

ГЛАВА 18

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ (С47-49, С38.1-38.3)

Понятие «опухоли мягких тканей» объединяет большое количество новообразований, различных по клиническим и морфологическим признакам. Мягкими тканями обозначаются все неэпителиальные внескелетные ткани, за исключением ретикулоэндотелиальной системы, глии и тканей, поддерживающих специфические органы и внутренности. Большинство злокачественных опухолей мягких тканей являются саркомами.

В связи с небольшим числом случаев заболевания, разнообразием гистологических вариантов и локализаций сарком мягких тканей, определяющих биологическое поведение, клиническое течение и особенности лечения, все пациенты с данной патологией должны концентрироваться в отделении, занимающемся лечением сарком.

В последние десять лет в республике заболевало злокачественными опухолями мягких тканей (периферических нервов и вегетативной нервной системы, забрюшинного пространства и брюшины, других типов соединительной и мягких тканей) 300-400 человек.

В 2010 году в Беларуси зарегистрировано 310 новых случаев злокачественных опухолей мягких тканей: 140 – среди мужчин и 170 – среди женщин. У 52 больных (16,8%) установлена I стадия заболевания, у 65 (21,0%) – II, у 61 (19,7%) – III стадия, у 37 (11,9%) – IV стадия заболевания.

Грубый интенсивный показатель заболеваемости всего населения составил $3,2^{0/0000}$, у мужчин – $3,1^{0/0000}$, у женщин – $3,3^{0/0000}$. Стандартизованные показатели заболеваемости всего населения был $2,4^{0/0000}$, для мужчин – $2,6^{0/0000}$ и для женщин – $2,3^{0/0000}$.

На конец года в онкологических учреждениях республики состояло на учете 2 672 больных (1 073 мужчины и 1 599 женщин). Болезненность в целом по республике составила $27,6^{0/0000}$, $23,8^{0/0000}$ – у мужчин и $31,0^{0/0000}$ – у женщин.

В 2010 году умерло 145 больных (73 мужчины и 72 женщины). Грубый интенсивный показатель смертности составил в целом $1,5^{0/0000}$, $1,6^{0/0000}$ – у мужчин и $1,4^{0/0000}$ – у женщин, а стандартизованный – $1,0^{0/0000}$, $1,2^{0/0000}$, $0,9^{0/0000}$ соответственно.

Одногодичная летальность для всего населения была 28,4%, у мужчин – 32,2%, у женщин – 24,8%.

Соотношение смертности и заболеваемости выглядело следующим образом: 0,47 – среди всего населения, 0,52 – у мужчин, 0,42 – у женщин.

154. Гистологическая классификация (ВОЗ, 2002).

154.1. Опухоли жировой ткани.

154.1.1. Промежуточные (местно агрессивные).

атипичная липоматозная опухоль/высокодифференцированная липосаркома.

154.1.2. Злокачественные:

дедифференцированная липосаркома;
миксоидная липосаркома;
круглоклеточная липосаркома;
плеоморфная липосаркома;
липосаркома смешанного типа;
липосаркома, БДУ.

154.2. Фибробластические/миофибробластические опухоли.

154.2.1. Промежуточные (местно агрессивные):
поверхностный фиброматоз (ладонный/подошвенный);
фиброматоз десмоидного типа;
липофиброматоз.

154.2.2. Промежуточные (редко метастазирующие):
солитарная фиброзная опухоль и гемангиоперицитомы (включая липоматозную гемангиоперицитому);
воспалительная миофибробластическая опухоль;
миофибробластическая саркома низкой степени злокачественности;
миксоидная воспалительная фибробластическая саркома;
инфантильная фибросаркома.

154.2.3. Злокачественные:
фибросаркома взрослых ;
миксофибросаркома;
фибромиксоидная саркома низкой степени злокачественности:
гиалинизирующая веретенчатая опухоль;
склерозирующая эпителиоидная фибросаркома.

154.3. Так называемые фиброгистиоцитарные опухоли.

154.3.1. Промежуточные (редко метастазирующие):
плексиформная фиброгистиоцитарная опухоль ;
гигантоклеточная опухоль мягких тканей.

154.3.2. Злокачественные фиброгистиоцитарные опухоли (далее – ЗФГ):
плеоморфная ЗФГ/недифференцированная плеоморфная саркома;
гигантоклеточная ЗФГ/недифференцированная плеоморфная саркома с гигантскими клетками;
воспалительная ЗФГ/недифференцированная плеоморфная саркома с выраженным воспалением.

154.4. Гладкомышечные опухоли:
лейомиосаркома (исключая кожу).

154.5. Периваскулярные опухоли:
злокачественная гломусная опухоль.

154.6. Опухоли скелетной мускулатуры.

154.6.1. Злокачественные:
эмбриональная рабдомиосаркома (веретенчатая, ботриоидная, анапластическая);
альвеолярная рабдомиосаркома (солидная, анапластическая);
плеоморфная рабдомиосаркома.

- 154.7. Сосудистые опухоли.
- 154.7.1. Промежуточные (местно агрессивные):
гемангиоэндотелиома типа Капоши.
- 154.7.2. Промежуточные (редко метастазирующие):
ретиформная гемангиоэндотелиома;
папиллярная внутримембранная ангиоэндотелиома;
смешанная гемангиоэндотелиома;
саркома Капоши.
- 154.7.3. Злокачественные:
эпителиоидная гемангиоэндотелиома;
ангиосаркома мягких тканей.
- 154.8. Костно-хрящевые опухоли:
мезенхимальная хондросаркома;
экстраскелетная остеосаркома.
- 154.9. Опухоли неопределенной дифференцировки.
- 154.9.1. Промежуточные (редко метастазирующие).
ангиоматоидная фиброзная гистиоцитома;
оссифицирующая фибромиксоидная опухоль (в том числе
атипическая/злокачественная);
смешанная опухоль:
миоэпителиома,
парахордома.
- 154.9.2. Злокачественные:
синовиальная саркома;
эпителиоидная саркома;
альвеолярная мягкотканая саркома;
светлоклеточная саркома мягких тканей;
экстраскелетная миксоидная хондросаркома («хордоидный» тип);
примитивная нейроэктодермальная опухоль (экстраскелетная опухоль
Юинга/периферическая нейроэктодермальная опухоль): экстраскелетная
опухоль Юинга;
десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль;
внепеченочная рабдоидная опухоль;
злокачественная мезенхимомы;
новообразования с периваскулярной эпителиоидноклеточной
дифференцировкой (PESoma): светлоклеточная миомеланоцитарная опухоль;
интимальная саркома.
- 154.10. По системе TNM не классифицируются следующие типы
опухолей:
Саркома Капоши
Дерматофибросаркома
Агрессивный фиброматоз (десмоидная опухоль)

