

ФГБУ
«НИИ онкологии
им. Н.Н. Петрова»
Минздравсоцразвития РФ

ПРИНЦИПЫ ЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ (неoadъювантная, адъювантная, лечебная, перфузии)

А.И. Семенова

В настоящее время отмечается значительное расширение арсенала лекарственных препаратов и лечебных подходов, доступных для лечения больных саркомами мягких тканей. Несомненно, что среди этих редких опухолей, отличающихся высокой гетерогенностью, необходимо выделять подгруппы, в отношении которых эффективность того или иного вида лечения будет максимальной. Иными словами, индивидуализация противоопухолевого лечения, являющаяся одним из основных направлений современной онкологии, имеет принципиальное значение в терапии.

Саркомы мягких тканей (СМТ) представляют собой гетерогенную группу редко встречающихся злокачественных новообразований, объединенных их общим происхождением из мезодермальных тканей (жировой, мышечной, соединительной и сосудистой), а также из ткани периферической нервной системы. В общей структуре онкологической заболеваемости взрослого населения данные опухоли составляют не более 1-2%. СМТ характеризуются чрезвычайно высоким морфологическим и клиническим разнообразием, а также малой чувствительностью к воздействию цитостатиков.

Специалисты, имеющие многолетний опыт лечения больных СМТ, безусловно, согласятся с утверждением, что к настоящему времени удалось добиться ряда существенных успехов в данном разделе онкологии. Так, например, разработка и применение таргетных препаратов из группы ингибиторов тирозинкиназ позволили драматически изменить прогноз для жизни у больных гастроинтестинальными стромальными опухолями. На протяжении последних лет происходит дальнейшее совершенствование диагностических методик, в частности, активное применение иммуногистохимических и молекулярно-генетических исследований, современных методов визуализации (ПЭТ, ПЭТ-КТ). Помимо этого, продолжают попытки формирования индивидуального плана лечения больных с учетом прогностических и предиктивных факторов, проводятся клинические исследования, имеющие целью оптимизацию хирургического и лучевого методов лечения, синтезирован ряд новых лекарственных препаратов. Накопленные знания позволяют разрабатывать и обновлять практические рекомендации, направленные на стандартизацию лечения больных СМТ.

В то же время, приходится констатировать, что и в начале XXI-ого века общая 5-летняя выживаемость больных СМТ не превышает 60-70%. В настоящее время совершенствованные методы хирургического лечения обеспечивают продолжительный локальный контроль, выражающийся в отсутствии местного рецидива опухоли, у 90-95% больных. Однако биологические особенности СМТ обуславливают возникновение у половины пациентов отдаленных метастазов, определяющих, как правило, фатальный исход заболевания. Медиана продолжительности жизни больных с момента выявления метастазов в висцеральных органах не превышает 8-12 месяцев [29].

Анализ накопленных за последние десятилетия клинических данных позволил выделить ряд факторов, имеющих прогностическое значение для больных СМТ. **Прогностические факторы** можно разделить на 2 основные группы:

1. **Клинические** (размер и локализация опухоли, глубина ее инвазии, адекватность и качество хирургического пособия для локализованных форм СМТ; возраст, общее состояние больного, локализация метастазов для распространенных форм СМТ) **прогностические факторы.**

Увеличение **размеров** опухоли сопровождается возрастанием риска метастазирования в висцеральные органы. Так, риск возникновения отдаленных метастазов составляет 34% при размерах опухоли, не превышающих 5-10 см, и увеличивается до 43% и 58% в случае достижения первичной опухолью размеров 10-15 и 15-20 см соответственно [34].

К неблагоприятным в прогностическом отношении **локализациям** СМТ относятся забрюшинное пространство и брюшная полость (до 15% всех случаев

СМТ), внутренние органы (6-8%), голова и шея (4-5%). Ретроперитонеальное и интраабдоминальное расположение опухоли, как правило, характеризуется бессимптомным течением и поздней диагностикой заболевания, значительным местным распространением, частым метастатическим поражением печени, наряду с ограниченными возможностями хирургического, лучевого и лекарственного методов лечения. По данным ряда авторов, до 50% больных, умирающих ежегодно от прогрессирования СМТ, имеют забрюшинную локализацию злокачественного новообразования.

В отношении диссеминированных форм СМТ прогностическим значением обладают такие характеристики больного, как **возраст** и **общее состояние**, коррелирующие с показателями общей выживаемости.

Говоря о **локализации отдаленных метастазов**, следует напомнить, что для СМТ конечностей наиболее типичным является поражение легочной ткани. Забрюшинные опухоли с одинаковой частотой метастазируют в легкие и печень. Вовлечение в опухолевый процесс печени имеет негативное прогностическое значение, обусловленное, в том числе минимальной эффективностью лекарственной терапии [14].

2. Патоморфологические (гистологический подтип опухоли; степень ее злокачественности, определяемая такими характеристиками, как число митозов, площадь некроза и степень дифференцировки опухоли) **прогностические факторы**.

В настоящее время идентифицировано свыше 50 различных **гистологических подтипов** СМТ. К наиболее часто встречающимся вариантам относятся лейомиосаркомы (23-25%), злокачественные фиброзные гистиоцитомы (15-17%) и липосаркомы (10-12%). Редкими и наиболее агрессивными СМТ являются рабдомиосаркомы (4-5%) и ангиосаркомы (3-4%). По данным ряда авторов, липосаркомы и синовиальные саркомы характеризуются лучшими показателями выживаемости больных, чем злокачественные фиброзные гистиоцитомы и ряд других высокоагрессивных СМТ. Важно отметить значение гистологического подтипа опухоли при выборе варианта лекарственного лечения, как молекулярно-направленного (напр., при гастроинтестинальных стромальных опухолях, дерматофибросаркоме протуберанс), так и цитостатического (напр., саркома Юинга). Более подробно данный вопрос будет освещен ниже, в разделе паллиативной лекарственной терапии СМТ [3].

