

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-356-374

Цитирование: Егоренков В.В., Бохан А.Ю., Конев А.А., Нестерова А.И., Тарарыкова А.А., Тюляндина А.С. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению сарком мягких тканей. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s2, стр. 356–374.

САРКОМЫ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Рекомендации восточно-европейской группы по изучению сарком

Коллектив авторов: Егоренков В.В., Бохан А.Ю., Конев А.А., Нестерова А.И., Тарарыкова А.А., Тюляндина А.С., Шарабура Т.М., Шелехова К.В., Феденко А.А.

Ключевые слова: саркомы мягких тканей, диагностика, лечение

Саркомы мягких тканей (СМТ) — группа злокачественных опухолей, развивающихся в мягких соединительных тканях организма, включая мышцы, нервы, сухожилия, жир и стенки кровеносных и лимфатических сосудов. Могут возникать практически в любом месте тела, включая голову, шею и туловище, но чаще всего встречаются на руках, ногах и в забрюшинном пространстве.

1. TNM И СТАДИРОВАНИЕ

1.1. Определение pT

В действующей классификации критерий размера опухоли варьирует в зависимости от анатомической локализации.

Первичная опухоль (pT): конечности, туловище и забрюшинное пространство

- _pTx: первичная опухоль не может быть определена;
- _pT0: нет признаков первичной опухоли;
- _pT1: опухоль 5 см и менее в наибольшем измерении;
- _pT2: опухоль более 5 см, но менее 10 см в наибольшем измерении;
- _pT3: опухоль более 10 см, но не более 15 см в наибольшем измерении;
- _pT4: опухоль более 15 см в наибольшем измерении.

Первичная опухоль (pT): голова и шея

- _pTx: первичная опухоль не может быть определена;
- _pT0: нет признаков первичной опухоли;
- _pT1: опухоль 2 см и менее в наибольшем измерении;
- _pT2: опухоль более 2 см, но менее 4 см в наибольшем измерении;
- _pT3: опухоль более 4 см в наибольшем измерении;

- _pT4a: опухоль инвазирует в ткани орбиты, основания черепа и твердую мозговую оболочку, центральный висцеральный компартмент¹, лицевой скелет и/или крыло-видную мышцу;
- _pT4b: опухоль инвазирует в паренхиму мозга, вовлекает сонную артерию, инвазирует в превертебральные мышцы и вовлекает ЦНС путем периневрального распространения.

Первичная опухоль (pT): органы грудной и брюшной полости

- _pTx: первичная опухоль не может быть определена;
- _pT0: нет признаков первичной опухоли;
- _pT1: опухоль ограничена одним органом;
- _pT2a: опухоль инвазирует в серозу или висцеральный перитонеум;
- _pT2b: опухоль с микроскопическим распространением за пределы серозы;
- _pT3: опухоль инвазирует в другие органы и макроскопически распространяется за пределы серозы;
- _pT4a: мультифокальная опухоль вовлекает не более 2 участков в одном органе;
- _pT4b: мультифокальная опухоль вовлекает более 2, но менее 5 участков в одном органе;
- _pT4c: мультифокальная опухоль вовлекает более 5 участков.

1.2. Глубина

В 8-й редакции классификации TNM критерий глубины больше не используется из-за ограниченного влияния на прогноз. В предыдущих изданиях глубина расположения опухоли оценивалась относительно той или иной фасции конечности или туловища. Поверхностные образования определялись как лишенные любого вовлечения поверхностной окружающей мышечной фасции конечности или туловища. Для стадирования все забрюшинные и висцеральные новообразования расценивались как глубокие.

1.3. Региональные лимфатические узлы

Метастазы СМТ взрослых в лимфатических узлах редки, но, когда встречаются, делают прогноз крайне неблагоприятным. Наличие позитивных лимфатических узлов (N1) в отсутствие отдаленных метастазов классифицируется как IIIB стадия. Клинически или патоморфологически негативные лимфоузлы должны обозначаться как N0; характеристика Nx использоваться не должна.

¹ Центральный висцеральный компартмент головы и шеи — неоднозначный термин: по данным большинства авторов, представляет собой анатомическое пространство, включающее щитовидную железу, гортань, трахею, шейную часть пищевода, гортаноглотку и, по некоторым определениям, ротоглотку и носоглотку.

Региональные лимфатические узлы (pN)

- _pNx: региональные лимфатические узлы не могут быть определены;
- _pN0: нет метастазов в региональных лимфатических узлах;
- _pN1: метастазы в региональных лимфатических узлах.

1.4. Рестадирирование рецидивных опухолей

Аналогичный принцип должен применяться при рестадирировании в случае рецидива саркомы. В таких заключениях необходимо точно указывать, имеется ли первичная опухоль или рецидив ранее пролеченного новообразования. По возможности, следует указывать предполагаемый этиологический фактор, например, радиация, врожденные или приобретенные генетические синдромы.

1.5. TNM классификация

Для идентификации особенных случаев TNM или pTNM классификаций используются суффикс "m" и префиксы "y" и "r". Они указывают на то, что случай нуждается в отдельном анализе.

Суффикс "m" указывает на наличие множественной первичной опухоли одной локализации и записывается в круглых скобках: pT (m) NM.

Префикс "y" обозначает те случаи, когда стадирование проводится во время или после комплексного лечения. Категория "y" не оценивает опухоль до лечения.

Префикс "r" указывает на рецидивную опухоль после документированного безопухолевого интервала и обозначается как rTNM.

1.6. Обобщение по категории M

pMx и pM0 (отсутствие отдаленных метастазов) не несут значимой информации для клиницистов и статистиков и иногда могут создать путаницу в стадировании.

