

# Саркомы мягких тканей

Клинико-практическое руководство Общенациональной сети по борьбе против рака (NCCN) США, 2012 г.

Саркомы – гетерогенная группа редких солидных опухолей мезенхимальноклеточного происхождения, имеющих отличительные клинические и патологические признаки; обычно их разделяют на две большие категории:

- саркомы мягких тканей (включая жировую ткань, нервы и оболочки нервов, кровеносные сосуды и другие типы соединительной ткани);
- саркомы кости.

Саркомы мягких тканей (СМТ) являются наиболее частыми саркомами. В 2010 г. в США диагноз СМТ был установлен 10 520 пациентам, а смертность от СМТ составила около 3920 случаев, включая взрослых и детей. Тем не менее истинная распространенность СМТ недооценивается, в частности вследствие того, что значительную часть пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями (GIST) не включали в онкорегистры до 2001 г. Заболеваемость GIST в США составляет не менее 5 тыс. случаев в год. В целом на саркомы приходится около 1 и 15% от всех злокачественных новообразований у взрослых и детей соответственно. Предшествующее воздействие лучевой терапии (ЛТ) на область поражения, обычно за несколько лет до развития саркомы, является фактором риска СМТ.

На сегодня идентифицировано более 50 гистологических подтипов СМТ, при этом наиболее распространенными являются плеоморфная саркома (также известна как злокачественная фиброзная гистиоцитома), GIST, липосаркома, лейомиосаркома, синовиальная саркома и злокачественные опухоли оболочек периферических нервов. У детей самой частой СМТ является рабдомиосаркома. Первичными областями поражения чаще всего являются конечности (60%), туловище (19%), ретроперитонеум и область головы и шеи (9%). Анатомическая область первичного очага является важным фактором, влияющим на выбор терапии и исход. СМТ метастазируют преимущественно в легкие; опухоли, развивающиеся в брюшной полости, чаще метастазируют в печень и брюшину.

## Патологические особенности сарком мягких тканей Биопсия

Выполнение биопсии (пункционной или инцизионной) перед лечением настоятельно рекомендуется для диагностики и определения стадии саркомы; исследование должно проводиться опытным хирургом или радиологом. Тонкоигольная аспирация (ТИА) также может использоваться, однако установить точный диагноз по данным одной лишь ТИА обычно затруднительно. Широкое применение ТИА допускается в учреждениях с большим клиническим и патологическим опытом. Эндоскопическая биопсия может быть показана при саркомах, располагающихся глубоко в грудной, брюшной полости или полости малого таза.

## Принципы патологического исследования

Патологическую оценку биопсийного и резецированного материала, особенно при первичной гистопатологической классификации, должен проводить патолог с опытом изучения сарком. Особое внимание при исследовании этих образцов следует уделить краям. Морфологическая оценка, основанная на микроскопическом изучении гистологических срезов, остается золотым стандартом диагностики сарком. Дифференциальная диагностика новообразований мягких тканей включает другие злокачественные опухоли (первичные и метастатические карциномы, меланомы и лимфомы), десмоиды и доброкачественные опухоли (липомы, лимфангиомы, лейомиомы, невромы и др.). Так как идентификация гистопатологического типа саркомы часто затруднительна, для уточнения морфологического диагноза может применяться ряд вспомогательных методов, таких как обычные цитогенетика, иммуногистохимия, электронная микроскопия и молекулярное генетическое тестирование. Результаты этих исследований должны указываться в патологическом заключении. Последнее также должно включать детализацию первичного диагноза (с использованием стандартизированной номенклатуры согласно

классификации СМТ ВОЗ); орган и локализацию саркомы; глубину, размеры и гистологическую степень опухоли; наличие или отсутствие некроза; состояние эксцизионных краев и лимфатических узлов; стадию TNM и дополнительные характеристики опухоли, такие как митотическая активность, наличие или отсутствие сосудистой инвазии, тип и протяженность воспалительной инфильтрации. Размер опухоли на момент диагностики зависит от локализации: новообразования проксимальных отделов конечностей и забрюшинного пространства часто достают крупнее, в то время как опухоли дистальных отделов конечностей, как правило, небольших размеров.

## Молекулярная диагностика сарком мягких тканей

Молекулярное генетическое тестирование – очень полезный вспомогательный метод исследования, так как многие подтипы СМТ ассоциируются с характерными генетическими абберрациями, такими как замены отдельных пар оснований, делеции, амплификации и транслокации. СМТ можно разделить на две большие генетические группы:

- саркомы со специфическими генетическими альтерациями, такими как хромосомные транслокации и точечные мутации, и, как правило, простыми кариотипами;
- саркомы с неспецифическими генетическими альтерациями и сложными несбалансированными кариотипами.

СМТ с повторяющимися хромосомными транслокациями можно классифицировать на подтипы в зависимости от наличия транскриптов гибридных генов (например, EWSR1-ATF1 – при светлоклеточной саркоме; TLS-CHOP, также известного как FUS-DDIT3, – при миксоидной/круглоклеточной саркоме; SS18 (SYT)-SSX (SS18-SSX1 или SS18-SSX2) – при синовиальной саркоме; PAX-FKHR (PAX3-FKHR или PAX7-FKHR) – при альвеолярной рабдомиосаркоме). Гибридные гены, возникающие вследствие хромосомных транслокаций, могут предоставить полезную диагностическую и прогностическую информацию (см. ниже).

К наиболее распространенным методам, применяющимся в молекулярной диагностике, относятся традиционный цитогенетический анализ, флуоресцентная гибридизация in situ (FISH) и методы, основанные на полимеразной цепной реакции (ПЦР). В проспективном исследовании Hill и соавт. (2002) установили, что молекулярный анализ на основе ПЦР является более чувствительным по сравнению с обычной цитогенетикой для диагностики некоторых подтипов СМТ, включая альвеолярную рабдомиосаркому, синовиальную саркому и миксоидную липосаркому.