Помимо гистологического подтипа, в последние годы все большее внимание уделяется **специфическим повреждениям опухолевого генома** мягкотканых сарком, определяемым при проведении молекулярно-генетического анализа. Ряд генетических дефектов характеризуется опухолеспецифичностью и имеет прогностическое и предиктивное значение [20]. В зависимости от типа повреждения опухолевого генома, все СМТ разделяют на 2 большие группы:

1. СМТ с генетическими дефектами, специфичными для определенного гистологического подтипа опухоли

(напр., транслокации EWSR1-FLI1 при саркоме Юинга, FUS-DDIT3 при миксоидной липосаркоме, SS18-SSX при синовиальной саркоме; специфические мутации (напр., мутации KIT, PDGFRA при гастроинтестинальных стромальных опухолях);

2. СМТ с множественными повреждениями кариотипа (напр., такие опухоли, как злокачественная фиброзная гистиоцитомы, лейомиосаркома, недифференцируемая плеоморфная липосаркома имеют анеуплоидный кариотип и характеризуются большей чувствительностью к воздействию цитостатиков).

Прогностическое значение **степени злокачественности** СМТ, которая определяется совокупностью ряда патоморфологических характеристик опухоли, установлено достаточно давно и не требует дополнительных комментариев. Напомним лишь, что СМТ высокой степени злокачественности характеризуются риском отдаленного метастазирования, достигающим 40-50%, и, соответственно, минимальной выживаемостью больных. Такие СМТ, как саркома Юинга, синовиальная саркома, рабдомиосаркома, всегда имеют высокую степень злокачественности. В то же время, степень злокачественности является и предиктором эффективности лекарственной терапии. Как правило, низкая степень агрессивности опухоли коррелирует с малой частотой объективных ответов.

Переходя к вопросу цитостатического лечения, отметим, что лекарственная терапия экстраосальных опухолей семейства саркомы Юинга, формально относящихся к СМТ, представляет собой отдельную и достаточно хорошо изученную проблему, которая не будет рассматриваться в данном обзоре.

Паллиативная лекарственная терапия СМТ

В настоящее время основным лечебным подходом в отношении больных с нерезектабельными или метастатическими формами СМТ является лекарственная терапия [33].

Принципиальным исключением является изолированное метастатическое поражение легких при продолжительности безрецидивного периода более 12 месяцев. При определении резектабельности метастазов показано выполнение их тотальной эксцизии [2]. Метастазэктомия позволяет обеспечить длительный (более 5 лет) контроль над заболеванием у 15-30% больных. Вероятность его достижения возрастает при наличии таких благоприятных прогностических факторов, как молодой возраст больного, малое количество метастазов, низкая степень злокачественности опухоли и продолжительность безрецидивного периода более 2,5 лет [36].

Вопрос о целесообразности хирургического удаления метастазов других локализаций до настоящего времени остается весьма спорным. Возможность иссечения резидуальных опухолевых очагов после проведенного лекарственного лечения должна детально обсуждаться в отношении конкретного больного с учетом особенностей течения заболевания и локализации метастазов [33].

Говоря о лекарственном лечении диссеминированных СМТ, следует признать, что существующие в настоящее время рекомендации имеют несколько неопределенный и общий характер, обусловленный рядом объективных причин. Прежде всего, чрезвычайная гетерогенность и редкость СМТ не позволяет сформировать однородные и многочисленные когорты больных для получения достоверных результатов клинических исследований. Результаты большинства проведенных работ сложны для интерпретации в связи с отсутствием рандомизации, использованием исторического контроля в качестве групп сравнения и разнообразием применявшихся режимов химиотерапии.

Типичная для большинства СМТ малая чувствительность к цитостатикам обуславливает крайне неблагоприятный прогноз для жизни больных. Несмотря на применение современных стандартов лекарственного лечения, медиана общей выживаемости составляет 8-12 месяцев. Выживаемость больных с отдаленными метастазами в течение 5 лет не превышает 15-17%. Крайне редким результатом противоопухолевой терапии является достижение полных регрессов опухолевых очагов. Данные проведенных клинических исследований позволяют рассматривать в качестве предикторов большей эффективности лекарственной терапии такие показатели, как возраст больных менее 40 лет, гистологический подтип СМТ, представленный липосаркомой или синовиальной саркомой, высокая степень злокачественности опухоли, отсутствие метастазов в печени и костях [32]. До настоящего времени отсутствуют доказательства того, что уменьшение размеров метастазов или замедление их роста транслируется в улучшение показателей выживаемости больных. Как правило, в течение ближайших месяцев от начала лечения возникает резистентность СМТ к цитостатикам, и регистрируются клинические признаки дальнейшего прогрессирования процесса. Таким образом, основной целью современной лекарственной терапии распространенных СМТ является максимальное облегчение клинической симптоматики и улучшение качества жизни инкурабельных больных.

1. Лекарственная терапия первой линии

В соответствии с современными международными рекомендациями стандартом лекарственной терапии первой линии являются **доксорубицин или доксорубицин-содержащие комбинации** цитостатиков. Эффективность доксорубицина в монорежиме составляет 10-30% и сопоставима с таковой для его липосомальной (пэгилированной) формы и эпирубицина [21]. Доза цитостатика в режиме монокимиотерапии должна составлять 70-75 мг/м² с интервалом между введениями в 21-28 дней. Напомним, что дозозимитирующим осложнением доксорубицина является кардио-, эпирубицина – миело- и липосомального доксорубицина – дерматологическая токсичность.

На последнем конгрессе ESMO (Вена, 2012 год) появились сообщения о новом цитостатике из группы антра-

циклиновых антибиотиков альдоксорибуцине (INNO-206), обладающем потенциальной эффективностью в отношении доксорубицин-резистентных СМТ. Доза препарата, назначаемая каждые 3 недели, составляет 350 мг/м², кумулятивная доза достигает 2000 мг/м². В отличие от доксорубицина данный цитостатик не обладает кардиотоксичностью. По результатам проведенного исследования с участием 19 больных клиническая эффективность альдоксорибуцина составила 77%. Высокий терапевтический потенциал препарата дает основания для планирования более масштабного клинического исследования, имеющего целью изучение его безопасности и эффективности.

