

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

## РЕКОМЕНДАЦИИ ВОСТОЧНО-ЕВРОПЕЙСКОЙ ГРУППЫ ПО ИЗУЧЕНИЮ САРКОМ

**Коллектив авторов:** Феденко А. А., Бохан А. Ю., Горбунова В. А., Махсон А. Н., Тепляков В. В.

**DOI:** 10.18 027/2224-5057-2018-8-3s2-240-249

**Ключевые слова:** саркомы мягких тканей, химиотерапия, степень злокачественности, гистологические подтипы

Саркомы — редкая группа опухолей. В России ежегодно регистрируется около 10 000 новых случаев, что составляет 1 % всех злокачественных новообразований. Заболеваемость составляет 30 случаев на 1 000 000 населения. Саркомы мягких тканей (СМТ) составляют 60 % от общего числа и возникают на нижних и верхних конечностях в соотношении 3:1, при этом около 75 % сарком возникают в области коленного сустава. Саркомы в области головы и шеи возникают редко, с частотой не более 10 %. На туловище СМТ локализуются в 30 % случаев, при этом 40 % из них составляют забрюшинные опухоли. Лечение первичных больных должно осуществляться только в специализированных центрах.

## 1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Стадирование СМТ осуществляется по системе TNM (7-е издание, 2011 г.) (табл. 1).

**Таблица 1.** Система стадирования сарком мягких тканей по системе TNM (7-е издание, 2011 г.)

Стадия	T	N	M	Степень злокачественности	Размер и локализация опухоли
IA	T1a	N0	M0	Низкая	≤5 см, поверхностная
	T1b	N0	M0	Низкая	≤5 см, глубокая
IB	T2a	N0	M0	Низкая	>5 см, поверхностная

**Цитирование:** Феденко А. А., Бохан А. Ю., Горбунова В. А., Махсон А. Н., Тепляков В. В. *Практические рекомендации по лекарственному лечению сарком мягких тканей // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2018 (том 8). С. 240–249*

Стадия	T	N	M	Степень злокачественности	Размер и локализация опухоли
	T2b	N0	M0	Низкая	>5 см, глубокая
IIA	T1a	N0	M0	Высокая	≤5 см, поверхностная
	T1b	N0	M0	Высокая	≤5 см, глубокая
IIB	T2a	N0	M0	Высокая	>5 см, поверхностная
III	T2b	N0	M0	Высокая	>5 см, глубокая
	Любая T	N1	M0	Любая	Любая
IV	Любая T	Любая N	M1	Любая	Любая

## 2. ДИАГНОСТИКА

Диагноз устанавливается на основании гистологического исследования ткани опухоли, полученной путём толстоигольной или открытой биопсии. Биопсия должна быть выполнена в том месте, которое впоследствии будет входить в зону иссечения опухоли. Преимуществом открытой биопсии является возможность получения большего количества опухолевого материала для качественного морфологического исследования. Выполнение толстоигольной биопсии оправдано малым количеством осложнений и возможностью навигации при помощи КТ и УЗИ, однако в 20% требуется повторное выполнение процедуры в связи с малым количеством получаемого материала. Зона забора биопсийного материала определяется онкоортопедом, который в дальнейшем будет выполнять хирургический этап лечения.

### 2.1. План обследования

- **общий анализ крови с подсчётом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов;**
- **биохимический анализ крови с определением показателей функции печени, почек (включая электролиты);**
- **коагулограмма;**
- **КТ брюшной полости (при опухолях брюшной полости и забрюшинного пространства);**
- **МРТ (при опухолях конечностей, туловища, области головы и шеи);**
- **КТ лёгких;**
- **радиоизотопное исследование костей скелета при миксоидных липосарcomaх;**
- **КТ головного мозга (при альвеолярной саркоме мягких тканей и гангиоэпителиоме).**

Выполнение ПЭТ с целью первичного обследования и уточнения стадии не рекомендуется.