При определенных подтипах саркомы молекулярная гетерогенность транскриптов гибридных генов может иметь прогностическую значимость. У пациентов с метастатической альвеолярной рабдомиосаркомой PAX7-FKHR ассоциируется с более благоприятным прогнозом по сравнению с PAX3-FKHR. У больных с синовиальной саркомой прогностическая значимость транскриптов SS18-SSX1 и SS18-SSX2 не ясна, учитывая противоречивые результаты двух исследований (Guillou et al., 2004; Ladanyi et al., 2002). При миксоидной липосаркоме вариабельность транскриптов гибридных генов на клинический исход не влияет.

Следует отметить, что методы молекулярного генетического тестирования являются довольно сложными и не обладают абсолютной чувствительностью и специфичностью. Кроме того, вследствие известных технических ограничений их приходится рассматривать лишь как вспомогательные. Таким образом, результаты молекулярных тестов следует интерпретировать только в контексте клинических и патологических признаков саркомы. Молекулярное тестирование должно проводить патолог с опытом в диагностике сарком и практическими навыками использования соответствующих молекулярных методов.

## Определение стадии

В системе стадирования СМТ, предложенной Американским объединенным комитетом по раку

(AJCC), традиционно использовались 4 стадии, однако на практике эта система функционирует как двухстадийная (G1/G2 – низкий риск и G3/G4 – высокий риск). В двух наиболее широко используемых системах, разработанных Рабочей группой по саркомам Французской федерации онкологических центров (FNCLCC) и Национальным институтом рака (NCI), применяются 3 стадии. Система NCI основана на оценке гистологии, локализации и степени некроза опухоли. В системе FNCLCC учитываются дифференциация опухоли, количество митозов и некроз опухоли. В сравнительном исследовании этих двух систем, включившем 410 взрослых пациентов с СМТ, система FNCLCC продемонстрировала несколько более высокую способность прогнозировать развитие отдаленных метастазов и опухольспецифическую смертность. Riad и соавт. (2004) изучали влияние вовлечения лимфатических узлов (ЛУ) на выживаемость пациентов с саркомой конечностей. Метастазы в ЛУ развились у 3,7% (39 из 1066) больных, подвергшихся хирургическому лечению. Клинические исходы у пациентов с изолированными метастазами в ЛУ были значительно лучше таковых у больных с синхронными системными метастазами и метастазами в ЛУ (4-летняя выживаемость 71 vs 21% соответственно). Выживаемость пациентов с изолированным поражением ЛУ, перенесших лимфаденэктомию, была такой же, как и у больных саркомами конечностей III стадии по классификации AJCC. В пересмотренной системе AJCC (2010) используются 3 стадии, а поражение ЛУ было переклассифицировано с IV стадии в III. В то же время многие клиницисты предпочитают применять двухстадийную систему, поэтому данная система также используется в приведенном руководстве.

## Принципы хирургического лечения

Хирургическое лечение является стандартной первичной терапией большинства сарком. Если пациент не может быть прооперирован в соответствии с нижеуказанными принципами хирургического лечения сарком, в качестве альтернативного варианта следует рассмотреть возможность проведения предоперационной ЛТ или химиотерапии (ХТ). Так как риск неудачи в хирургическом ложе может быть высоким, многие клиницисты предпочитают усиливать операцию ЛТ и ХТ, которые назначаются пред- или послеоперационно.

## Техника операции

Место биопсии должно быть иссечено единым блоком. Разрез проводится через макроскопически нормальные слои тканей, не пораженные опухолью. Если опухоль располагается близко к крупным сосудам или нервам либо смещает их, удалять эти структуры нет необходимости при условии, что адвентиция или периневрой удалены и подлежащие нейроваскулярные структуры макроскопически не поражены опухолью. Радикальное иссечение или резекция всего анатомического компартмента не являются обязательными. Если предполагается резекция с микро- или макроскопически положительными краями, хирургические клипсы должны быть оставлены на месте с целью идентификации зон высокого риска рецидива, особенно при ретроперитонеальных и интраабдоминальных саркомах, для последующего проведения ЛТ. При использовании закрытого отводящего дренирования дренажи должны выходить из кожи вблизи края хирургического разреза (если показана повторная резекция или ЛТ).

Большинству пациентов с СМТ конечностей рекомендуется органосохраняющая операция. У всех больных, перенесших хирургическое лечение по поводу саркомы конечностей, следует рассмотреть возможность проведения послеоперационной реабилитации. Если реабилитация показана, она должна продолжаться до достижения максимально возможного функционального результата.

Продолжение на стр. 22.

# Саркомы мягких тканей

Клинико-практическое руководство Общенациональной сети по борьбе против рака (NCCN) США, 2012 г.

Продолжение. Начало на стр. 21

## Края резекции

Резекция с адекватными негативными краями является предпочтительной. Более узкие негативные края допускаются у пациентов, получающих ЛТ. Узкие края могут быть необходимы для сохранения неповрежденных критических нейроваскулярных структур. У пациентов с саркомами конечностей микроскопически позитивные хирургические края ассоциируются с повышенной частотой локального рецидива и более низкой выживаемостью без прогрессирования (ВБП).

При изучении хирургических краев удаленного материала их должны оценить хирург и патолог. Если патологическое заключение показало позитивные края, настоятельно рекомендуется провести повторную резекцию для получения негативных краев при условии, что она не окажет значительного отрицательного влияния на функциональный исход. Адювантная ЛТ рекомендуется при резекциях с узкими краями мягких тканей (<1 см) или микроскопически позитивным краем на кости, крупных кровеносных сосудах или нервах.