Саркома, развивающаяся из твердой мозговой оболочки, головного мозга, полых внутренних или паренхиматозных органов (за исключением саркомы молочной железы)

Ангиосаркома

154.11. Регионарные лимфатические узлы.

Регионарными лимфатическими узлами являются узлы, соответствующие локализации первичной опухоли. Поражение регионарных лимфатических узлов наблюдается редко и в случае, когда их состояние невозможно определить клинически или патологоанатомически, они классифицируются как N0 вместо NX или pNX.

155. Классификация TNM (7-е издание, 2009 год).

Правила классификации. Должно быть гистологическое подтверждение диагноза, позволяющее определить гистологический тип опухоли и степень злокачественности.

155.1. Анатомические области.

155.1.1. Соединительная ткань, подкожная и другие мягкие ткани (C 49), периферические нервы (C 47).

155.1.2. Забрюшинное пространство (C 48.0).

155.1.3. Средостение: переднее (C 38.1); заднее (C 38.2); средостение, БДУ (C 38.3).

155.2. T – первичная опухоль.

TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

T0 – первичная опухоль не определяется.

T1 – опухоль до 5 см в наибольшем измерении.

T1a – поверхностная опухоль.

T1b – глубокая опухоль.

T2 – опухоль более 5 см в наибольшем измерении.

T2a – поверхностная опухоль.

T2b – глубокая опухоль.

Примечание. Поверхностная опухоль расположена исключительно выше поверхностной фасции; глубокая опухоль расположена или под поверхностной фасцией, или над фасцией с прорастанием в нее. Забрюшинные, медиастинальные и тазовые саркомы классифицируются как глубокие.

155.3. N – регионарные лимфатические узлы.

NX – недостаточно данных для определения регионарных лимфатических узлов.

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

N1 – регионарные лимфатические узлы поражены метастазами.

155.4. M – отдаленные метастазы.

MX – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов.

M0 – нет признаков отдаленных метастазов.

M1 – имеются отдаленные метастазы.

155.5. pTNM патогистологическая классификация.

Требования к определению категорий pT, pN и pM соответствуют требованиям к определению категорий T, N и M.

155.6. G – гистопатологическая степень злокачественности

Таблица перевода трех - и четырехстепенной системы к двухстепенной (низкая против высокой степени злокачественности) системе (таблица 53).

Таблица 53

TNM двухстепенная система	Трехстепенная система	Четырехстепенная система
Низкая степень злокачественности	G1	G1 G2
Высокая степень злокачественности	G2 G3	G3 G4

Примечание. Экстраскелетная саркома Юинга и примитивная нейроэктодеомальная опухоль классифицируются как высокозлокачественные (если степень злокачественности не может быть оценена как низкая).

155.7. Резюме (таблица 54)

Таблица 54

Саркома мягких тканей	
T1	≤5 см
T1a	поверхностная
T1b	глубокая
T2	> 5 см
T2a	поверхностная
T2b	глубокая
N1	Регионарные лимфатические узлы
G	Низкая степень злокачественности Высокая степень злокачественности

155.8. Группировка по стадиям (таблица 55).

Таблица 55

Стадия IA	T1a	N0, Nx	M0	Низкая степень злокачественности
	T1b	N0, Nx	M0	Низкая степень злокачественности
Стадия IB	T2a	N0, Nx	M0	Низкая степень злокачественности
	T2b	N0, Nx	M0	Низкая степень злокачественности
Стадия IIA	T1a	N0, Nx	M0	Высокая степень злокачественности
	T1b	N0, Nx	M0	Высокая степень злокачественности
Стадия IIB	T2a	N0, Nx	M0	Высокая степень злокачественности
Стадия III	T2b	N0, Nx	M0	Высокая степень злокачественности
	любая T	N1	M0	Любая степень злокачественности
Стадия IV	любая T	любая N	M1	Любая степень злокачественности

156. Диагностические мероприятия.

156.1. Диагностика сарком мягких тканей включает:

сбор анамнеза;

физикальное обследование (визуальное и пальпаторное);

ультразвуковое исследование зоны локализации опухоли;

ультразвуковое исследование органов брюшной полости;

компьютерную томографию, в том числе с контрастированием, области первичной опухоли (выполняется при местно-распространенных или глубокозалегающих опухолях, а также при подозрении на вовлечение в опухолевый процесс магистральных сосудов);

компьютерную томографию органов грудной клетки (обязательна для стадирования);

компьютерную томографию органов брюшной полости и таза (как дополнительный метод исследования при миксоидной и круглоклеточной липосаркоме, эпителиоидной саркоме, ангиосаркоме, лейомиосаркоме, синовиальной саркоме);

магнитно-резонансную томографию области первичной опухоли (по показаниям);

остеосцинтиграфию (выполняется при подозрении на наличие метастатического поражения костей);

трепанобиопсию с использованием игл >16 G (биопсийный ход или рубец должны располагаться в области иссекаемого блока тканей. При глубоко расположенных опухолях трепанобиопсия выполняется под УЗ-контролем. В отдельных случаях может быть выполнена инцизионная биопсия;

эксцизионную биопсию (при поверхностных опухолях до 5 см в наибольшем измерении);

156.2. Гистологический диагноз основывается на данных морфологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследований с установлением гистологического типа и степени дифференцировки опухоли (цитологическая верификация не исключает гистологической верификации).

