

## АДЬЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

**О. Сехина, А. Буланов**, кандидат медицинских наук,

**Б. Бохан**, кандидат медицинских наук

РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

**E-mail:** doc-sehina@mail.ru

*Хирургический метод является основным в лечении больных с локализованными формами саркомы мягких тканей. У 30–50% пациентов возникают местные рецидивы и(или) отдаленные метастазы. Одним из перспективных направлений профилактики прогрессирования наряду с радикальностью оперативного вмешательства является адьювантная химиотерапия.*

**Ключевые слова:** саркомы мягких тканей, адьювантная химиотерапия.

Саркомы мягких тканей по особенностям роста, клиническому течению и прогнозу относятся к наиболее злокачественным опухолям человека. Они составляют 0,5–2,0% всех злокачественных новообразований и встречаются с частотой 1,7 на 100 тыс. населения [1].

Гистологический спектр сарком очень широк, что объясняется их происхождением из мезенхимальных клеток, которые впоследствии развиваются в клетки поперечно-полосатой, гладкой мускулатуры, жировую или соединительную ткань, кости или хрящи. Злокачественные фиброзные гистиоцитомы составляют 28%, липосаркомы – 15%, лейомиосаркомы – 12%, неклассифицируемые саркомы – 11%, синовиальные саркомы – 10%, рабдомиосаркомы и злокачественные опухоли из оболочки периферических нервов – 5–6%, фибросаркомы – 3%, ангиосаркомы, внескелетная саркома Юинга (примитивная нейроэктодермальная опухоль), остеосаркома, эпителиоидная саркома, хондросаркома, светлоклеточная саркома и др. – ≤2%. Саркомы мягких тканей у 5% больных локализируются в области головы и шеи, у 8% – в области грудной клетки, у 12% – на верхних и у 26% – на нижних конечностях, у 23% пациентов опухоль располагается ретроперитонеально или интраабдоминально и у 26% поражает висцеральные органы [2].

Несмотря на многообразие гистологических форм и локализаций, всем видам сарком присущи некоторые общие характеристики. Основные параметры, определяющие течение опухолевого процесса, – размер опухоли, глубина инвазии и степень злокачественности. Эти же факторы используют при установлении прогноза заболевания. Относительная редкость этих опухолей, различная анатомическая локализация и наличие более 50 гистологических подтипов затрудняют создание универсальной классификации сарком мягких тканей, удовлетворяющей потребности современной медицины.

Основную роль в прогнозе и определении тактики лечения играет степень злокачественности. Наиболее известны 2 метода определения степени злокачественности сарком мягких тканей. Один из них разра-

ботан Национальным институтом рака (NCI), другой – Французской федерацией онкологических центров по лечению сарком (FNCLCC). В обеих методиках оценивают 3 главных параметра: дифференцировку клеток, протяженность некроза по результатам микроскопии и количество митозов (табл. 1).

Определение стадии процесса обязательно во всех научных публикациях, посвященных диагностике, лечению и прогнозу сарком мягких тканей. Наиболее широко используется классификация AJCC, в которой гистопатологическая градация опухоли (G) включена в рамки традиционной системы стадирования TNM (tumor-node-metastases). В распространении первичной опухоли T1 (<5 см) и T2 (≥5 см) выделяют степень а и b – в зависимости от расположения новообразования относительно мышечной фасции (а – опухоль располагается поверхностно, над фасцией; b – опухоль располагается глубоко под фасцией или вовлекает ее). Учтено состояние регионарных лимфатических узлов (N0 – интактные узлы, N1 – метастазы в регионарные лимфатические узлы) (табл. 2).

Лечение больных саркомами мягких тканей остается недостаточно эффективным. Определенные успехи, достигнутые в 1970–1990 гг., были обусловлены усовершенствованием патологической оценки и стадирования опухоли, использованием облучения в качестве дополнительного метода лечения и внедрением доксорубина и ифосфамида в арсенал активной лекарственной терапии.