## Ампутация при саркомах конечностей

Перед осуществлением ампутации пациента должен обследовать хирург с опытом в лечении СМТ. Ампутация рекомендуется при желании пациента либо в случаях, когда после тотальной резекции опухоли конечность предположительно останется нефункционирующей.

## Рекомендации по лучевой терапии

При СМТ внешняя лучевая терапия (ВЛТ) может назначаться в качестве первичного лечения, пред- и послеоперационно. Разработка новых методов ЛТ, таких как брахитерапия, ЛТ с модуляцией интенсивности (ЛТМИ) и интраоперационная ЛТ (ИОЛТ), способствовала улучшению исходов лечения больных СМТ.

Брахитерапия подразумевает помещение источников радиации непосредственно в ложе опухоли с помощью катетеров, устанавливаемых во время операции, и может быть с низкой скоростью доставки радиации (НБТ), фракционированной с высокой скоростью доставки (ФВБТ) и интраоперационной с высокой скоростью доставки. НБТ и ФВБТ обеспечивают одинаковую частоту локального контроля. Предполагалось, что ФВБТ может ассоциироваться с более низкой частотой тяжелой токсичности, однако в рандомизированных клинических исследованиях это не подтвердилось. До получения дополнительных данных доза на одну фракцию не должна превышать 3–4 Гр.

Основным преимуществом ЛТМИ является возможность контурировать высокую дозу радиации ближе к опухоли и таким образом минимизировать высокодозовое облучение окружающих здоровых тканей.

ИОЛТ представляет собой доставку радиации во время хирургического вмешательства и может проводиться с использованием различных техник, таких как электронно-лучевая терапия и брахитерапия.

## Предоперационная ЛТ

Предоперационная ЛТ имеет ряд преимуществ. Во-первых, объем тканей, который необходимо подвергнуть облучению, меньше, так как нет необходимости захватывать операционное поле. Во-вторых, предоперационная ЛТ может уменьшать диссеминацию опухолевых клеток во время хирургического вмешательства. Под действием предоперационной ЛТ опухоль может уменьшиться в объеме, а может и не измениться, однако псевдокапсула с большой вероятностью станет толстой и ацеллюлярной, что облегчит резекцию и снизит риск рецидива. Тем не менее главным недостатком предоперационной ЛТ является ее отрицательное влияние на заживление раны, в частности, наблюдается более высокая частота острых осложнений заживления при первичном закрытии раны. Поэтому для снижения риска осложнений со стороны раны при использовании предоперационной ЛТ рекомендуется вовлекать в лечебный процесс

пластического хирурга. Между предоперационной ЛТ и повторной резекцией необходим 3–6-недельный интервал; за этот период ослабевают острые лучевые реакции и снижается риск осложнений со стороны раны. Очень продолжительные интервалы между резекцией и послеоперационной ЛТ не рекомендуются вследствие развития позднего фиброза.

Стандартная доза предоперационной ЛТ – 50 Гр. При широких хирургических краях дополнительная ЛТ может не требоваться. При положительных или узких краях рекомендуется бустерная ЛТ с брахитерапией, ИОЛТ или ВЛТ. Часто хирургические края являются узкими из-за близкого расположения опухоли по отношению к нейроваскулярным пучкам или кости. Бустерные дозы брахитерапии (12–20 Гр в зависимости от состояния краев) назначаются через несколько дней после операции через катетеры, установленные во время хирургического вмешательства. В качестве альтернативы (с учетом состояния краев) можно использовать однократную интраоперационную дозу 10–16 Гр, доставляемую непосредственно после резекции на область риска с минимизацией облучения неповрежденных органов. Бустерные дозы ВЛТ являются альтернативой брахитерапии и ИОЛТ. Рекомендованные дозы ВЛТ: 10–14 Гр – при узких, 16–20 Гр – при микроскопически позитивных и 20–26 Гр – при макроскопически позитивных краях. Во многих лечебных учреждениях у пациентов с широкими негативными краями бустерная доза ЛТ после предоперационной ЛТ больше не используется, так как частота локального контроля у таких больных приближается к 95%.

## Послеоперационная ЛТ

Послеоперационная ЛТ продемонстрировала улучшение локального контроля у пациентов с СМТ высокого риска при позитивных хирургических краях. В исследовании Cahlon и соавт. (2008), в котором участвовали больные с СМТ конечностей, подвергшиеся органосохраняющему хирургическому лечению и патологически негативной повторной резекции без ЛТ, у лиц пожилого возраста и/или с III стадией заболевания отмечалась более высокая частота локального рецидива, несмотря на то что 5-летняя общая частота рецидивов составляла всего 9% при медиане наблюдения 82 мес. Следовательно, принятие решения относительно использования послеоперационной ЛТ должно быть индивидуализированным и не должно основываться исключительно на негативных краях после повторной резекции.

В случаях, когда хирургическая резекция является первичным лечением, вариантами послеоперационной ЛТ могут быть брахитерапия, ИОЛТ и ВЛТ. При использовании последней улучшить терапевтический эффект можно с помощью ЛТМИ, томотерапии и/или протонной терапии. В большинстве лечебных учреждений в зону облучения включают все операционное поле. Суммарные дозы ЛТ всегда должны определяться по толерантности здоровых тканей. При субоптимальных резекциях проведение послеоперационной ЛТ не заменяет повторной резекции. Если последняя не может быть осуществлена, у пациентов, ранее не получавших ЛТ, допустимо проведение послеоперационной ЛТ с целью контроля микроскопического резидуального заболевания.

