

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

ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ ЛОКАЛИЗОВАННЫХ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Б.Ю. Бохян

*Приведен анализ
литературных данных,
касающихся возможностей
химиотерапии в
комбинированном и
комплексном лечении
первичных или рецидивных
СМТ высокой степени
злокачественности.*

Саркомы мягких тканей (СМТ) по особенностям роста, клиническому течению и прогнозу относятся к числу наиболее злокачественных опухолей человека, составляют 0,5–2% всех злокачественных опухолей человека и до настоящего времени остаются одним из наименее изученных разделов клинической онкологии [2, 4, 17].

Основными параметрами, характеризующими течение опухолевого процесса, являются размер опухоли, глубина инвазии и степень злокачественности. Эти же факторы лежат в основе разных систем классификаций.

Широкое иссечение опухоли является основным методом лечения СМТ низкой степени злокачественности. Опухоли высокой степени злокачественности требуют многокомпонентной терапии. Тактика лечения этих опухолей на протяжении многих лет является темой для споров среди специалистов. Определенные успехи, достигнутые в 1970–1990 гг., обусловлены усовершенствованием гистологической классификации и стадирования опухоли, использованием облучения в качестве дополнительного метода лечения и внедрением доксорубицина и ифосфамида в арсенал лекарственной терапии.

В настоящей работе приведен анализ литературных данных, касающихся возможностей химиотерапии в комбинированном и комплексном лечении первичных или рецидивных СМТ высокой степени злокачественности.

Из широкого арсенала химиотерапевтических средств лишь незначительная группа препаратов применяется в лечении СМТ вне клинических исследований. Антрациклины, алкилирующие агенты, винкалкалоиды, соединения платины, подофиллотоксины, антиметаболиты имеют доказанную эффективность при СМТ. Из них наиболее часто применяются доксорубицин (частота общих эффектов 16–41%), ифосфамид (18–38%), цисплатин (20–25%) [3]. Эффективность комбинированной химиотерапии (в частности, сочетание доксорубицина, ифосфамида, дакарбазина или доксорубицина, ифосфамида и этопозида) может достигать 40%. Практически во всех режимах лечения химиотерапия сочетается с хирургическим этапом. Введение препаратов может предшествовать иссечению опухоли (индукционная, предоперационная, неoadьювантная химиотерапия) или применяться после операции (послеоперационная, профилактическая, адьювантная химиотерапия). Широко применяется также комбинация химио- и лучевого методов лечения.

Индукционная химиотерапия. Индукционная химиотерапия имеет определенные преимущества. Во-первых, её циторедуктивный эффект позволяет уменьшить объем хирургического вмешательства, увеличивая количество органосохраняющих операций. Во-вторых, индукционная химиотерапия в определенных случаях способна воздействовать на скрытые микрометастазы СМТ, предотвращая их дальнейший рост (по аналогии с экспериментальными моделями, в которых химиотерапия предотвращает волну развития метастазов после резекции первичной опухоли) [14, 26]. В-третьих, предоперационная химиотерапия является своего рода тестом чувствительности опухоли к проводимому лечению и, в случае объективного ответа, может обосновать повторное проведение лекарственного лечения в послеоперационном периоде.

Однако в клинической практике химиотерапия СМТ не нашла повсеместного применения из-за относительно невысокой эффективности и неоднозначного ответа многообразных клинико-морфологических форм опухоли на проводимое лечение. Проведение химиотерапии целесообразно только при потенциально чувствительных СМТ, имеющих высокий риск метастазирования [15].

Данные об индукционной химиотерапии СМТ крайне скудны и касаются преимущественно антрациклин-содержащих режимов [7, 22–24]. Так, J.G. Rouesse и соавт. [24] ретроспективно оценили группу из 34 пациентов с местнораспространенными СМТ конечностей, которым выполнена ампутация или калечащая операция и проведено от 2 до 7 циклов предоперационной химиотерапии на основе доксорубина. Полный или частичный эффекты отмечены у трети пациентов.

