



**ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СОЮЗ ОБЩЕСТВЕННЫХ ОБЪЕДИНЕНИЙ
АССОЦИАЦИЯ ОНКОЛОГОВ РОССИИ**

ПРОЕКТ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ САРКОМОЙ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

(Лечение больных только в специализированных центрах)

Москва 2014

Стадирование

Стадирование сарком мягких тканей основано на размере образования, его расположения в отношении поверхностной фасции и степени злокачественности.

Размер опухоли

T1 опухоли до 5см

T2 опухоли более 5см

Глубина расположения

а- опухоль расположена над поверхностной фасцией

б- опухоль расположена под поверхностной фасцией

Степень злокачественности

Степень злокачественности определяется на основании гистологического строения, степени дифференцировки, количества митозов и спонтанных некрозов.

Стадия (AJCC, 7th ed 2010)

IA стадия T1a T1b N0M0 G1

IB стадия T2a T2b N0M0 G1

IIA стадия T1a T2b N0M0 G2

IIB стадия T2a T2b N0M0 G2

III стадия T2a T2b N0M0 G3

T1-2(a-b) N1M0 G1-3

IV стадия T1-2(a-b) N0-1 M1 G1-3

- **Биопсия** – все опухоли T2 требуют гистологической верификации до начала лечения. Саркомы T1 могут быть радикально (R0) удалены с последующим гистологическим исследованием.
- Биопсия должна выполняться под контролем сертифицированного онкоортопеда или радиолога. Предпочтительным способом получения опухолевой ткани для патоморфологического исследования является толстоигольная биопсия. Открытая (инцизионная) биопсия выполняется во всех случаях, когда толстоигольная биопсия невозможна. Возможно использование эндоскопической техники при локализациях процесса в тазу, грудной клетке или в брюшной полости.

Лечение

- Лечение больных саркомой мягких тканей 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.

• **ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ**

•

- Оперативное вмешательство является стандартным лечением местно-распространенных сарком мягких тканей низкой степени злокачественности и опухолей G2-3 размером менее 5 см. Также оперативное вмешательство является обязательным этапом многокомпонентной терапии высокозлокачественных метастазно-распространенных сарком.
- Широкое иссечение опухоли в пределах здоровых тканей, с учетом принципов **футлярности и зональности** является стандартом хирургического вмешательства. Один сантиметр отступа от новообразования считается минимальным, удаление опухоли в мышечной фасции или муфте подразумевает край более 1-5см. Край может быть минимальным в случае стойкого анатомического барьера, такого как мышечная фасция или надкостница, сухожильный конец мышцы. Краевое иссечение может рассматриваться, в исключительных случаях.
 - Границы резекции – основной метод оценки качества хирургического пособия. Определяется совместно хирургом и гистологом. Зону и тракт биопсии необходимо включить в объем окончательной хирургии.
 -
- Обязательно изучение микроскопического края резекции согласно интраоперационной маркировки краев препарата. Наличие микроскопически положительного края является показанием для реиссечения и или проведения послеоперационной лучевой терапии. Разметка ложа опухоли хирургом должна выполняться для определения полей последующей радиотерапии. Широкие органосохраняющие операции с пред- и/или послеоперационной лучевой терапией дают хорошие результаты при высокодифференцированных саркомах конечностей.

- Интраоперационная лучевая терапия обсуждается в отдельных клинических случаях.
 - Ампутационная хирургия должна применяться во всех случаях, когда достигнуть радикальности R0 (R1) технически не возможно. Реабилитационная поддержка особенно важна у этих пациентов.
- Планирование объема хирургического вмешательства имеет важное значение. Выполнение радикальной хирургии в лечении первичных сарком мягких тканей позволяет снизить процент локальных рецидивов до 15%. Требования к радикальной хирургии подразумевают выполнение различного объема вмешательств, таких как удаление одного или двух мышечно фасциальных футляров, резекция магистрального сосудистого пучка, резекция костных структур, обширные резекции грудной и брюшной стенки, резекции структур позвоночного столба, резекции костей таза и т.д. Каждое вмешательство необходимо запланировать заранее с участием онкоортопеда, нейрохирурга, пластического хирурга, микрохирурга, абдоминального и торакального хирургов, радиолога, химиотерапевта. Весь объем онкоортопедического хирургического пособия возможен только в крупных саркомных центрах.