Для иммуногистохимического исследования злокачественных опухолей мягких тканей (на срезах из парафиновых блоков) рекомендуется следующий набор антител: EMA, Pan-cytokeratin, Vim, CD68, ALK, CD45, CD30, NSE, CD99, S-100, HMB45 (LCA), CD 57, SMA, Desmin, MyoD1, myogenin, bcl-2, CD34, CD31, CD117, b-catenin, WT1 (назначение проведения ИГХ исследования и количество используемых маркеров в каждой конкретной ситуации определяет морфолог и только на основании данных световой микроскопии микропрепаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, с учетом результатов клинико-рентгенологических исследований).

В сложных диагностических случаях, а также при нехарактерном клиническом течении обосновано дополнительное проведение молекулярно-цитогенетического анализа (таблица 56).

Таблица 56

Перечень злокачественных опухолей с известными цитогенетическими аномалиями	Цитогенетические изменения	Химерный ген
Примитивная нейроэктодермальная опухоль/саркома Юинга	t(11;22)(q24;q12) t(21;22)(q22;q12) t(7;22)(p22;q12) t(17;22)(q12;q12) t(2;22)(q33;q12)	EWS-FLI1 EWS-ERG EWS-ETV1 EWS-E1AF EWS-FEV
Десмопластическая мелко-круглоклеточная опухоль	t(11;22)(p13;q12)	EWS-WT1
Альвеолярная рабдомиосаркома	t(2;13)(q35;q14) fusion t(1;13)(p36;q14), t(2 ;2)(q35 ;p23)	PAX3-FOXO1A PAX7-FOXO1A PAX3-NCOA1 PAX3-AFX
Рабдомиосаркома эмбриональная	трисомия 2q, 8 , 20;	потеря гетерозиготности 11p15
Альвеолярная мягкотканная саркома	t(X;17)(p11;q25)	ASPL-TFE3
Дерматофибросаркома	t(17;22)(q22;q13)	COL1A1-PDGFB
Синовиальная саркома	Бифазная (X;18)(p11;q11)	SS18-SSX1
	Монофазная t(X;18)(p11;q11)	SS18-SSX1, SS18-SSX2 SS18-SSX4
Светлоклеточная саркома	t(12;22)(q13;q12)	EWS-ATF1
Врожденная фибросаркома	t(12;15)(p13;q25)	ETV6-NTRK3
Воспалительная миофибробластическая опухоль	t(1;2)(q25;p23) t(2;19)(p23;p13) t(2;17)(p23;23) 12q15	TPM3-ALK TPM4-ALK CLTC-ALK HMGIA2
Экстраскелетная миксоидная хондросаркома	t(9;22)(q22;q12) t(9;17)(q22;q11) t(9;15)(q22;q21)	EWS-CHN TAF2N-CHN TCS12-CHN
Миксоидная/ круглоклеточная липосаркома	t(12;16)(q13;p11) t(12;22)(q13;q12)	TLS- DDIT3 EWS- DDIT3
Высоко дифференцированная липосаркома	12q13–15, Ring chromosome 12	HMGIC MDM2, SAS, CDK4
Эндометриальная стромальная саркома	t(7;17) (p15;q21)	JAZF1-JJAZ1
Фибромиксоидная саркома низкой степени	t(7;16)(q33;p11) t(11;16)(q11;p11)	FUS-CREB3L2 FUS-CREB3L1

злокачественности		
Экстраренальная рабдоидная опухоль	del 22q11.2 реаранжировка 22q11.2	del INI1
Ангиоматозная фиброзная гистиоцитома	t(12;16)(q13;p11)	TLS-ATF1
Агрессивная ангиомиксома	реаранжировка 12q13–15	HMGIC

156.3. Лабораторные исследования:
 группа крови и резус-фактор;
 серореакция на сифилис;
 общий анализ крови;
 общий анализ мочи;
 биохимическое исследование крови (общий белок, мочеви́на, креатинин, билирубин, глюкоза, щелочная фосфатаза, электролиты – K, Na, Ca, Cl);
 коагулограмма (по показаниям);

156.4. Дополнительные методы обследования:

ЭКГ;

Эхо-КГ (при планировании химиотерапии).

157. Общие принципы лечения.

Лечебная программа строится с учетом гистологической степени злокачественности, распространения процесса, размеров и локализации опухоли. Хирургический метод в качестве самостоятельного вида лечения используется при первичных высокодифференцированных опухолях, которые могут быть удалены путем радикального хирургического вмешательства. В остальных случаях лечение комбинированное или комплексное, ведущим и решающим компонентом которого является хирургическое удаление опухоли. Хирургические вмешательства по поводу сарком мягких тканей выполняются под наркозом или проводниковой анестезией.

157.1. Принципы оперативных вмешательств:

вместе с опухолью удаляется место предшествующей биопсии;
 удаление саркомы производится без обнажения опухоли;
 регионарные лимфатические узлы при отсутствии признаков их поражения не удаляются;

границы резекции тканей отмечаются металлическими скобками (для планирования послеоперационной лучевой терапии);

в случае нерадикального удаления опухоли (R1, R2) при потенциальной возможности выполнения радикального хирургического вмешательства показана реоперация;

в протоколе операции должно быть указано была ли нарушена целостность опухоли при ее удалении (возможная контаминация раны опухолевыми клетками).

157.2. Основные типы операций при сарcomaх мягких тканей.

157.2.1. Простое иссечение используется исключительно в качестве этапа морфологической диагностики злокачественных опухолей.