В ретроспективном исследовании С.М. Pezzi et и соавт. [22], включавшем 46 больных, индукционная химиотерапия доксорубицином, циклофосфамидом и дакарбазином вызвала полную, частичную или минимальную регрессию опухоли в 40% случаев.

P. Pisters и соавт. [23] из M.D. Anderson Cancer Center сообщили об отдаленных результатах индукционной доксорубин-содержащей химиотерапии (в среднем 3 цикла) у 76 больных СМТ конечностей IIIВ стадии по классификации AJCC. Полный эффект отмечен в 9% случаев, частичный – в 19%, минимальная регрессия опухоли – в 13%; стабилизация – в 30% и прогрессирование – в 30%. При среднем периоде наблюдения 85 мес 5-летняя выживаемость без признаков локального рецидива составила 83%, без метастазов – 52%, опухолеспецифическая выживаемость – 46%, общая – 59%. По заключению авторов, отдаленные результаты лечения больных с полной или частичной регрессией опухоли существенно не отличались от таковых у остальных пациентов, а также тех, кто получил послеоперационную химиотерапию.

В проспективном исследовании E.S. Casper и соавт. [7], проведенном в Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, 29 больных СМТ IIIВ стадии по классификации AJCC получили 2 цикла индукционной химиотерапии на основе доксорубина. Клинические и радиологические обследования пациентов были выполнены до начала лечения и после хирургического вмешательства. У многих наблюдали те или иные элементы патоморфоза опухоли, однако визуально регистрируемые размеры СМТ практически не изменились. Стандартным критериям частичного эффекта отвечал только один пациент. Химиотерапию после операции никому не проводили. Выживаемость больных в этом исследовании была такой же, как при адьювантной химиотерапии доксорубицином. Столь очевидные различия с результатами, представленными P. Pisters и соавт. из M.D. Anderson Cancer Center [23], остаются неясными и, возможно, связаны с меньшим числом циклов лечения в Memorial Sloan-Kettering Cancer Center и более низкими дозами доксорубина (60 мг/м²) [7]. Кроме того, нельзя исключить и тот факт, что в это исследование могли быть включены больные с большей распространенностью процесса, т.е. с заведомо неблагоприятным прогнозом.

Для индукционной терапии используют также ифосфамид-содержащие режимы химиотерапии [16]. Однако их результаты также неутешительны. Так, в рандомизированном исследовании EORTC Soft Tissue Bone Sarcoma Group и NCI Canada Clinical Trials Group, включавшем 134 больных СМТ конечностей высокой степени злокаче-

ственности, всем провели хирургическое лечение и, при наличии опухолевых клеток по краю резекции, – послеоперационное облучение; 72 пациента дополнительно получили индукционную химиотерапию (3 цикла лечения ифосфамидом в разовой дозе 5 г/м² в комбинации с доксорубицином в разовой дозе 50 мг/м²). Наиболее частыми побочными эффектами химиотерапии были алоpecia, тошнота и рвота (95%) и лейкопения (32%). Один пациент умер от фебрильной нейтропении после первого цикла лечения. Отрицательного влияния химиотерапии на заживление послеоперационной раны не отмечено. Средний период наблюдения составил 7,3 года. В обеих группах была практически одинаковая 5-летняя опухолеспецифическая (52% и 56%, $p=0,3$) и общая (64% и 65%, $p=0,2$) выживаемость больных.

В литературе встречаются и отдельные сообщения, посвященные различным вариантам регионарной предоперационной химиотерапии [1, 9]. В частности, А.М. Eggermont и соавт. [9] использовали фактор некроза опухоли, гамма-интерферон и мелфалан для лечения первичных местнораспространенных СМТ конечностей.

Комбинация противоопухолевых препаратов с локальной гипертермией – новая клиническая стратегия в лечении сарком мягких тканей [18]. Термохимиотерапия приводит к непосредственному термическому повреждению клеток, а также имеет химиосенсибилизирующий эффект, усиливая действие химиопрепаратов [6]. Применение термохимиотерапии, по данным различных исследователей, уменьшает частоту рецидивирования до 10%, метастазирования – до 27% и позволяет получить общую выживаемость на уровне 60–70%. Однако из-за технических сложностей эти методики не нашли широкого применения в клинической практике.