Особенности хирургии GIST

Первичные (операбельные) опухоли

Основная задача выполнить иссечение опухоли с гистологически отрицательными границами. Процесс на данном этапе редко имеет интраорганный инвазию, соответственно полное удаление органов (например гастрэктомия) выполняется редко. Лимфаденэктомия не целесообразна из-за низкой частоты метастазирования в лимфатические

узлы. Целесообразно удаление опухоли в псевдокапсуле. Резекции не используются (при положительном микроскопическом крае)

Хирургия должна иметь минимальную летальность.

Следует избегать мультиорганных резекций. Предоперационное применение иматиниба показано в этой группе больных

Лапароскопическая хирургия показана узкой выборке пациентов – передняя стенка желудка, тонкая и ободочная кишка. Препарат необходимо извлекать из брюшной полости в контейнере.

Неоперабельный или метастатический GIST - хирургия показана в редких случаях при прогрессировании рефракторной иматинибу процессам, или наоборот удаление остаточной опухоли после удачной лекарственной терапии.

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Лучевая терапия в комбинации с хирургическим удалением опухоли применяется в пред- и послеоперационном периодах.

Задачами предоперационного облучения являются:

1) снижение злокачественного потенциала опухоли за счет гибели анаплазированных, хорошо оксигенированных, наиболее радиочувствительных клеток и изменения биологических свойств клеток, сохранивших жизнеспособность после потенциально летальных повреждений;

2) тотальное повреждение субклинических очагов опухоли;

- 3) уменьшение объема, отграничение, купирование воспаления и отека вокруг опухоли;
- 4) снижение биологической активности опухоли, уменьшение риска развития локальных рецидивов, имплантационных и отдаленных метастазов;
- 5) создание более благоприятных условий для оперативного вмешательства: уменьшение общего объема опухоли, что позволяет в ряде случаев перевести ее из неоперабельного состояния в операбельное, а также выполнить органосохраняющую операцию;
- 6) уменьшение перифокального отека;
- 7) формирование «ложной капсулы» вокруг опухоли;
- 8) более четкое отграничение опухоли от окружающих здоровых тканей.

Задачи послеоперационной лучевой терапии – разрушение гипотетических диссеминированных в ране опухолевых клеток для предупреждения развития рецидивов и метастазов, а при нерадикальных операциях – разрушение оставленных порций опухоли.

Низкозлокачественные саркомы мягких тканей в ранних стадиях

Послеоперационная дистанционная предпочтительно 3-D и интенсивно модулированная (IMRT) лучевая терапия на ложе удаленной опухоли (клипированной) отступ от краев 2-3см РОД=2Гр, СОД=50Гр. При положительном крае резекции (морфологически клетки +) СОД=65-70Гр.

Высокозлокачественные операбельные саркомы мягких тканей в ранних стадиях

Послеоперационная дистанционная предпочтительно конформная и интенсивно модулированная (IMRT) лучевая терапия на ложе удаленной опухоли. Отступ от краев опухоли 5см РОД=2Гр, СОД=50Гр. Далее локально на ложе (клипированной) опухоли до СОД=60Гр. При положительном крае резекции (морфологически клетки +) СОД=70Гр.

Использование интраоперационной лучевой терапии позволяет максимально эффективно подвести необходимую дозу радиотерапии на отдельные зоны операционной раны. Методика применима у ранее облученных пациентов, позволяет сократить длительность послеоперационной радиотерапии, снизить частоту местных реакций и осложнений.

Высококачественные условно или неоперабельные саркомы мягких тканей

Предпочтительна предоперационная термордио или термордиохимиотерапия по схеме X/терапия + локальная гипертермия + дистанционная лучевая терапия. Локальная гипертермия, в режиме СВЧ, УВЧ и ВЧ радиоволн, проводится 2 раза в неделю в течении 60 минут, в температурном режиме 41-45 °С перед сеансом лучевой терапии. Предпочтительнее дистанционная конформная и интенсивно модулированная (IMRT) лучевая терапия, которая проводится 5 раз в неделю РОД=2Гр, СОД=50Гр. После 4-х недельного перерыва и положительного эффекта - радикальное оперативное лечение. При полной резорбции опухоли, отказе больного от операции или невозможности ее проведения, продолжается термордио или термордиохимиотерапия в том же режиме до СОД=65-70Гр при

облучении 5 раз в неделю. Интервал между этапами лечения не должен превышать 4 недели.

При отсутствии эффекта, невозможности органосберегающего хирургического лечения, отказе пациента от операции (калечащая операция, сопутствующая патология и др.) лечение проводится по схеме 2х этапов термордио или терморадиохимиотерапии.