1.7. Группировка по стадиям

1.7.1. СМТ головы и шеи, висцеральных органов брюшной и грудной полостей, орбиты

Нет системы группировки по стадиям

1.7.2. СМТ туловища, конечностей и забрюшинного пространства

Представлена в табл. 1.

Таблица 1. Группировка по стадиям для СМТ туловища, конечностей и забрюшинного пространства.

Стадия	T	N	M	G	Степень злокачественности
IA	T1	N0	M0	G1, Gx	Low-grade
IB	T2	N0	M0	G1, Gx	Low-grade
	T3	N0	M0	G1, Gx	Low-grade
	T4	N0	M0	G1, Gx	Low-grade
II	T1	N0	M0	G2, G3	High-grade
IIIA	T2	N0	M0	G2, G3	High-grade
IIIB	T3	N0	M0	G2, G3	High-grade
	T4	N0	M0	G2, G3	High-grade
IV	Любая T	N1 ¹	M0	Любая G	Любой grade
	Любая T	Любое N	M1	Любая G	Любой grade

¹ AJCC (Американский объединенный комитет по раку) классифицирует N1 как IV стадию для СМТ конечностей и поверхностных мягких тканей туловища с целью упрощения на основании идентичного биологического поведения заболевания N1 как при III, так и при IV стадии.

1.8. Дополнительные характеристики

Опухоль, оставшаяся у пациента после терапии (например, хирургическая резекция), обозначается как категория R и классифицируется следующим образом:

- Rx — наличие остаточной опухоли не может быть оценено
- R0 — нет остаточной опухоли
- R1 — микроскопическая остаточная опухоль
- R2 — макроскопическая остаточная опухоль.

Для хирургов R классификация может быть полезна с точки зрения оценки полноты хирургической экцизии. Для патологов R классификация значима для оценки статуса края резекции макропрепарата. Опухоль, вовлекающая край резекции при патоморфологическом исследовании, может быть обозначена как остаточная и классифицирована как макроскопическая или микроскопическая согласно находкам в краях резекции.

1.9. Лимфатические узлы

За исключением эпителиоидной и светлоклеточной СМТ, метастазы других СМТ в региональных лимфатических узлах редки. Обычно нет необходимости тщательно исследовать лимфатические узлы. Наличие метастазов в региональных лимфатических узлах имеет прогностическое значение и должно быть указано. Согласно 8-й редакции классификации TNM, для СМТ, локализующихся на теле, конечностях и в забрюшинном пространстве, N1M0 заболевание должно быть расценено как стадия IIIB, а не стадия IV.

1.10. Края резекции

Расстояние от опухоли до краев резекции указывается в сантиметрах. Рекомендуется исследовать края резекции, если расстояние до опухоли составляет менее 2 см. Несмотря на то, что нет полного согласия по этому вопросу, рекомендуется специфицировать локализацию и расстояние до краев резекции менее 2 см. Если в образце ткани присутствует не пораженная опухолью кость или опухоль находится на расстоянии более 2 см от края резекции, костный мозг может быть выскоблен и обозначен как край резекции.

1.11. Лимфо-сосудистая инвазия

Включает инвазию в лимфатические узлы и микрососуды. Согласно AJCC/UICC, лимфо-сосудистая инвазия не затрагивает категорию T, отражающую местное распространение опухоли, если это не включено в определение категории T.

1.12. Патоморфоз

Хотя согласие по оценке патоморфоза СМТ не достигнуто, должны предприниматься попытки для измерения эффекта неоадьювантной терапии, особенно в исследовательских целях. Терапевтический эффект выражается как видимый процент некротизированной опухолевой ткани от общей опухолевой массы. Для исследования выбираются образцы неразжиженной опухолевой ткани. Как минимум один образец некротизированной опухолевой ткани (всегда на границе с видимой опухолью) должен быть взят на исследование для верификации некроза, поскольку макроскопически похожий вид могут иметь участки миксоматоза.

2. ДИАГНОСТИКА

2.1. Методы диагностики

СМТ диагностируются с помощью биопсии. Тип биопсии зависит от размера опухоли и её расположения. Могут быть использованы следующие типы биопсии:

- пункционная биопсия — удаление ткани с помощью широкой иглы; процедура проводится под навигационным контролем (УЗИ, КТ, МРТ);
- инцизионная биопсия — удаление части новообразования или образца ткани; может быть выполнена, когда пункционная биопсия небезопасна или ее результаты не ясны.

В тщательном планировании биопсии должны участвовать хирург и врач отделения лучевой диагностики, который использует медицинские изображения для постановки диагноза. Поскольку диагноз зачастую морфологически трудно интерпретируется, образцы тканей должны быть исследованы патологоанатомом, имеющим опыт диагностики СМТ.

Для визуализации СМТ используют различные тесты, такие как:

- первичное обследование больных с подозрением на первичное злокачественное новообразование (рецидив) с помощью УЗИ;

- КТ или МРТ для уточнения всех необходимых характеристик опухоли и степени вовлечения в процесс соседних структур, в т. ч. сосудов;
- ангиография в отдельных случаях (предоперационная лечебная эмболизация, оценка степени васкуляризации опухоли);
- при рецидивах и опухолях больших размеров (более 10 см), особенно тазовой локализации, показано выполнение МРТ.

2.2. Основные параметры морфологического исследования

Протокол патологоанатомического исследования новообразования мягких тканей должен содержать следующую информацию:

- объем хирургического вмешательства, которое было выполнено;
- локализацию опухоли;
- структуры/органы, представленные для исследования;
- размер, гистологический тип (нозологическая форма), grade с применением 2-х или 3-х-ранговой системы (при этом для ряда нозологий, в частности, эмбриональной, альвеолярной рабдомиосаркомы, экстраклеточной миксоидной хондросаркомы, альвеолярной саркомы мягких тканей, светлоклеточной саркомы и эпителиоидной саркомы указание grade не рекомендовано; оценка grade злокачественных опухолей из оболочек периферических нервов остается дискуссионной);
- распространение неоплазмы в кожу, мышцы, периостеум, кость, суставную полость, вовлеченность крупных сосудов и нервов;
- статус краев резекции с точным указанием расстояния до ближайшего края резекции (менее 2 см);
- наличие отсевов (сателлитов) опухоли в окружающих тканях;
- наличие/отсутствие метастазов, в том числе в лимфатических узлах.