Помимо антрациклиновых антибиотиков, к лекарственным препаратам, обладающим сопоставимой с ними активностью в отношении СМТ, относятся ифосфамид, дакарбазин, таксаны (доцетаксел, паклитаксел) и гемцитабин [31]. Как правило, эти цитостатики применяются в сочетании с доксорубицином в качестве первой линии лекарственной терапии, а также широко используются как в монорежиме, так и в комбинациях после исчерпания эффекта антрациклиновых антибиотиков.

1.1. Моно- или полихимиотерапия?

С начала 1990-х гг. основным партнером доксорубицина в комбинированных режимах химиотерапии является ифосфамид. Доза цитостатика в различных схемах варьирует от 2500 мг/м²/сутки в течение 3 дней до 2000 мг/м²/сутки в течение 5 дней. К дозозимитирующим осложнениям ифосфамида относятся повреждение эндотелия мочевыводящих путей, нейротоксичность (в первую очередь, энцефалопатия) и миелотоксичность.

В ряде клинических исследований проводилось прямое сравнение эффективности и безопасности доксорубицина и ифосфамида в качестве первой линии лекарственной терапии у больных распространенными СМТ. Так, в рандомизированном многоцентровом исследовании III фазы изучались 3 режима монокимиотерапии: доксорубицин в дозе 75 мг/м², ифосфамид в дозе 9 000 мг/м² в виде пролонгированной инфузии в течение 72 часов и в дозе 3 000 мг/м² в течение 3 часов. Введение цитостатиков осуществлялось в первый день каждого цикла с интервалом в 3 недели. Исследование, в которое планировалось включить 760 больных, было прекращено досрочно после оценки результатов лечения 326 рандомизированных пациентов. Ни один из вариантов монокимиотерапии не продемонстрировал преимуществ в частоте объективных ответов, продолжительности времени до прогрессирования и общей выживаемости больных. Применение ифосфамида сопровождалось большей токсичностью, представленной, в основном, фебрильной нейтропенией и энцефалопатией [25].

Общепризнанным в настоящее время является заключение об отсутствии преимуществ комбинаций цитостатиков перед монотерапией доксорубицином в отношении общей выживаемости больных. В целом, применение комбинированных режимов сопровождается увели-

чением частоты объективных ответов ценой большей токсичности лечения. Вследствие вышесказанного их использование лимитируется молодым возрастом и удовлетворительным состоянием больных, отсутствием серьезной сопутствующей патологии, а также необходимостью быстрого купирования симптомов заболевания [37].

Одним из последних крупных рандомизированных исследований, посвященных решению данного вопроса, является многоцентровое международное исследование EORTC, в котором приняли участие 455 больных с распространенными формами СМТ высокой степени злокачественности. Путем рандомизации пациентам назначался доксорубин или его комбинация с ифосфамидом в стандартных дозах. Результаты работы были представлены на конгрессе ESMO 2012, прошедшем осенью прошлого года в Вене (2012 ESMO Congress, abstr LBA7). Эффективность комбинированного режима практически в 2 раза превзошла аналогичный показатель для монокимиотерапии доксорубином (26,5% и 13,6% соответственно). Достоверные различия были достигнуты и в отношении продолжительности эффектов лечения (7,4 и 4,6 месяцев соответственно, $P=0,003$). В то же время медиана общей выживаемости больных в обеих группах была сопоставимой (12,8 и 14,3 месяцев соответственно, $P=0,0076$). Результаты проведенного исследования в очередной раз подтвердили невозможность увеличения выживаемости больных диссеминированными СМТ путем использования комбинаций цитостатиков. В то же время, авторы справедливо отмечают, что с учетом ожидаемой, не превышающей 8-12 месяцев, продолжительности жизни больных обеспечение контроля над заболеванием в течение 7-8 месяцев является вполне приемлемым результатом лекарственного лечения.

1.2. Интенсификация режимов лекарственного лечения

Ограниченный арсенал противоопухолевых агентов, обладающих активностью в отношении СМТ, является основанием для поиска путей оптимизации их применения с целью максимального повышения эффективности. В частности, возможность рутинного назначения колониестимулирующих факторов позволило изучить целесообразность интенсификации режимов полихимиотерапии путем увеличения дозы цитостатиков.

Так, группой испанских исследователей в 2009 году была предпринята попытка сравнения интенсифицированной дозы доксорубина (по 30 мг/м²/сутки 3 дня подряд, 3 цикла с интервалом в 3 недели) с последующим переходом на ифосфамид (12 500 мг/м² в виде непрерывной инфузии в течение 5 суток, 3 цикла с интервалом в 3 недели) со стандартной монокимиотерапией препаратом в дозе 75 мг/м² (6 циклов с интервалом в 3 недели). Получив абсолютно идентичные результаты в обеих группах (объективные ответы 24,1% и 23,4%, время до прогрессирования 24 и 26 недель соответственно), Maurel J. и соавт. делают вывод о сохранении доксорубином в стандартной дозе роли «золо-

того стандарта» в лекарственном лечении диссеминированных СМТ [27].

Такой же безуспешной оказалась попытка интенсификации дозы ифосфамида (с 6 000 мг/м² до 12 000 мг/м² каждые 3 недели) в сочетании с доксорубином в стандартной дозе. Отсутствие увеличения времени до прогрессирования и общей выживаемости сопровождалось значительным повышением гематологической токсичности 3/4 степени и ранней смертью больных на фоне проводимой терапии [38].