Таким образом, индукционная химиотерапия может улучшить локальный контроль опухоли только в ряде случаев, при этом значимых изменений общей и опухолеспецифической выживаемости больных не происходит. Тем не менее, предоперационную химиотерапию можно считать очередной попыткой избежать ампутации, выполнить щадящее хирургическое вмешательство и сохранить приемлемую функцию пораженной конечности.

Профилактическая химиотерапия. В литературе широко дискутируются вопросы профилактической химиотерапии после радикальных оперативных вмешательств. Применение адьювантной химиотерапии имеет несколько теоретических и практических преимуществ:

- проводится после гистологического исследования удаленного операционного материала, то есть после оценки истинной распространенности процесса;
- может использоваться только у больных с неблагоприятными факторами;
- не существует проблемы токсичности предоперационного лечения и возможности прогрессирования в процессе его, следовательно, все больные получают запланированное хирургическое лечение.

Однако мнения различных авторов о целесообразности профилактической химиотерапии неоднозначны.

Эффективность профилактической химиотерапии

Исследование, год	Число больных	5-летняя выживаемость без признаков заболевания*	5-летняя общая выживаемость*
National Cancer Institute USA, 1993	65	54/75 (p<0,005)	60/83
M.D. Anderson Cancer Center, USA, 1987	47	35/55 (p<0,005)	57/65
Mayo Clinic, USA, 1984	48	65/83	70/90
EORTC, 1994	317	43/56 (p<0,005)	55/63
Intergroup, 1990	50	55/73	70/91
Rizzoli, Italy, 1988	77	45/73 (p<0,005)	70/91 (p<0,005)
Italian Sarcoma Group, 1999	104	37/51 (p<0,005)	55/72 (p<0,005)
Italian Sarcoma Group, 1999	59	32/81 (p<0,005)	54/87 (p<0,005)
РОИЦ РАМН, 1998	104		63/78

Примечание. * Контроль/получавшие лечение

В таблице приведены данные, указывающие на некоторое улучшение результатов лечения с помощью профилактической химиотерапии.

Однако мета-анализ данных 23 рандомизированных исследований с включением более 1600 больных показал отсутствие каких-либо различий в общей 10-летней выживаемости (50% – без профилактической химиотерапии и 54% – с применением профилактической химиотерапии). Одновременно это исследование показало достоверное увеличение опухолеспецифической и безрецидивной выживаемости на 10% в группе больных, получавших профилактическую химиотерапию [25].

Предоперационная химиолучевая терапия. Основным предполагаемым преимуществом индукционного комбинированного химиолучевого лечения СМТ является потенциальное сокращение размеров опухоли, что позволяет в ряде случаев отказаться от ампутации и сохранить конечность.

Инициатором предоперационной химиолучевой терапии была группа F.R.Eilber [10, 11– 13] из Калифорнийского университета, их поддержали и другие исследователи [8, 19–21, 27, 28]. Первый клинический протокол включал внутриартериальное введение доксорубицина и дистанционное облучение крупными фракциями по 3,5 Гр ежедневно до общей дозы 35 Гр. Частота осложнений лучевой терапии составила 37%, что привело к редукции дозы до 17,5 Гр за 5 ежедневных фракций, однако, при этом возросла частота локальных рецидивов. Первоначально пространственное внутриартериальное введение цитостатиков, позволяющее доставить препарат непосредственно к опухоли, ввиду сложности и частых осложнений впоследствии было заменено внутривенным [11]. Проспективное рандомизированное сравнение индукционного внутриартериального и внутривенного введения доксорубицина, сопровождаемое дистанционным облучением в дозе 28 Гр за 8 и более дней и последующим хирургическим вмешательством, не показало никаких различий в частоте развития локального рецидива и выживаемости больных [12].

Для индукционного лечения СМТ использовали также дактиномицин в сочетании с дистанционной луче-

вой терапией [5]. Послеоперационное облучение сопровождалось дополнительным внутривенным введением дактиномицина (0,3 мг/м²). Результаты лечения больных, получивших и не получивших химиотерапию, были аналогичными.