## 2.2. Основные параметры морфологического исследования

Морфологическая диагностика СМТ представляет большую сложность вследствие значительной гетерогенности опухолей даже внутри одного гистологического подтипа. В настоящее время выделяется более 100 гистологических подтипов СМТ, требующих различных подходов к лечению. Трансформация и дедифференцировка доброкачественной опухоли мягких тканей в злокачественную встречается редко, исключение составляют нейрофибромы, которые примерно в 10% случаев могут дедифференцироваться в злокачественную опухоль из оболочек периферических нервов. Различия в частоте различных гистологических подтипов сарком мягких тканей в большей степени обусловлены разными мнениями патоморфологов, а не различной встречаемостью. Биологические характеристики могут варьировать от доброкачественной опухоли без метастатического потенциала, более агрессивной с местно инвазивным ростом, до злокачественной с высоким метастатическим потенциалом. Для каждого гистологического подтипа сарком тенденция к метастазированию напрямую зависит от размера и степени злокачественности. Так, высоко злокачественные опухоли размером >5 см обладают очень высоким потенциалом метастазирования и наоборот. Частота митозов, морфологическая характеристика клеточного ядра, клеточность, клеточная анаплазия или полиморфизм и наличие некрозов являются наиболее важными факторами, определяющими степень злокачественности. Существует две системы определения степени злокачественности СМТ: система NCI (Национальный онкологический институт США) и система FNCLCC (French Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer). По системе NCI оцениваются гистологический подтип, количество клеток в поле зрения, плеоморфизм, количество митозов и выраженность очагов некрозов. Различают:

- G1 — низкая степень злокачественности (высокодифференцированная опухоль): благоприятный прогноз, редко метастазирует, не чувствительна к химиотерапии;
- G2 — промежуточная степень злокачественности (умеренно дифференцированная опухоль);
- G3 — высокая степень злокачественности (низкодифференцированная опухоль): неблагоприятный прогноз, высокий потенциал метастазирования, в большинстве случаев чувствительна к ХТ.

По системе FNCLCC, которая также является трёхступенчатой, оценивается сумма баллов, отражающая дифференцировку опухоли, митотический индекс и количество некрозов. Степени обеих шкал совпадают. Установление степени злокачественности является субъективной процедурой, поэтому некоторые патоморфологи предпочитают классифицировать саркомы на 2 типа: высокой и низкой степени злокачественности. Важную роль в дифференциальной диагностике СМТ играет ИГХ метод, который должен выполняться во всех случаях, когда заподозрена мезенхимальная опухоль. Цитологическое исследование

не используется рутинно для определения гистологического подтипа СМТ. Во многих саркомах описаны хромосомные изменения. В настоящее время их идентификация используется только для более тщательной диагностики того или иного гистологического подтипа. Клинического применения эти данные пока не получили.

## 3. ЛЕЧЕНИЕ

### 3.1. Основные принципы лечения сарком мягких тканей

Лечение больных СМТ 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.

#### 3.1.1. Хирургическое лечение

Саркомы мягких тканей развиваются в капсуле, которая раздвигает окружающие ткани в процессе роста опухоли. Эта оболочка не является истинной, так как инфильтрирована опухолевыми клетками и носит название псевдокапсулы. В ходе оперативного вмешательства необходимо выполнять удаление опухоли согласно онкологическим принципам, т.е. вместе с псевдокапсулой, не вскрывая её, в противном случае резко возрастает риск развития рецидива. Важен тщательный гемостаз, поскольку распространение опухолевых клеток в пределах послеоперационной гематомы происходит быстро, и вероятность рецидива в этой ситуации очень велика. В таких случаях обязательно проведение послеоперационной ЛТ. Удаление опухоли должно быть выполнено целиком (en bloc), края резекции должны быть «чистыми». Маркировка краёв резекции при иссечении СМТ обязательна.

У больных с IV стадией процесса хирургический метод может быть также использован в случае операбельных лёгочных метастазов. У отдельных больных оперативное удаление метастазов обеспечивает длительную безрецидивную выживаемость и даже излечение. Чаще всего это бывает при изолированных лёгочных метастазах.

При оценке возможности резекции в случае метастатической болезни важными факторами являются:

- наличие экстраторакальных проявлений, плеврального выпота и метастазов в лимфатических узлах корня и средостения;
- излеченность или перспектива излечения первичной опухоли;
- наличие противопоказаний для торакотомии и резекции метастазов;
- возможность радикальной резекции.