Немаловажная роль принадлежит также улучшению хирургического пособия. Широкое иссечение первичной опухоли является основным методом лечения сарком мягких тканей. Однако у 40–50% пациентов с большими (T2), глубокими (b), высокозлокачественными (G3) мягкоткаными саркомами со временем выявляют отдаленные метастазы. В этих случаях возможности системной терапии ограничены, а 5-летняя выживаемость не превышает 30%. Таким образом, остро встает вопрос о необходимости применения адьювантного комплексного лечения у больных саркомами мягких тканей с неблагоприятными прогностическими факторами [2].

В литературе широко обсуждаются вопросы необходимости адьювантной химиотерапии у больных саркомами мягких тканей с высоким риском последующего прогрессирования, т.е. при неблагоприятных факторах прогноза.

Таблица 1

### Определение степени злокачественности сарком мягких тканей

Баллы	Дифференцировка опухоли	Количество митозов в полях*	Протяженность некрозов
1	Саркомы, близкие по строению к нормальной ткани	0–9	–
2	Возможно определить гистологический тип саркомы	10–19	<50% опухолевых клеток
3	Недифференцированные и неклассифицируемые саркомы	>20	>50% опухолевых клеток

**Примечание.** \* 1 поле – 0,1734 мм<sup>2</sup>. Общая сумма всех 3 показателей обозначает степень злокачественности: 2–3 балла – G1, 4–5 баллов – G2, 6–8 баллов – G3.

Применение адьювантной химиотерапии имеет несколько теоретических обоснований:

- проводится после гистологического исследования удаленного операционного материала;
- может использоваться только у больных с неблагоприятными факторами.

Значение и целесообразность адьювантной химиотерапии у больных саркомами мягких тканей продолжают обсуждаться. По данным литературы, до 1990 г. опубликовано 13 рандомизированных исследований. Только в 2 было показано улучшение общей выживаемости при проведении адьювантной химиотерапии. Для решения вопроса об эффективности профилактической химиотерапии в 1997 г. был выполнен мета-анализ исследований Sarcoma Meta-Analysis Collaboration (SMAC) [3] с включением 1568 пациентов с саркомами мягких тканей из 14 крупных исследований. Пациенты получали адьювантную доксорубицинодерживающую химиотерапию (основная группа) либо находились под наблюдением после радикальной операции (контрольная группа). Анализ показал небольшое преимущество адьювантной химиотерапии у больных саркомами мягких тканей независимо от неблагоприятных прогностических факторов. Статистически значимыми были изменения показателя 10-летней безрецидивной выживаемости (БРВ): соответственно 75 и 81% ( $p=0,016$ ), а также времени до прогрессирования (60 и 70%;  $p=0,0001$ ). Однако общая выживаемость в группах достоверно не различалась (50 и 54%;  $p=0,12$ ). В то же время подгрупповой анализ с учетом локализации опухоли на конечностях продемонстрировал увеличение 10-летней выживаемости в группе адьювантной химиотерапии на 7% ( $p=0,029$ ). Эффективность химиотерапии была одинаковой при лечении доксорубицином в монорежиме или в комбинации.

V. Gramwell и соавт. [4] оценили влияние профилактической химиотерапии у больных саркомами мягких тканей. После радикальной операции 317 пациентов рандомизировали в 2 группы. В 1-й группе ( $n=172$ ) больные находились под наблюдением, во 2-й пациентам провели 8 курсов адьювантной химиотерапии по схеме CYVADIC (циклофосфамид – 500 мг/м<sup>2</sup> 1-й день, винкристин – 1,4 мг/м<sup>2</sup> 1-й день, доксорубицин – 50 мг/м<sup>2</sup> 1-й день, дакарбазин – 400 мг/м<sup>2</sup> 1–3-й день с интервалом 28 дней). Медиана на-

блюдения составила 80 мес. БРВ была достоверно выше во 2-й группе (56 и 43%;  $p=0,007$ ). Частота местных рецидивов также была ниже в группе пациентов, получавших химиотерапию (17 и 31%;  $p=0,004$ ). Частота появления отдаленных метастазов и общая выживаемость между группами достоверно не различались (соответственно 32 и 36%;  $p=0,42$ ; 63 и 56%;  $p=0,64$ ). При подгрупповом анализе отмечено значительное снижение частоты развития рецидивов у больных с локализацией первичной опухоли в области головы/шеи и на туловище ( $p=0,002$ ) при проведении адьювантной химиотерапии, тогда как при локализации опухоли на конечностях частота рецидивов в группах не различалась ( $p=0,31$ ).