В качестве адювантного лечения также применялась брахитерапия как единственный метод. НБТ (45–50 Гр) на опухолевое ложе снижала частоту рецидивов без значимого отрицательного влияния на заживление раны. Тем не менее использование брахитерапии в качестве самостоятельного метода лечения требует глубоких знаний и большого опыта. Пациентам с негативными краями рекомендуется НБТ в дозе 45 Гр или ее эквивалент с высокой скоростью доставки дозы. Больным с положительными краями рекомендуется НБТ в дозе 16–20 Гр или ее эквивалент с высокой скоростью доставки дозы с последующим проведением ВЛТ. ВЛТ на целевой объем ткани назначается для достижения суммарной дозы 50 Гр (45 Гр при ретроперитонеальных и интраабдоминальных саркомах) после завершения заживления раны (через 3–8 нед).

В ретроспективном исследовании было показано, что ИОЛТ может обеспечивать хороший локальный контроль при СМТ конечностей (Tran et al., 2006). После ИОЛТ (в дозе 10–16 Гр) рекомендуется ВЛТ в дозе 50 Гр.

Если ИОЛТ и брахитерапия не использовались во время операции и в ближайшем послеоперационном периоде, после завершения хирургического заживления следует провести ВЛТ в суммарной дозе 50 Гр (45 Гр – при ретроперитонеальных и интраабдоминальных саркомах). Бустерная доза ВЛТ зависит от статуса краев: при негативных краях – дополнительно 10–16 Гр на опухолевое ложе, при микроскопически позитивных – 16–20 Гр, при макроскопически позитивных – 20–26 Гр.

## Саркомы мягких тканей конечностей и туловища Хирургическое лечение

Ранее стандартным лечением с целью достижения контроля заболевания у пациентов с саркомами конечностей была ампутация. В последние годы усовершенствование техник реконструктивных хирургических вмешательств, внедрение комплексной терапии и улучшенный отбор больных для адювантной терапии минимизировали функциональный дефицит у лиц, которые раньше нуждались бы в ампутации.

Рандомизированное контролируемое исследование с участием 43 пациентов, проведенное Rosenberg и соавт. (1982), показало, что органосохраняющая операция в сочетании с ЛТ может быть эффективным лечением у больных с СМТ конечностей: частота локального рецидива составила 15%, при этом показатель общей выживаемости (ОВ) и ВБП не отличались от таковых при ампутации. В исследовании Baldini и соавт. (1999), включившем 77 пациентов, которые подверглись органосохраняющему хирургическому лечению без ЛТ, частота рецидива составила всего 7%. Частота локального рецидива достоверно зависела от ширины краев резекции: 13% при  $\leq 1$  см и 0% при  $> 1$  см. В ретроспективном исследовании с участием 115 пациентов с СМТ кисти или стопы радикальная ампутация, проводившаяся в качестве первичного лечения, не уменьшала вероятность регионарных метастазов и не улучшала болезнеспецифическую выживаемость (Lin et al., 2002). Эти результаты позволяют предположить, что хирургическое лечение с сохранением конечности с последующей адювантной ЛТ или без нее является эффективным вариантом ведения СМТ конечностей и что ампутацию следует осуществлять только в тех случаях, когда первичная или повторная резекция с адекватными краями не может быть проведена без ухудшения функционального исхода.

## Лучевая ЛТ

Результаты рандомизированных исследований поддерживают целесообразность назначения вспомогательной ВЛТ у пациентов с СМТ конечностей. В рандомизированном исследовании III фазы, проведенном Канадской группой по саркомам, у пациентов с локализованной первичной или рецидивной саркомой конечности пред- и послеоперационная ВЛТ обеспечивала одинаковые показатели локального контроля и ВБП (O'Sullivan et al., 2002, 2004). Предоперационная ВЛТ ассоциировалась с более высокой частотой острых осложнений со стороны раны (35 vs 17% при послеоперационной ВЛТ), особенно при опухолях нижних конечностей (43 vs 5% при саркомах верхних конечностей), а послеоперационная ВЛТ чаще сопровождалась поздними побочными эффектами, что, вероятно, обусловлено применением более высоких доз после операции (в среднем 66 Гр по сравнению с 50 Гр в случае предоперационной ВЛТ) и большим объемом облучения. Таким образом, при принятии решения относительно сроков проведения ВЛТ необходимо оценить, что является более приоритетным: риск локального рецидива или токсичность.

Эффективность послеоперационной ВЛТ была продемонстрирована в проспективном рандомизированном исследовании Yang и соавт. (1998). ВЛТ, проведенная после хирургического лечения с сохранением конечности, снижала 10-летний риск рецидива

у пациентов с саркомами низкого риска (0 по сравнению с 22% у больных, подвергшихся только операции), а также у лиц с саркомами высокого риска (5 vs 32%).

По данным Pisters и соавт. (1996) адьювантная брахитерапия, проведенная после полной резекции опухоли, улучшает локальный контроль у пациентов с СМТ высокого риска. В этом проспективном исследовании 164 пациента с полностью удаленными СМТ конечностей или поверхностных отделов туловища рандомизировали интраоперационно для получения или неполучения адьювантной брахитерапии. При медиане наблюдения 76 мес 5-летний локальный контроль был достигнут у 82 и 69% пациентов соответственно. Среди больных с опухолями высокого риска брахитерапия обеспечивала более высокий контроль по сравнению с ее отсутствием (89 vs 66% соответственно), однако среди пациентов с саркомами низкого риска брахитерапия на локальный контроль не влияла. Пятилетняя выживаемость без отдаленных рецидивов была достигнута у 83% (брахитерапия) и 76% больных (без брахитерапии).

