

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ (обзор литературы)

Байзаков Б.Т., Шунько Е.Л., Арыбжанов Д.Т.

ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Тюмень, Россия (625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 52), nasrulla@inbox.ru

Научная литература, посвященная проблеме хирургического лечения саркомы мягких тканей, содержит противоречивые мнения относительно иссечения кожного лоскута над опухолью. Хирургический метод лечения сарком мягких тканей сопровождается частым развитием локального рецидива. Это послужило основанием для поиска новых методов и схем в лечении сарком мягких тканей. Применение комбинированного лечения больных с саркомами мягких тканей при локализации на конечностях расширило рамки органосохраняющих операций, значительно снизило процент локальных рецидивов опухоли. Большое внимание в современной литературе уделяется прогностическим факторам, влияющим на клинические результаты лечения сарком мягких тканей.

Ключевые слова: саркомы мягких тканей, комбинированное лечение.

MODERN VIEWS ON TREATMENT METHODS SOFT TISSUE SARCOMAS (the literature review)

Bajzakov B.T., Shunko E.L., Arybjanov D.T.

Tyumen State Medical Academy, Tyumen

Tyumen, Russia (625023, Tyumen, Odesskaya str., 52) nasrulla@inbox.ru

Scientific literature on surgical treatment of soft tissue sarcoma, contains conflicting views on the excision of skin flap on the tumor. Surgical treatment method of soft tissue sarcomas are accompanied by frequent development of local recurrence. This has led to search for new methods and schemes in the treatment of soft tissue sarcomas. Application of combined treatment of patients with soft tissue sarcoma in extremities when localizing organic expanded operations significantly reduced the percentage of local tumor recurrence. A great deal of attention in modern literature is given prediction factors influencing the clinical results of treatment of soft tissue sarcomas. Keywords: sarcoma, combined treatment.

Саркомами мягких тканей являются злокачественные мезенхимальные опухоли (за исключением опухолей ретикулоэндотелиальной системы и опорной ткани), а также нейроэктодермальные новообразования из периферической нервной системы. В настоящее время описано более 30 различных гистологических типов сарком мягких тканей. Критерии точного определения клеточного источника той или иной опухоли остаются предметом споров между гистопатологами [5]. Из понятия «мягкотканые саркомы» исключены опухоли средостения, орбит и забрюшинного пространства. В клиниках ряда зарубежных стран к мягкотканым саркомам отнесены и опухоли средостения, и опухоли забрюшинного пространства ввиду их сходного гистогенеза. Саркомы мягких тканей встречаются сравнительно редко, составляя 0,2–2,6% по отношению ко всем злокачественным новообразованиям человека [2; 3; 5].

Показатель заболеваемости составляет 1,7 чел. у мужчин и 1,6 чел. у женщин на 100 000 населения. У 60% больных саркома мягких тканей поражает конечности, из них

более чем у двух третей пациентов опухоль локализуется на нижних конечностях [4; 7; 10; 19]. По данным различных авторов, особенностью сарком мягких тканей является частое гематогенное метастазирование от 24 до 52,6% и значительно реже – лимфогенное от 2,9 до 10% [1; 2; 9; 11].

Долгое время единственным вариантом лечения больных с саркомами мягких тканей являлся хирургический метод, который остается наиболее распространенным и в настоящее время. После местного иссечения, проведенного в качестве самостоятельного метода лечения, высока частота локальных рецидивов: от 38,8 до 81,1% [1; 12; 15; 18]. Удаление саркомы мягких тканей в пределах ее псевдокапсулы сопровождается рецидивированием опухоли приблизительно у 90% больных, при широком местном иссечении опухоли (с небольшими участками окружающих ее здоровых тканей) отмечается 40%-ная частота рецидивов. Авторы этих работ отмечают, что радикальное местное иссечение опухоли (удаление в пределах анатомической структуры или мышечной группы либо ампутация) сопровождается локальными рецидивами в пределах 10–15% случаев [8; 13; 16].