157.2.2. Широкая местная резекция применяется при опухолях низкой степени злокачественности, поверхностных, располагающихся выше поверхностной фасции, в коже, подкожной клетчатке (небольшие фибросаркомы, липосаркомы, десмоиды).

157.2.3. Широкое иссечение. При этой операции опухоль удаляют в пределах анатомической зоны, в едином блоке с псевдокапсулой и отступя от видимого края опухоли на 4–6 см и более.

157.2.4. Радикальная органосохраняющая операция предусматривает удаление опухоли с включением в единый блок фасций и неизмененных окружающих мышц, которые удаляются полностью с отсечением у места их прикрепления. При необходимости производят резекцию сосудов, нервов, костей, прибегая одновременно к соответствующим реконструктивным и пластическим операциям. При образовании обширного дефекта наружных покровов, который невозможно устранить сведением краев раны, выполняется один из видов первичной пластики. Контроль радикальности оперативного вмешательства осуществляют путем срочного интраоперационного гистологического исследования краев отсечения удаленного блока тканей.

157.2.5. Ампутации и экзартикуляции конечности показаны в случаях, когда выполнение радикальной сберегающей операции не представляется возможным из-за массивного поражения (вовлечение в опухолевый процесс суставов, костей, магистральных сосудов и нервов на большом протяжении) и по санитарным показаниям. Если ампутация/экзартикуляция выполнена на большом расстоянии от опухоли, послеоперационная лучевая терапия не проводится.

158. Лучевая терапия.

Лучевая терапия используется в рамках комбинированного и комплексного лечения.

Применяется телегамматерапия и электронотерапия, как правило, в виде предоперационного или послеоперационного курса в СОД 50-70 Гр в режиме классического фракционирования. Выбор источника облучения и энергии электронного пучка определяется локализацией и глубиной залегания опухоли.

Для равномерного подведения дозы облучения ко всей заинтересованной зоне применяются многопольные методики облучения с использованием приспособлений для формирования оптимальных дозных полей. Границы полей облучения должны превышать размеры опухоли на 3-4 см. При больших размерах опухоли и/или высокой степени злокачественности поле облучения должно включать до 10 см тканей проксимальнее и дистальнее границ опухоли. В этом случае после достижения СОД 45-50 Гр поле облучения сокращается до размеров опухоли.

При опухолях, локализующихся на конечностях, для снижения вероятности развития лучевого остеонекроза используются дополнительные косые поля, выходящие за пределы облучаемых тканей. В идеальном случае с целью уменьшения выраженности фиброза, контрактуры мышц и отека следует исключить из поля облучения до 1/3 окружности конечности. Минимальная

ширина необлучаемых тканей должна составлять: на предплечье – 2 см, на голени – 3 см, на бедре – 4 см.

Противопоказаниями к проведению предоперационной лучевой терапии являются:

отсутствие морфологического подтверждения диагноза,
распад опухоли с угрозой кровотечения,
общие противопоказания к лучевой терапии.

Послеоперационная лучевая терапия проводится: при получении гистологического заключения о высокой степени злокачественности и/или мультицентрическом росте опухоли (если не проводилась предоперационная лучевая терапия).

При низкоккачественных саркомах лучевая терапия проводится при наличии неудалимой резидуальной опухоли (R1, R2), расстоянии от одного из краев опухоли до места отсечения менее 1 см, а также при вскрытии опухоли во время удаления.

Начало проведения лучевой терапии – не позднее 4 недель после выполнения оперативного вмешательства.

Если предоперационная лучевая терапия не проводилась, в зону облучения включают ложе удаленной опухоли (границы отмечаются танталовыми скрепками во время операции), окружающие ткани с отступом от краев отсечения на 2 см и послеоперационный рубец (СОД 60 Гр). При наличии остаточной опухоли (R1,R2) которая должна быть маркирована титановыми скрепками во время операции, эта зона дополнительно локально облучается до СОД не менее 70 Гр.

В послеоперационном периоде возможно дополнительное использование брахитерапии в ложе опухоли. При самостоятельной брахитерапии рекомендуемая СОД 45 Гр, которая подводится в течение 4-6 дней. При использовании брахитерапии в виде буста с последующей дистанционной лучевой терапией рекомендуемая доза брахитерапии 15-20 Гр, а дистанционной лучевой терапии – 45-50 Гр.

При нерезектабельной опухоли лучевая терапия проводится по радикальной программе (СОД 70 Гр в режиме классического фракционирования).

159. Лечение по стадиям.

159.1. IA стадия (T1a,T1b N0,Nx M0, низкая степень злокачественности): широкое иссечение опухоли (широкая местная резекция).

159.2. IB стадия (T2a, T2b N0,Nx M0, низкая степень злокачественности):

Хирургическое удаление опухоли (T2a – широкое иссечение, T2b – радикальная органосохраняющая операция) ± послеоперационная лучевая терапия (СОД 60-70 Гр);

При невозможности выполнить радикальную органосохраняющую операцию и отказе пациента от калечащей операции (ампутация, экзартикуляция конечности) проводится курс лучевой терапии по радикальной программе (предпочтительнее в условиях локальной СВЧ-гипертермии) ±

химиотерапия. После завершения лучевого/химиолучевого лечения повторно рассматривается вопрос о возможности выполнения хирургического вмешательства.

159.3. II-III стадии (T1a,b – T2a,b N0,Nx M0, высокая степень злокачественности):

Резектабельная опухоль с ожидаемым приемлемым функциональным исходом операции:

Радикальное хирургическое удаление опухоли + лучевая терапия (СОД 60-70 Гр) + 3-4 курса адъювантной химиотерапии (при глубокой локализации опухоли и размерах более 5 см);

Неoadъювантная химиотерапия 2-3 курса (при глубокой локализации опухоли и размерах более 8-10 см) + радикальное хирургическое удаление опухоли + лучевая терапия (СОД 60-70 Гр) + 3-4 курса химиотерапии (схема лечения определяется исходя из оценки эффективности неoadъювантной химиотерапии по данным компьютерной томографии или ультразвукового исследования, патоморфоза опухоли).