2. Лекарственная терапия второй и последующих линий

Общепризнанных стандартов цитостатической терапии, назначаемой при отсутствии или исчерпании эффекта доксорубина или комбинаций на его основе, в настоящее время не существует. К цитостатикам, обладающим клинически значимой эффективностью в качестве второй и последующих линий лекарственной терапии распространенных СМТ, относятся таксаны, гемцитабин, дакарбазин, трабектедин, темозоломид, ифосфамид (в высокой дозе). Однако приходится констатировать, что наибольшую выгоду больной диссеминированной СМТ может получить, приняв участие в клинических испытаниях новых, прежде всего, молекулярно-направленных, лекарственных препаратов. Вполне допустимым лечебным подходом считается проведение адекватной симптоматической терапии, направленной на максимальное облегчение тягостных для больного симптомов прогрессирующего заболевания.

2.1. Одной из возможных опций лекарственного лечения является повторное назначение **ифосфамида**, но уже в значительно большей (достигающей 14 000 мг/м²) дозе. Рекомендации ESMO в данном случае базируются на результатах ряда клинических исследований, подтверждающих возможность преодоления резистентности к ифосфамиду путем повышения дозы препарата [23]. Одним из способов уменьшения степени тяжести осложнений является пролонгирование инфузии ифосфамида до 14 суток [28].

2.2. К редким для последних лет абсолютно новым цитостатикам в арсенале лекарственного лечения СМТ относится **трабектедин**. Он представляет собой алкалоид природного (морского) происхождения, выделенный из карибского оболочника *Ecteinascidia turbinata*. Механизм действия препарата направлен на нарушение процессов транскрипции и репарации ДНК, приводящее к подавлению клеточной пролиферации.

У больных, диссеминированными СМТ, ранее подергавшихся неоднократным линиям лекарственного лечения, применение трабектедина обеспечивало достижение объективного ответа в 8% и стабилизации в 41% случаев. Важно отметить, что медиана общей выживаемости больных составила 13,9 месяца, значительно превысив ожидаемый 6-месячный лимит. К спектру токсичности препарата относятся нейтропения 3/4 ст., имеющая некумулятивный и, как правило, бессимптомный харак-

тер, а также транзиторное повышение уровня трансаминаз печени (обратимый цитолитический синдром) [5].

В результате проведенных клинических исследований удалось выделить когорту больных с определенными подтипами СМТ, у которых эффективность трабектедина достигает 45-50%. Положительное предиктивное значение имеют такие гистологические варианты опухолей, как миксоидная липосаркома [16], лейомиосаркома и синовиальная саркома [6]. Одним из объяснений является наличие общего для этих СМТ типа повреждения генома в виде анеуплоидного кариотипа. При этом воздействие трабектедина приводит к повышению степени дифференцировки опухолевых клеток [9].

Следует отметить, что трабектедин обладает сопоставимой с доксорубицином эффективностью и в качестве первой линии лекарственной терапии. Так, по результатам клинического исследования II фазы, проведенного R. Garcia-Carbonero и соавт., частота объективных ответов составила 17,1%, а общая выживаемость 72% больных превысила 12 месяцев [12].

2.3. Помимо вышеуказанных цитостатиков, в качестве препаратов второй линии наиболее часто применяется **гемцитабин** в сочетании с доцетакселом или дакарбазином. Отметим, что режим введения гемцитабина в данных комбинациях отличается от общепринятого. Как правило, цитостатик назначается в дозе 1800 мг/м² в первый день или в дозе 900 мг/м² в первый и восьмой дни 21-дневного цикла в виде пролонгированной инфузии с постоянной, равной 10 мг/м²/мин, скоростью.

Частота клинических ответов при использовании **комбинации гемцитабина с доцетакселом** в дозе 75-100 мг/м² у предлеченных больных диссеминированными СМТ достигает 32% (частичный регресс в 16% и стабилизация в 16% случаев). Медиана времени до прогрессирования составила 6,2 месяца, медиана общей выживаемости – 17,9 месяцев. Наибольшая эффективность комбинации в отношении лейомиосаркомы матки позволяет авторам рекомендовать ее применение в качестве первой линии терапии в данной группе больных [17].

Клинически значимую эффективность демонстрирует и **комбинация гемцитабина** (в дозе 1800 мг/м² в течение 180 минут) **с дакарбазином** (в дозе 500 мг/м²) в первый день 2-недельного цикла. В рамках рандомизированного многоцентрового исследования II фазы лечение продолжалось до достижения 8 циклов полихимиотерапии или до прогрессирования заболевания. Клиническая эффективность режима составила 49%, медианы времени до прогрессирования и общей выживаемости – 4,2 и 16,8 месяцев соответственно [13].

Рассмотренные выше комбинации цитостатиков демонстрируют клинически значимую эффективность наряду с умеренной токсичностью, что позволяет рассматривать их в качестве приемлемой терапевтической опции в отношении больных распространенными СМТ, получавшими ранее стандартное лекарственное лечение.

2.4. Рассматривая проблему паллиативного лекарственного лечения, нельзя не упомянуть так называемую «терапию отчаяния» (salvage therapy), к которой прибегают при исчерпании возможностей стандартных режимов химиотерапии. В отношении диссеминированных СМТ в этой роли может выступать **иринотекан**, назначаемый в малой дозе (16-20 мг/м² в течение 60 минут с 1-ого по 5-ый и с 8-ого по 12-ый дни 21-дневного цикла). В клиническом исследовании II фазы, проведенном S.N. Dumont и соавт., частота объективных ответов достигла 24%, медиана общей выживаемости – 9 месяцев. Следует отметить, что большая часть регрессов была отмечена у больных саркомой Юинга, которая, в отличие от большинства СМТ, характеризуется высокой чувствительностью к воздействию цитостатиков [8].

В рамках продолжающихся клинических исследований активно изучаются возможности цитостатиков из группы ингибиторов PARP (напр., эрибулина), аналога комбрестатина А омрамбулина, палифосфамида и т.д.