Нет единого мнения относительно границ резекции здоровых тканей. Петерсон Б.Е. (1976), указывает, что границы захвата здоровых тканей должны быть в пределах 5–8 см от края опухоли. Другие не определяют конкретные границы иссечения окружающих опухоль тканей. Опухоль удаляется широко вместе с окружающими ее тканями так, чтобы не видеть ее поверхность [1; 17]. По мнению Sugarbaker P.H., Malawer M.M. (1992), саркома мягких тканей должна иссекаться с 2–3-сантиметровым захватом здоровых тканей. Указанные авторы, к сожалению, трактуют границы иссечения окружающих опухоль мягких тканей без учета локализации [4; 6].

Локализация саркомы в области крупных суставов или в дистальных участках конечностей изначально исключает 6-сантиметровый захват окружающих тканей в единый блок с опухолью. В данной клинической ситуации интраоперационная диагностика отсутствия опухолевой инфильтрации по линии резекции дает возможность более экономного иссечения, особенно подлежащих здоровых тканей. В последнем утверждении неоспоримым фактором радикализма хирургического вмешательства служит контрольное иссечение краев раны для микроскопического исследования. При отсутствии опухолевого роста в крае резекции радикализм является достигнутым. Микроскопическое исследование линии резекции должно производиться до закрытия послеоперационной раны, так как опухолевая инфильтрация по линии резекции сопровождается высоким риском локальных повторных рецидивов [11; 13; 16; 18; 19].

Научная литература, посвященная проблеме хирургического лечения саркомы мягких тканей, содержит противоречивые мнения относительно иссечения кожного лоскута над опухолью. James C., Harvey M.D., Edward J., Beattie M.D. (1996) рекомендуют проводить иссечение кожного лоскута над опухолью с послеоперационным рубцом и биопсионным каналом при поверхностно залегающих саркомах мягких тканей, а также в случаях инфильтрации кожи опухолью без учета зон облучения в предоперационном и послеоперационном периодах [1].

Применение васкулизированных лоскутов позволяет пластировать раневые дефекты на конечностях и туловище практически любых размеров, хотя и не исключает возникновение осложнений, влияющих на сроки и возможность проведения адъювантной лучевой терапии.

Хирургический метод лечения сарком мягких тканей сопровождается частым развитием локального рецидива. Этот факт послужил причиной поиска новых методов и схем в лечении сарком мягких тканей [3; 15].

Применение комбинированного лечения больных с саркомами мягких тканей при локализации на конечностях расширило рамки органосохранных операций, значительно снизило процент локальных рецидивов опухоли.

В последние годы возрастает интерес к применению облучения саркомы мягких тканей перед оперативным вмешательством. Однако до настоящего времени нет доказательств того, что предоперационная лучевая терапия обладает преимуществом по отношению к послеоперационной лучевой терапии. Теоретической основой предоперационной лучевой терапии сарком мягких тканей является «стерилизация» псевдокапсулы опухоли, девитализация анаплазированных клеток, что позволяет выполнить оперативное вмешательство с высокой степенью абластичности [15; 19].

Комбинированное лечение (предоперационная лучевая терапия и операция) сарком мягких тканей позволяет снизить частоту локальных рецидивов опухоли до 19%, а в группе больных после хирургического лечения частота локальных рецидивов составила 41% [1; 2]. Местные рецидивы саркомы мягких тканей у больных, при отсутствии в краях резекции опухолевого роста, составили 6%. При положительном локальном контроле на опухолевый рост в крае резекции рецидивы появились у 18% больных, подвергнутых комбинированному лечению с предоперационной лучевой терапией 50 Гр [6; 9; 12].

Послеоперационную лучевую терапию проводят в случаях, когда локальный опухолевый процесс осложняется распадом, кровотечением или присоединением гнойно-септического осложнения. Преимуществом метода послеоперационной лучевой терапии

сарком мягких тканей является то, что после удаления опухоли уменьшается объем облучаемых тканей.

Не существует анатомических ориентиров, с помощью которых хирург мог бы оценить адекватность проведенного оперативного вмешательства. Не всегда имеется достаточный резерв здоровых тканей, который мог бы быть дополнительно включен в единый блок с удаляемой опухолью. Встает вопрос дополнительного воздействия на микроскопические остатки опухолевой ткани. С этой целью применяется интраоперационная лучевая терапия электронным пучком в сочетании с пред- или послеоперационной лучевой терапией. Проведение интраоперационной лучевой терапии исключает дополнительную лучевую нагрузку на здоровые ткани, что дает возможность подведения высокой дозы к мишени. Перспективным видится применение нейтронной терапии сарком мягких тканей [2; 5; 15; 17].