У пациентов с саркомами высокого риска ЛТМИ, осуществляемая после хирургических вмешательств с сохранением конечности, ассоциировалась с хорошим локальным контролем. По данным ретроспективного анализа, проведенного Alekšić и соавт. (2008), у больных с негативными, а также позитивными или узкими краями резекции 5-летний локальный контроль достигался в 94% случаев. Кроме того, ЛТМИ реже, чем обычная ЛТ, вызывала такие побочные эффекты, как отек и тугоподвижность суставов. В нерандомизированном сравнительном исследовании по оценке влияния ЛТМИ и брахитерапии на локальный контроль у пациентов с первичными нематастатическими СМТ конечностей (Alektić et al., 2011) локальный контроль был значительно лучше при использовании ЛТМИ (92 vs 81% при назначении брахитерапии;  $p=0,04$ ), несмотря на более высокую частоту побочных эффектов в группе ЛТМИ.

Несмотря на хорошие результаты применения адьювантной ЛТМИ у больных с саркомами конечностей, эффективность этого метода необходимо подтвердить в более крупных и продолжительных клинических исследованиях.

Радикальная ЛТ подразумевает доставку максимальной локальной дозы, совместимой с известной толерантностью тканей (как правило, 70-80 Гр), с использованием усовершенствованных методов планирования. В одноцентровом исследовании с участием 112 пациентов с нерезектабельными СМТ (43% с саркомами конечностей) главными предикторами локального контроля и выживаемости были размер опухоли и доза ЛТ (Kerka et al., 2005). Частота локального контроля составила 51% при опухолях <5 см и 9% при саркомах >10 см. У пациентов, получивших дозу  $\geq 63$  Гр, показатели 5-летнего контроля, ВВП и ОВ (60, 36 и 52% соответственно) были значительно лучше таковых у больных, которые получили <63 Гр (22, 10 и 14% соответственно). Среди пациентов, получивших дозу  $\geq 63$  Гр, локальный контроль при опухолях  $\geq 5$  см достигался в 72% случаев, 5-10 см – в 42% и >10 см – в 25% случаев.

#### Обследование

Всех пациентов должна вести опытная мультидисциплинарная команда. При дифференциальной диагностике СМТ необходимо исключить десмоидные опухоли, а также другие злокачественные и доброкачественные новообразования (см. выше). Обязательными составляющими обследования являются сбор анамнеза и физикальный осмотр. Лабораторные исследования играют второстепенную роль.

На ведение пациентов в значительной степени влияют результаты современных визуализирующих исследований, так как наличие метастазов может изменять ведение первичной опухоли и общие подходы к лечению. Кроме того, с помощью визуализирующих исследований можно точно установить размер опухоли и ее примыкание к смежным висцеральным структурам и крупным нейроваскулярным пучкам. Склонность к распространению в различные области зависит от подтипа саркомы, поэтому при выборе визуализирующего метода следует основываться на подтипе опухоли.

Сканирование с помощью позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) – полезное исследование для определения прогноза, стадии опухоли и ответа ХТ при опухолях размером >3 см, плотных и глубоких. Магнитно-резонансная томография (МРТ) с компьютерной томографией (КТ) или без нее показана при

всех опухолях с достаточно высокой вероятностью злокачественности. МРТ предпочтительно использовать при саркомах конечностей, КТ – при ретроперитонеальных саркомах. КТ-ангиография может быть полезной у пациентов, у которых невозможно осуществить МРТ. Обычную рентгенографию первичной опухоли проводить необязательно. Учитывая вероятность гематогенного распространения сарком высокого риска в легкие, для точного определения стадии необходима визуализация грудной клетки. КТ живота и малого таза показана при ангиосаркомах, лейомиосаркомах, миксоидных круглоклеточных липосаркомах и эпителиодных саркомах. При миксоидных круглоклеточных липосаркомах рекомендуется МРТ всего позвоночного столба, так как эти опухоли по сравнению с другими СМТ характеризуются более высоким риском метастазирования в позвоночник. Альвеолярные мягкотканые саркомы имеют относительно высокую склонность метастазировать в головной мозг, особенно у больных с заболеванием IV стадии при наличии метастазов в легких, поэтому при таких опухолях, а также при ангиосаркомах рекомендуется визуализация ЦНС.

У пациентов с СМТ стандартизованные показатели захвата (SUV) фтордезоксиглюкозы, определяемые при ПЭТ-сканировании, коррелируют со степенью риска опухоли и прогнозом. Недавно проведенные обзоры литературы показали высокую значимость ПЭТ в оценке гистопатологического ответа на неадьювантную ХТ и в прогнозировании клинических исходов у пациентов с СМТ конечностей (Schuetze et al., 2005; Evilevitch et al., 2008; Benz et al., 2009; Early et al., 2002). При оценке ответа на предоперационную ХТ ПЭТ была значительно более точной, чем критерии RECIST. Schuetze и соавт. (2005) установили, что  $SUV_{max}$  до лечения и изменение этого показателя после неадьювантной ХТ являются независимыми предикторами рецидива. Изменение  $SUV_{max}$  на  $\geq 40\%$  в ответ на ХТ ассоциировалось со значительно более низким риском рецидива и смерти после полной резекции и адьювантной ЛТ; у таких пациентов 5-летняя выживаемость составляла 80% по сравнению с 40% у больных с изменением  $SUV_{max}$  <40%. В проспективном исследовании с участием 50 пациентов с резектабельными СМТ высокого риска снижение захвата ФДГ на 35% после первого цикла ХТ было чувствительным предиктором гистопатологического ответа опухоли (Benz et al., 2009). В ретроспективном исследовании Early и соавт. (2002)  $SUV_{max}$  опухоли, определенный с помощью ПЭТ, был независимым предиктором выживаемости больных и прогрессирования заболевания. В настоящее время проводится крупное проспективное исследование, в котором оценивается значимость ПЭТ в комбинации с КТ в прогнозировании ВВП у пациентов с СМТ, получающих неадьювантную ХТ ([www.cancer.gov/clinicaltrials/UMN-2005LS080](http://www.cancer.gov/clinicaltrials/UMN-2005LS080)).