В австралийском исследовании [5] проанализированы данные 59 пациентов с саркомами мягких тканей II и III степени злокачественности (по системе FNCLCC). На 1-м этапе выполняли радикальную операцию, далее пациентов рандомизировали в 2 группы. Пациенты 1-й группы получали адьювантную химиотерапию (6 курсов по схеме: ифосфамид – 1,5 г/м<sup>2</sup> 1–4-й дни, дакарбазин – 200 мг/м<sup>2</sup> 1–4-й дни, доксорубицин – 25 мг/м<sup>2</sup> 1–2-й дни с интервалом 14 дней при поддержке гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (ГКСФ). Во 2-й группе пациенты получали адьювантную лучевую терапию (СОД 50–60 Гр). БРВ в 1-й группе отмечена у 24 (77%) больных, во 2-й – у 16 (57%) ( $p>0,05$ ). Общая выживаемость в группах также достоверно не различалась.

В 2001 г. опубликованы данные итальянского исследования [6], в которое были включены 104 пациента с высокозлокачественными саркомами мягких тканей конечностей. Пациенты были объединены в 2 группы: в 1-й проводили адьювантную химиотерапию (5 курсов по схеме: эпирубицин – 60 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно 1-й и 2-й дни+ифосфамид – 1800 мг/м<sup>2</sup> капсулы 1–5-й дни с поддержкой ГКСФ), 2-я группа была контрольной. Медиана наблюдения составила 59 мес. Данное исследование продемонстрировало достоверное увеличение времени до прогрессирования у больных при проведении им адьювантной химиотерапии (соответственно 48 и 16 мес;  $p=0,04$ ) и медианы продолжительности жизни (75 и 46 мес;  $p=0,03$ ). Абсолютное преимущество адьювантной химиотерапии для общей выживаемости составило 13% ко 2-му году наблюдения и увеличилось до 19% к 4-му году наблюдения ( $p=0,04$ ).

В 2002 г. R. Petrioli [3] и соавт. изучили эффективность адьювантной химиотерапии по схеме: эпирубицин – 75 мг/м<sup>2</sup> через 21 день или комбинации эпирубицин – 20 мг/м<sup>2</sup> 1–3-й день+ифосфамид – 1200 мг/м<sup>2</sup> 1–5-й дни через 4 нед у пациентов с саркомами мягких тканей. Сравнение проводили с контрольной группой (группа наблюдения). Установлено, что у пациентов, получавших адьювантную химиотерапию, 5-летняя БРВ составила 65%, в группе наблюдения – 41% ( $p=0,01$ ), а общая 5-летняя выживаемость – соответственно 72 и 47% ( $p=0,06$ ).

На ASCO 2007 P. Woll и соавт. [7] представили данные 351 пациента с саркомами мягких тканей II–III степени злокачественности (по FNCLCC). В 1-й группе пациенты получали 5 курсов адьювантной химиотерапии по схеме: доксорубицин – 75 мг/м<sup>2</sup>, фосфамид – 5 г/м<sup>2</sup> при поддержке ГКСФ; 2-я группа была контрольной (динамическое наблюдение). Промежуточный анализ показал, что 5-летняя БРВ составила 52% в обеих группах. Общая выживаемость составила 69% в группе наблюдения и 64% – в группе адьювантной химиотерапии.