Резектабельная опухоль с ожидаемым плохим функциональным исходе операции или сомнении в возможности радикального удаления:

Предоперационная лучевая терапия (СОД 50 Гр) + хирургическое удаление опухоли + послеоперационная лучевая терапия (до СОД 70 Гр за весь курс лучевого лечения) + 3-4 курса химиотерапии;

Неoadъювантная химиотерапия 2-3 курса + хирургическое удаление опухоли + лучевая терапия (СОД 70 Гр) + 3-4 курса химиотерапии (схема лечения определяется исходя из клинического эффекта и патоморфоза опухоли после неoadъювантной химиотерапии);

Неoadъювантная химиотерапия 2-3 курса + лучевая терапия (СОД 50 Гр) + хирургическое удаление опухоли + 3-4 курса химиотерапии (схема лечения определяется исходя из оценки эффективности неoadъювантной химиотерапии по данным компьютерной томографии или ультразвукового исследования, патоморфоза опухоли). При локализации опухоли на конечности с целью повышения эффективности неoadъювантной терапии в систему лечения допустимо включать внутриартериальное введение химиопрепаратов, химиоэмболизацию сосудов опухоли и локальную СВЧ-гипертермию.

При невозможности выполнения радикального органосохраняющего хирургического вмешательства после неoadъювантного лечения сарком локализующихся на конечности производится ампутация или экзартикуляция конечности (в зависимости от локализации и местной распространенности опухоли) + 3-4 курса адъювантной химиотерапии (2-я линия лечения);

При невозможности выполнения радикального хирургического вмешательства после неoadъювантного лечения сарком локализующихся на туловище дополнительно проводится лучевая терапия (до СОД не менее 70 Гр за весь курс лучевого лечения) + 3-4 курса химиотерапии (2-я линия лечения).

159.4. III стадия (любая T N1 M0, любая степень злокачественности):

Лечение проводится по общим принципам лечения сарком мягких тканей с учетом степени дифференцировки опухоли и местного распространения опухолевого процесса (предпочтительным вариантом является более агрессивное лечение, включающее хирургическое удаление опухоли в комбинации с лучевой и химиотерапией);

хирургический компонент предусматривает, кроме вмешательства на первичном очаге (органосохраняющая или органосохраняющая операция), типичную регионарную лимфодиссекцию, которая выполняется одновременно с операцией на первичной опухоли (одноблочно или поэтапно) либо в отсроченном порядке (в зависимости от зоны поражения и общего состояния больного).

159.5. Нерезектабельные опухоли

Лечение по индивидуальным программам с включением химиотерапии (в том числе с общей и локальной гипертермией) и/или лучевой терапии (СОД 70-80 Гр).

159.6. IV стадия (любая T и N M1, любая степень злокачественности):

проводится паллиативное лечение по индивидуальным программам с включением химиотерапии и/или лучевой терапии, в том числе в модифицированных условиях (общая и локальная гипертермия);

хирургические вмешательства выполняются с целью уменьшения опухолевой массы или по санитарным показаниям (ампутация конечности);

в случае резектабельных метастазов в легких и общем компенсированном состоянии больного может рассматриваться вопрос об их хирургическом удалении.

160. Лечение рецидивов.

Лечение локальных рецидивов заболевания осуществляется в соответствии с принципами лечения первичных опухолей. Лечение диссеминированных форм осуществляется по индивидуальным программам, в том числе с применением методов модификации (общая и локальная гипертермия). Выбор второй линии химиотерапии, зависит от ранее использованных лекарств.

161. Наблюдение, сроки и объем обследования.

161.1. Диспансерное наблюдение за излеченными больными:

в течение первых 2-3 лет после завершения лечения – 1 раз каждые 3-4 месяца;

в течение четвертого года после завершения лечения – 1 раз каждые 6 месяцев;

с пятого года после завершения лечения – 1 раз в год.

161.2. Обследование включает:

локальный контроль – при каждом обследовании;

пальпацию всех групп лимфатических узлов головы, туловища и конечностей – при каждом обследовании;

рентгенографическое исследование органов грудной клетки – один раз в год (при первично-распространенных, низкодифференцированных и метастатических опухолевых процессах при каждом обследовании);

ультразвуковое исследование органов брюшной полости – один раз в год (при первично-распространенных, низкодифференцированных и метастатических опухолевых процессах – один раз в 6 месяцев).

компьютерная томография или магнито-резонансная томография области удаленного первичного опухолевого очага – 2 раза в год в течение 2-3 лет и далее 1 раз в год (при отсутствии технических возможностей – ультразвуковое исследование).

162. Неорганные опухоли забрюшинного пространства.

Неорганные опухоли забрюшинного пространства составляют 0,03–0,3% всех опухолевых заболеваний. В Республике Беларусь в год выявляется 30-40 первичных больных с указанной патологией. Забрюшинные опухоли характеризуются длительным отсутствием клинических проявлений и не имеют специфических симптомов заболевания, что приводит к установлению правильного диагноза уже при распространенных опухолевых процессах (резектабельность забрюшинных опухолей варьирует от 25% до 73,2%). Обследование и лечение пациентов с неорганными опухолями забрюшинного пространства следует проводить исключительно в крупных и хорошо оснащенных онкологических центрах при наличии высококвалифицированных хирургов, владеющих техникой абдоминальных, урологических, гинекологических операций и сосудистой хирургии. Единственным методом, позволяющим рассчитывать на излечение забрюшинной опухоли, является радикальное хирургическое вмешательство. Однако пятилетняя выживаемость даже после радикальных операций составляет 12-41%. В первый год после хирургического вмешательства рецидив опухоли возникает у 25% больных, в течение первых двух лет – у 50%. При применении лучевого и химиолучевого лечения средняя продолжительность жизни составляет около 12 месяцев.

162.1. Гистологическая классификация.

