

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ САРКОМЫ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

(ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНЫХ БОЛЬНЫХ ТОЛЬКО
В СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ЦЕНТРАХ)

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ВОСТОЧНО-ЕВРОПЕЙСКОЙ ГРУППЫ
ПО ИЗУЧЕНИЮ САРКОМ EESG

Цитирование: Феденко А. А., Бохан А. Ю., Горбунова В. А., Махсон А. Н., Тепляков В. В. Практические рекомендации по лекарственному лечению саркомы мягких тканей // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4, спецвыпуск. – С. 180–186.

DOI: 10.18027/2224-5057-2015-4s-180-186

Ключевые слова: саркомы мягких тканей.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение больных саркомой мягких тканей требует комплексного подхода и привлечения ряда специалистов: морфолога, лучевого диагноста, хирурга, радиолога, химиотерапевта, если необходимо – педиатра. Лечение должно проводиться в крупных онкологических центрах, где рутинно занимаются лечением этого заболевания.

ЛОКАЛИЗОВАННЫЙ ОПУХОЛЕВЫЙ ПРОЦЕСС

- Оперативное вмешательство является стандартным лечением местнораспространенных сарком мягких тканей низкой степени злокачественности и опухолей G2–3 размером менее 5 см. Широкое иссечение опухоли в пределах здоровых тканей с учетом принципов футлярности, блочности, абластичности и зональности является стандартом хирургического вмешательства. Один сантиметр отступа от новообразования считается достаточным, но край может быть минимальным в случае стойкого анатомического барьера. В этих ситуациях возможны резекции прилежащих структур, вплоть до сегментарных резекций костей, магистральных сосудов, мышечных массивов с последующим реконструктивно-пластическим компонентом. Краевое иссечение может рассматриваться в исключительных случаях. Широкие органосохраняющие операции дают хорошие результаты при высококодифференцированных саркомах конечностей.

- Интраоперационная лучевая терапия и брахитерапия обсуждаются в отдельных клинических случаях.
- Послеоперационную лучевую терапию следует назначать, используя наилучшую доступную методику в дозе 50-60 Гр, фракции 1,8-2 Гр, возможно с эскалацией до 66 Гр, в зависимости от состояния и качества проведенного оперативного вмешательства, лечение показано при положительном крае резекции (R1 – R2).
- Несмотря на невысокую чувствительность отдельных гистологических подтипов мягкотканых сарком к цитостатикам, предоперационная химиотерапия при локализованном процессе имеет определенные преимущества: позволяет уменьшить объем хирургического вмешательства, а также является тестом чувствительности опухоли к проводимому лечению. Применение регионарной гипертермии в дополнение к системной химиотерапии обеспечивает преимущество в локальном контроле и безрецидивной выживаемости.
- Адьювантная химиотерапия не является стандартом в лечении местнораспространенных сарком мягких тканей в Европе, однако широко используется в США. (Показано достоверное увеличение общей выживаемости, по данным мета-анализа на 1953 пациентах с СМТ без подгруппового анализа по гистологическим подтипам, а также всех онкологических показателей. Таким образом, если исключить малочувствительные и нечувствительные гистологические подтипы, то применение адьювантной химиотерапии дает явное преимущество комбинированного лечения – применение как пред-, так и послеоперационной химиотерапии).
- Повторное оперативное вмешательство рассматривается в случае R1-резекции, если последующие оперативные возможности потенциально способны обеспечивать радикальность резекции без развития серьезных осложнений с учетом степени злокачественности и биологии опухоли. Повторное оперативное вмешательство в случае R2 является обязательным. В этом случае использование комплексной терапии с нерадикальной операцией требует совместного обсуждения с пациентом. Пластическая и микрососудистая хирургия применяется по необходимости. Лучевая терапия применяется при позитивных краях резекции и при иссечениях R1–2, если невозможно выполнить ререзекцию.
- При нерезектабельных опухолях применяется химиотерапия и/или лучевая терапия или, если опухоль ограничена конечностью, используются изолированная гипертермическая перфузия мелфаланом или регионарная гипертермия с химиотерапией.
- Стандарт лечения местных рецидивов аналогичен таковому при местнораспространенном процессе, за исключением более широкого использования пред- и послеоперационной химио- и лучевой терапии, если они не использовались ранее.