В заключение раздела лекарственной терапии распространенных СМТ представляется логичным представить обобщенные данные об эффективности стандартных

Таблица 1.

Эффективность стандартных цитостатиков при некоторых гистологических подтипах СМТ

Гистологический подтип СМТ	Цитостатик/ комбинация цитостатиков
Ангиосаркома	Паклитаксел, липосомальный доксорубицин
Рабдомиосаркома	Винкристин, дактиномицин, доксорубицин
Лейомиосаркома	Трабектедин Гемцитабин + доцетаксел Гемцитабин + дакарбазин
Липосаркома	Трабектедин
Миксоидная липосаркома	Трабектедин
Синовиальная саркома	Ифосфамид (в высокой дозе)

цитостатиков при некоторых гистологических подтипах сарком (табл. 1).

Адьювантная лекарственная терапия СМТ

Вопрос о целесообразности рутинного применения адьювантной лекарственной терапии у больных с локализованными формами СМТ до настоящего времени остается весьма спорным. Однозначно он решен лишь в отношении таких высокоагрессивных СМТ, как экстра-осальные опухоли семейства саркомы Юинга и рабдомиосаркома. Стандартом является применение интенсивных режимов полихимиотерапии с включением доксорубина, этопозида, циклофосфида или ифосфида, винкристина и дактиномицина, как правило, адаптированных из педиатрической практики. К сожалению, высокозлокачественный характер рабдомиосаркомы определяет крайне неблагоприятный прогноз для жизни. Несмотря на проведение адьювантной химиотерапии, не более четверти больных переживают 5-летний рубеж [35].

В отношении других гистологических подтипов СМТ назначение адьювантной химиотерапии не является стандартом. В большинстве клинических исследований проведение послеоперационной лекарственной терапии сопровождается лишь увеличением времени до возникновения местного рецидива и/или отдаленных метастазов. Обнадешающая тенденция в отношении увеличения общей выживаемости больных, как правило, нивелировалась при более длительном (до 7-8 лет) периоде наблюдения [10, 11].

Анализ результатов двух европейских рандомизированных исследований III фазы, представленный в 2008 г. на очередном Конгрессе ASCO, дал авторам основание заявить об окончании эры адьювантной химиотерапии в отношении локализованных форм СМТ в виду совершенного отсутствия ее эффективности [24].

Однако в том же 2008 году был опубликован метаанализ результатов 18 (!) клинических исследований с участием 1953 больных локализованными формами СМТ, которые получали доксорубин или доксорубин-содержащие комбинации цитостатиков в адьювантном режиме. Данные метаанализа продемонстрировали небольшое, но статистически достоверное увеличение как безрецидивной, так и общей выживаемости больных, наряду с абсолютным уменьшением риска смерти на 11% при назначении комбинации доксорубина и ифосфида. Применение доксорубина в монорежиме не сопровождалось улучшением показателей выживаемости больных. Также не отмечено клинически значимой эффективности адьювантного лечения при таких локализациях СМТ, как брюшинное пространство, голова, шея, малый таз и матка [30].

Существующие в настоящее время международные руководства (ESMO, NCCN) не рекомендуют рутинное назначение адьювантной химиотерапии всем больным СМТ, перенесшим локальное (хирургическое и/или лучевое) лечение [33].

Профилактическая лекарственная терапия может быть предложена в качестве дополнительной опции больным СМТ, имеющим высокий риск рецидива заболевания (высокая степень злокачественности, большая глубина инвазии, размеры опухоли более 5-10 см, наличие опухолевых клеток в краях резекции, локальное лечение первого рецидива). Необходимо учитывать риск развития серьезных осложнений лечения, как ранних (фебрильная нейтропения, острая почечная недостаточность, нейротоксичность), так и отсроченных (кардиотоксичность, нарушения половой функции, возникновение вторичных опухолей). Очевидно, что кандидатами для проведения адьювантной химиотерапии, в первую очередь, должны являться больные молодого возраста, без выраженной сопутствующей патологии, желательна с локализацией первичной опухоли на конечностях. Выбор цитостатиков для адьювантных режимов химиотерапии должен осуществляться с учетом доказанной эффективности препаратов в отношении распространенных форм опухолей и гистологических подтипов СМТ [18]. Напомним, что решение о назначении адьювантной химиотерапии СМТ врачу следует принимать совместно с пациентом после детального обсуждения всех возможных преимуществ и рисков лечения.

Неоадьювантная лекарственная терапия СМТ

Представляется очевидным, что в группе больных СМТ с высоким риском рецидива предоперационная лекарственная терапия должна иметь ряд преимуществ по сравнению с адьювантным лечением. В первую очередь, уменьшение размеров и глубины инвазии первичной опухоли обеспечивает возможность выполнения органосохраняющих операций. Одной из основных целей неоадьювантной химиотерапии является элиминация микрометастазов. И, наконец, она позволяет *in vivo* оценить чувствительность опухоли к воздействию цитостатиков. Следует отметить, что, в отличие от остеогенной саркомы и саркомы Юинга, система оценки лекарственного патоморфоза неприемлема в отношении СМТ. Это обусловлено значительной гетерогенностью морфологической картины мягкотканых сарком, наличием в их структуре обширных полей некрозов и кровоизлияний, не связанных с повреждающим действием цитостатиков.

Влияние предоперационной лекарственной химиотерапии на отдаленные результаты лечения, в первую очередь, на выживаемость больных, является весьма спорным и дискуссионным вопросом. В 2012 году были представлены результаты крупного рандомизированного многоцентрового исследования III фазы с участием 328 больных с локализованными формами СМТ, целью которого являлась оценка общей выживаемости. Пациенты были рандомизированы в группы неоадьювантной химиотерапии комбинацией эпирубина и ифосфида (3 цикла) или аналогичной периоперационной лекарственной терапии в рамках 5 циклов. Частота объективных ответов (в том числе, малых регрессов) в обеих груп-

пах составила около 40%. При медиане наблюдения, равной 63 месяцам, различий в показателях безрецидивной и общей выживаемости отмечено не было. Независимо от проведения половине больных двух дополнительных циклов адьювантной лекарственной терапии, общая 5-летняя выживаемость в обеих исследуемых группах составила около 60%. Результаты исследования позволяют рекомендовать проведение редуцированного (не превышающего 3-х циклов) курса предоперационной лекарственной терапии, который представляется достаточным в отношении эффективности и исключает излишнюю и необоснованную токсичность адьювантного режима [15].