Неорганные опухоли забрюшинного пространства являются частным случаем опухолей мягких тканей. Помимо опухолей, приведенных в классификации новообразований мягких тканей, в забрюшинном пространстве могут развиваться новообразования нейrogenного происхождения (шваннома, злокачественная шваннома, ганглионеврома, нейробластома, симпатикобластома); опухоли из хромаффинной ткани венадпочечниковой локализации (нехромаффинная параганглиома, венадпочечниковая феохромоцитомы, злокачественные и доброкачественные), а также опухоли из эмбриональных остатков закладки уrogenитального тракта (хорионкарцинома, мезонефромы, венадпочечниковая семинома) и опухоли из эмбриональных остатков одного, двух или всех трех зародышевых листков (тератомы, мезотелиомы, кисты: дермоидные, энтерогенные и т.д.). Лимфомы забрюшинного пространства и метастатическое поражение забрюшинных лимфатических узлов к собственно опухолям забрюшинного пространства не относят.

163. Классификация TNM.

Саркомы мягких тканей забрюшинного пространства классифицируются в соответствии с системой TNM.

164. Диагностические мероприятия.

В дополнение к диагностическим мероприятиям, необходимым для сарком мягких тканей, учитывая особенности локализации неорганных опухолей забрюшинного пространства, по показаниям применяются методы уточняющей диагностики: эндоскопические исследования; рентгеноконтрастные методы исследования желудочно-кишечного тракта, почек, мочеточников, мочевого пузыря.

165. Общие принципы лечения.

Лечение проводится исключительно после гистологической верификации опухоли и установления степени ее дифференцировки. Ведущим компонентом лечения пациентов с высокодифференцированными (низкозлокачественными) неорганными опухолями забрюшинного пространства является хирургический метод. При низкодифференцированных (высокозлокачественных) опухолях лечение комбинированное и комплексное с включением лучевой терапии, полихимиотерапии как в неоадьювантном, так и в адьювантном режимах, общей электромагнитной высокочастотной гипертермии.

Оптимальным вариантом хирургического пособия является полное удаление en block забрюшинной опухоли (при необходимости выполняется резекция или удаление вовлеченных в опухолевый процесс соседних органов и анатомических структур). При наличии верифицированных метастазов в регионарных лимфатических узлах выполняется подвздошно-парааортальная лимфодиссекция.

166. Лечение по стадиям.

166.1. Стадия I a (T1b N0,NX M0, низкая степень злокачественности):

Хирургическое удаление опухоли.

166.2. Стадия I b (T2b N0,NX M0, низкая степень злокачественности):

Хирургическое удаление опухоли + послеоперационная лучевая терапия на область резидуальной опухоли в СОД 60-70 Гр РОД 2 Гр (при R1, R2).

166.3. Стадии II-III (T1b-T2b N0,N1 M0, высокая степень злокачественности)

Хирургическое удаление опухоли (при N+ выполняется лимфодиссекция) + послеоперационная лучевая терапия (СОД 40-50 Гр РОД 2 Гр) + 3-4 курса адьювантной химиотерапии (при чувствительных гистологических типах опухоли);

166.4. При R1, R2, суммарная очаговая доза лучевой терапии на область резидуальной опухоли должна быть увеличена до 60-70 Гр (без превышения толерантных доз на здоровые органы и ткани).

При сомнении в резектабельности или нерезектабельной опухоли проводится курс лучевой терапии в СОД 40-50 Гр в режиме классического фракционирования и/или 2-3 курса химиотерапии (предпочтительнее в условиях общей или регионарной гипертермии).

При сохранении нерезектабельности опухоли проводится лучевая терапия до СОД 60-70 Гр за весь курс лечения \pm 3-4 курса химиотерапии (схема лечения определяется исходя из оценки эффективности неoadьювантной химиотерапии по данным компьютерной томографии или ультразвукового исследования).

166.5. Стадия IV (любая T и N M1, любая степень злокачественности):

Проводится паллиативное лечение по индивидуальным программам с включением химиотерапии и/или лучевой терапии, в том числе в модифицированных условиях (общая и регионарная гипертермия);

Хирургические вмешательства могут выполняться с целью уменьшения опухолевой массы и ликвидации симптомов опухолевой компрессии. Резекция отдаленных метастазов оправдана при контролируемом опухолевом процессе.

166.6. Лечение рецидивов.

Тактика лечения рецидивных опухолей забрюшинного пространства определяется после гистологической верификации рецидива и ее принципы соответствуют принципам лечения первичной опухоли.

167. Наблюдение, сроки и объем обследования.

Диспансерное наблюдение за больными осуществляется после окончания лечения по следующей схеме:

в течение первых двух лет:

УЗИ органов брюшной полости и малого таза – каждые 3 месяца,

КТ органов брюшной полости и таза – каждые 3-6 мес.;

рентгенологическое исследование органов грудной клетки – каждые 6 месяцев;

с третьего года наблюдения:

ультразвуковое исследование органов брюшной полости и таза – каждые 6 месяцев,

КТ органов брюшной полости и таза – каждые 6 месяцев,

рентгенологическое исследование органов грудной клетки – 1 раз в год.

168. Схемы химиотерапии сарком мягких тканей:

168.1. 1-я линия лечения.

168.1.2. AD: доксорубицин 60 мг/м^2 внутривенно в течение 20-30 мин в 1-й день;

дакарбазин 750 мг/м^2 внутривенно в течение 15-30 мин в 1-й день;

интервал между курсами 3 недели.

168.1.3. DI: доксорубицин $50 \text{ мг/м}^2/\text{день}$ внутривенно в течение 20-30 мин в 1-й день;

ифосфамид $5000 \text{ мг/м}^2/\text{день}$ внутривенно после введения доксорубицина в течение 24-х часов в 1-й день;

месна 600 мг/м^2 внутривенно в течение 5-10 мин до введения ифосфамида,

затем 2500 мг/м^2 внутривенно в течение 24-х часов одновременно с введением ифосфамида и 1250 мг/м^2 в течение 12 ч после окончания введения ифосфамида на фоне гидратации $2 \text{ л/м}^2/\text{день}$ 1-2 дни;

интервал между курсами 3 недели.