2.2.1. Локализация СМТ

Локализация СМТ имеет большое значение для диагностики нозологии. В 8-й редакции классификации TNM и AJCC руководства по стадированию акцентировано внимание на первичной локализации СМТ как фактора, влияющего на риск рецидивирования и метастазирования. Для СМТ тела и конечностей, забрюшинного пространства, головы и шеи, висцеральной, а также орбитальной локализации разработаны разные системы стадирования.

2.2.1.1. Голова и шея

Система стадирования применяется для СМТ, развившихся в подкожных и глубоких структурах шеи, включая нейро-сосудистые, в полости рта, верхнем дыхательном тракте, включая носовую полость, синусы, глотку, гортань, нижневисочную ямку и жевательное пространство, большие слюнные железы, щитовидную и паращитовидные железы, шейный отдел пищевода и трахеи, а также периферические и черепные нервы. Традиционный порог размера опухоли (5 см) для этой группы не применяется. Опухоли этой локали-

зации имеют больший риск прогрессирования (рецидивы, метастазы) при меньших, по сравнению с другими локализациями, размерах первичного узла.

2.2.1.2. Туловище и конечности

Система стадирования применяется к СМТ, развившимся на туловище и конечностях, включая молочную железу.

2.2.1.3. Грудная и брюшная полость

Система стадирования применяется к СМТ, развившимся в полостных органах, включая пищевод, желудок, тонкую и толстую кишку, а также в паренхиматозных органах (печень, почки, легкие, сердце). СМТ, развившиеся в перитонеальной, плевральной и медиастинальной полостях, но не исходящие из органов, могут стадироваться по системе ретроперитонеальных сарком.

2.2.1.4. Забрюшинное пространство

Система стадирования применяется к СМТ, развившимся в забрюшинном пространстве, перитонеальной, плевральной и медиастинальной полостях, но не исходящим из органов, расположенных в этих пространствах.

2.2.1.5. Орбита

Система стадирования применяется к саркомам, развившимся из структур полости орбиты, включая глазной нерв и его оболочки, слезные железы, экстраокулярные мышцы, фасции, орбитальный жир, сосуды.

3. ЛЕЧЕНИЕ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

3.1. Варианты лечения в зависимости от стадии

3.1.1. Лечение СМТ I стадии может включать следующее:

- удаление опухолевого образования в объеме органосохраняющего широкого иссечения;
- ЛТ до и/или после операции;
- высокодозная ЛТ при опухолях, которые невозможно удалить хирургическим путем.

3.1.2. Лечение СМТ II и III стадий без распространения на регионарные лимфатические узлы может включать следующее:

- удаление опухолевого образования в объеме органосохраняющего широкого иссечения;
- ЛТ до и/или после операции;

- ЛТ и/или ХТ перед органосохраняющей операцией; ЛТ также может быть назначена после операции;
- высокодозная ЛТ при опухолях, которые невозможно удалить хирургическим путем.

3.1.3. Лечение СМТ III стадии с распространением на регионарные лимфатические узлы может включать следующее:

- удаление опухолевого образования в объеме органосохраняющего широкого иссечения с лимфаденэктомией с использованием послеоперационной ЛТ;
- удаление опухолевого образования в объеме органосохраняющего широкого иссечения с неоадьювантной терапией (ХТ и/или ЛТ) или адьювантной терапией (ХТ и/или ЛТ).

3.1.4. Лечение СМТ IV стадии может включать следующее:

- хирургическое вмешательство в объеме широкого иссечения первичной опухоли (в том числе на участках метастазирования) как элемент циторедуктивных вмешательств с использованием реконструктивно-пластического компонента; направлено на снижение объема опухолевой массы и/или ликвидацию нежелательных явлений, связанных с опухолевым ростом;
- химиотерапия;
- таргетная терапия;
- участие в клинических исследованиях.

3.1.5. Лечение рецидивирующей СМТ может включать следующее:

- хирургическое вмешательство в объеме широкого иссечения рецидивной опухоли с использованием реконструктивно-пластического компонента; направлено на снижение объема опухолевой массы и/или ликвидацию нежелательных явлений, связанных с опухолевым ростом;
- циторедуктивные операции, направленные на снижение объема опухолевой массы и/или ликвидацию нежелательных явлений, связанных с опухолевым ростом (распад, кровотечение и т. д.);
- химиотерапия;
- таргетная терапия;
- участие в клинических исследованиях.

3.2. Хирургическое лечение

Хирургическое лечение СМТ тканей является основным, когда речь идет о местном процессе. Достижение высоких показателей выживаемости возможно только при использовании хирургического этапа. Опухоли до 5 см могут быть излечены только оперативным вмешательством. Опухоли больших размеров подлежат хирургическому удалению после индукционной (предоперационной) терапии. Оперативное вмешательство является обязательным этапом многокомпонентной терапии высоко злокачественных местнораспространенных СМТ.