Оценка эффективности лекарственного лечения СМТ

Говоря о лекарственном лечении СМТ, нельзя не уделить особого внимания критериям оценки его эффективности. Формально в отношении СМТ, относящихся к солидным опухолям, применяется международная система оценки эффекта RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Использование данной системы удобно при измерении опухолевых образований (первичных опухолей или их метастазов в висцеральных органах и лимфатических узлах), имеющих достаточно четкие границы и, как правило, сферические формы. В то же время особенности биологии СМТ обуславливают присутствие в их структуре обширных зон некроза и кровоизлияний, значительно изменяющих контуры опухолевых очагов. Наличие анатомических границ определяет преимущественное распространение опухолей в кранио-каудальном направлении. Зачастую как уменьшение, так и увеличение размеров СМТ происходит в большей степени по их коротким, а не длинным осям. Эти факторы затрудняют рутинное применение критериев RECIST для оценки эффективности как неадьювантного, так и паллиативного лечения СМТ.

В последние годы опубликованы результаты ряда исследований, посвященных возможностям ПЭТ для определения эффекта лекарственной терапии СМТ [22]. Получен достаточный объем клинических и патоморфологических данных, подтверждающих, что степень некроза опухоли имеет важное прогностическое значение. Наилучший прогноз для жизни отмечен у больных, имеющих некроз более 95% удаленной опухолевой ткани [26]. В большинстве работ уменьшение SUVmax (standard uptake value) по окончании 2-х циклов лекарственного лечения на 35-40% коррелировало с некрозом более 90% опухоли. По данным M.R. Benz и соавт. (2009 г.), подобный ранний метаболический ответ обладает чувствительностью и специфичностью в качестве предиктора объективного ответа в 100% и 67% соответственно [1]. В 2011 г. E.Y. Cheng и соавт. представили результаты проспективного клинического исследования возможностей ПЭТ в качестве предиктора объективного ответа и суррогатного маркера безрецидивной выживаемости. Интересно, что 3-летняя безрецидивная выживаемость больных, имевших метаболический ответ, составила 74%, значи-

тельно превысив аналогичный показатель (34%) в группе пациентов с отсутствием эффекта по данным ПЭТ ($P = .0058$). При этом предиктивное значение метаболического ответа не зависело от первоначального размера опухоли, возраста больного, проведения лучевой терапии, количества циклов неадьювантной лекарственной терапии [4]. Таким образом, имеющиеся к настоящему времени данные позволяют рассматривать ПЭТ в качестве потенциального суррогатного маркера эффективности лекарственного лечения.

Изолированная регионарная перфузия СМТ

Методика изолированной регионарной перфузии (ИРП) достаточно широко применяется в клинической практике на протяжении последних 10-15 лет. Основной целью ИРП является обеспечение локального воздействия на опухоль высокими дозами цитостатиков и цитокинов при минимальной системной токсичности лечения.

Напомним, что первичной локализацией не менее 60% СМТ являются конечности. Значительные размеры опухоли, ее расположение в непосредственной близости от крупных суставов, вовлечение в опухолевый процесс магистральных сосудов и нервов, наличие обширных язвенно-некротических дефектов, в том числе сопровождающихся кровотечением, являются показанием к выполнению калечащих операций и ампутаций. Даже в специализированных клиниках частота так называемых аблативных хирургических вмешательств достигает 10%. Поскольку большой объем оперативного пособия не влияет на выживаемость больных, но значительно ухудшает качество их жизни, становится объяснимым повышенный интерес к органосохраняющим лечебным методикам.

Основным цитостатиком, используемым при проведении ИРП в большинстве клиник Западной Европы и США, является мелфалан. По мнению специалистов, изолированное применение мелфалана не обосновано ввиду весьма ограниченной его эффективности. Лишь комбинированное использование мелфалана и фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) обеспечивает достижение клинически значимых эффектов и, вследствие этого, является «золотым стандартом» в специализированных клиниках во всем мире. Потенцирование эффекта мелфалана достигается за счет реализации таких механизмов действия ФНО- α , как повреждение эндотелиоцитов сосудов опухоли, приводящее к их селективной деструкции, а также стимуляция (в 4-5 раз) активного транспорта цитостатика в опухолевые клетки [19].

Проведение ИРП сопровождается проявлениями локальной и системной токсичности. К типичным локальным осложнениям, являющимся следствием повреждения окружающих тканей и анатомических структур, относятся гиперемия, сыпь, отек, местная болезненность, периферическая нейропатия. Крайне редко (менее, чем в 1% случаев) развивается глубокий некроз мягких тканей, требующий выполнения ампутации конечности. Возник-

новение системной токсичности обусловлено попаданием цитостатика и ФНО- α в общий кровоток через систему коллатералей. К ее проявлениям относятся миелотоксичность, мукозиты, гриппоподобный синдром, крайне редко – выраженная гипотензия и шок.

