

УДК 616-006.3

## ВЫЯВЛЕНИЕ И ЛЕЧЕНИЕ МЕСТНЫХ РЕЦИДИВОВ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ КОНЕЧНОСТЕЙ

Г.В. Зиновьев, Г.И. Гафтон, Е.А. Бусько, И.Г. Гафтон, М.С. Синячкин

ФБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава РФ, г. Санкт-Петербург

**Ключевые слова:** рецидив саркомы, выявление рецидивов сарком, лечение местных рецидивов, recurrent sarcoma, sarcoma detection, treatment of recurrent sarcoma

Несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении сарком мягких тканей (СМТ), вопрос местного рецидивирования остается настолько же актуальным, как и век назад. Отсутствие универсальных схем наблюдения за больными после лечения первичной опухоли отражает необходимость создания индивидуализированных алгоритмов выявления такой редкой нозологии, как СМТ. Высокий риск возникновения рецидивов как после хирургического, так и после комплексного лечения требует использования сложных комбинированных методов терапии, осуществимых лишь в высокоспециализированных онкологических центрах.

Наиболее яркой клинической чертой сарком мягких тканей (СМТ) является их способность к рецидивированию. Многие авторы склонны считать развитие рецидивов после эксцизии опухоли скорее правилом, чем исключением. На сегодняшний день, несмотря на значительные успехи в лечении СМТ, частота возникновения локальных рецидивов после иссечения первичной опухоли сопоставима с данными полувекковой давности [1]. Во всех значительных исследованиях, посвященных злокачественным опухолям мягких тканей, указывается на высокую частоту рецидивов, варьирующую в широких пределах — от 25 до 60% случаев, в зависимости от характера лечения первичной опухоли и особенностей течения заболевания может достигать и 90% [2].

По данным мировой литературы, многие авторы занимались вопросами местного рецидивирования СМТ, однако неутешительные результаты и отсутствие универсальных схем лечения отражают необходимость дальнейшего изучения данной патологии и индивидуализации необходимой терапии.

Современные представления об опухолях мягких тканей сформировались благодаря широкому применению иммуногистохимических методов диагностики. Достижения молекулярной генетики последних 10–15 лет постоянно вносят свои коррективы в те или иные характеристики blastom, меняя

их положение в различных нишах классификационных схем. Последняя классификация ВОЗ, посвященная мягким тканям, увидела свет в 2013 г. [9]. В настоящее время идентифицировано не менее 70 подтипов сарком мягких тканей. По данным Coidre и соавт. (2001), наиболее часто встречающимися саркомами мягких тканей являются: недифференцированная плеоморфная саркома, липосаркома, лейомиосаркома, синовиальная саркома, а также злокачественные опухоли из оболочек периферических нервов [24].

На сегодняшний день не утихают споры о клинико-морфологических факторах рецидивирования СМТ, таких как степень злокачественности, размеры, локализация, пролиферативная активность, глубина расположения опухоли, возраст больного, наличие предшествовавших рецидивов в анамнезе и наличие определенных молекулярно-генетических маркеров [2].

Алиев М.Д., Бохан Б.Ю. (2013 г.) подчеркивают решающую роль радикальности хирургического вмешательства в дальнейшей прогрессии опухолевого процесса. Соблюдение отрицательного микроскопического края резекции позволяет выполнять вмешательства согласно основным принципам хирургии сарком — абластичности и футлярности (блочности). Ширина резекции определяется как расстояние от края опухоли до границы хирургического вмешательства (края резекции). Говоря о качестве хирургического вмешательства, используют определение остаточной резидуальной болезни (R). Согласно этой системе, выделяют три категории:

*Адрес для корреспонденции*

Г.В. Зиновьев

E-mail: zinovevgrigory@gmail.com

R0 = *in sano*, R1 = возможная микроскопическая остаточная опухоль, R2 = макро/микроскопическая остаточная опухоль [2].