3.3. Принципы лучевой терапии сарком мягких тканей

Лучевая терапия в комбинации с операцией необходима при высоком риске рецидива для улучшения локального контроля. При локализованных СМТ конечностей и туловища при наличии показаний к ЛТ предпочтительна неоадъювантная ЛТ. Операция на первом этапе с адъювантной ЛТ предпочтительна при осложненном течении заболевания (боль, распад опухоли, кровотечение) и при высоком риске послеоперационных осложнений (опухоль > 10 см, близость опухоли к коже, расположение опухоли на нижних конечностях, курение, диабет, сопутствующие заболевания сосудов, ожирение). Адъювантную ЛТ начинают через 4–6 недель после операции и при условии заживления послеоперационной раны. ЛТ не показана при низком риске рецидива: поверхностная опухоль ≤ 5 см, G1, удаление опухоли с широким краем резекции (≥ 1 см). При ретроперитонеальных саркомах ЛТ не должна применяться рутинно. При высоком риске рецидива предпочтительна неоадъювантная ЛТ. Адъювантная ЛТ при ретроперитонеальных СМТ не рекомендована. При нерезектабельной опухоли или при отказе от операции возможно проведение самостоятельной ЛТ. Целевые объемы и дозы соответствуют неоадъювантной ЛТ с дополнительным бустом (одновременным или последовательным) до суммарной дозы не менее 63 Гр.

Схему лечения и последовательность методов междисциплинарная команда, включающая хирурга, химиотерапевта, морфолога и радиотерапевта; учитываются параметры опухоли и ее локализация, морфологический подтип и G, коморбидный статус пациента, возможность радикального удаления без тяжелого функционального и косметического дефекта, риск послеоперационных осложнений, возможность повторной операции в случае рецидива.

С целью радиосенсибилизации могут применяться физические (гипертермия) факторы и/или ХТ. В связи с отсутствием стандартных схем радиосенсибилизация может применяться в рамках клинических исследований в центрах, располагающих необходимым оборудованием и опытом лечения СМТ.

В связи с низким риском регионарного метастазирования профилактическое облучение регионарных лимфатических узлов не проводится.

3.4. Неоадъювантная/адъювантная терапия операбельных сарком мягких тканей

Решение о проведении неоадъювантной и адъювантной ХТ при локализованных саркомах мягких тканей должно быть принято мультидисциплинарным консилиумом в референсных саркомных центрах. Основными показаниями являются высокозлокачественный и чувствительный к ХТ морфологический тип саркомы, высокий риск метастазирования и рецидива, размеры и локализация опухоли. Предоперационная ХТ увеличивает вероятность выполнения хирургического этапа в объеме R0, улучшает выживаемость до прогрессирования и качество жизни пациента. Проведение неоадъювантной ХТ предполагает корректную оценку эффекта терапии с помощью МРТ, ПЭТ-КТ в процессе лечения и оценку степени лечебного патоморфоза в послеоперационном

материале. Такая поэтапная оценка эффективности позволяет максимально корректно оценить ответ на терапию и при необходимости сменить режим лечения. У пациентов с незначительным ответом на неoadъювантную ХТ прогноз заболевания становится менее благоприятным. Поэтому им необходимо проводить операцию на более ранних этапах лечения либо использовать альтернативные режимы системного лечения, основываясь на клинических данных.

При саркомах мягких тканей конечностей и туловища III стадии, головы и шеи больше 4 см (в отдельных случаях от 2 до 4 см) неoadъювантная ХТ включает 4 курса по схеме «доксорубин + ифосфамид». Рекомендована эскалация доз и поддержка Г-КСФ при высоком риске местного рецидива и отдаленного метастазирования, а также ECOG 0–1. Исключением для данной комбинации являются отдельные гистологические типы, например, рабдомиосаркома (табл. 4). При наличии противопоказаний к двухкомпонентной ХТ (возраст старше 65 лет, сопутствующие заболевания, ECOG 2) возможно проведение 2–4 курсов монотерапии доксорубином. При лечебном патоморфозе III степени и выше рекомендовано проведение 2–4 курсов по прежней схеме. При лечебном патоморфозе < III степени или R1, рекомендовано проведение ЛТ в комбинации с ХТ второй линии или без нее. При отсутствии предоперационной терапии сарком высокого риска рекомендовано проведение адъювантной терапии, включающей ЛТ и/или ХТ. Адъювантно проводится суммарно 6 курсов по схеме «доксорубин + ифосфамид» с эскалацией доз при высоком риске местного рецидива и отдаленного метастазирования. При наличии противопоказаний к двухкомпонентной ХТ рекомендовано проведение 6 курсов монотерапии доксорубином. Выбор схемы периперационной ХТ представлен в табл. 2, а режимы представлены в табл. 4.

Для пациентов с забрюшинными саркомами проведение предоперационной ХТ может быть рассмотрено при невозможности выполнения радикального хирургического лечения на первом этапе. Сокращение размеров опухоли, увеличение выраженности псевдокапсулы, снижение степени васкуляризации — все эти цели могут быть достигнуты у определенного процента пациентов в результате предоперационной ХТ. Адъювантная ХТ может быть рекомендована при саркомах высокого риска.

Применение отдельных вариантов лекарственной терапии, в частности регионарной изолированной перфузии, термохимиотерапии, внутриартериальной ХТ требует наличия как современного оборудования, так и высококвалифицированных специалистов. Аппарат искусственного кровообращения, станции локальной и регионарной гипертермии, перфузиолог, ангиохирург — все это неполный перечень высокотехнологичного пособия, доступного лишь в крупных онкологических учреждениях.

Таблица 2. Выбор схемы химиотерапии при операбельных СМТ.