Резекция метастазов может быть выполнена путём торакотомии или видеоторакоскопии.

Прогностическими факторами являются длительный безрецидивный интервал (>2,5 года), микроскопическое отсутствие опухолевых клеток в краях резекции, G1–2, а также размеры (<2 см) и количество метастазов. При благоприятных факторах прогноза 5-летняя выживаемость составляет 60%. Описаны случаи повторных метастазэктомий при рецидивах метастазов в лёгких.

### **3.1.2. Лучевая терапия**

Предоперационная ЛТ направлена на уменьшение размеров опухоли, улучшение условий оперирования, уменьшение поля облучения (опухоль + края резекции по сравнению с ложем удалённой опухоли + края резекции) и дозы облучения (обычно 50–54 Гр). Основным отрицательным моментом является высокая частота послеоперационных осложнений инфекционного характера.

Предоперационная ЛТ или ХТ могут быть использованы с целью выполнения радикальной органосохраняющей операции. После операции возможно продолжение ЛТ. Для обеспечения лучшего локального контроля при СМТ высокой степени злокачественности в послеоперационном периоде может быть проведена ЛТ при расположении опухоли на конечностях и туловище. В случае зарюшинных СМТ обеспечить «чистые» края резекции трудно, и в большой зоне ложа удалённой опухоли могут находиться опухолевые клетки, однако проведение послеоперационной ЛТ в цитотоксической дозе может быть невозможно в связи с низкой толерантностью внутренних органов, таких как печень, почки и ЖКТ. Рутинное использование послеоперационной ЛТ при первичных забрюшинных СМТ не рекомендуется.

## **3.2. Тактика лечения в зависимости от распространённости процесса**

### **3.2.1. Локализованный опухолевый процесс (стадии I–III)**

#### **3.2.1.1. Локальная терапия**

Оперативное вмешательство является стандартом лечения местно-распространённых СМТ низкой степени злокачественности и опухолей G2–3 размером <5 см. Широкое иссечение опухоли в пределах здоровых тканей, с учётом принципов футлярности и зональности, является стандартом хирургического вмешательства. Хирургический отступ >1 см считается достаточным, но край может быть меньше при наличии стойкого анатомического барьера, такого как мышечная фасция или надкостница, сухожильный конец мышцы (допустимым краем резекции в этих ситуациях считается 1,5–2 мм). Выполнение интраоперационной маркировки краёв резекции и их изучение патоморфологом является обязательным. Это позволяет объективно оценить качество оперативного вмешательства и определить необходимость послеоперационной ЛТ. При отсутствии опухолевых клеток в краях резекции (R0) послеоперационная ЛТ не требуется. В отдельных случаях допустимо краевое

иссечение с «положительным краем» резекции (R1), однако, эта ситуация требует послеоперационной ЛТ.

Повторное оперативное вмешательство рассматривается в случае R1 резекции, если оно способно обеспечить радикальность операции без серьёзных осложнений; должны быть учтены биологические особенности опухоли (G). Повторное оперативное вмешательство в случае R2 является обязательным при резектабельном процессе. В этом случае возможность комплексной терапии с нерадикальной операцией требует совместного обсуждения с пациентом. Пластические и микрососудистые хирургические вмешательства применяются по показаниям. ЛТ применяется при позитивных краях резекции и при иссечениях R1–2, если невозможно выполнить рerezекцию. Послеоперационная ЛТ терапия должна проводиться с использованием наилучшей доступной методики (СОД 50–60 Гр, РОД 1,8–2 Гр), возможна эскалация до 66 Гр в зависимости от состояния пациента и качества оперативного вмешательства, лечение показано при микроскопически положительном крае.

Интраоперационная ЛТ и брахитерапия могут обсуждаться в отдельных клинических случаях.