168.1.4. CyVADIC: циклофосфамид 500 мг/м^2 внутривенно в течение 20-30 мин во 2-й день;

винкристин 1 мг/м^2 внутривенно (максимально 2 мг) в 1-й, 8-й и 15-й дни;

доксорубицин 50 мг/м^2 внутривенно в течение 20-30 мин в 1-й день;

дакарбазин 250 мг/м^2 внутривенно в течение 15-30 мин с 1 по 5 дни;

интервал между курсами 3-4 недели.

168.1.5. VAIA: винкристин $1,5 \text{ мг/м}^2$ (максимально 2 мг) внутривенно струйно в 1-й день каждого курса;

доксорубицин 30 мг/м^2 внутривенно в 1-й и 2-й дни каждого нечетного курса в виде 4-часовой инфузии;

ифосфамид 2000 мг/м^2 в виде 1-часовой внутривенной инфузии в 1, 2 и 3-й дни каждого курса с пред- и постгидратацией;

месна 2000 мг/м^2 вводится внутривенно в виде 24-часовой инфузии в 1, 2, 3-й дни, 200 мг/м^2 вводится перед началом инфузии ифосфамида;

дактиномицин $0,5 \text{ мг/м}^2$ внутривенно струйно в 1-й, 2-й и 3-й дни каждого четного курса;

введение цитостатиков проводят на фоне гидратации $2 \text{ л/м}^2/\text{день}$ 1-3 дни;

интервал между курсами 3-4 недели.

168.1.6. Доксорубицин 75 мг/м^2 внутривенно в течение 20-30 мин каждые 3 недели (до суммарной дозы 550 мг/м^2 или развития химиорезистентности) – при статусе по шкале ECOG 3 балла (в адьювантном режиме проводится 3-4 курса).

168.2. 2-я линия лечения.

168.2.1. IVA (при выбранной кумулятивной дозе доксорубицина):

винкристин $1,5 \text{ мг/м}^2$ (максимально 2 мг) внутривенно струйно в 1-й день каждого курса;

ифосфамид 3000 мг/м^2 в виде 1-часовой внутривенной инфузии в 1, 2-й дни (при необходимости увеличения дозы ифосфамида возможно его введение в 3-й день, при этом курсовая доза составит 9 г/м^2);

месна 3000 мг/м^2 вводится внутривенно в виде 24-часовой инфузии в 1, 2 дни (при введении ифосфамида в 1-3 дни месна вводится в рекомендуемых дозах в 1-3 дни), 300 мг/м^2 вводится перед началом инфузии ифосфамида;

дактиномицин $1,5 \text{ мг/м}^2$ внутривенно (максимально 2 мг) струйно в 1-й день,

введение цитостатиков проводят на фоне гидратации $2 \text{ л/м}^2/\text{день}$ 1-3 дни;

интервал между курсами 3-4 недели.

168.2.2. EVAIA: этопозид 150 мг/м^2 в виде 1-часовой внутривенной инфузии в 1, 2 и 3-й дни каждого курса;

винкристин $1,5 \text{ мг/м}^2$ (максимально 2 мг) внутривенно струйно в 1-й день каждого курса;

доксорубицин 30 мг/м^2 внутривенно в 1-й и 2-й дни каждого нечетного курса в виде 4-часовой инфузии;

ифосфамид 2000 мг/м^2 в виде 1-часовой внутривенной инфузии в 1, 2 и 3-й дни;

месна 2000 мг/м^2 вводится внутривенно в виде 24-часовой инфузии в 1, 2, 3-й дни, 200 мг/м^2 вводится перед началом инфузии ифосфамида;

дактиномицин $0,5 \text{ мг/м}^2$ внутривенно струйно в 1, 2 и 3-й дни каждого четного курса;

введение цитостатиков проводят на фоне гидратации $2 \text{ л/м}^2/\text{день}$ 1-3 дни; интервал между курсами 3-4 недели.

168.2.3. Доксорубицин $25 \text{ мг/м}^2/\text{день}$ внутривенно в виде 20-30 мин в 1-3 дни;

ифосфамид $2000 \text{ мг/м}^2/\text{день}$ внутривенно в виде 3-х часовой инфузии 1-5 дни;

месна 400 мг/м^2 в течение 3-х часовой инфузией одновременно с введением первой дозы ифосфамида, затем в дозе $1200 \text{ мг/м}^2/\text{день}$ в 1-5 дни непрерывная инфузия на фоне гидратации $2 \text{ л/м}^2/\text{день}$ 1-6 день;

интервал между курсами 3-4 недели.

168.2.4. IE (при рабдомиосаркоме): ифосфамид 1800 мг/м^2 в виде 1-часовой внутривенной инфузии в 1, 2, 3, 4 и 5-й дни;

месна 360 мг/м^2 в течение 3-х часовой инфузии одновременно с введением первой дозы ифосфамида, затем в дозе $1200 \text{ мг/м}^2/\text{день}$ в 1-5 дни непрерывная инфузия на фоне гидратации $2 \text{ л/м}^2/\text{день}$ 1-6 день;

этопозид 100 мг/м^2 в виде 1-часовой внутривенной инфузии в 1, 2, 3, 4 и 5-й дни;

интервал между курсами 3 недели.

168.2.5. Доксорубицин 75 мг/м^2 внутривенно в течение 20-30 мин каждые 3 недели (до суммарной дозы 550 мг/м^2 или развития химиорезистентности).

Паклитаксел 80 мг/м^2 (при ангиосаркоме) в 1, 8, 15 дни внутривенно в виде 3-х часовой инфузии;

Повторный курс проводят через 28 дней от начала предыдущего.