	Предпочтительные схемы
Неoadъювантная терапия (2–4 курса)	• Высокодозный «доксорубин + ифосфамид» • Стандартный «доксорубин + ифосфамид» • Доксорубин

	Предпочтительные схемы
Адъювантная терапия при лечебном патоморфозе > III степени (2–4 курса)	• Высокодозный «доксорубцин + ифосфамид» • Стандартный «доксорубцин + ифосфамид» • Доксорубцин
Адъювантная терапия без предоперационного лечения (6 курсов)	• Высокодозный «доксорубцин + ифосфамид» • Стандартный «доксорубцин + ифосфамид» • Доксорубцин
Адъювантная терапия при лечебном патоморфозе < III степени (6 курсов)	• Гемцитабин + доцетаксел

3.5. Системная терапия диссеминированных и/или неоперабельных сарком мягких тканей

Режимами выбора первой линии лечения местно-распространенных неоперабельных и/или метастатических сарком мягких тканей являются схемы, содержащие антрациклины. При выборе терапии необходимо учитывать локализацию процесса, возраст пациента, сроки и объемы ранее проведенного лечения, возможности хирургического лечения при олигометастатическом поражении, морфологический тип опухоли. Как и при первичном и/или локализованном процессе, тактика лечения должна обсуждаться на междисциплинарном консилиуме референсного саркомного центра. Комбинированные режимы позволяют достичь улучшения выживаемости без прогрессирования и увеличения частоты объективного ответа по сравнению с монотерапией, в связи с чем данные режимы («доксорубцин + ифосфамид», «доксорубцин + дакарбазин», «гемцитабин + доцетаксел») используются у пациентов с целью достижения быстрого клинического ответа и возможности локального контроля. Для пациентов старше 65 лет и/или при наличии сопутствующих заболеваний и/или состоянии средней степени тяжести методом выбора является монотерапия антрациклинами. При удовлетворительном общем состоянии комбинированная ХТ предпочтительнее. В зависимости от эффекта, клинической картины и общего состояния проводятся 4–6 курсов ХТ, увеличение числа курсов до 8 рассматривается индивидуально. При использовании антрациклинсодержащих схем лечения необходим обязательной мониторинг функции сердца для предупреждения возможной кардиотоксичности. Антрациклины являются основным классом препаратов для лечения сарком мягких тканей, поэтому допускается превышение кумулятивной дозы выше 550 мг/м² в случае нарастания клинического и объективного ответа при тщательном контроле состояния больного, наблюдении кардиолога, оценке ЭКГ, ЭхоКГ, тропонина I и NTproBNP при каждом последующем курсе лечения. При противопоказаниях к антрациклинсодержащим схемам может быть использован режим второй линии лечения — «гемцитабин + доцетаксел». При противопоказаниях к в/в терапии, обусловленных общим статусом пациента, режимом выбора первой линии терапии является тирозинкиназный ингибитор — пазопаниб (за исключением липосарком). Режимы дозирования указаны в табл. 3 и 4.

Существуют особенности выбора терапии первой линии в зависимости от морфологического строения сарком мягких тканей. Для пациентов с экстраоссальной саркомой Юинга/PNET и неплеоморфной рабдомиосаркомой целесообразно использовать режим VAC/IE — альтернирующие курсы комбинаций циклофосфида, доксорубицина, винкристина, ифосфамида, этопозида. Данная комбинация демонстрирует высокую активность в лечении мелкоклеточных сарком. В связи с редкостью вышеуказанных гистологических типов имеются лишь ограниченные данные (в основном ретроспективные) о лечении взрослых пациентов с рабдомиосаркомой. Во всех этих исследованиях использовалось комбинированное лечение (операция, ЛТ и ХТ). Более подробная тактика лечения данной когорты больных указана в главе по лечению саркомы Юинга. Схемы ХТ, используемые у взрослых с неплеоморфной рабдомиосаркомой или экстраоссальной саркомой Юинга/PNET, основаны на клинических исследованиях и данных из онкопедиатрии с учетом того, что возраст старше 18 лет является одним из прогностически неблагоприятных факторов.

В качестве первой линии терапии лейомиосарком матки продемонстрировала лучшую эффективность комбинация «доксорубицин + дакарбазин» по сравнению с комбинацией «доксорубицин + ифосфаид».

Агрессивный фиброматоз относится к редким формам поражения мягких тканей. Рекомендуется при локализациях в анатомических зонах, где рост опухоли не может привести к быстрому появлению угрожающих осложнений (боли, нарушение функции, распад, выраженная неврологическая симптоматика), начать лечение с периода динамического наблюдения с МРТ/КТ контролем. При медленном росте опухоли возможно использование НПВС и противоревматических препаратов.

Помимо стандартной комбинации в первой линии может быть назначена таргетная терапия с учетом ее эффективности при определенных гистологических типах (иматиниб — при распространенной дерматофибросаркоме, пазопаниб — при альвеолярной саркоме). Подробно режимы терапии в зависимости от гистологического подтипа опухоли указаны в табл. 3.

3.6. Системное лечение при прогрессировании сарком мягких тканей

В случае прогрессирования заболевания через 1 год и более после завершения лечения возможно возвращение к ранее проведенному режиму терапии.

При прогрессировании болезни схемой выбора второй линии лечения при удовлетворительном общем статусе пациентов является комбинация «гемцитабин + доцетаксел». У пациентов, которые ранее получали цитотоксическое лечение с эпизодами гематологической токсичности 3–4 степени или ЛТ костей таза, используется режим с редуцированными дозами гемцитабина и доцетаксела. Для лечения пациентов с липосаркомами и лейомиосаркомами, получавших ранее антрациклины, рекомендовано назначение трабектедина. При прогрессировании липосарком рекомендовано назначение эрибулина. Пазопаниб используется в терапии пациентов с диссеминированными саркомами мягких тканей во второй и последующих линиях лечения после применения антрациклинов,

за исключением липосаркомы и отдельных редких гистологических типов, при которых пазопаниб рекомендован в первой линии. У пациентов, ранее получавших ифосфамид, наибольший эффект наблюдается от использования высокодозных режимов монотерапии ифосфамидом по сравнению со стандартными схемами дозирования. Все другие режимы терапии, указанные в табл. 4, имеют приблизительно равнозначную эффективность.