В 2011 г. А.М. Eggermont и соавт. представили результаты длительного (от 5 до 20 лет) наблюдения за 208 больными нерезектабельными СМТ, которые, будучи кандидатами для выполнения ампутации конечности, подверглись ИРП. Показаниями для выполнения ИРП являлись мультифокальные опухоли (29%), унифокальные опухоли больших (более 10 см) размеров (46%) и небольшие опухоли, располагающиеся вблизи суставов или в ограниченных анатомических зонах (кисти, стопы, предплечья) (25%). Интересно, что у 15 пациентов процедуры ИРП выполнялись неоднократно (от 2 до 3 раз). Большинство больных (85%) имело опухоли промежуточной и высокой степени злокачественности. ИРП осуществлялась в условиях умеренной (40–41°C) гипертермии с применением мелфалана (в дозе 10–13 мг/л объема конечности) и ФНО- α (в дозе 2–4 мг/м²). Объективный ответ составил 71% (18% полных и 53% частичных регрессов). Стабилизация отмечена у 26% больных, прогрессирование – у 3%. У трети больных возник локальный рецидив, фактором риска развития которого яв-

лялись мультифокальный характер СМТ и предшествующая лучевая терапия.

Полностью сохранить функцию пораженной конечности удалось в 64% случаев, частично – в 17%, т.е. ИРП имела органосохраняющий характер у 81% больных. Эффективная ИРП позволила осуществить локальную резекцию у 109 больных (R0 – в 58% и R1 – в 42% случаев). Основными причинами ампутации конечности, выполненной у 19% пациентов, являлись прогрессирование опухоли, локальный рецидив, некроз мягких тканей и длительное отсутствие заживления раны.

Высокая эффективность ИРП позволяет рекомендовать оценку возможности ее выполнения во всех случаях определения показаний к ампутации конечности [7].

В заключении следует подчеркнуть, что в настоящее время отмечается значительное расширение арсенала лекарственных препаратов и лечебных подходов, доступных для лечения больных СМТ. Несомненно, что среди этих редких опухолей, отличающихся большой гетерогенностью, необходимо выделять подгруппы, в отношении которых эффективность того или иного вида лечения будет максимальной. Иными словами, индивидуализация противоопухолевого лечения, являющаяся одним из основных направлений современной онкологии, имеет принципиальное значение в терапии СМТ.

Список литературы

1. Benz MR., Czernin J. FDG-PET/CT imaging predicts histopathological treatment responses after the initial cycle of neoadjuvant chemotherapy in high-grade soft-tissue sarcomas // 2009.
2. Blackmon S.H., Shab N., Roth J.A. et al. Resection of pulmonary and extrapulmonary sarcomatous metastases is associated with long-term survival // Ann. Thorac. Surg. – 2009. – Vol.88. – P.877–884.
3. Casali P.G. Histology- and non-histology-driven therapy for treatment of soft tissue sarcomas // Ann. of Oncol. – 2012. – Vol.23 (suppl 10). – P.167–169.
4. Cheng E.Y., Froelich J.W., Manivel J.C. et al. FDG PET-CT response after neoadjuvant chemotherapy predicts progression free survival in prospective trial for soft tissue sarcomas // Program and abstracts of the 2011 Combined Meeting of the Connective Tissue Oncology Society and the Musculoskeletal Tumor Society; October 26–29 – 2011. - Chicago, Illinois. abstr. 10.
5. Delaloge S., Yovine A., Taamma A. et al. Ecteinascidin-743: a marine-derived compound in advanced, pretreated sarcoma patients – preliminary evidence of activity // J. Clin. Oncol. – 2001. – Vol.19. – P.1248–1255.
6. Demetri G.D., Chawla S.P., von Mehren M. et al. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced of metastatic liposarcomas and leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and Ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules // J. Clin. Oncol. – 2009. – Vol.27. – P.4188–4196.
7. Deroose J.P., Eggermont A.M., van Geel A.N. et al. Long-term results of tumor necrosis factor α - and melphalan-based isolated limb perfusion in locally advanced extremity soft tissue sarcomas // J. Clin. Oncol. – 2011. – Vol.29. – P.4036–4044.
8. Dumont S.N., Trent J.C., Salganick J.A. et al. Efficacy and safety of low-dose protracted irinotecan in patients with advanced sarcomas: results from a phase II study. Program and abstracts of the 2011 Combined Meeting of the Connective Tissue Oncology Society and the Musculoskeletal Tumor Society; October 26–29. – 2011. - Chicago, Illinois. - abstr.14.
9. Forni C., Minuzzo M., Virdis E. et al. Trabectedin (ET-743) promotes differentiation in myxoid liposarcoma tumors // Mol. Cancer Ther. – 2009. – Vol.8. – P.449–457.
10. Frustaci S., De Paoli A., Bidoli E. et al. Ifosfamide in the adjuvant therapy of soft tissue sarcomas // Oncology. – 2003. – Vol.65 (suppl 2). – P.80–84.
11. 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. – Vol.19. – P.1238–1247.
12. Garcia-Carbonero R., Supko J.G., Maki R.G. et al. Ecteinascidin-743 (ET-743) for chemotherapy-naïve patients with advanced soft tissue sarcomas: multicenter phase II and pharmacokinetic study // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol.23. – P.5484–5492.