Многие авторы посвящали исследования радикальности первичной операции как независимого предиктивного фактора при саркомах мягких тканей. Так, Gaynor (1992), Pollack (1998), Trovik (2000), Stojadinovic (2002), Коеа (2003) сходятся во мнении, что наличие опухолевых клеток в крае резекции — предиктивный фактор локального рецидива [31, 38, 46, 50, 55].

В соответствии с «Клинико-практическим руководством общенациональной сети по борьбе против рака» (NCCN) США от 2016 г., если патологическое заключение показало позитивные края резекции, настоятельно рекомендовано проведение повторной резекции для получения негативных краев при условии, что она не окажет значительного отрицательного влияния на функциональный исход.

В исследовании Sugiura (2002) 45 больных саркомами мягких тканей конечностей подверглись повторной операции в объеме широкого иссечения после экономного иссечения хирургом первичного контакта. Пятилетняя выживаемость тогда составила 93%, пятилетняя безрецидивная выживаемость — 84%, что позволило авторам предположить, что повторная операция при положительных краях первичной резекции оправдана [53]. К схожим выводам пришли Карапетян Р.М. и соавт. (2005). Дополнительная операция, выполненная в течение 3–6 нед после нерадикального удаления опухоли, позволяет добиться аналогичных результатов первичного широкого иссечения СМТ [8].

Stojadinovic и соавт. (2002) в исследовании 2123 больных, перенесших оперативное лечение СМТ конечностей, показали, что не менее 65% локальных рецидивов произошло в первые 2 года после операции, и наличие микроскопически положительного края резекции значительно увеличивает риск не только местного рецидивирования, но и увеличивает риск отдаленного метастазирования, а также снижает общую выживаемость [50]. В то же время исследование Trovik (2000) на примере 559 больных первичными и рецидивными саркомами мягких тканей, перенесших только оперативное лечение, показало, что наиболее прогностически важными факторами риска отдаленных метастазов и осложнений, связанных с опухолевой прогрессией, являются степень злокачественности и размер опухоли, нежели неадекватное первичное лечение. Неадекватный хирургический край резекции являлся фактором риска локального рецидива, а не метастатического поражения. Авторы предположили, что предложенная причинно-следственная связь между местным рецидивом и метастазированием сомнительна [55].

Группой Pisters и соавт. из Memorial Sloan-Kettering Cancer Center в исследовании, основанном

на анализе клинико-патологических факторов СМТ конечностей 1041 больного, получены данные, что предиктивные факторы прогноза местного рецидива заболевания не связаны со сроками появления метастазов и показателями болезни-специфической выживаемости, кроме того, доказано, что опухоли high grade обладают большим потенциалом к метастазированию и рецидивированию, чем опухоли низкой степени злокачественности [45].

Коеа (2003) в проспективном исследовании 951 больного первичными СМТ конечностей для определения независимых прогностических факторов локального рецидивирования, метастазирования и выживаемости использовал как стандартные факторы, так и гистопатологический тип опухоли. У 137 больных выявлены локальные рецидивы, прогностически значимыми факторами оказались: возраст больных более 50 лет, наличие микроскопических клеток опухоли по краю резекции, злокачественные опухоли периферических нервов. Метастазы обнаружены у 200 больных, связанные с этим факторы: размер опухоли более 5 см, прорастание опухоли мышечной фасции, степень злокачественности опухоли и гистологический тип — лейомиосаркома. От обусловленных заболеванием причин скончались 199 пациентов, неблагоприятными в данном случае являлись все перечисленные выше факторы. Авторы пришли к заключению, что биологическое поведение сарком мягких тканей различно среди гистологических подтипов и требует дальнейшего изучения [38].

По данным Brennan (2005) из Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, если бы локальный рецидив являлся причиной системного заболевания, то ампутация бы позволяла решить все проблемы, кроме этого, существовали бы проспективные рандомизированные исследования, подтверждающие данный факт [20].

Нет никаких сомнений, что рецидив является трагедией для пациента и зачастую воспринимается как неадекватная работа хирурга. Gronchi и соавт. (2007) описывают случаи, когда пациентов, перенесших первичную операцию в специализированном учреждении, реже удается излечить от рецидива, и связывают это с тем, что рецидив, возникший после адекватного высококлассного хирургического пособия, не оставит возможностей для последующей органосохранной операции, кроме этого, авторы считают биологию опухоли единственным объяснением отсутствия влияния локального рецидива на долгосрочную выживаемость больных СМТ [33].