Таблица 2

**Классификация TNM сарком мягких тканей с учетом степени злокачественности**

Стадия	Первичная опухоль	Лимфатические узлы	Метастазы	Степень злокачественности
IA	T1a T1b	N0 N0	M0 M0	G1, Gx G1, Gx
IB	T2a T2b	N0 N0	M0 M0	G1, Gx G1, Gx
IIA	T1a T1b	N0 N0	M0 M0	G2, G3 G2, G3
IIB	T2a T2b	N0 N0	M0 M0	G2 G2
III	T2a, T2b Любая T	N0 N1	M0 M0	G3 Любая G
IV	Любая T	Любая N	M1	Любая G

В 2008 г. Pervaiz N. и соавт. [8] обновили результаты мета-анализа SMAC, добавив 5 современных рандомизированных исследований, в которых изучали эффективность назначения адъювантной химиотерапии больным саркомами мягких тканей после выполнения радикальной операции. В анализ вошли данные 1953 пациентов. Шанс возникновения рецидива в группе больных, получавших адъювантную химиотерапию (доксорубин и ифосфамид), составил 0,56 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,36–0,85;  $p=0,01$ ). Такой ассоциации не наблюдалось при проведении адъювантной химиотерапии доксорубином в монорежиме (шанс возникновения рецидива – 0,84; 95% ДИ – 0,36–0,85;  $p=0,09$ ).

Французскими учеными в 2009 г. [9] опубликованы результаты ретроспективного анализа у 237 пациентов с высокозлокачественной синовиальной саркомой, которые получали адъювантную химиотерапию с использованием антрациклин- и ифосфамидсодержащих режимов. Авторы отметили, что адъювантная химиотерапия не влияла достоверно на БРВ и общую выживаемость. Однако это исследование интересно тем, что были выявлены следующие неблагоприятные факторы. При многофакторном анализе на общую выживаемость негативно влияли: возраст старше 35 лет, III степень злокачественности, положительный край резекции; для локальной БРВ – положительный край резекции; для отдаленной БРВ – возраст старше 35 лет, III степень злокачественности, размер опухоли >7 см.

На ASCO 2009 [10] были доложены результаты 2 исследований по эффективности адъювантной химиотерапии. French Sarcoma Group представила анализ данных 2029 больных, из них I степень злокачественности была у 283 (14,5%), II степень – у 736 (39,5%) и III степень – у 858 (46%) больных (по системе FNCLCC). У большинства пациентов, получавших адъювантную химиотерапию, было глубокое расположение опухоли (91%), и(или) размер ее превышал 5 см (75%), и(или) она локализовалась на конечностях (61%). Медиана наблюдения составила 9 лет. 5-летний период до прогрессирования отмечен у 90% пациентов с I степенью злокачественности, 63% – со II и 46% – с III степенью злокачественности. Адъювантная химиотерапия ассоциировалась с увеличением БРВ (53 и 47%;  $p=0,003$ ), а также общей выживаемости (56 и 44%;  $p=0,004$ ) у пациентов с III степенью злокачественности. Указанные различия не отмечены у пациентов со II степенью злокачественности (5-летняя БРВ – соответственно 73 и 72%;  $p=0,9$ ; 5-летняя общая выживаемость – 73 и 65%;  $p=0,7$ ).

В исследовании, представленном В. Kasperg и соавт. [11], участвовали 793 больных саркомами мягких тканей. Медиана наблюдения составила 8,74 года. Пациенты были распределены в 2 группы: в возрасте 15–29 лет и  $\geq 30$  лет. Были выявлены следующие благоприятные прогностические факторы, влияющие на общую выживаемость: низкая степень злокачественности и размер опухоли <5 см для обеих групп, радикальная резекция и злокачественная фиброзная гистиоцитома или липосаркома для группы  $\geq 30$  лет. Для БРВ благоприятными прогностическими факторами в обеих группах оказались низкая степень злокачественности и размер опухоли <5 см. Локализация опухоли на конечностях была благоприятным прогностическим параметром в группе пациентов 15–29 лет, а радикальная резекция и адъювантная химиотерапия – в группе пациентов  $\geq 30$  лет.