### **3.2.1.2. Предоперационная ХТ**

Позволяет уменьшить объём хирургического вмешательства, а также является тестом чувствительности опухоли к лечению. Высокочувствительная к ХТ группа СМТ требует проведения предоперационной ХТ во всех случаях T2 G2–3. Применение регионарной гипертермии в дополнение к системной ХТ обеспечивает преимущество в локальном контроле и безрецидивной выживаемости у больных с СМТ, умеренно чувствительными к ХТ. Изучение лечебного патоморфоза после предоперационной ХТ является основанием для назначения адъювантной ХТ химиотерапии. При нерезектабельных (или неоперабельных) опухолях ХТ и/или ЛТ применяется, если опухоль ограничена конечностью; используются изолированная гипертермическая перфузия мелфаланом или регионарная гипертермия с ХТ.

Принципы лечения местных рецидивов аналогичны таковому при местно-распространённом процессе за исключением более широкого применения пред- и послеоперационной химио- и лучевой терапии, если она не использовалась ранее.

### **3.2.2. Распространённый опухолевый процесс (стадии III–IV)**

ХТ является основным методом лечения диссеминированных СМТ. Наиболее часто используются доксорубицин, ифосфамид, дакарбазин. Стандартом ХТ диссеминированных СМТ I линии является комбинированный режим «доксорубицин + ифосфамид». Для пациентов старше 65 лет методом выбора является монотерапия антрациклинами. При общем хорошем состоянии комбинированная ХТ предпочтительна, особенно если предполагается высокая

чувствительность опухоли к ХТ. При поверхностных ангиосаркомах альтернативой является назначение таксанов. Паклитаксел показал высокую эффективность в терапии местнораспространенных ангиосарком, в частности ассоциированных с синдромом Стьюарда Тревеса.

В качестве II и последующих линий лечения липосарком, лейомиосарком, синовиальной и экстраоссальной формы саркомы Юинга может быть использован трабектедин. Во II линии для большинства гистологических подтипов (кроме липосарком и ГИСО) может быть использован пазопаниб. Для липосарком возможно использование эрибулина. Комбинация «гемцитабин+доцетаксел» имеет доказанную эффективность во II линии при СМТ. Гемцитабин показал наличие противоопухолевой активности в качестве единственного противоопухолевого агента при лейомиосаркоме. Дакарбазин во II линии обладает противоопухолевой активностью при лейомиосаркоме. Пегилированный липосомальный доксорубицин показал эффективность в терапии распространенных форм саркомы Капоши. Иматиниб является стандартным лечением дерматофибросаркомы (при невозможности хирургического лечения, в т.ч. при метастатическом процессе), а также мультицентричной формы агрессивного фиброматоза. Пазопаниб используется в качестве II и последующей линий терапии большинства гистологических подтипов, однако при химиорезистентных гистотипах (альвеолярная и светлоклеточная СМТ, солитарная фиброзная опухоль / гемангиоэндотелиома) должен применяться в I линии лечения.

Рекомендуемый алгоритм лечения СМТ в зависимости от степени распространенности процесса представлен на рис. 1, 2, 3.

### 3.3. Режимы лекарственной терапии сарком мягких тканей

Рекомендуемые режимы лекарственной терапии СМТ представлены в табл. 2.