Следует отметить, что успехи в лечении локального опухолевого процесса при саркомах мягких тканей путем внедрения новых способов оперативного вмешательства и лучевой терапии не отразились на пятилетней выживаемости больных [3; 5; 11].

Для увеличения пятилетней выживаемости больных первичными и рецидивными саркомами мягких тканей в последнее время стала применяться химиотерапия. Химиотерапия используется как неоадьювантная, адьювантная, так и лечебная при генерализации опухолевого процесса. Базисным препаратом химиотерапии является доксорубицин и его аналоги. По сообщениям ряда авторов, применение адьювантной химиотерапии у больных саркомами мягких тканей позволило увеличить пятилетнюю выживаемость с 53 до 87% [2; 17]. Из представленных данных других авторов следует, что адьювантная полихимиотерапия увеличивает пятилетнюю выживаемость больных и уменьшает процент местных рецидивов опухоли, позволяет снизить дозу предоперационной лучевой терапии.

Химиотерапия в настоящее время используется как в комплексном лечении, так и как самостоятельный метод лечения больных с метастазами саркомы мягких тканей в другие органы. Монохимиотерапия все больше уступает место полихимиотерапии. В практике чаще всего при лечении больных с саркомами мягких тканей применяются следующие схемы полихимиотерапии: CAPO, CyVADIC, CyVADact, VAC-II, VAC, MAID, ACM и другие. Общая эффективность от применения полихимиотерапии составляет 35–45% (Переводчикова Н.И., 1996) [1; 3]. Сделан вывод, что началом лечения при высокозлокачественных саркомах мягких тканей является адьювантная полихимиотерапия для подавления субклинических метастазов опухоли, учитывая неблагоприятный прогноз

жизни в данной группе больных (Мороз Л.В., Горбунова В.А., 1976; Ozaki T., Sugihara S., Hamada M., Nakagawa Y., Inoue H., 1993) [1; 3].

На основании данных рандомизированных исследований можно полагать, что частота местных рецидивов у больных, получивших хирургическое лечение и химиотерапию, аналогична отмечаемой при сочетанном применении хирургического и лучевого методов лечения (Antman K., Suit H., Amato D. et al., 1984).

Все большую популярность приобретает проведение неоадьювантной химиотерапии с контрольным микроскопическим исследованием биоптата опухоли. Положительный ответ саркомы мягких тканей на данную схему полихимиотерапии позволяет планирование лекарственной терапии и в послеоперационном периоде.

Результаты полихимиотерапии рецидивных сарком менее оптимистичны из-за первичной или приобретенной резистентности опухолевых клеток к множеству цитостатических и цитотоксических препаратов. Феномен множественной лекарственной резистентности в последнее время интенсивно изучается, особенно после выделения гена MDR 1. Продуктом данного гена является трансмембранный гликопротеин (Р-гликопротеин), который участвует в процессе элиминации токсических продуктов и химиопрепаратов из опухолевой клетки (Филов В.А., Гершанович М.Л., Акимов М.А., Акимов А.А., 1998) [3].

В настоящее время используется комплексное лечение больных с саркомами мягких тканей, что в итоге значительно расширило рамки органосохраняющих операций.

Другой метод лечения нерезектабельных сарком мягких тканей – предоперационная лучевая терапия с изолированной перфузией конечности. Изолированная перфузия конечности проводилась с применением комбинации химиопрепаратов и интерферона. Достичь желаемого результата не удалось, большая часть сарком после окончания лечения не подлежала хирургическому лечению. Отмечена высокая частота осложнений самого лечения [1].

Большое внимание в настоящее время уделяется прогностическим факторам, влияющим на клинические результаты при саркомах мягких тканей. Многофакторный анализ показал, что определяющими из них являются гистологический вариант и размер опухоли, ее локализация, наличие или отсутствие метастазов в регионарные лимфатические узлы, состояние края резекции после широкого иссечения саркомы, локальные рецидивы.