РАСПРОСТРАНЕННЫЙ ОПУХОЛЕВЫЙ ПРОЦЕСС

- Химиотерапия является основным методом лечения диссеминированного процесса при мягкотканых саркомах. Наиболее часто используются доксорубицин, ифосфамид, дакарбазин. Стандартом химиотерапии диссеминированных сарком мягких тканей первой линии для пациентов старше 65 лет является монотерапия антрациклинами. При общем хорошем состоянии комбинированная химиотерапия доксорубицин + ифосфамид предпочтительнее, когда ожидается выраженный ответ со стороны опухоли. При ангиосаркомах альтернативой является назначение таксанов, показавших высокую противоопухолевую активность при данном гистологическом типе. В качестве второй линии в лечении липо-, лейомио-, синовиальной и экстраоссальной форм саркомы Юинга может быть использован трабектедин. Также во второй и более линиях для большинства гистологических подтипов, за исключением липосарком и GIST, может быть использован пазопаниб.
- Пациентам, которые уже получали химиотерапию, может быть рекомендован ифосфамид. В рандомизированном исследовании было доказано, что в качестве второй линии химиотерапии комбинация гемцитабин + доцетаксел более эффективна, чем гемцитабин в монорежиме. Гемцитабин также показал наличие противоопухолевой активности в качестве единственного противоопухолевого агента и при лейомиосаркоме. Дакарбазин, назначенный в качестве второй линии химиотерапии, также обладает некоторой противоопухолевой активностью (вероятно, более всего в лечении лейомиосаркомы). Качественная симптоматическая терапия может назначаться у леченых ранее пациентов с прогрессирующей саркомой мягких тканей при исчерпанных возможностях лечения.
- В случае метакронных, потенциально радикально операбельных метастазов в легких стандартом лечения является метастазэктомия в сочетании с предоперационной химиотерапией. Химиотерапию предпочтительно назначать перед хирургическим вмешательством, чтобы иметь возможность оценить лечебный патоморфоз и определить длительность лечения.
- Стандартом лечения внелегочных проявлений заболевания является химиотерапия. Использование хирургического пособия (VAT, торакотомия) при единичных и солитарных очагах после эффективной химиотерапии увеличивает выживаемость больных. Также применяется хирургический этап при множественных метастазах после длительного положительного эффекта химиотерапии для дифференциальной диагностики остаточной опухоли и посттерапевтического фиброза.
- Иматиниб является стандартным лечением для пациентов с дерматофибросаркомой, которые не подлежат хирургическому лечению или имеют метастатическую форму болезни, а также в лечении мультицентричной формы агрессивного фиброматоза.
- Пазопаниб используется в качестве второй и более линий для лечения большинства гистологических подтипов, однако для химиорезистентных гистотипов

(альвеолярная саркома мягких тканей, светлоклеточная саркома мягких тканей, солитарная фиброзная опухоль/гемангиоэндотелиома) должен применяться в первую линию лечения.

РАБДОМИОСАРКОМА

РЕЖИМЫ ХИМИОТЕРАПИИ

Монохимиотерапия

- Доксорубин – 30 мг/м² в/в с 1-го по 3-й день.
- Доксорубин – 60-75 мг/м² в/в 1 раз в 3 нед.
- Ифосфамид – 1,6-2,5 г/м²/сут. в течение 5 дней с уропротектором месной (Уромитексан) из расчета 20% + 100% от дозы ифосфамида одновременно с ним.
- Гемцитабин 1200 мг/м² за ≥ 120 мин. в 1-й и 8-й дни каждые 21 день с фиксированной скоростью инфузии (только для лейомиосарком матки при невозможности использовать режим GemTax).
- Йонделис 1,5 мг/м² в/в в виде 24-часовой инфузии 1 раз в 21 день в качестве второй линии в лечении липосарком, лейомиосарком, синовиальных сарком и экстраоссальной формы семейства Юинга.
- Вотриент 800 мг per os ежедневно в качестве второй линии в лечении СМТ, за исключением липосарком и GIST; контроль эффективности после 2 месяцев приема.