При невозможности проведения локальной гипертермии и/или конформной или интенсивно модулированной (IMRT) лучевой терапии, выполняется конвенциональная 2D лучевая терапия в тех же режимах.

Химиотерапия и локальная гипертермия не проводится при наличии к ним противопоказаний.

- Несмотря на невысокую чувствительность отдельных гистологических подтипов мягкотканых сарком к цитостатикам, предоперационная химиотерапия при локализованном процессе имеет определенные преимущества: позволяет уменьшить объем хирургического вмешательства, а также является тестом чувствительности опухоли к проводимому лечению. Применение регионарной гипертермии в дополнение к системной химиотерапии обеспечивает преимущество в локальном контроле и безрецидивной выживаемости.
-
- Адьювантная химиотерапия не является стандартом в лечении местно-распространенных сарком мягких тканей в Европе, однако широко используется в США (Показано достоверное увеличение общей выживаемости по данным мета-анализа на 1953 пациентах с СМТ без подгруппового анализа по гистологическим подтипам, а также всех

онкологических показателей. Таким образом, исключив малочувствительные и нечувствительные гистологические подтипы применение адьювантной химиотерапии дает явное преимущество комбинированного лечения – применение как пред-, так и послеоперационной химиотерапии.).

При неоперабельных опухолях применяется химиотерапия и/или лучевая терапия или, если опухоль ограничена конечностью, используются изолированная гипертермическая перфузия мелфаланом или регионарная гипертермия с химиотерапией.

Использование регионарной изолированной гипертермической перфузии пораженной зоны с использованием мелфалана и фактора некроза опухоли является методом выбора при местнораспространенных неоперабельных и/или требующих калечащих вмешательств.

- Стандарт лечения местных рецидивов аналогичен таковому при местнораспространенном процессе за исключением более широкого использования пред- и послеоперационной химио- и лучевой терапии, если она не использовалась ранее.

Распространенный опухолевый процесс

- Химиотерапия является основным методом лечения диссеминированного процесса при мягкотканых саркомах. Наиболее часто используются доксорубицин, ифосфамид, дакарбазин. Стандартом химиотерапии диссеминированных сарком мягких тканей первой линии для пациентов старше 65 лет является монотерапия антрациклинами. При общем хорошем состоянии комбинированная химиотерапия доксорубицин +

ифосфамид предпочтительней, когда ожидается выраженный эффект со стороны опухоли. При ангиосаркомах альтернативой является назначение таксанов, показавших высокую противоопухолевую активность при данном гистологическом типе. В качестве 2 линии в лечении липо-, лейомио-, синовиальной и экстраоссальной формы саркомы Юинга может быть использован трабектедин. Также, во вторую и более линии для большинства гистологических подтипов за исключением липосарком и GIST может быть использован пазопаниб.

- Пациентам, которые уже получали химиотерапию, может быть рекомендован ифосфамид. В рандомизированном исследовании было доказано, что в качестве второй линии химиотерапии комбинация гемцитабин+доцетаксел более эффективна, чем гемцитабин в монорежиме. Гемцитабин также показал наличие противоопухолевой активности в качестве единственного противоопухолевого агента и при лейомиосаркоме. Дакарбазин, назначенный в качестве второй линии химиотерапии, также обладает некоторой противоопухолевой активностью (вероятно, более всего в лечении лейомиосаркомы). Качественная симптоматическая терапия может назначаться у леченых ранее пациентов с прогрессирующей саркомой мягких тканей при исчерпанных возможностях лечения.
- В случае метастазов, потенциально радикально операбельных метастазов в лёгких, стандартом лечения является метастазэктомия в сочетании с предоперационной химиотерапией. Химиотерапию предпочтительно назначать перед хирургическим вмешательством, чтобы иметь возможность оценить лечебный патоморфоз и определить длительность лечения.
- Стандартом лечения внелегочных проявлений заболевания является химиотерапия. Использование хирургического пособия (VAT, торакотомия) при единичных и солитарных очагах после эффективной

химиотерапии увеличивает выживаемость больных. Также применяется хирургический этап при множественных метастазах после длительного положительного эффекта химиотерапии для дифференциальной диагностики остаточной опухоли и посттерапевтического фиброза

- Иматиниб является стандартным лечением для пациентов с дерматофибросаркомой, которые не подлежат хирургическому лечению или имеют метастатическую форму болезни, а также в лечении мультицентричной формы агрессивного фиброматоза при наличии экспрессии PDGF альфа или бета.