**Таблица 2.** Рекомендуемые режимы лекарственной терапии сарком мягких тканей

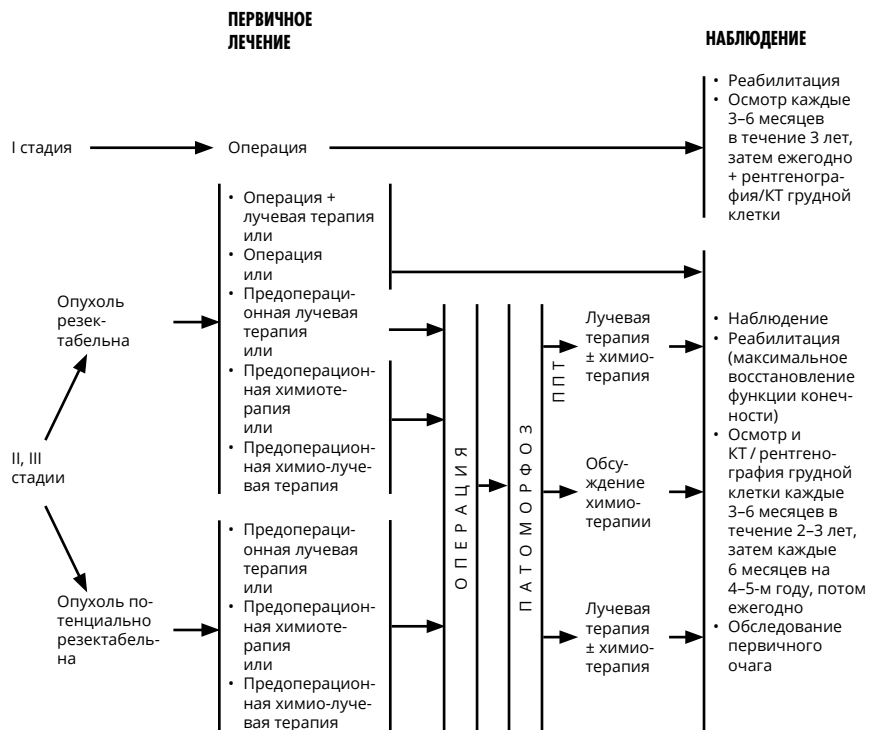
Название	Режим введения препаратов
<b>Монотерапия</b>	
	<i>Доксорубицин</i> 30 мг / м <sup>2</sup> в/в с 1-го по 3-й день
	<i>Доксорубицин</i> 60–75 мг / м <sup>2</sup> в/в 1 раз в 3 нед.
	<i>Ифосфамид</i> 1,6–2,5 г / м <sup>2</sup> / сут. в/в в 1–5-й дни (+ месна 100–120% дозы ифосфамида)
	<i>Гемцитабин</i> 1200 мг / м <sup>2</sup> в/в в течение ≥ 120 мин. в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед. (только для лейомиосарком матки при невозможности использовать режим GemTax)
	Трабектедин 1,5 мг / м <sup>2</sup> в/в в 24-часовая инфузия 1 раз в 3 нед. (II линия лечения липосарком, лейомиосарком, синовиальных сарком и экстраоссальной формы сарком семейства Юинга)
	Эрибулин 1,4 мг / м <sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед.
	Пегилированный липосомальный доксорубицин 25 мг / м <sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 4 нед. (при саркоме Капоши)

Полихимиотерапия	
<b>AI</b>	<i>Доксорубицин 75 мг/м<sup>2</sup> в/в 72-часовая инфузия + ифосфамид 2500 мг/м<sup>2</sup>/сут. в/в 3-часовая инфузия в 1-4-й дни (+ месна 100-120% дозы ифосфамида) каждые 3 нед. (+ филграстим 5 мг/кг п/к в 5-15-й дни или до восстановления АЧН &gt;5,0 × 10<sup>9</sup>/л)</i>
<b>GemTax</b>	<i>Гемцитабин 900 мг/м<sup>2</sup> в/в 90-минутная инфузия в 1-й и 8-й дни + доцетаксел 100 мг/м<sup>2</sup> в 8-й день каждые 3 нед. (+ филграстим 5 мг/кг п/к в 9-15-й дни или до восстановления АЧН &gt;5,0 × 10<sup>9</sup>/л). При лечении пациентов, уже получавших ХТ, проводится редукция доз гемцитабина до 675 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни и доцетаксела до 75 мг/м<sup>2</sup> (+ филграстим)</i>
<b>MAID</b>	<i>Ифосфамид 6000 мг/м<sup>2</sup> в/в 72-часовая инфузия или 2000 мг/м<sup>2</sup>/сут. в/в 4-часовая инфузия в 1-3-й дни (+ месна 100-120% дозы ифосфамида) + доксорубицин 60 мг/м<sup>2</sup> в/в 72-часовая инфузия + дакарбазин 900 мг/м<sup>2</sup> (растворённый вместе с доксорубицином) в/в 72-часовая инфузия каждые 3 нед.</i>
<b>ADIC</b>	<i>Доксорубицин 90 мг/м<sup>2</sup> + дакарбазин 900 мг/м<sup>2</sup> (растворённый вместе с доксорубицином) в/в 96-часовая инфузия каждые 4 нед.</i>
Режимы химиотерапии рабдомиосаркомы	
<b>VAI</b>	<i>Винкристин 2 мг в/в в 1-й день + доксорубицин 75 мг/м<sup>2</sup> в/в 72-часовая инфузия в 1-й день + ифосфамид 2,5 г/м<sup>2</sup> в/в 3-часовая инфузия в 1-4-й дни (+ месна 100-120% дозы ифосфамида) (+ филграстим 5 мг/кг п/к в 5-15-й дни или до восстановления АЧН &gt; 5,0 × 10<sup>9</sup>/л) каждые 3 нед.</i>
<b>VAC</b>	<i>Винкристин 2 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни каждые 5 нед. + дактиномицин 0,5 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-5-й дни каждые 3 мес. + циклофосфамид 300 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-7-й дни каждые 6 нед.</i>
<b>VAdriaC</b>	<i>Винкристин 1,5 мг/м в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни в течение первых 2 курсов, далее — только в 1-й день + доксорубицин 60 мг/м<sup>2</sup> в/в 48-часовая инфузия + циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 2-й дни, каждые 3 нед., далее — ифосфамид 1800 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-5-й дни (+ месна 100-120% дозы ифосфамида) + этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-5-й дни каждые 3 нед.</i>
Таргетная терапия	
Иматиниб по 400 мг/сут. внутрь ежедневно (при дерматофибросаркомах и агрессивном фиброматозе)	
Пазопаниб 800 мг/сут. внутрь ежедневно (II линия лечения СМТ, кроме липосарком и ГИСО; контроль эффективности после 2 мес. приёма)	