Полихимиотерапия

- AI
 - Доксорубин 75 мг/м² в виде 72-часовой инфузии.
 - Ифосфамид 2,5 г/м² в/в в виде 3-х часовой инфузии в 1-й – 4-й дни.
 - Месна 500 мг/м² в 1-й день вместе с ифосфамидом, далее 1500 мг/м² в виде 24-часовой инфузии в течение 4 дней.
 - Филграстим п/к в 5-й – 15-й дни или до восстановления уровня нейтрофилов. Интервал – 3 недели.
- GemTax
 - Гемцитабин 900 мг/м² в виде 90-минутной инфузии в 1-й, 8-й дни в/в.
 - Таксотер 100 мг/м² в 8-й день.
 - Филграстим п/к в 5-й – 15-й дни или до восстановления уровня нейтрофилов.
 - Для пациентов, уже получавших химиотерапию, проводится редукция доз гемцитабина до 675 мг/м² в 1-й, 8-й дни и таксотера до 75 мг/м², также на фоне КСФ.

Интервал – 3 недели.

- MAID
 - Месна ОД 8000 мг/м² в виде 96-часовой инфузии (2000 мг/м²/сутки, 4 дня).
 - Доксорубин 60 мг/м² в виде 72-часовой инфузии в/в.
 - Ифосфамид 6000 мг/м² в виде 72-часовой инфузии или 2000 мг/м² в/в в виде 4-часовой инфузии в 1-й – 3-й дни.
 - Дакарбазин 900 мг/м², растворенный вместе с доксорубицином, в виде 72-часовой инфузии.Интервал – 3 – 4 недели.
- ADIC
 - Доксорубин 90 мг/м² в виде 96-часовой инфузии в/в.
 - Дакарбазин 900 мг/м², растворенный вместе с доксорубицином, в виде 96-часовой инфузии.Интервал – 3-4 недели.

Режимы химиотерапии при рабдомиосаркоме

- VAI
 - Винкристин ОД 2 мг в 1-й день.
 - Доксорубин 75 мг/м² в виде 72 часовой инфузии.
 - Ифосфамид 2,5 гр/м² в/в в виде 3-х часовой инфузии в 1-й – 4-й дни.
 - Месна 500 мг/м² в 1-й день вместе с ифосфамидом, далее 1500 мг/м² в виде 24-часовой инфузии в течение 4 дней.
 - Филграстим п/к в 5-й – 15-й дни или до восстановления уровня нейтрофилов.Интервал – 3 недели.
- VAC
 - Винкристин 2 мг в 1-й и 8-й дни в/в, интервал – 5 недель.
 - Дактиномицин 0,5 мг/м² в 1-й, 2-й, 3-й, 4-й, 5-й дни (повторять каждые 3 месяца, до 5 курсов).
 - Циклофосфамид 300 мг/м² ежедневно в течение 7 дней каждые 6 недель.
- VAdriaC
 - Винкристин 1,5 мг/м в 1-й, 8-й, 15-й дни в течение первых 2 курсов, далее только в 1-й день.
 - Доксорубин 60 мг/м² в виде 48-часовой инфузии.
 - Циклофосфамид 600 мг/м² в течение 2 дней.Интервал – 3 недели, и далее:
 - Ифосфамид 1800 мг/м² + месна в течение 5 дней.
 - Этопозид 100 мг/м² в 1-й – 5-й дни.Интервал – 3 недели.