13. *Garcia-del-Muro X, Lopez-Pousa A, Maurel J. et al.* Randomized phase II study comparing gemcitabine plus dacarbazine versus dacarbazine alone in patients with previously treated soft tissue sarcoma; a Spanish group for research on sarcomas study // *J. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol.29. – P.2528-2533.
14. *van Grabeke M, van Oosterom A.T., Mouridsen H. et al.* Prognostic factors for the outcome of chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma: an analysis of 2183 patients treated with anthracycline-containing first-line regimens – an EORTC-STBSG study // *J. Clin. Oncol.* – 1999. – Vol.17. – P.150-157.
15. *Gronchi A, Frustaci S, Mercuri M. et al.* Short full-dose adjuvant chemotherapy in high-risk adult soft tissue sarcomas: a randomized clinical trial from the Italian sarcoma group and the Spanish sarcoma group // *J. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol.30. – P.850-856.
16. *Grosso F, Jones R.L., Demetri D.J. et al.* Efficacy of trabectedin in advanced pretreated myxoid liposarcomas: a retrospective study // *Lancet Oncol.* – 2007. – Vol.8. – P.595-602.
17. *Hensley M.L., Blessing J.A., Mannel R. et al.* Fixed-dose rate gemcitabine plus docetaxel as first-line therapy for metastatic uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group phase II trial // *Gynecol. Oncol.* – 2008. – Vol.109. – P.329-334.
18. *Hensley M.L., Isbill N., Soslow R. et al.* Adjuvant gemcitabine plus docetaxel for completely resected stages I-IV uterine leiomyosarcoma: results of a prospective study // *Gynecol. Oncol.* – 2009. – Vol.112 (3). – P.563-567.
19. *van Horssen R., Ten Hagen T.L., Eggermont A.M.* TNF- α in cancer treatment: Molecular insights, antitumor effects, and clinical utility // *Oncologist.* – 2006. – Vol.11 – P.397-408.
20. *Jain S, Xu R, Prieto V.G. et al.* Molecular classification of soft tissue sarcomas and its clinical applications // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* – 2010. – Vol.3 (4). – P.416-429.
21. *Judson I, Radford J.A., Harris M. et al.* Randomized phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin (DOXYL/CAELIX) versus doxorubicin in the treatment of advanced or metastatic soft tissue sarcoma: A study by the EPRTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group // *Eur. J. Cancer.* – 2001. – Vol.37. – P.870-877.
22. *Kraybill W.G., Harris J., Spiro I.J. et al.* Long-term results of a phase 2 study of neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy in the management of high-risk, high-grade, soft tissue sarcomas of extremities and body wall: Radiation Therapy Oncology Group Trial 9514 // *Cancer.* – 2010. – Vol.116. – P.4613-4621.
23. *Le Cesne A., Antoine E., Spielmann M. et al.* High-dose ifosfamide: circumvention of resistance to standard-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas // *J. Clin. Oncol.* – 1995. – Vol.13. – P.1600-1608.
24. *Le Cesne A., Van Grabeke M., Wolf P.J. et al.* The end of adjuvant chemotherapy (adCT) era with doxorubicin-based regimen in resected high-grade soft tissue sarcoma (STS): pooled analysis of the two STBSG-EORTC phase III clinical trials // *Proc. of the 44th Am. Soc. of Clin. Oncol. Ann. Meet.* – 2008. – abstr.10525.
25. *Lorigan P, Verweij J., Pupa Z. et al.* Phase III trial of two investigational schedules of ifosfamide compared with standard-dose doxorubicin in advanced or metastatic soft tissue sarcoma: an EORTC-STBSG study // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – P.25. – P.3144-3150.
26. *Lucas D.R., Kshirsagar M.P., Biermann J.S. et al.* Histologic alterations from neoadjuvant chemotherapy in high-grade extremity soft tissue sarcomas: clinicopathological correlation // *Oncologist.* – 2008. – Vol.13. – P.451-458
27. *Maurel J., Lopez-Pousa A., Penas R. et al.* Efficacy of sequential high-dose doxorubicin and ifosfamide compared with standard-dose doxorubicin in patients with advanced soft tissue sarcoma: an open label randomized phase II study of the Spanish group for research on sarcomas // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol.27. – P.1893-1898.
28. *Meazza C., Casanova M., Luksch R. et al.* Prolonged 14-day continuous infusion of high-dose ifosfamide with the external portable pumps: feasibility and efficacy in refractory pediatric sarcoma // *Pediatr. Blood Cancer.* – 2010. – Vol.55. – P.617-620.
29. *Mendellhall W.M., Indelicato D.J., Scarborough M.T. et al.* The management of adult soft tissue sarcomas // *Am. J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol.32. – P.436-442.
30. *Pervaiz N., Colterjohn N., Farrokhyar F. et al.* A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma // *Cancer.* – 2008. – Vol.113. – P.573-581.
31. *Schlemmer M., Reichardt P., Verweij J. et al.* Paclitaxel in patients with advanced angiosarcomas of soft tissue: a retrospective study of the EORTC –STBSG // *Eur. J. Cancer.* – 2008. – Vol.44. – P.2433-2436.
32. *Sleijfer S., Ouali M., van Grabeke M. et al.* Prognostic and predictive factors for outcome to first-line Ifosfamide-containing chemotherapy for adult patients with advanced soft tissue sarcomas: an exploratory retrospective analysis on large series from the EORTC-STBSG // *Eur. J. Cancer.* – 2010. – Vol.46. – P.72-83.
33. *Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up/ The ESMO/ European Sarcoma Network Working Group* // *Ann. of Oncol.* – 2012. – Vol.23 (suppl 7). – P.92-99.
34. *Spiro I.J., Gebhardt M.C., Jennings L.C. et al.* Prognostic factors for local control of sarcomas of the soft tissues managed by radiation and surgery // *Semin. Oncol.* – 1997. – Vol.24. – P.540-546.
35. *Sultan I., Quaddoumi I., Rodriguez-Galindo C., Nassan A.A. et al.* Age, stage, and radiotherapy, but not primary tumor site, affects the outcome of patients with malignant rhabdoid tumors // *Pediatr. Blood Cancer.* – 2010. – Vol.54. – P.35-40.
36. *Suzuki M., Iwata T., Ando S. et al.* Predictors of long-term survival with pulmonary metastasectomy for osteosarcomas and soft tissue sarcomas // *J. Cardiovasc. Surg.* – 2006. – Vol.47. – P.603-608.

37. Verma S, Younus J, Stys-Norman D. et al. Meta-analysis of Ifosfamide-based combination chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma // Cancer Treat. Rev. – 2008. – Vol.34. – P.339–347.

38. Worden F, Taylor J, Biermann J. et al. Randomized phase II evaluation of 6 g/m² of ifosfamide plus doxorubicin and granulocyte colony-stimulating factor compared with 12 g/m² of ifosfamide plus doxorubicin and G-CSF in the treatment of poor prognosis soft tissue sarcoma // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol.23. – P.105-112.