Полученные данные подтверждают гипотезу о том, что локальный рецидив скорее не является источником метастатического поражения, а лишь служит индикатором агрессивной биологии опухоли, особенно если пациент проходил лечение в специализированном центре. Таким образом,

существует целый спектр опухолей: одни рано метастазируют, а локальный рецидив – лишь эпифеномен, другие же обладают местноагрессивным рецидивирующим ростом без системного распространения [55].

Несмотря на значительные успехи в разработке диагностических средств, безусловно, проблема раннего выявления рецидивов сарком мягких тканей и по сей день сохраняет свою актуальность.

Клинический осмотр в соответствии с современными представлениями о выявлении рецидивов СМТ дополняется различными методиками визуализации, такими как ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ-КТ).

Очень важно, чтобы картина, характерная для послеоперационных изменений в ложе удаленной опухоли, не была интерпретирована как локальный рецидив заболевания, в связи с чем может быть предпринято не нужное пациенту лечение или биопсия, после которой, как правило, остается больше вопросов, чем ответов.

На сегодняшний день классическое рентгенографическое исследование несет весьма ограниченную роль в выявлении рецидивов сарком мягких тканей, а другие, некогда популярные методики (обычная томография, пневмография, ангиография) вовсе утратили свое значение [3].

Ультразвуковое исследование является недорогим, простым, скорым в выполнении и необыкновенно полезным средством в мониторинге за рецидивными поверхностными мягкоткаными опухолевыми узлами [21].

Как отмечает Семенов И.И. (2013), небольшие рецидивные узлы после удаления СМТ, практически не визуализируемые при рентгенологическом исследовании на фоне мышц и постоперационных изменений, достаточно четко определяются при УЗИ. При небольших размерах образований в большинстве случаев данных УЗИ (с учетом морфологического заключения) оказывается достаточно для планирования лечебной тактики, включая оперативное вмешательство. Обычно рецидив проявляется гипозоногенными округлыми, продолговатыми и иногда дольчатыми узлами. Высокая разрешающая способность современных УЗ-датчиков обеспечивает превосходное изображение и позволяет легко обнаружить местный рецидив, кроме того, ультразвуковая навигация позволяет выполнить прицельную биопсию в случае выявления новообразования [11].

Но на основании только данных, полученных с помощью В-режима, невозможно дифференцировать доброкачественные и злокачественные новообразования. Это заставляет обратить внимание на количественные и качественные методики доплерографического исследования кровотока в образованиях и соноэластографию [14].

Ведутся разработки различных диагностических сонографических и доплерографических шкал по выявлению СМТ. Например: Nagano и соавт. в 2015 г. провели оценку шкалы ультразвукового скрининга сарком (ultrasound-based sarcoma screening [USS] score). В исследовании участвовали 189 пациентов, при этом 122 случая признаны доброкачественными, 67 – злокачественными. Ультразвуковая картина была дополнена оценкой васкуляризации цветовым доплеровским картированием. Данная шкала включала эхогенность, структурность опухоли, оценку кровенаполнения, диаметр опухоли. Чувствительность и специфичность метода для сарком мягких тканей составили 85,1 и 86,9% соответственно. Авторы пришли к выводу, что для оценки злокачественности образований мягких тканей цветовой доплерографии недостаточно, необходима комбинация клинических данных, ультразвуковой картины, дополненной шкалой ультразвукового скрининга, а также данных МРТ-исследования [42].

Ультразвуковая эластография – диагностическая методика, широко используемая в выявлении опухолей поверхностно расположенных органов и тканей, в основе которой лежит оценка их жесткости. Прежде всего эластография имеет значение для дифференциальной диагностики и планирования хирургического лечения, так как точнее, контрастнее показывает объем тканей, подлежащих удалению при операции по поводу диффузно растущих новообразований [5].