Существуют ряд препаратов направленного действия, показавших свою эффективность в серии небольших исследований. Назначение данной терапии рекомендовано обсуждать на мультидисциплинарном консилиуме. Регорафениб может быть рассмотрен как вариант лечения прогрессирования распространенной/метастатической саркомы мягких тканей (ангиосаркома, синовиальная саркома, лейомиосаркома и другие гистологические типы, за исключением липосаркомы). При выявлении транслокации NTRK в опухоли может быть назначена терапия ларотректинибом. Для скрининга NTRK-слияния используется ИГХ исследование с rap-NTRK, для подтверждения перестройки NTRK в случае положительной ИГХ экспрессии необходимо выполнять молекулярно-генетическое исследование. При обнаружении MSI-H, высокой мутационной нагрузки в опухоли описаны случаи успешного лечения с использованием чек-поинт ингибиторов, например пембролизумаба. При наличии транслокации ALK в случае мифибробластической саркомы показано назначение кризотиниба. У пациентов с CDK-4-амплифицированной высокодифференцированной или дедифференцированной липосаркомой может быть обсуждено назначение ингибитора циклинзависимых киназ 4/6-палбоциклиба.

Возможные варианты терапии при распространенных саркомах мягких тканей представлены в табл. 3 и 4. Варианты системного лечения при редких гистологических типах СМТ представлены в табл. 5.

Таблица 3. Выбор схемы системного лечения в зависимости от гистологического типа саркомы мягких тканей.

Гистологический тип СМТ	Предпочтительные режимы первой линии	Возможные варианты системного лечения при прогрессировании
Частые формы СМТ, включая лейомиосаркомы, липосаркомы	• Доксорубицин + ифосфамид • доксорубицин + дакарбазин (для лейомиосарком матки) При противопоказаниях к комбинированным режимам: • доксорубицин • гемцитабин	• Гемцитабин + доцетаксел • пазопаниб (исключение — липосаркома) • трабектедин (для лечения липо- и лейомиосарком после антрациклинов) • эрибулин (преимущественно для липосарком) • ифосфамид • дакарбазин • гемцитабин • регорафениб • ларотректиниб (при NTRK позитивных саркомах) • пембролизумаб (при MSI-H саркомах)

Гистологический тип СМТ	Предпочтительные режимы первой линии	Возможные варианты системного лечения при прогрессировании
Десмоид (агрессивный фиброматоз)	• Сорафениб • метотрексат + винорелбин • метотрексат + винбластин • тамоксифен • иматиниб • липосомальный доксорубин • доксорубин ± дакарбазин • пазопаниб • нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты	
Неплеоморфная рабдомио-саркома	• Альтернирующий режим VAC–IE	• Темозоломид + иринотекан • темозоломид + иринотекан + вин-кристин • гемцитабин + доцетаксел • ифосфамид + доксорубин • винкристин + иринотекан • иринотекан • винорелбин • пазопаниб
Альвеолярная мягкотканая саркома	• Сунитиниб • пазопаниб	• пембролизумаб (при MSI-H)
Ангиосаркома	• Паклитаксел (для ангио-саркомы кожи) • гемцитабин + доцетаксел	• Доксорубин + ифосфамид • доксорубин + дакарбазин • доцетаксел • винорелбин • сорафениб • сунитиниб • пембролизумаб • бевацизумаб
Выбухающая дерматофибро-саркома	• Иматиниб	• При прогрессировании на фоне первой линии возможно проведение гистотип-неспецифической терапии СМТ
Внескелетная остесаркома	• Лечение по аналогии с саркомами мягких тканей	• Цисплатин + доксорубин • ифосфамид (см раздел «Остеогенные саркомы»)
Воспалительная миофибро-бластическая опухоль, ALK-позитивная	• Кризотиниб	
РЕСомы, рецидивирующая ангиомиолипома, лимф-ангиолейомиоматоз	• Эверолимус	
Солитарная фиброзная опухоль	• Темозоломид + беваци-зумаб • сунитиниб • сорафениб • пазопаниб	• Антрациклин-содержащие режимы • гемцитабин-содержащие режимы

Гистологический тип СМТ	Предпочтительные режимы первой линии	Возможные варианты системного лечения при прогрессировании
Теносиновальная гигантоклеточная опухоль (пигментный виллонодулярный синовит)	• Иматиниб	
Высокодифференцированные/дифференцированные липосаркомы забрюшинного пространства	• Палбоциклиб (при амплификации CDK4)	
Саркома Капоши	• Пегилированный липосомальный доксорубцин	

Таблица 4. Рекомендуемые режимы лекарственной терапии сарком мягких тканей.

Схема	Режим лечения
Схемы выбора первой линии химиотерапии	
Доксорубцин	• День 1-й: 60–75 мг/м² в/в кап. каждые 3 нед. ИЛИ • День 1–3-й: 20 мг/м² в/в кап. каждые 3 нед.
Доксорубцин + ифосфамид	Высокодозный режим: • День 1–3-й: доксорубцин 25 мг/м² в/в кап. 24 часа ежедневно (суммарная курсовая доза 75 мг/м²) ИЛИ • День 1-й: доксорубцин 60 мг/м² в/в кап. • День 1–4-й: ифосфамид 2500 мг/м² в/в кап. 3 часа (суммарная курсовая доза 10000 мг/м²) • День 1–4-й: месна¹ 100–120% от дозы ифосфамида в/в • День 5–14-й: филграстим 5 мкг/кг п/к или до восстановления АЧН > 5,0 × 10⁹/л (или эмпегфилграстим 7,5 мг п/к или другие формы пегилированных Г-КСФ в день 5-й) Каждые 3 нед. ИЛИ Стандартный режим: • День 1-й: доксорубцин 60 мг/м² в/в кап. • День 1–3-й: ифосфамид 2500 мг/м² в/в кап. 3 часа (суммарная курсовая доза 7500 мг/м²) • День 1–3-й: месна¹ 100–120% от дозы препарата в/в Каждые 3 нед.

