повышения резектабельности опухоли и снижения частоты рецидивирования при экстраабдоминальных десмоидах является применение неoadъювантной (предоперационной) лучевой терапии. Однако применение такой методики в качестве общепотребительного стандарта требует проведения дополнительных проспективных рандомизированных исследований, подтверждающих полученные позитивные результаты.

Таким образом, хирургическое лечение остается краеугольным камнем в проблеме лечения десмоидных опухолей, особенно экстраабдоминальных десмоидов, хотя серьезные функциональные нарушения и могут быть результатом такого лечения. Исходя из вышесказанного, следуя доктрине

мультидисциплинарного подхода, с больными может обсуждаться не хирургическое, а системное лечение. Первыми возможными кандидатами на системную терапию являются пациенты с экстраабдоминальными десмоидами и множественными местными рецидивами, которым невозможно провести адекватное хирургическое вмешательство или лучевую терапию. Выбор системной терапии может быть важен для получения положительных отдаленных результатов у пациентов с десмоидными опухолями. В целом сложилось такое положение, когда можно осуществлять лечение без серьезной угрозы получить тяжелые функциональные расстройства и/или токсические эффекты. К таким видам лечения относятся гормональная терапия, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ингибиторы тирозинкиназы. Справедливости ради необходимо подчеркнуть явную недостаточность сравнительных исследований, а большинство имеющихся сообщений базируется на обработке небольших количеств клинических случаев. Несмотря на это можно сделать некоторые предварительные выводы. У 50% пациентов и даже больше наблюдается ответ на проведенную терапию, выраженная регрессия наблюдается у 10-15%, у 25% — минимальная регрессия или стабилизация размеров опухоли.

Тамоксифен. Экспериментальные данные свидетельствуют о влиянии гормонов на рост десмоидных опухолей, об этом также свидетельствует эффективность антиэстрогенов, доказанная клиническими исследованиями. Блокируя рецепторы эстрогенов, тамоксифен может ингибировать клеточную пролиферацию. Тамоксифен является наиболее общепринятым средством, используемым при лечении десмоидов. Он назначается в дозах, которые обычно используются при лечении рака грудной железы с единичными сообщениями об эффективности более высоких доз. Гормонотерапия (тамоксифен, гозерелин), с помощью которой удалось добиться полной и частичной регрессии опухоли у 46,7% пациентов, заняла заметное место в лечении данной патологии [6].

НПВП. Появляется все большее количество сообщений о том, что химиотерапия может быть эффективной в лечении угрожающих жизни абдоминальных десмоидов. Хотя при лечении медленно растущих экстраабдоминальных десмоидов желательно избегать побочных эффектов агрессивной полихимиотерапии. НПВП известны своей хорошей переносимостью с минимальными побочными эффектами. Применение НПВП началось после того, как была получена полная регрессия рецидивной опухоли в области грудины у пациента, получавшего индометацин по поводу постлучевого перикардита. Небольшие серии наблюдений свидетельствуют, тем не менее, о 37-57% ответов опухоли в виде частичной или полной регрессии. Но большинство сообщений свидетельствует о достижении стабилизации заболевания.

Интерферон. Имеется несколько сообщений об объективном ответе или длительном периоде стабилизации заболевания после использования альфа-интерферона, который применялся после неудачных попыток лечения НПВП. Точный механизм действия интерферона при десмоидной фиброме



С.И. Коровин

неясен. Иммуногистохимические исследования демонстрируют экспрессию рецепторов интерферона в фибробластах десмоида, что свидетельствует о возможном прямом ингибирующем рост действия данного цитокина.

Химиотерапия. Химиотерапия представляется уместным выбором при быстро растущих опухолях. Некоторые режимы лечения достаточно действенны и во многих случаях обеспечивают надежный и длительный (на протяжении многих лет) эффект. Стандартная химиотерапия в таких случаях предусматривает назначение малых доз в течение длительного времени и демонстрирует вдохновляющие результаты. Однако длительность лечения может быть ограничена кумулятивной токсичностью. Применяются различные режимы комбинаций доксорубицина, липосомального доксорубицина, ифосфамида, метотрексата с винкалалоидами, которые позволяют получить положительный результат в 50-80% случаев (частичная регрессия плюс стабилизация) на протяжении как минимум 6 мес. Опираясь на данные ретроспективного 15-летнего анализа — в условиях отсутствия рандомизированных исследований, можно рекомендовать монотерапию (в частности антрациклинами) после неудачного применения гормонотерапии, так как нет исчерпывающих данных по комбинированным режимам у больных с симптомными опухолями. Липосомальный пегилированный доксорубин представляется оправданным выбором со сниженным риском кардиологических и других токсических эффектов по сравнению с исходным препаратом-предшественником и может быть рекомендован больным после безуспешного лечения гормонами или иматинибом. В целом необходимо соотносить тяжесть возможных негативных последствий системной химиотерапии со степенью выраженности негативных проявлений существующей опухоли. Характерной особенностью ответа опухоли на терапию является то, что регрессия новообразования развивается в течение нескольких месяцев, а порой и лет.