Режимы химиотерапии, применяемые при мягкотканых саркомах

Режимы химиотерапии

Монохимиотерапия

- Доксорубицин - 30 мг/м² в/в с 1-го по 3-й день.
- Доксорубицин - 60-75 мг/м² в/в 1 раз в 3 нед.
- Ифосфамид - 1,6-2,5 г/м²/сут в течение 5 дней с уропротектором месной (Уромитексан) из расчета 20 % + 100 % от дозы ифосфамида одновременно с ним
- Гемцитабин 1200мг/м² за ≥ 120 мин 1 и 8 дни каждые 21 день с фиксированной скоростью инфузии (только для лейомиосарком матки при невозможности использовать режим GemTax)
- Йонделис 1.5 мг/м² в/в в виде 24-часовой инфузии раз в 21 день в качестве 2-й линии в лечении липосарком, лейомиосарком, синовиальных сарком и экстрооссальной формы семейства Юинга.

- Вотриент 800 мг per os ежедневно в качестве 2-ой линии в лечении СМТ за исключением липосарком и GIST, контроль эффективности после 2 месяцев приема.

Полихимиотерапия

AI

Доксорубин 75 мг/м² в виде 72 часовой инфузии

Ифосфамид 2.5 гр/м² в/в в виде 3-х часовой инфузии 1-4 дни

Месна 500 мг/м² в 1 день вместе с ифосфамидом , далее 1500 мг/м² в виде 24 часовой инфузии в течение 4 дней.

Филграстим п/к 5-15 дни или до восстановления уровня нейтрофилов

Интервал 3 недели

GemTax

Гемцитабин 900 мг/м² в виде 90 минутной инфузии в 1,8 дни в/в

Таксотер 100 мг/м² в 8 день

Филграстим п/к 5-15 дни или до восстановления уровня нейтрофилов

Для пациентов, уже получавших химиотерапию проводится редукция доз гемцитабина до 675 мг/м² в 1,8 дни и таксотера до 75 мг/м², также на фоне КСФ.

Интервал 3 недели

MAID

Месна Од 8000 мг/м² в виде 96 часовой инфузии (2000мг/м²/сутки 4 дня)

Доксорубицин 60 мг/м² в виде 72 часовой инфузии в/в

Ифосфамид 6000 мг/м² в виде 72 часовой инфузии или по 2000 мг/м² в/в в виде 4 часовой инфузии 1-3 дни.

Дакарбазин 900 мг/м² в виде 72 часовой инфузии, растворенный вместе с доксорубицином.

Интервал 3-4 недели

ADIC

Доксорубицин 90 мг/м² в виде 96 часовой инфузии в/в

Дакарбазин 900 мг/м² в виде 96 часовой инфузии растворенный вместе с доксорубицином.

Интервал 3-4 недели.

СуADIC

Циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 1 день

Доксорубицин 60 мг/м² в виде 96 часовой инфузии в/в

Дакарбазин 1000 мг/м² в виде 96 часовой инфузии растворенный вместе с доксорубицином.

Интервал 3-4 недели.

Режимы химиотерапии при рабдомиосаркоме

VAI

Винкрестин 0Д 2 мг в 1 день

Доксорубицин 75 мг/м² в виде 72 часовой инфузии

Ифосфамид 2.5 гр/м² в/в в виде 3-х часовой инфузии 1-4 дни

Месна 500 мг/м² в 1 день вместе с ифосфамидом , далее 1500 мг/м² в виде 24 часовой инфузии в течение 4 дней.

Филграстим п/к 5-15 дни или до восстановления уровня нейтрофилов

Интервал 3 недели

VAC

Винкрестин 2 мг/м² в 1 и 8 дни в/в, интервал 5 недель.

Дактиномицин 0.5 мг/м² 1,2,3,4,5 дни (повторять каждые 3 месяца, до 5 курсов)

Циклофосфамид 300 мг/м² ежедневно в течение 7 дней каждые 6 недель.

VAdriaC

Винкрестин 1.5 мг/м 1,8,15 в течение первых 2 курсов, далее только в 1 день.

Доксорубицин 60 мг/м² в виде 48 часовой инфузии

Циклофосфамид 600 мг/м² в течение 2-х дней.

Интервал 3 недели, и далее

Ифосфамид 1800 мг/м² + Месна в течение 5 дней

Этопозид 100 мг/м² 1-5 дни.

Интервал 3 недели.