Обнадешивающие успехи индукционного химиолучевого лечения СМТ конечностей высокой степени злокачественности и больших размеров (более 8 см) отмечены в исследовании T.F.Delaney и соавт. [8]. Протокол включал 3 курса химиотерапии доксорубицином, ифосфамидом и дакарбазином и 2 курса дистанционного облучения по 22 Гр (11 фракций) каждый, последующее хирургическое вмешательство с тщательной микроскопической оценкой края резекции опухоли. При наличии опухолевых клеток по краю резекции дополнительно проводили послеоперационное дистанционное облучение в дозе 16 Гр (8 фракций). Результаты лечения 48 пациентов таковы: средний период наблюдения составил 48 мес, 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 92%, выживаемость без признаков отдаленных метастазов – 70%, общая выживаемость – 87%. Однако эти результаты требуют дальнейшего подтверждения.

Таким образом, данные литературы об эффективности индукционной терапии СМТ конечностей весьма противоречивы, и целесообразность ее рутинного применения должна быть подтверждена дополнительными проспективными рандомизированными исследованиями.

Таким образом, единые стандарты лечения этой патологии отсутствуют. Основным методом на сегодняшний момент следует считать радикальное иссечение опухоли. Индукционная химиотерапия (антрациклин- и ифосфамид-содержащие режимы) и радиотерапия в сочетании с радикальной хирургией позволяют получить удовлетворительные результаты лечения. Эффективность химиотерапии в адьювантном режиме требует дальнейшего изучения. Рандомизированные исследования по изучению эффективности локальных воздействий (перфузии, термохимиотерапия, терморрадиотерапия) и поиск новых активных препаратов могут в дальнейшем изменить подходы к лечению.

Литература

1. Бохан Б.Ю. Предоперационная внутриартериальная инфузионная химиотерапия в лечении сарком мягких тканей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1994. – 26 с.