Схема	Режим лечения
Доксорубин + дакарбазин	Для лейомиосаркомы матки: - День 1–4-й: доксорубин 15–22,5 мг/м² в/в 24 часа ежедневно (суммарная курсовая доза 60–90 мг/м²) - День 1–4-й: дакарбазин 187,5–250 мг/м² в/в 24 часа ежедневно (суммарная курсовая доза 750–1000 мг/м²) - День 5–14: филграстим 5 мкг/кг п/к или до восстановления АЧН > 5,0 × 10⁹/л (или эмпефилграстим 7,5 мг п/к или другие формы пегилированных Г-КСФ факторов в день 5-й) Каждые 3 нед. Для десмоида: - День 1–4-й: доксорубин 20 мг/м² в/в 24 часа (суммарная курсовая доза 80 мг/м²) - День 1–4-й: дакарбазин 150 мг/м² в/в 24 часа (суммарная курсовая доза 600 мг/м²) - День 5–14-й: филграстим 5 мкг/кг п/к или до восстановления АЧН > 5,0 × 10⁹/л (или эмпефилграстим 7,5 мг п/к или другие формы пегилированных Г-КСФ факторов в день 5-й) Каждые 4 нед. ИЛИ - День 1–3-й: доксорубин 20 мг/м² в/в 24 часа (суммарная курсовая доза 60 мг/м²) - День 1–3-й: дакарбазин 300 мг/м² в/в 24 часа (суммарная курсовая доза 900 мг/м²) - День 4–13-й: филграстим 5 мкг/кг п/к или до восстановления АЧН > 5,0 × 10⁹/л (или эмпефилграстим 7,5 мг п/к или другие формы пегилированных Г-КСФ факторов в день 5-й) Каждые 3 нед.
Возможные режимы выбора при прогрессировании	
Гемцитабин + доцетаксел	Стандартный режим: - День 1-й и 8-й: гемцитабин 900 мг/м² в/в кап 90 мин. - День 8-й: доцетаксел 100 мг/м² в/в кап 60 мин. - День 9–18-й: филграстим 5 мкг/кг п/к или до восстановления АЧН > 5,0 × 10⁹/л (или эмпефилграстим 7,5 мг п/к или другие формы пегилированных Г-КСФ в день 9-й) Каждые 3 нед. ИЛИ Режим для пациентов, ранее получавших системную ХТ с эпизодами гематологической токсичности 3–4 степени и после ЛТ костей таза: - День 1-й и 8-й: гемцитабин 675 мг/м² в/в кап. 90 мин. - День 8-й: доцетаксел 75 мг/м² в/в кап. 60 мин. - День 9–18-й: филграстим 5 мкг/кг п/к или до восстановления АЧН > 5,0 × 10⁹/л (или эмпефилграстим 7,5 мг п/к или другие формы пегилированных Г-КСФ в день 9-й) Каждые 3 нед.
Ифосфамид	- День 1–7-й: ифосфамид 2000 мг/м² в/в кап. 3 часа или инфузия 24 часа ежедневно (суммарная курсовая доза 14000 мг/м²) - День 1–7-й: месна¹ 100–120% от дозы препарата в/в - День 8–17-й: филграстим 5 мкг/кг п/к или до восстановления АЧН > 5,0 × 10⁹/л (или эмпефилграстим 7,5 мг п/к или другие формы пегилированных Г-КСФ в день 8-й) Каждые 3 нед.

Схема	Режим лечения
Трабектедин	• День 1-й: трабектедин 1,5 мг/м ² в/в кап. 24 ч каждые 3 нед.
Эрибулин	• День 1-й и 8-й: эрибулин 1,4 мг/м ² в/в струйно каждые 3 нед.
Пазопаниб	• Ежедневно: пазопаниб 800 мг в сутки внутрь
Дакарбазин	• День 1-й: 1000 мг/м ² в/в кап. 1 час каждые 4 нед. ИЛИ • День 1–5-й: 250 мг/м ² в/в кап. каждые 4 нед.
Гемцитабин	• День 1-й и 8-й: гемцитабин 1200 мг/м ² в/в кап. 120 мин. каждые 3 нед.
Доцетаксел	• День 1-й: доцетаксел 100 мг/м ² в/в кап. каждые 3 нед.
Регорафениб	• 160 мг 1 раз в день внутрь в 1–21-й дни, 7 дней перерыв или 80 мг в сутки внутрь — 1-я неделя, 120 мг в сутки внутрь — 2-я неделя, 160 мг в сутки внутрь — 3-я неделя, затем — 1 неделя перерыв. Эскалация дозы — только при удовлетворительной переносимости
Пембролизумаб	• День 1-й: пембролизумаб 200 мг в/в кап. каждые 3 нед. или 400 мг в/в кап. каждые 6 нед.

¹ Месна применяется в суточной дозе, составляющей 100–120% от дозы ифосфамида и разделенной на 3 введения в течение дня: вместе с введением ифосфамида и далее через 4 и 8 часов от завершения его инфузии. Суточную инфузию ифосфамида следует сопровождать 24-часовой инфузией месны в дозе, составляющей 100–120% разовой дозы ифосфамида.

Таблица 5. Варианты системного лечения при редких гистологических типах сарком мягких тканей.