На основании результатов первичного обследования пациентов распределяют в одну из следующих категорий: I стадия; II-III стадия; IV стадия; рецидивное заболевание.

#### I стадия

Хирургическое вмешательство является первичным лечением при опухолях I степени низкого риска и считается радикальным при краях >1 см и интактном фасциальном слое. По данным ретроспективных исследований, операция как единственный метод лечения обеспечивает частоту локального контроля  $\geq 90\%$  (Pisters et al., 2009). Результаты рандомизированных исследований свидетельствуют о целесообразности дополнения хирургического лечения ЛТ, которая улучшает ВВП, но не влияет на ОВ (Yang et al., 1998; Pisters et al., 1996; Harrison et al., 1993). Данные, полученные в долгосрочных проспективных исследованиях, указывают, что пациентов с первичными СМТ конечностей и туловища стадии T1 можно лечить хирургически без дополнительных методов (при условии резекции R0), при этом достигаются приемлемый локальный контроль и очень хорошая отдаленная выживаемость: кумулятивная частота локального рецидива через 5 и 10 лет составила 7,9 и 10,6% соответственно, 10-летняя болезньспецифическая смертность – 3,2% (Pisters et al., 2007).

Хирургическое вмешательство как единственный метод первичного лечения рекомендуется при опухолях низкого риска I стадии (T1a-2b, N0, M0). Если окончательные хирургические края  $\leq 1$  см, рекомендуется провести адьювантную ЛТ (особенно при опухолях T2a-b). При саркомах небольшого размера ( $\leq 5$  см) в проведении ЛТ нет необходимости, так как

такие опухоли реже ассоциируются с локальным рецидивом.

#### II-III стадия

Саркомы конечностей высокого риска, достигшие больших размеров (>8-10 см), характеризуются высоким риском локальных рецидивов и метастазирования, вследствие чего при таких опухолях следует рассмотреть возможность проведения предоперационного лечения. Неадьювантная ЛТ или ХТ во многих случаях позволяет уменьшить размеры опухоли и дает возможность осуществить эффективную резекцию, особенно при саркомах с химиочувствительной гистологией.

В исследовании Pisters и соавт. (2002) одновременная химиолучевая терапия (ХЛТ) с использованием схем на основе доксорубина улучшала показатели локального контроля. Рандомизированное исследование III фазы (EORTC 62961) показало, что регионарная гипертермия (РГТ) повышает пользу от неадьювантной ХТ у пациентов с локализованными СМТ высокого риска (Issels et al., 2010). В этом исследовании 341 больного (в т. ч. 149 пациентов с СМТ конечностей) рандомизировали для получения неадьювантной ХТ этопозидом, ифосфамидом и доксорубином (EIA) как единственного лечения либо в сочетании с РГТ. После медианы наблюдения 34 мес показатели 2-летней безрецидивной выживаемости и выживаемости без локального прогрессирования в группе EIA и группе EIA + РГТ составили 70 и 92%, ОВ – 57 и 80% соответственно.

В 1997 г. Рабочая группа Sarcoma Meta-analysis Collaboration выполнила метаанализ 14 рандомизированных исследований (1568 пациентов), в которых адьювантная ХТ сравнивалась с наблюдением и в некоторых случаях с ЛТ после операции при различных саркомах. Полученные результаты показали, что у взрослых пациентов с СМТ конечностей ХТ на основе доксорубина увеличивает ВВП. В то же время адьювантная ХТ не влияет на ОВ (Bramwell et al., 1994). В исследовании Cormier и соавт. (2002) с участием 674 пациентов с СМТ III стадии было установлено, что клинические преимущества от ХТ на основе доксорубина сохраняются менее года.

В исследовании Frustaci и соавт. (2001) больных с рецидивными или высокого риска саркомами конечностей рандомизировали для получения или неполучения адьювантной ХТ эпирубином и ифосфамидом. После медианы наблюдения 59 мес медиана ВВП (48 и 16 мес) и медиана ОВ (75 vs 46 мес) были значительно лучше в группе ХТ. Абсолютное преимущество ХТ в отношении ОВ составило 13% через 2 года и увеличилось до 19% через 4 года. После медианы наблюдения 90 мес 5-летняя ОВ составила 66% в группе активной терапии по сравнению с 46% в контрольной группе ( $p=0,04$ ).

Данных относительно применения адьювантной высокодозовой ХТ ифосфамидом/доксорубином с поддержкой факторами роста на сегодня недостаточно. Эффективность адьювантной ХТ после радикальной операции у пациентов с рецидивными СМТ высокого риска разных локализаций изучалась в рандомизированном исследовании III фазы EORTC-62931. В этом испытании больных ( $n=351$ ) с макроскопически удаленными саркомами II-III степени риска без метастазов рандомизировали для наблюдения или получения ХТ ифосфамидом и доксорубином на фоне леногратима. Запланированный промежуточный анализ исследования показал отсутствие преимуществ адьювантной ХТ в отношении выживаемости: рассчитанная 5-летняя ВВП составляла 52% в обеих группах, ОВ – 64 и 69% в группе ХТ и группе наблюдения соответственно (Woll et al., 2007).

Недавно проведенный анализ крупного исследования с медианой наблюдения 9 лет показал, что пациенты с нематастатическими СМТ 3 степени риска по классификации FNCLCC могут получать пользу от адьювантной ХТ (Italiano et al., 2010). Последняя значительно улучшала 5-летнюю выживаемость без метастазов (58 vs 49%;  $p=0,01$ ) и 5-летнюю ОВ (58 vs 45%;  $p=0,0002$ ) у больных с саркомами 3 степени, однако не оказывала статистически значимого влияния на эти показатели у пациентов с опухолями 2 степени (5-летняя выживаемость без метастазов: 76 vs 73%;  $p=0,27$ ; 5-летняя ОВ: 75 vs 65%,  $p=0,15$ ).