Иматиниб. Опыт применения селективного ингибитора тирозинкиназы иматиниба при десмоидных опухолях ограничен. В одно из последних исследований включили 51 пациента, которым было не показано хирургическое лечение. Объективный ответ был достигнут у 6% пациентов, а годичная выживаемость без прогрессирования заболевания составила 66%. Аналогичные результаты были получены и в другом исследовании с привлечением 41 больного.

Однако подобные исследования нуждаются в продолжении для сравнения с другими видами системной терапии и оценки возможных побочных эффектов. Одно из возможных направлений — это изучение неoadъювантных режимов применения иматиниба у пациентов с неоперабельными опухолями, для трансформации их в операбельное состояние. Еще один ингибитор тирозанкиназы — сорафениб — показал свою активность приблизительно у 70% пациентов, уменьшив симптомы заболевания и стабилизируя процесс [7, 8].

Об улучшении исходов комбинированного лечения путем применения терморадитерапии сообщают С.И. Ткачев, М.Д. Алиев, В.В. Глебовская и др. [9]. Предложенная ими методика на 45,8% увеличила 10-летнее безрецидивное течение заболевания. Большое распространение получило применение пролонгированной химиотерапии низкими дозами винбластина и метотрексата [10]. В то же время информация, накапливаемая об особенностях клинического течения десмоидных фибром, побуждает уточнять роль и место каждого вида терапии. Так, большой клинический опыт, накопленный в Московском научно-исследовательском онкологическом институте им. П.А. Герцена, позволил говорить о возрастающей роли хирургического метода в лечении больных с десмоидной фибромой [11]. Подчеркивается, что широкое иссечение опухоли в пределах здоровых тканей часто требует резекции прилежащей кости и реконструктивных операций на мягких тканях. Поскольку десмоидные опухоли встречаются довольно редко, необходимы исследования, которые требуют сотрудничества многих центров, а также концентрации больных в определенных учреждениях. Такие попытки помогут помочь вскрыть клинические или молекулярные критерии (наподобие гиперэкспрессии бета-катенина), благодаря которым удастся индивидуализировать лечение и более эффективно сохранять жизнь надлежащего качества у этой категории больных.

Таким образом, до настоящего времени консенсус в отношении лечения десмоидных фибром не достигнут.

Материал и методы

Цель исследования: проанализировать результаты лечения больных с экстраабдоминальной десмоидной фибромой (ЭДФ). Проведено ретроспективное исследование больных, которые находились на лечении в отделении онкоотопедии, опухолей кожи и мягких тканей Национального института рака МЗ Украины с 2000 по 2010 год. В указанные сроки на лечение находилось 68 пациентов в возрасте от 18 до 79 лет. У всех больных диагноз был подтвержден гистологическим исследованием. Сведения о распределении пациентов по полу и возрасту представлены в таблице 1. На верхних конечностях опухоль располагалась у 9 больных (13,2%), на туловище — у 29 (42,6%), на нижних конечностях — у 30 (44,2%) (табл. 2). В 40 случаях пациенты поступали в клинику с впервые выявленной опухолью, 28 — с рецидивом заболевания. Двойная локализация опухоли отмечена у 3 (4,4%) пациентов (две женщины, один мужчина), такой феномен наблюдался только на нижних конечностях и в таких сочетаниях: бедро и голень, стопа и голень, стопа и бедро.