Локализация и размер опухоли определяют частоту локальных рецидивов саркомы мягких тканей. Размер опухоли и ее локализация прямо пропорционально влияют на процент

местных рецидивов Локализация саркомы вблизи сустава, на стопе и кисти определяет высокий риск местного рецидива независимо от способа лечения [2; 9; 15].

Резекция сосудов при вовлечении их в опухолевый процесс с последующим протезированием сопровождается частым локальным рецидивом саркомы мягких тканей – 40%. Частота рецидивирования после сохранных операций в области плеча составляет 74,2%, предплечья – 71,2%, кисти 70,4%, крупных суставов – 84,8%, бедра – 67,2%, голени – 78,9%, стопы – 71,8%, груди – 71,4%, спины – 60%, поясницы – 92,6%, брюшной стенки – 48,6% [2; 15; 19].

Спорным остается вопрос зависимости частоты возникновения локального рецидива саркомы мягких тканей от гистологического варианта и степени злокачественности опухоли. В ретроспективном обзоре Zagars G.K., Goswitz M.S., Pollack A. (1996) осветили результаты лечения 112 больных липосаркомой мягких тканей. Они отметили, что плеоморфная липосаркома характеризовалась высокой частотой локальных рецидивов – 37% и низкой десятилетней выживаемостью – 41% [3].

Определяющим фактором, влияющим на 5-летнюю выживаемость больных, является гистологический вариант опухоли и степень ее злокачественности. Низкодифференцированные саркомы в 8 раз увеличивают риск смерти.

Размер, в большей степени время удвоения опухоли, косвенным образом свидетельствуют о степени злокачественности опухоли до ее верификации. Неблагоприятным прогностическим фактором, отрицательно влияющим на 5-летнюю выживаемость, является размер опухоли более 5 см при саркоме низкой степени дифференцировки.

Как отмечается практически во многих публикациях, около 80% рецидивов (как местных, так и отдаленных метастазов) возникает в первые два года после основного этапа лечения первичной опухоли [1; 3; 7; 15]. Авторы не подразделяют локальные рецидивы опухоли на какие либо группы по срокам возникновения, причинам, объединяющим их. При одном и том же гистологическом типе саркомы время возникновения рецидива может быть обусловлено не только объемом неиссеченной части опухоли, но и условиями ее микроокружения после того или иного способа лечения. По данным противоречивым выводам нет единого мнения [2; 8; 13; 17].

В заключение можно отметить, что на первом месте среди факторов, влияющих на продолжительность жизни больных с выявленными саркомами мягких тканей, стоит степень дифференцировки опухоли. Размер опухоли при высокодифференцированных саркомах в большей степени определяет прогноз качества жизни больного, из-за более частого местного

рецидивирования после удаления первичной опухоли. При низкодифференцированных саркомах размер опухоли влияет как на продолжительность жизни больного, так и на качество жизни больного. Накопившийся мировой опыт лечения больных с саркомами мягких тканей определил алгоритм лечения [1; 3].

Мотивом начала лечебного процесса является подтверждение микроскопическим исследованием факта наличия злокачественной опухоли у больного в мягких тканях. Заключительным методом обследования больного перед началом лечения является биопсия опухоли, которая выполняется только при размере ее более 3 см. Опухоли меньших размеров подвергаются пункционной биопсии или непосредственно широкой эксцизии.

Данный алгоритм лечения больных с саркомами мягких тканей включает как обязательный компонент окончательной диагностики эффективности хирургического лечения контроль на наличие или отсутствие опухолевой инфильтрации по линии резекции.

Таким образом, изучение представленных выше научных работ позволило выявить нерешенность ряда вопросов: до настоящего времени нет единой тактики лечения больных после хирургического лечения сарком мягких тканей с нарушением принципов онкологического радикализма, нет единого мнения о влиянии локальных рецидивов саркомы мягких тканей на прогноз жизни больных, не изучена периодичность появления локальных рецидивов и факторов, влияющих на них. Мнения по объему широкого иссечения сарком мягких тканей в зависимости от размера, гистологического варианта и локализации опухоли остаются разноречивыми, нет единого мнения по схемам и тактике лечения больных первичными и рецидивными саркомами мягких тканей.