В целом имеющиеся на сегодня доказательства указывают на то, что послеоперационная ХТ, основанная на препарате антрациклинового ряда, может улучшать

Продолжение на стр. 24.

# Саркомы мягких тканей

Клинико-практическое руководство Общенациональной сети по борьбе против рака (NCCN) США, 2012 г.

Продолжение. Начало на стр. 21.

ВБП в определенной популяции больных – с высоким риском рецидива и при этом с хорошим функциональным статусом. Выбор лечения при саркомах высокого риска II-III стадии должен приниматься мультидисциплинарной командой врачей с учетом функционального статуса, коморбидных факторов (включая возраст пациента, локализацию и гистологический подтип опухоли) и опыта, накопленного в учреждении.

**Резектабельные опухоли.** Хирургическое вмешательство с последующей ЛТ ± адьювантная ХТ либо только операция (при небольших опухолях, которые можно удалить с более широкими хирургическими краями) – первичные методы лечения при резектабельных саркомах высокого риска. В качестве альтернативного варианта возможно предоперационное проведение ЛТ, ХТ или ХЛТ. У пациентов с изолированными метастазами в ЛУ радикальная лимфаденэктомия может улучшать отдаленную выживаемость. В исследовании, в котором изучалось естественное течение метастазов в ЛУ у пациентов с саркомами, медиана выживаемости составила 4,3 мес у больных, не подвергшихся радикальной лимфаденэктомии, и 16,3 мес у пациентов, перенесших это вмешательство (Fong et al., 1993). Пятилетняя выживаемость в последней группе составила 46%. Диссекция регионарных ЛУ в момент первичной операции рекомендуется пациентам с опухолями III стадии и метастазами в ЛУ.

У пациентов, получавших предоперационную ЛТ или ХЛТ, может проводиться адьювантная ХТ; больным, у которых выполнялась предоперационная ХТ, рекомендуется послеоперационная ЛТ ± адьювантная ХТ. Тем не менее следует отметить, что данные относительно потенциальных преимуществ адьювантной ХТ у больных с опухолями II-III стадии на сегодня ограничены.

Адьювантная бустерная ЛТ в дозе 16 Гр, назначаемая после заживления раны, использовалась у пациентов с положительными хирургическими краями на том основании, что положительные края ассоциируются с повышенным риском локального рецидива (Wilson et al., 1994). Тем не менее результаты недавно проведенного ретроспективного анализа показали, что послеоперационная бустерная ЛТ не обладает какими-либо преимуществами в профилактике локального рецидива у больных с положительными хирургическими краями (Al Yami et al., 2010). В рандомизированных клинических исследованиях послеоперационная бустерная ЛТ не изучалась. По мнению экспертов NCCN, бустерная ЛТ может проводиться у пациентов с остаточной макроскопической опухолью либо микроскопически позитивными краями после операции. Следует подчеркнуть, что ЛТ не отменяет необходимость повторной резекции при позитивных хирургических краях.

**Нерезектабельные опухоли.** В качестве первичного лечения могут использоваться ЛТ, ХЛТ или ХТ. Изолированная перфузия конечности (ИПК) изучалась как органосохраняющая терапия при нерезектабельных СМТ конечностей промежуточного и высокого риска. Предварительные данные, полученные в клинических исследованиях, свидетельствуют о том, что ИПК с применением мелфалана и доксорубина в комбинации с фактором некроза опухоли  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) может быть эффективной в лечении пациентов с нерезектабельными СМТ конечностей (Lejeune et al., 2000; Grunhagen et al., 2006; Wray et al., 2011). Для уточнения роли ИПК в лечении больных с нерезектабельными саркомами конечностей необходимы дальнейшие проспективные клинические исследования. На сегодня ИПК рассматривается как альтернатива у пациентов с нерезектабельными опухолями, получающих лечение в учреждениях с опытом проведения перфузионной терапии.

Саркомы, ставшие резектабельными после предоперационного лечения, можно лечить с помощью хирургического вмешательства. Варианты послеоперационной терапии в этой группе больных такие же, как и у пациентов с резектабельными опухолями II-III стадии. Если с помощью предоперационной

терапии не удалось перевести опухоль в резектабельное состояние, может быть назначена радикальная ЛТ (70-80 Гр). Наблюдение является вариантом ведения больных, у которых радикальная ЛТ предположительно не обеспечит локальный контроль, при условии отсутствия симптомов. У больных с симптомами рекомендуется сразу применять паллиативный подход, включающий ХТ, паллиативное хирургическое вмешательство и/или поддерживающий уход.

## IV стадия (метастазы)

При метастатических СМТ широко используются отдельные препараты (доксорубин, ифосфамид, дакарбазин) и комбинированные схемы на основе антрациклина (доксорубин или эпирубинин с ифосфамидом и/или дакарбазином). В клинических исследованиях изучались и другие препараты. В рандомизированном исследовании II фазы с участием пациентов с распространенными или метастатическими СМТ пегилированный липосомальный доксорубин характеризовался такой же эффективностью, как и обычный доксорубин, но лучше переносился (Judson et al., 2001). Гемцитабин и доцетаксел продемонстрировали высокую активность преимущественно у больных с лейомиосаркомами матки, у которых не был получен ответ на терапию ифосфамидом/доксорубином или отмечена ее непереносимость (Hensley et al., 2002). В рандомизированном исследовании II фазы показатели ВБП (6,1 vs 3,0 мес соответственно) и ОВ (17,9 vs 11,5 мес соответственно) были значительно лучше в группе комбинированного лечения гемцитабином и доцетакселом по сравнению с таковыми в группе монотерапии гемцитабином (Maki et al., 2007). Leu и соавт. (2004) предоставили лабораторные и клинические доказательства эффективности этой комбинации при различных гистологических подтипах сарком. В ретроспективном исследовании, проведенном Французской группой по саркомам, у 133 пациентов с нерезектабельными или метастатическими СМТ комбинированная терапия гемцитабином и доцетакселом хорошо переносилась и демонстрировала лучшие показатели ответа и выживаемости при лейомиосаркомах (Vay et al., 2006). В исследовании II фазы комбинация гемцитабина и винорельбина обеспечивала клинически значимые показатели контроля заболевания у пациентов с СМТ поздних стадий (Dileo et al., 2007). Клиническая польза (полный ответ, частичный ответ или стабилизация заболевания через 4 мес и дольше) наблюдалась у 25% больных. У ранее леченных пациентов с поздними стадиями СМТ, в частности с нерезектабельными и метастатическими лейомиосаркомами матки и внematочной локализации, также может использоваться темозоломид в монотерапии (Garcia et al., 2005; Talbot et al., 2003).