В связи с тем, что объем мягких тканей непосредственно в зоне бывшей операции удаления опухоли обычно сравнительно невелик, эластография может оказывать помощь в поиске или исключении местного рецидива, контрастно отображая структурную разницу между разного типа тканевыми элементами [29].

Микропузырьковые контрастные вещества для ультразвуковой диагностики являют собой микропузырьки воздуха или других газов, инкапсулированные в оболочку различного химического состава диаметром от 2 до 6 нм [10]. Возможность микропузырьков изменять характеристики отраженного сигнала лежит в основе ряда технологий обработки ультразвуковых сигналов, позволяющих «вычленивать» сигналы от контрастного вещества из всего потока отраженных ультразвуковых колебаний. Благодаря этим технологиям существует возможность визуализировать и отслеживать в режиме реального времени распространение контрастного вещества в зоне интереса, что позволяет отдельно исследовать артериальную и венозную фазы контрастирования. Различные режимы доплерографического исследования (дуплексные и триплексные режимы сканирования) позволяют визуализировать внутриопухолевые сосуды диаметром не менее 100 мкм, в то же время контраст-усиленное сканирование (CEUS – contrast enhanced ultrasound) позволяет

выявить мельчайшие сосуды диаметром около 40 мкм [10, 51].

Кроме того, отсутствие интерстициальной фазы, характерной для контрастных агентов других методик, гарантирует отображение истинной тканевой перфузии.

Stramare и соавт. в 2015 г. показали, что методика контраст-усиленного ультразвукового исследования с анализом кинетики поглощения и выведения контрастного препарата на примере 23 пациентов, страдавших от поверхностных опухолей мягких тканей, является относительно дешевой, минимально инвазивной и потенциально эффективной для выявления злокачественных опухолей мягких тканей [51].

Таким образом, можно предположить эффективность контрастной сонографии в дифференциальной диагностике рецидивов сарком мягких тканей от рубцовых изменений, сером, увеличенных синовиальных сумок и сухожильных ганглиев, посттравматические изменения (ложные аневризмы периферических артерий), мышечных послеоперационных грыж, воспалительных инфильтратов и абсцессов, хронического лимфаденита, тендовагинита, гранулем и инородных тел.

Использование метода компьютерной томографии (КТ) возросло с появлением спиральных, многосрезовых томографов, позволяющих значительно ускорить проведение исследования и при анализе полученных изображений использовать возможность постпроцессорного построения многоплоскостных реконструкций. Однако тот факт, что злокачественные опухоли имеют близкую оптическую плотность с мышцами, затрудняет определение истинных размеров новообразования при КТ даже в случае использования внутривенного контрастирования. Достаточно четко границы опухолевого образования при КТ можно выявить при условии, что его коэффициент поглощения отличается от здоровой ткани на 10–15 единиц Хаунсфилда [11]. Как сообщает в своем обзоре литературы Aga (2011), основное назначение КТ – выявление отдаленных метастазов СМТ в грудной и брюшной полости. Указанные недостатки КТ, а также большая лучевая нагрузка и существующие противопоказания к использованию контрастных препаратов в значительной степени отсутствуют при проведении магнитно-резонансной томографии [16].

По данным Walker (2011), магнитно-резонансная (МР) визуализация является наиболее эффективным методом оценки новообразований мягких тканей из-за превосходных возможностей контрастирования мягких тканей, мультипланарности визуализации, а также отсутствия радиационного воздействия [56].

Метод обладает большим дифференциально-диагностическим спектром получения изображений

за счет изменения протоколов исследования: импульсной последовательности, времени релаксации, построения многоплоскостных проекций. Высокая разрешающая способность метода позволяет с большой долей достоверности определить глубину инвазии в окружающие структуры, а также стенки сосудов [11]. В случае внутримышечного расположения опухоли имеется возможность уточнения вовлечения мышечных волокон (расслоение либо инвазия). МРТ является ценным инструментом в руках клинициста для планирования объема операции и обнаружения рецидивов СМТ [27], однако, в соответствии с данными мировой литературы, не совсем ясна роль МРТ в рутинном выявлении рецидивов, что подтверждают Whooley и соавт. (2000), изучавшие оптимальные стратегии наблюдения за больными, оперированными по поводу СМТ. В настоящее время лишь два ретроспективных исследования посвящены эффективности систематического применения МРТ при выявлении рецидивов СМТ, и выводы их противоречивы [43, 58].