168.3. Схема лечения сарком мягких тканей забрюшинной локализации с использованием полихимиотерапии и гипертермии:

1-й день – сеанс общей гипертермии + доксорубицин 50 мг/м^2 внутривенно;

2-й день – цисплатин $90\text{--}100 \text{ мг/м}^2$ внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией.

Курс лечения повторяется через 3-6 недель.

При использовании гипертермии в неoadьювантном режиме после 2 сеансов оценивается эффект с помощью КТ. Определяются и сравниваются объемы опухоли до начала лечения и перед операцией. После операции при гистологическом исследовании оценивается степень посттерапевтического патоморфоза удаленной опухоли и устанавливаются показания к проведению повторных сеансов общей гипертермии с полихимиотерапией и/или лучевой терапии.

168.4. При наличии противопоказаний к проведению гипертермии возможно проведение 3-4 курсов адъювантной химиотерапии по схемам, применяемым при лечении сарком мягких тканей (при чувствительных гистологических типах опухоли).

169. Агрессивный фиброматоз

Агрессивный фиброматоз (десмоидная опухоль, десмоидная фиброма, мышечно-апоневротический фиброматоз, фибросаркома десмоидного типа) относится к достаточно редким соединительнотканным новообразованиям мягких тканей и обычно рассматривается как доброкачественное поражение. Тем не менее, учитывая инфильтрирующий характер роста опухоли (может прорасти кожу, органы брюшной полости, сосуды, нервы и кости), отсутствие метастатического потенциала, склонность к упорному местному рецидивированию после хирургического лечения, его клиническое течение вполне сопоставимо с высокодифференцированной фибросаркомой.

170. Классификация.

В зависимости от локализации выделяют абдоминальный, экстраабдоминальный и интраабдоминальный десмоид.

Абдоминальный десмоид встречается чаще у женщин, локализуется в области прямых и косых мышц передней брюшной стенки.

Экстраабдоминальный десмоид наблюдается примерно одинаково часто у мужчин и женщин, располагается преимущественно в области плечевого пояса, спины и шеи.

Интраабдоминальный десмоид развивается в брыжейке тонкой кишки, часто сочетается с полипозом толстой кишки (синдром Гарднера).

171. Диагностические мероприятия.

Диагностика десмоидной опухоли осуществляется по принципам применимым для сарком мягких тканей. При затруднении морфологического диагноза возможно применение генетического анализа (мутации в гене β -катенина). Кроме того в опухоли иногда обнаруживается экспрессия β -эстрогеновых рецепторов.

172. Лечение агрессивного фиброматоза (десмоидная опухоль)

Лечебная программа при первичных и рецидивных десмоидных опухолях строится с учетом местного распространения и локализации процесса.

172.1. Хирургический метод в качестве самостоятельного вида лечения используется при условии возможности выполнения радикального хирургического вмешательства (R0).

Послеоперационная лучевая терапия (СОД 50-60 Гр, РОД 2 Гр) проводится при наличии резидуальной опухоли (R1, R2), а также у пациентов с высоким риском развития рецидива после удаления десмоидных опухолей больших размеров. При R1, R2, если это не ведет к выраженным функциональным нарушениями, предлагается реиссечение.

При наличии интраабдоминальной резидуальной десмоидной опухоли возможность проведения лучевой терапии рассматривается индивидуально в случае неудачи системного лечения.

172.2. Лучевая терапия (СОД 60 Гр, РОД 2 Гр) в качестве самостоятельного метода лечения применяется при нерезектабельных экстраабдоминальных и абдоминальных десмоидах или невозможности выполнить хирургическое вмешательство в связи с высоким операционным риском. При недостаточном эффекте лучевой терапии проводится системное лечение. В случае если опухоль стала резектабельной и ее удаление не сопряжено с высоким риском для жизни пациента выполняется хирургическое вмешательство.

Лечебный ответ на системное лечение и лучевую терапию может развиваться в течение от нескольких месяцев до лет. Стабилизацию роста десмоидной опухоли можно рассматривать как положительный лечебный эффект. В ряде случаев в последующем возможно медленная (2-3 года) частичная и полная регрессия опухоли.

172.3. Системное лечение включает, химиотерапию низкими дозами цитостатиков, гормональную терапию, химиотерапию, аналогичную химиотерапии сарком мягких тканей (доксорубицин и доксорубицин содержащие схемы). На первом этапе системного лечения используются наименее токсичные схемы.

172.3.1. MTRXVNBL

Метотрексат 30 мг/м² внутривенно в 1-й день

(максимальная разовая доза до 50 мг);

Винбластин 6 мг/м² внутривенно в 1-й день

(максимальная разовая доза до 10 мг/м²)

интервал между курсами 7-14 дней. Обычная длительность лечения составляет 1 год или до стабилизации процесса.

172.3.2. MTRXVINO

Метотрексат 30 мг/м² внутривенно в 1-й день (максимальная разовая доза до 50 мг/м²);

Винорелбин 20 мг/м² внутривенно в 1-й день

интервал между курсами 7-14 дней. Обычная длительность лечения составляет 1 год или до стабилизации процесса.

172.3.3. Тамоксифен 1 мг/кг внутрь ежедневно до регрессии или стабилизации процесса (при отсутствии повышенной чувствительности к тамоксифену, гиперплазии эндометрия, заболеваний глаз (в т.ч. катаракты), гиперлипидемии, лейкопении, тромбоцитопении, гиперкальциемии, тромбофлебита, тромбоэмболической болезни (в т.ч. в анамнезе)).

173. Наблюдение, сроки и объем обследования.

173.1. Диспансерное наблюдение за больными осуществляется после окончания лечения в течение первых трех лет каждые 3-6 месяцев. С третьего года наблюдения – один раз в год.

173.2. Обследование включает:

локальный контроль – при каждом обследовании;

УЗИ области локализации опухоли;

рентгенографические методы исследования (КТ, МРТ) по показаниям.