Эктейнаксидин 743 (ET-743, также известный как трабектедин) – противоопухолевый препарат морского происхождения, продемонстрировавший эффективность в исследованиях II фазы у пациентов с поздними стадиями СМТ (Laverdiere et al., 2003; Garcia-Carbonero et al., 2004; Yobine et al., 2004 и др.). В настоящее время продолжается многоцентровое открытое исследование NCT00210665, в котором доступ к лечению трабектедином предоставляется пациентам с персистирующими или рецидивными СМТ, не являющимися кандидатами на терапию другими противоопухолевыми препаратами.

**Ограниченные метастазы.** У больных с метастазами, ограниченными одним органом, и первичной опухолью, размеры которой позволяют провести полную резекцию, рекомендуется такое же первичное ведение, как и при опухолях II-III стадии (см. выше). Альтернативным вариантом является метастазэктомия ± ХТ (последняя может осуществляться с ЛТ или без нее). В настоящем руководстве не указываются четкие критерии для проведения метастазэктомии, которая остается противоречивым вмешательством при многих опухолях, включая саркомы. На решение о проведении метастазэктомии влияют такие факторы, как длительность интервала без болезни (от момента диагностики первичного заболевания до развития метастазов), функциональный статус пациента, объем предшествующей терапии и др. В зависимости от

клинических проявлений метастатического заболевания могут использоваться торакотомия и видеоскопическая торакальная хирургия. Вместо хирургического вмешательства для контроля метастазов могут применяться стереотаксическая радиохирургия и ХТ.

**Диссеминированные метастазы.** Ведение больных с диссеминированными метастазами зависит от наличия симптомов. При отсутствии последних рациональным вариантом является стратегия бдительного наблюдения, в особенности у пациентов с очень продолжительным интервалом без болезни и минимальной тяжестью метастазов (например, легочные метастазы размером <1 см). В качестве альтернативы могут использоваться паллиативные подходы, в частности ЛТ, хирургическое лечение или ХТ. При паллиативной ЛТ назначается доза, которая может остановить прогрессирование или вызвать регресс опухоли. Клинические результаты применения этого подхода зависят от скорости роста опухоли и статуса системного заболевания. Кроме того, у симптомных больных с диссеминированными метастазами могут использоваться абляционные процедуры (радиочастотная абляция, криотерапия), эмболизация и стереотаксическая радиохирургия. Специфических рекомендаций по этим методикам нет, и решение относительно их применения должно приниматься индивидуально с учетом функционального статуса, предпочтений пациента, симптомов, доступности лечения и др.

## Наблюдение

Наблюдение считается важной составляющей ведения больных, так как позволяет выявлять рецидивы, которые еще могут быть излечены. Эффективность различных стратегий наблюдений изучалась в исследованиях Whooley и соавт. (1999, 2000) и Kane и соавт. (2004). Саркомы с более высокой степенью риска и более крупные новообразования чаще диссеминируют, соответственно, наблюдение за пациентами с такими опухолями должно быть более интенсивным, особенно в первые 3 нед после резекции. Периодичность визуализирующих исследований (МРТ, КТ, УЗИ) первичного очага зависит от предполагаемого риска локорегионарного рецидива, однако если эта область доступна для физикального обследования, визуализация обычно не требуется. Через 10 лет вероятность развития рецидива низкая, и наблюдение должно быть индивидуализированным.

При опухолях I стадии сбор анамнеза и физикальный осмотр осуществляют каждые 3-6 мес в течение 2-3 лет, затем ежегодно; визуализация грудной клетки проводится с интервалом 6-12 мес. При новообразованиях II-IV стадии сбор анамнеза, физикальный осмотр и визуализацию грудной клетки выполняют с периодичностью 3-6 мес на протяжении 2-3 лет, затем каждые 6 мес еще 2 года, после чего ежегодно. У таких пациентов риск рецидива всегда повышен, поэтому им рекомендуется долгосрочное наблюдение с проведением МРТ или КТ по показаниям. Согласно наблюдениям клиники MD Anderson Cancer Center при низком риске легочных метастазов рутинное использование КТ грудной клетки не приносит клинической пользы (Fleming et al., 2001). Однако КТ может быть показана определенным группам пациентов, у которых обычные рентгенограммы грудной клетки трудно интерпретировать вследствие анатомических факторов (рубцы, эмфизема и т. п.).

## Рецидив

При ведении рецидивного заболевания врач сталкивается с разнообразными группами больных и клиническими сценариями. У пациентов с локальным рецидивом лечение проводится так же, как и при новых первичных очагах. Больных с метастатическими рецидивами можно разделить на две группы: с широко диссеминированными метастазами и метастазами, ограниченными одним органом; выбор метода лечения осуществляется так же, как и у больных с IV стадией заболевания на момент поступления.

Продолжение следует.

Перевел с англ. Алексей Терещенко