Labatte и соавт. в 2009 г. провели одноцентровое исследование, посвященное эффективности МРТ при систематическом наблюдении за больными СМТ для выявления бессимптомных рецидивов опухоли. На примере 124 больных авторы признали неоправданным применение МРТ в случаях с адекватным первичным лечением СМТ конечностей. Данные соответствовали рекомендациям саркома-группы Французской федерации онкологических центров (FNCLCC) от 2006 г. Систематическое послеоперационное МРТ рекомендовано для пациентов с высоким риском местного рецидива или пациентов, у которых трудна клиническая оценка послеоперационного пространства [39]. Авторы полагают, что необходимо проспективное исследование с включением случаев с положительным краем резекции для оценки экономической и клинической эффективности МРТ-исследования с учетом стоимости и частоты ложноположительных результатов.

От перечисленных выше методик, позволяющих оценить анатоми-топографическую картину патологического процесса, принципиально отличаются широко внедряющиеся в последние годы радионуклидные методы – однофотонная эмиссионная томография (ОФЭКТ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), позволяющие судить о функциональном состоянии опухоли [11, 15].

Ожидаемая эффективность методов при диагностике рецидивов СМТ заключается в возможности визуализации жизнеспособной опухолевой ткани и оценки ее биологической активности по степени интенсивности накопления метаболического радиофармпрепарата (РФП). В настоящее время гибридная технология ПЭТ-КТ с 18-фтордезоксиглюкозой (18F-ФДГ) позволяет определить наличие рецидива заболевания, его распространенность и



эффективность проводимого лечения. В обзорах литературы последнего времени показана высокая значимость ПЭТ в оценке гистопатологического ответа на неoadьювантную ХТ и в прогнозировании клинических исходов у пациентов с СМТ конечностей. При анализе ответа на предоперационную химиотерапию ПЭТ была значительно более точной, чем критерии RECIST. В проспективном исследовании Benz и соавт. (2009) с участием 50 пациентов с резектабельными СМТ высокого риска снижение захвата ФДГ на 35% после первого цикла ХТ было чувствительным предиктором гистопатологического ответа опухоли [18].

В то же время в обзоре литературы Rodríguez-Alfons пришел к выводу, что в настоящее время данный метод не может являться «золотым стандартом» в наблюдении за пациентами с мягкоткаными саркомами, однако в некоторых случаях ПЭТ-КТ может явиться эффективным средством диагностики — при сомнительных результатах морфоанатомических методов визуализации (случаи с неоднозначными изменениями в области послеоперационного рубца) или у кандидатов для операций «спасения» с целью исключения отдаленных метастазов [47].

Тактика наблюдения после проведенного лечения СМТ конечностей определяется в зависимости от индивидуальных рисков рецидивирования заболевания и должна быть основана на простых и эффективных методах диагностики; в настоящий момент не существует универсальных рекомендаций для последующего наблюдения за больными саркомами мягких тканей после мультимодального лечения. Сроки появления рецидивов различны, но в большинстве случаев они возникают все же в течение первого года после операции [49].

В период первых 3 лет после лечения необходим плановый осмотр каждые 3 мес, включающий клинический осмотр и обзорную рентгенографию легких; в случае отсутствия симптоматики рецидива, с точки зрения Chou и соавт. (2012), нет смысла в выполнении других исследований. Обнаружение или подозрение на наличие метастаза на рентгенограмме грудной клетки является показанием для компьютерной томографии (КТ) [22, 23].

В отношении местных рецидивов контрольные осмотры должны включать тщательный клинический осмотр, особенно в области послеоперационного рубца. По данным Viscogli (2007), ультразвуковое обследование может быть полезным в случаях, когда физикальный осмотр трудноосуществим. В первую очередь авторы отмечают первоопределяющую роль самообследования, поскольку большинство случаев местных рецидивов могут быть обнаружены самим пациентом [21, 23]. Однако, по данным Whooley и соавт., лишь 1 из 29 местных рецидивов СМТ был выявлен до проведения лучевой диагностики [58].