Схема	Режим лечения
Ларотректиниб	• Ежедневно: 100 мг 2 раза в сутки внутрь
Сорафениб	• Ежедневно: сорафениб 400 мг 2 раза в сутки внутрь При десмоиде и теносиновиальной гигантоклеточной опухоли: • Ежедневно: сорафениб 400 мг 1 раз в сутки внутрь
Метотрексат + винорелбин	При десмоиде: • Ежедневно: метотрексат 50 мг в/в струйно • Ежедневно: винорелбин 20 мг/м ² внутрь
Метотрексат + винбластин	При десмоиде: • Ежедневно: метотрексат 30 мг/м ² в/в струйно • День 1-й: винбластин 5–6 мг/м ² в/в струйно
Липосомальный доксорубицин	• День 1-й: 20 мг/м ² в/в кап. 60 мин. каждые 3 нед.
Иматиниб	• Ежедневно: 400 мг 2 раз сутки внутрь При десмоиде: • Ежедневно: 400 мг 1 раз сутки внутрь

Схема	Режим лечения
VAC–IE	VAC: - День 1-й: винкристин 1,5 мг/м² в/в кап. 5–10 мин. - День 1-й: доксорубицин 75 мг/м² в/в кап. струйно - День 1-й: циклофосфамид 1200 мг/м² в/в кап. 30–60 мин. - День 2–11-й: филграстим 5 мкг/кг п/к или до восстановления АЧН > 5,0 × 10⁹/л (или эмпэгфилграстим 7,5 мг п/к или другие формы пегилированных Г-КСФ в день 2-й) Каждые 2–3 нед. IE: - День 1–5-й: этопозид 100 мг/м² в/в кап. 1 час - День 1–5-й: ифосфамид 1800 мг/м² в/в кап. 3 часа - День 1–5-й: месна 100% от дозы препарата в/в струйно - День 6–15-й: филграстим 5 мкг/кг п/к или до восстановления АЧН > 5,0 × 10⁹/л (или эмпэгфилграстим 7,5 мг п/к или другие формы пегилированных Г-КСФ в день 6-й) Каждые 2–3 нед.
Иринотекан	День 1–5-й: 20 мг/м² в/в кап. каждые 2 недели 1 час
Темозоломид + иринотекан	- День 1–5-й: темозоломид 100 мг/м² внутрь ежедневно - День 1–5-й: иринотекан 40 мг/м²/сут. в/в в 1–5-й дни 1 час Каждые 4 нед.
Винкристин + темозоломид + иринотекан	- День 1-й и 8-й: винкристин 2 мг в/в кап. 5–10 мин. - День 1–5-й: темозоломид 100 мг/м² внутрь ежедневно - День 1–5-й и 8–12-й: иринотекан 15 мг/м² в/в кап. 60 мин Каждые 4 нед.
Винкристин + иринотекан	- День 1-й и 8-й: винкристин 2 мг в/в кап. 5–10 мин. - День 1–5-й: иринотекан 50 мг/м² в/в кап. 60 мин. Каждые 4 нед.
Винорелбин	День 1-й и 8-й: винорелбин 30 мг/м² в/в кап. 5–10 мин. каждые 3 нед.
Регорафениб	160 мг 1 раз в день внутрь в 1–21 дни, 1 неделя перерыв; или 80 мг в сутки внутрь — 1-я неделя, 120 мг в сутки внутрь — 2-я неделя, 160 мг в сутки внутрь — 3-я неделя, затем — 1 неделя перерыв. Эскалация дозы — только при удовлетворительной переносимости.
Сунитиниб	Ежедневно: 37,5 мг внутрь ежедневно
Паклитаксел	День 1-й, 8-й, 15-й: паклитаксел 80 мг/м² в/в кап. 1 час каждые 4 нед.
Темозоломид + бевацизумаб	- День 1–7-й, 15–21-й: темозоломид 150 мг/м² внутрь ежедневно - День 8-й и 22-й: бевацизумаб 5 мг/кг в/в кап. 30–60 мин. Каждые 4 нед.
Бевацизумаб	День 1-й: 15 мг/кг в/в кап. 30–60 мин. каждые 3 нед.
Кризотиниб	Ежедневно 200 мг 2 раза в сутки внутрь
Тамоксифен	Ежедневно 20–40 мг 1 раз в сутки внутрь
Эверолимус	Ежедневно 10 мг 1 раз в сутки внутрь
Палбоциклиб	День 1–14-й: 200 мг 1 раз в сутки внутрь каждые 3 нед.

4. ПРОФИЛАКТИКА

Специфической профилактики СМТ в настоящий момент не существует. Однако существуют факторы, увеличивающие риск развития саркомы:

- наследственные синдромы: наследственная ретинобластома, синдром Ли-Фраумени, семейный аденоматозный полипоз, нейрофиброматоз, туберозный склероз и синдром Вернера;
- химическое воздействие: гербициды, мышьяк и диоксин;
- радиационное воздействие: предшествующая ЛТ других видов рака (радиоиндуцированные опухоли).

5. ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Рекомендуется проводить динамический контроль — осмотры и обследования пациента согласно следующему графику:

- 1-й и 3-й месяцы наблюдения после завершения терапии:
 - консультация врача онколога;
 - УЗИ зоны операции, брюшной полости, забрюшинного пространства, периферических лимфатических узлов;
- 6-й месяц наблюдения после завершения терапии:
 - консультация врача онколога;
 - УЗИ зоны операции, брюшной полости, забрюшинного пространства, периферических лимфатических узлов;
 - МРТ зоны операции;
 - КТ органов грудной клетки;
- 9-й месяц наблюдения после завершения терапии — как в 1-й и 3-й месяцы;
- 12-й месяц наблюдения после завершения терапии — как на 6-й месяц наблюдения после завершения терапии; далее в течение 4 лет в середине года обследование как в 1-й и 3-й месяцы, в конце года — как на 12-й месяц наблюдения;
- далее 1 раз в год:
 - консультация врача-онколога;
 - УЗИ зоны операции, брюшной полости, забрюшинного пространства, периферических лимфатических узлов.