Таким образом, вследствие противоречивых результатов современных исследований адъювантный лекарственный

подход при саркомах мягких тканей не может быть безусловной рекомендацией, равно как не может быть определен приоритет каких-либо конкретных химиопрепаратов или их сочетаний. Однако назначение профилактической химиотерапии необходимо рассматривать как вариант у больных саркомами мягких тканей с неблагоприятными прогностическими факторами (размер опухоли >5 см, высокая степень злокачественности, положительный край резекции, возраст старше 35 лет) [9]. Также следует учитывать, что назначение адъювантной химиотерапии с включением доксорубина может ограничить его последующее применение при лечении распространенного процесса вследствие кумулятивного эффекта и напрямую зависит от дозы, «набранной» в адъювантном режиме. Использование ифосфамида при метастатической болезни в случае, если его ранее применяли адъювантно, возможно либо в стандартных, либо в повышенных дозах. Данные рекомендации справедливы, если рецидив заболевания возник не в ранние сроки или непосредственно на фоне адъювантной химиотерапии, а также если последняя использована не в максимальном объеме.

Обзор указанных исследований оставляет открытыми для обсуждения ряд тем – таких, как время оптимального начала адъювантной химиотерапии, спектр препаратов, дополнительные неблагоприятные факторы прогноза. Все это свидетельствует о необходимости дальнейших исследований по данной проблеме.

## Литература

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. // Вест. онколог. науч. центра им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2009; 20 (3); приложение 1.
2. Алиев М.Д. Современные подходы к лечению сарком мягких тканей // Практич. онкология – 2004; 5 (4): 250–255.
3. Petrioli R., Coratti A., Correale P. et al. Epirubicin alone or epirubicin + ifosfamide as adjuvant chemotherapy in soft tissue sarcomas // Am. J. Clin. Oncol. – 2002; 25 (5): 468–473.
4. Bramwell V., Rouesse J., Steward W. et al. Adjuvant CYVADIC Chemotherapy for Adult Soft Tissue Sarcoma- Reduced Local Recurrence but No Improvement in Survival: A Study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group // J. Clin. Oncol. – 1994; 12: 1137–1149.
5. Brodowicz T., Schwameis E., Widder J. et al. Intensified adjuvant IFADIC chemotherapy for adult soft tissue sarcoma: A prospective randomized feasibility trial // Sarcoma. – 2000; 4: 151–160.
6. Frustaci S., Gherlinzoni F., De Paoli A. et al. Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: Results of the Italian randomized cooperative trial // J. Clin. Oncol. – 2001; 19: 1238–1247.
7. Woll P., van Glabbeke M., Hohenberger P. et al. Adjuvant chemotherapy (CT) with doxorubicin and ifosfamide in resected soft tissue sarcoma (STS): Interim analysis of a randomised phase III trial // J. Clin. Oncol. – 2007; abstr. 10008.
8. Pervaiz N., Colterjohn N. et al. A Systematic Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of Adjuvant Chemotherapy for Localized Resectable Soft-Tissue Sarcoma // Cancer. – 2008; 113: 573–581.
9. Italiano A., Penel N. et al. Neo/adjuvant chemotherapy does not improve outcome in resected primary synovial sarcoma: a study of the French Sarcoma Group // Ann. Oncol. – 2009; 20: 425–430.
10. Italiano A., Delva F., Brouste V. et al. Effect of adjuvant chemotherapy on survival in FNCLCC grade 3 soft tissue sarcomas: A multivariate analysis of the French Sarcoma Group database // J. Clin. Oncol. – 2009; abstr. 10504.
11. Kasper B., Ouali M., van Glabbeke M. et al. Prognostic factors in adolescents and young adults (AYA) with high-risk soft tissue sarcoma (STS) treated by adjuvant chemotherapy: A study based on two pooled European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) clinical trials // J. Clin. Oncol. – 2009; abstr. 10573.

### ADJUVANT CHEMOTHERAPY FOR SOFT TISSUE SARCOMAS

**O. Sekhina, A. Bulanov**, Candidate of Medical Sciences;

**B. Bokhyan**, Candidate of Medical Sciences

*N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow*

*Surgery is a basic method in the treatment of patients with localized soft tissue sarcomas. Local recurrences and/or distant metastases occur in 30–50% of patients. Adjuvant chemotherapy is one of the promising lines of progression prevention along with the efficacy of a surgical intervention.*

**Key words:** soft tissue sarcomas, adjuvant chemotherapy.