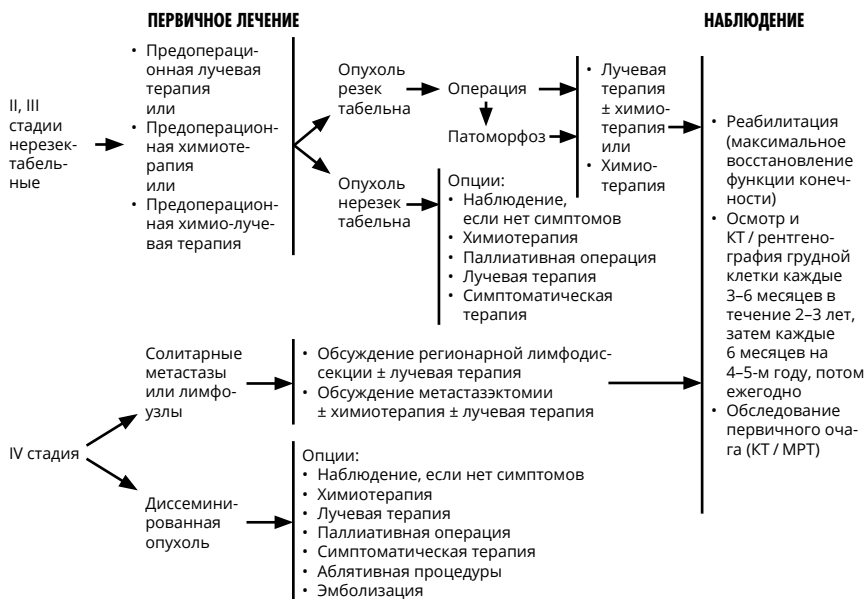
## 4. НАБЛЮДЕНИЕ

Больным, закончившим этап комбинированного лечения, динамическое наблюдение проводится каждые 3 мес. в течение первых 2 лет, далее — 1 раз в 6 мес. до 5 лет. Обязательными процедурами являются КТ грудной клетки, УЗИ области послеоперационного рубца.





**Рисунок 1.** Рекомендуемый алгоритм лечения сарком мягких тканей в зависимости от распространённости процесса (локализованный процесс).



**Рисунок 2.** Рекомендуемый алгоритм лечения сарком мягких тканей в зависимости от распространённости процесса (местнораспространенный и метастатический процесс).



**Рисунок 3.** Рекомендуемый алгоритм лечения рецидивов сарком мягких тканей.