Таргетные препараты

- Иматиниб по 400 мг в день внутрь постоянно для лечения демратофибросарком и агрессивного фиброматоза.
- пазопаниб 800 мг per os ежедневно в качестве второй линии в лечении СМТ, за исключением липосарком и GIST, контроль эффективности после 2 месяцев приема.

Рисунок 1. Схема ведения больных с саркомой мягких тканей.

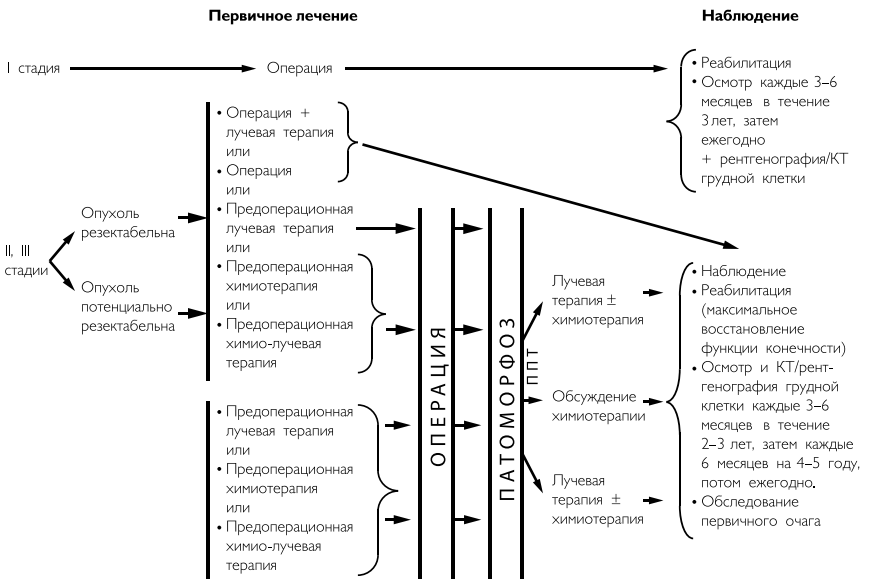


Рисунок 2. Схема ведения больных с саркомой мягких тканей (местно-распространенная, метастатическая форма).

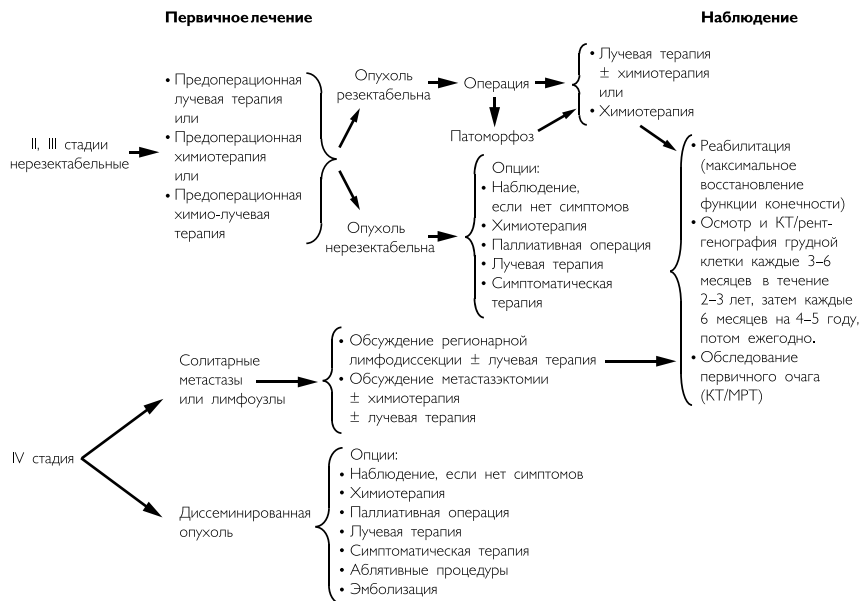


Рисунок 3. Схема ведения больных с рецидивом саркомы мягких тканей.