Хирургическое лечение в объеме широкого иссечения было проведено 39 пациентам. Оперативное вмешательство предусматривало удаление опухоли в футляре из здоровых тканей 2 см. У 3 больных иссечение опухоли сопровождалось резекцией прилежащей к опухоли кости: в 2 случаях резецировалась

Таблица 1. Распределение больных экстраабдоминальной десмоидной фибромой по полу и возрасту												
Пол	Возраст										Всего	
	18-29		30-39		40-49		50-59		Больше 60			
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
Женский	17	25,0	8	11,8	10	14,7	5	7,4	3	4,4	43	63,2
Мужской	12	17,6	3	4,4	4	5,9	5	7,4	1	1,4	25	26,8
Всего	29	42,6	11	16,2	14	20,6	10	14,8	4	5,8	68	100,0

Таблица 2. Распределение больных экстраабдоминальной десмоидной фибромой по полу и локализации										
Пол	Локализация									Всего
	Верхняя конечность			Туловище		Нижняя конечность				
	Плечо	Предплечье	Кисть	Грудная стенка	Поясница	Ягодица	Бедро	Голень	Стопа	
Мужчины	5	0	1	12	2	0	2	0	3	25
Женщины	0	3	0	11	3	9	7	3	7	43
Всего	5	3	1	23	5	9	9	3	10	68

лопатка, в одном — выполнена краевая резекция бедренной кости.

У 7 пациентов перед оперативным вмешательством проводилась лучевая терапия ежедневно средними фракциями 2-2,2 Гр до суммарной очаговой дозы 35-40 Гр. После стихания ранних лучевых реакций мягких тканей, через 3-4 нед выполнялся хирургический этап лечения в объеме широкого иссечения опухоли.

Шести пациентам лучевая терапия была проведена в адъювантном режиме средними фракциями по 2-2,5 Гр на ложе удаленной опухоли до суммарной очаговой дозы в 40-45 Гр после заживления операционной раны.

В группе из 6 пациентов химиогормонотерапию использовали в адъювантном режиме. Химиотерапия выполнялась по следующей схеме: винбластин — 5 мг/м² 1 раз в 7 дней + метотрексат 25 мг/м² 1 раз в 7 дней. Химиотерапия сопровождалась гормонотерапией: ежедневным приемом тамоксифена в суточной дозе 20 мг. Длительность лечения составила от 4 до 10 мес, в среднем — 7,2 мес.

Еще одну группу составили 8 человек, получавших консервативное лечение: химиогормонотерапию и лучевую терапию. Методика химиогормонотерапии приведена выше. Лучевая терапия проводилась ежедневно средними фракциями по 2-2,2 Гр до суммарной очаговой дозы в 40-45 Гр. Длительность лечения составила от 7 до 11 мес, в среднем — 8,3 мес.

Результаты и обсуждение

Приступая к анализу полученных результатов, целесообразно прежде всего оценить характеристики всей группы больных с экстраабдоминальной десмоидной фибромой, вошедших в исследование. Обращает на себя внимание преобладающее количество женщин в данной когорте, соотношение мужчин и женщин было 1:2,4. Наши данные согласуются с данными других авторов, подчеркивающих преимущественное поражение женщин данной патологией [12]. В 81,4% случаев женщины с данной патологией находились в репродуктивном возрасте (18-49 лет). Средний возраст женщин равнялся 36,7±2,2 года. В возрасте до 30 лет находилось 48% пациентов-мужчин. Средний возраст пациентов мужского пола составил 34,3±3,2 года. Наблюдалось уменьшение количества пациентов обоего пола в возрасте после 50 лет.

Рецидивы опухоли после хирургического лечения возникли более чем у половины больных — у 24 пациентов из 39 (61,5±7,8%) в сроки от 4 до 96 мес. Появление рецидива отмечалось в среднем через 23,9 мес (медиана — 21 мес).

Рецидивы после проведения предоперационного облучения и операции развились у 3 больных из 7, что составило 42,6%. Возврат заболевания регистрировался в сроки от 6 до 24 мес, в среднем через 14 мес (медиана — 12 мес).

Рецидив заболевания после адъювантной лучевой терапии возник через 24 мес после лечения у 1 больного из 6, что составило 16,7%.

Если объединить группы с неoadъювантной и адъювантной лучевой терапией в одну, то получим следующее. В полученной группе из 13 пациентов рецидивы заболевания возникли у 4 пациентов — 30,8±5,7%. Среднее время развития рецидива составило 16,5 мес (медиана — 18 мес).

В группе больных, которые после хирургического лечения получили адъювантную химиогормонотерапию (6 человек), сроки наблюдения составили от 36 до 78 мес (медиана — 50 мес). За это время ни одного рецидива у этих пациентов не зарегистрировано.

Группа больных, получивших консервативное лечение (химиогормонотерапию и лучевую терапию), наблюдалась от 36 до 96 мес (медиана наблюдения — 48 мес). У одной больной отмечена полная регрессия новообразования, частичная регрессия — у 1 (сроки наблюдения 64 и 31 мес соответственно), у остальных — стабилизация размеров опухоли.