2. Напалков Н.П. Общая онкология. Руководство для врачей. – Л.: Медицина, 1989. – 648 с.
3. Трапезников Н.Н., Каранетян Р.М., Геворкян А.А., Бохян Б.Ю., Телляков В.В. Ретроспективный анализ результатов лечения сарком мягких тканей // Новое в онкологии. Сб. науч. тр. – Вып. 5. – Воронеж, 2001.
4. Шугабейкер П.Х., Малауэр М.М. Хирургия сарком мягких тканей. – М.: Медицина, 1996. – 440 с.
5. Abbattucci J.S., Boulier N., de Ranieri J. et al. Radiotherapy as an integrated part of the treatment of soft tissue sarcomas // Radiother Oncol. – 1984. – Vol. 2. – P. 115–21.
6. Bokhyan B. Efficacy of the neoadjuvant chemotherapy with regional hyperthermia in high-risk soft tissue sarcomas // Europ. J. Cancer. – 2001. – Vol. 37 (Suppl. 6). S86. – P. 310.
7. Casper E.S., Gaynor J.J., Harrison L.B. et al. Preoperative and postoperative adjuvant combination chemotherapy for adults with high-grade soft tissue sarcoma // Cancer. – 1994. – Vol. 73. – P. 1644-1651.
8. Delaney T.F., Spiro I., Suit H.D. et al. Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy for large extremity soft tissue sarcomas // Proc. ASTRO. – 2001. – Vol. 51. – P. 148.
9. Eggermont A.M., Schraffordt K.H., Klausner J.M. et al. Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor and melphalan for limb salvage in 186 patients with locally advanced soft tissue extremity sarcomas. The cumulative multicenter European experience // Ann Surg. – 1996. – Vol. 224(6). – P. 756-764.
10. Eilber F., Eckard J., Rosen G., Forsber C. et al. Improved complete response rate with neoadjuvant chemotherapy and radiation for high-grade extremity soft tissue sarcoma // ASCO. – 1994. – Vol. 13. – P. 473.
11. Eilber F.R., Eckardt J., Rosen G. et al. Preoperative therapy for soft tissue sarcoma // Hematol. Oncol. Clin. North Amer. – 1995. – Vol. 9. – P. 817-823.
12. Eilber F.R., Giuliano A.E., Hutb J.F. et al. Intravenous (IV) vs. intraarterial (IA) Adriamycin, 2800r radiation and surgical excision for extremity soft tissue sarcomas: a randomized prospective trial // Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol. – 1990. – Vol. 9. – P. 309.
13. Eilber F.R., Giuliano A.E., Hutb J.H. et al. Neoadjuvant chemotherapy, radiation, and limited surgery for high grade soft tissue sarcoma of the extremity // Recent concepts in sarcoma treatment / Ryan J.R., Baker L.O. eds. – Dordrecht, The Netherlands: Kluwer Academic Publishers, 1988. – P. 115-122.
14. Fisher B., Gunduz N., Saffer E.A. Influence of the interval between primary tumor removal and chemotherapy on kinetics and growth of metastases // Cancer Res. – 1983. – Vol. 43. – P. 1488.
15. Fleming I.D., Cooper J.S., Henson D.E. et al. AJCC cancer staging manual, 5th ed. – Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997. – 131 p.
16. Gortzak E., Azzarelli A., Buesa J. et al. A randomized phase II study on neo-adjuvant chemotherapy for 'high-risk' adult soft-tissue sarcoma // Europ. J. Cancer. – 2001. – Vol. 37. – P. 1096-1103.
17. Holland J.F., Frei E. Cancer Medicine 6 // BC Decker Inc. – 2003. – P. 2699.
18. Issels R.D. Hyperthermia and thermo chemotherapy // Multidisciplinary Treatment of Soft Tissue Sarcomas / Verweij J., Pinedo H.M., and Suit H.D. (eds.). The Netherlands: Kluwer Academic Publishers, 1993. – P. 145-160.
19. Kraybill W.G., Spiro I.J., Harris J.A. et al. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 95-14: a phase II study of neoadjuvant chemotherapy (CT) and radiation therapy (RT) in high risk (HR), high grade, soft tissue sarcomas (STS) of the extremities and body wall: a preliminary report // Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol. – 2001. – Vol. 20. – P. 348a.
20. Levine E.A., Trippon M., DasGupta T.K. Preoperative multi-modality treatment for soft tissue sarcomas // Cancer. – 1993. – Vol. 71. – P. 3685-3689.
21. Mason M., Robinson M., Fisher C. et al. Intraarterial adriamycin, preoperative radiotherapy and surgery in inoperable soft tissue sarcomas // Clin. Oncol. – 1992. – Vol. 4 (23). – P. 32-35.
22. Pezzi C.M., Pollock R.E., Evans H.L. et al. Preoperative chemotherapy for soft tissue sarcomas of the extremities // Ann Surg. – 1990. – Vol. 211. – P. 476.
23. Pisters P.W.T., Patel S.R., Varma D.G.K. et al. Preoperative chemotherapy for stage IIIB extremity soft tissue sarcoma: long-term results from a single institution // J. Clin. Oncol. – 1997. – Vol. 15. – P. 3481-3487.
24. Rouesse J.G., Friedman S., Sevin D.M. et al. Preoperative induction chemotherapy in the treatment of locally advanced soft tissue sarcomas // Cancer. – 1987. – Vol. 60. – P. 296.
25. Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy for localized resectable soft tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data // Lancet 1997. – Vol. 350. – P. 1647.
26. Simpson-Herren L., Sanford A.H., Holmquist J.P. Effects of surgery on the cell kinetics of residual tumor // Cancer Treat Rep. – 1976. – Vol. 60. – P. 1749.
27. Temple W.J., Temple C.L.F., Arthur K. et al. Prospective cohort study of neoadjuvant treatment in conservative surgery of soft tissue sarcomas // Ann Surg. Oncol. – 1997. – Vol. 4. – P. 586-590.
28. Wanebo H.J., Temple W.J., Popp M.B. et al. Preoperative regional therapy for extremity sarcoma. A tricenter update // Cancer. – 1995. – Vol. 75. – P. 2299-2306.

Поступила в редакцию 5.11.2004 г.