Таргетные препараты

- **иматиниб** по 400 мг в день внутрь постоянно для лечения демратофибросарком и агрессивного фиброматоза.
- Вотриент 800 мг per os ежедневно в качестве 2-ой линии в лечении СМТ за исключением липосарком и GIST, контроль эффективности после 2 месяцев приема.

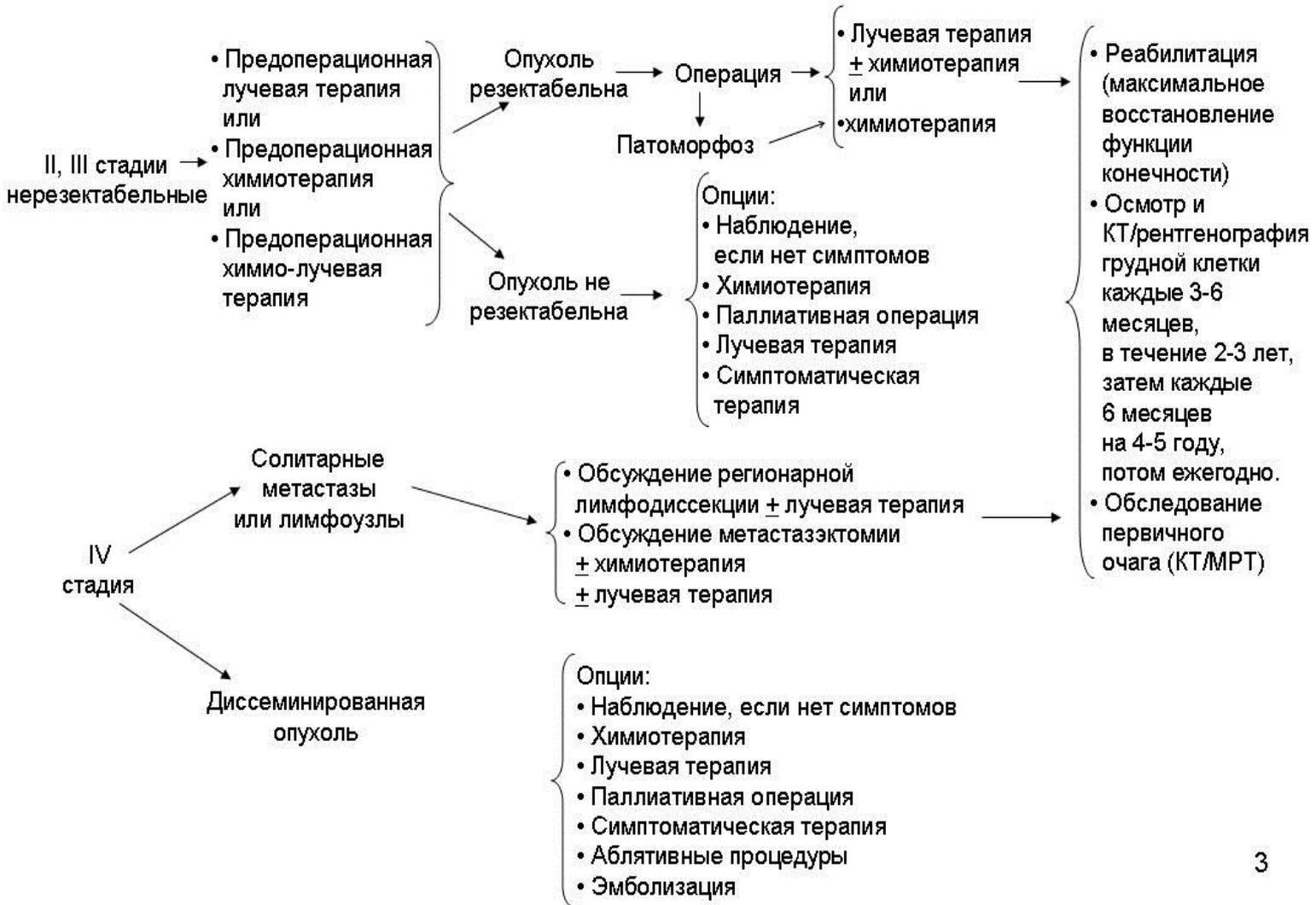
САРКОМА МЯГКИХ ТКАНЕЙ



САРКОМА МЯГКИХ ТКАНЕЙ (МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННАЯ, МЕТАСТАТИЧЕСКАЯ)

Первичное лечение

Наблюдение



САРКОМА МЯГКИХ ТКАНЕЙ РЕЦИДИВ