Сравнивая полученные нами результаты, считаем необходимым остановиться на следующем. Самая высокая частота рецидивов наблюдалась в группе больных, которые получали только хирургическое лечение — 61,5±7,8%. При комбинировании операции с лучевой терапией (в пред- или послеоперационном периоде) частота рецидивирования значительно уменьшилась — до 30,8±5,7%. Улучшение полученных результатов на 30,7% было статистически значимым (p<0,05). Наши данные вполне созвучны с данными доступной нам литературы, где также подчеркиваются преимущества комбинированного лечения десмоидных фибром [5, 9].

Обнадеживающие результаты получены при сочетании хирургического лечения с последующей длительной химиогормонотерапией. Отсутствие рецидивов в этой группе в период, превышающий 36 мес, позволяет надеяться на хорошие исходы терапии, но из-за недостаточного количества наблюдений сформулировать окончательные выводы не представляется возможным. По нашему мнению, этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении и оценке. Интерес к адъювантному лечению обусловлен еще и тем обстоятельством, что у 31% пациентов операция носит

нерадикальный характер, так как в краях резекции при микроскопическом исследовании выявляются опухолевые клетки [8].

В связи с малочисленностью наблюдений мы также не можем сформулировать окончательное мнение о консервативном лечении — пролонгированной химиогормонотерапии и лучевой терапии — и считаем целесообразным и перспективным продолжить исследование в данном направлении.

Выводы

1. В результате выполнения только хирургического лечения рецидивы экстраабдоминальной десмоидной фибромы развились у 61,5% больных.
2. Комбинированное лечение имеет преимущество перед хирургическим лечением. Использование в неoadъювантном и адъювантном режимах лучевой терапии у больных с экстраабдоминальной десмоидной фибромой позволило снизить частоту рецидивов до 30,8% (p<0,05).
3. Применение химиогормонотерапии, которое возможно в комбинации с хирургическим и лучевым лечением, является перспективным направлением в терапии больных экстраабдоминальной десмоидной фибромой.

Литература

1. Fletcher Ch.D.M., Unni K.K., Mertens F. (2002) World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. Lyon. IARC press., 427 p.
2. Higaki S., Tateishi A., Ohno T. et al. (1995) Surgical treatment of extra-abdominal desmoid tumors (aggressive fibromatosis). Int. Orthop., 19(6): 383-389.
3. Middleton S.B., Philips R.K. (2000) Surgery for large intra-abdominal desmoid tumors. Dis. Colon. Rectum., 43: 1759-1762.
4. Nuytens J.J., Rust P.F., Thomas C.R. Jr., Turrisi A.T. (2000) Surgery versus radiotherapy for patient with aggressive fibromatosis. Cancer., 88: 1517-1523.
5. Bondiau P.Y., Peyrade F., Marcy P.Y. et al. (2002) Recurrent desmoid tumors on a gortex patch. Radiother. and Oncol., 63 (3): 355-356.
6. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л., Бойко А.В. и др. (2006) Гормонотерапия в лечении десмоидных фибром. Российский онкологический журнал. 1: 4-10.
7. Heinrich M.C., McArthur G.A., Demetri G.D. et al. (2006) Clinical and molecular studies of the effect of imatinib on advanced aggressive fibromatosis (desmoid tumor). J Clin Oncol., 24(7): 1195.
8. Chugh R., Maki R.G., Thomas D.G. et al. (2006) A SARC phase II multicenter trial of imatinib mesylate in patients with aggressive fibromatosis. J Clin Oncol. 24 (18S): 9515.
9. Ткачев С.И., Алиев М.Д., Глебовская В.В. и др. (2009) Применение терморадитерапии у больных первичными и рецидивными экстраабдоминальными десмоидными опухолями. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 1: 34-37.
10. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л., Бойко А.В. и др. (1997) Лечение десмоидных фибром в московском научно-исследовательском онкологическом институте им. П.А. Герцена. Российский онкологический журнал. 3: 13-17.
11. Дарьялова С.Л., Франк Т.А., Карпенко В.Ю. и др. (2010) Хирургический метод как этап комбинированного лечения десмоидных фибром. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 4: 42-48.
12. Дарьялова С.Л., Чиссов В.И. (1993). Диагностика и лечение злокачественных опухолей, Медицина, М.: 255 с.