Все вышесказанное оставляет еще не решенной проблему лечения больных саркомами мягких тканей для клинической онкологии и требует ее дальнейшего изучения.

Список литературы

1. Алиев М.Д., Соловьев Ю.Н., Хараташвили Т.К. и др. Хондросаркома кости. – М. : Инфра-М, 2006. – 216 с.
2. Алиев М.Д., Мехтиева Н.И., Бохан Б.Ю. Факторы прогноза сарком мягких тканей // Вопр. онкологии. – 2005. – Т. 51. – № 3. – С. 288–299.
3. Горбунова В.А., Феденко А.А. Трабектедин: новые возможности химиотерапии диссеминированных сарком мягких тканей // Реферативный журнал «РМЖ». – 2009. – 29 апреля.
4. Кешта Р.А., Степанова Е.В. Экспрессия молекулярно-биологических маркеров и их прогностическая значимость при синовиальной саркоме // Актуал. вопр. клин. онкологии. – 2002. – Т. 4. – № 4. – С. 34–37.
5. Краевский Н.А., Смольяников А.В., Саркисов Д.С. Патолого-анатомическая диагностика опухолей человека : руководство : в 2 т. – М. : Медицина, 1993. – 1248 с.

6. Arce F.P., Pinto J., Portero I. et al. Cutaneous metastases as initial manifestation of dedifferentiated chondrosarcoma of bone. An autopsy case with review of the literature // *J. Cutan. Pathol.* – 2000. – Vol. 27 (5). – P. 262–267.
7. Bruns J., Fiedler W., Werner M., Delling G. Dedifferentiated chondrosarcoma fatal disease // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 131 (6). – P. 333–339.
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. Doganavsargil B., Argin M., Sezak M. et al. Dedifferentiated chondrosarcoma of the thumb: a case report // *Arch. Orthop. Trauma Surg.* – 2009. – Vol. 129 (2). – P. 161–166.
10. Evans H.L., Ayala A.G., Romsdahl M.M. Prognostic factors in chondrosarcoma of bone: a clinicopathologic analysis with emphasis on histologic grading // *Cancer.* – 1977. – Vol.40. – P.818–831.
11. Holland J.F., Frei E. *Cancer Medicine 6* // BC Decker Inc. London, 2003. – P. 2699.
12. Fletcher C.D.M., Unni K.K., Mertens F. *Pathology and Genetics of Tumors of Soft Tissue and Bone.* Lyon, France: IARC Press; 2002. World Health Organization Classification of Tumours. – Vol. 5. – P. 70.
13. Le Cesne A et al. Phase II study of ET-743 in advanced soft tissue sarcomas: a European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) soft tissue and bone sarcoma group trial // *J Clin.Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 576–84.
14. Martinez N., Sanchez-Beato M., Carnero A., et al. Transcriptional signature of Ecteinascidin 743 (Yondelis, Trabectedin) in human sarcoma cells explanted from chemo-naive patients // *Mol Cancer Ther.* – 2005. – Vol. 4. – P. 814–23.
15. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Soft Tissue Sarcoma. – 2008. – V. 2. – MS-7.
16. O'Sullivan B., Davis A., Group C.S. et al. Effect on radiotherapy field sizes in recently completed Canadian Sarcoma Group and NCL Canada Clinical Trials Group randomized trial comparing pre-operative and post-operative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. (abstr.).* – 1999. – Vol. 45. – P. 238.
17. 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.
18. Schöffski P., Huygh G., Clement P. et al. Tumor control and objective responses : single-center experience with Ecteinascidin-743 (ET-743, Yondelis), an active compound for the treatment of patients with advanced soft tissue and bone sarcomas. *Proc ASCO 2005 : 23 ; (abstract 9027).*
19. Xu X.L., Li B., Sun X.L., Li L.Q. Clinical significance of mdm2 and p53 expression in orbital rhabdomyosarcoma // *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* – 2004. – Vol. 40. – № 11. – P. 755–759.

Рецензенты:

Гладков О.А., д.м.н., профессор, заведующий отделением химиотерапии Челябинского окружного клинического онкологического диспансера, г. Челябинск.

Зотов П.Б., д.м.н., профессор, заведующий центром паллиативной помощи Тюменского областного онкологического диспансера, г. Тюмень.