Как сообщает Rutkowski (2014), при поверхностных локализациях после лечения первичной саркомы low grade нет необходимости в выполнении дополнительных инструментальных методов исследования, кроме рентгенографии грудной клетки, которая должна выполняться каждые 6 мес в течение первых 3 лет, а затем раз в год. И наоборот, в случае сарком высокой степени злокачественности или после нерадикальной операции, когда риск метастазирования (в легкие) и местных рецидивов значительно выше, необходимо проводить регулярный (каждые 3 мес) и тщательный клинический осмотр, рентгенографию грудной клетки, а также рекомендовано применение ультразвукового исследования или магнитно-резонансной томографии (МРТ) локализации первичной опухоли [49].

Несмотря на значительный технологический прорыв последних десятилетий, расширение арсенала методов выявления и терапии СМТ, и по сегодняшний день отмечается большой поток пациентов, подвергшихся неадекватной первичной диагностике и лечению.

Как сообщают Тепляков В.В. и соавт. (2012): из 100 пациентов с СМТ, которым проводились диагностика и лечение по месту жительства, у 91 (91%) больного были допущены лечебно-диагностические и/или лечебно-тактические ошибки, такие как длительное или неполное обследование пациентов, постановка неправильного морфологического диагноза, повлекшее за собой неадекватное лечение, полное отсутствие морфологической верификации заболевания [13].

При мультифакторном анализе 4205 случаев СМТ, охватывающем 20-летний период, проведенном Gutierrez из University of Miami School of Medicine в 2007 г., выявлено, что лечение в высокоспециализированных саркома-центрах является независимым предиктором улучшения выживаемости [35]. Согласно исследованию Bhangu (2004), проведенному в Великобритании, наиболее существенными факторами, влияющими на выживаемость при СМТ, были степень злокачественности, глубина залегания опухоли и опыт специалистов онкологического центра [19].

В ретроспективном исследовании Mougeau-Zabotto проанализировано лечение 83 пациентов, страдавших от локальных рецидивов СМТ конечностей. При медиане наблюдения 59 мес в 45% случаев опухоль рецидивировала, при этом в 62% — повторно. В связи с большой частотой повторных рецидивов в данной группе больных авторы пришли к выводу, что само по себе появление рецидива СМТ увеличивает риск последующего возобновления заболевания. Качество лечения первого рецидива является решающим и должно быть при возможности органосохраняющим, включающим комбинацию хирургического лечения с лучевой терапией. Основ-

ные усилия должны быть направлены на повышение качества лечения первичных опухолей, осуществляемого в крупных онкологических центрах, имеющих опыт в лечении данной нозологии [41].

При лечении рецидивного заболевания клиницист имеет дело с разнообразными группами больных и соответственно нетипичными клиническими сценариями. У пациентов с локальным рецидивом заболевания лечение проводится так же, как и при новых первичных очагах, выбор объема и методов лечения производится в зависимости от стадии опухолевого процесса. В соответствии с «Клинико-практическим руководством общенациональной сети по борьбе против рака» (NCCN) США от 2016 г. хирургическое лечение является стандартной первичной терапией большинства сарком. Если пациент не может быть прооперирован в соответствии с основными принципами хирургического лечения сарком, в качестве альтернативного варианта следует рассмотреть возможность проведения предоперационной ЛТ или химиотерапии (ХТ). В соответствии с рекомендациями Европейского Общества Онкологов (ESMO) стандартом оперативного лечения сарком мягких тканей конечностей является широкое иссечение с отрицательными краями резекции (R0), что подразумевает собой удаление опухоли со слоем неизмененных окружающих опухоль тканей. Адекватность минимального края резекции при этом должна быть оценена в зависимости от нескольких факторов, включающих гистологический подтип, предоперационную терапию и наличие выраженных анатомических барьеров, таких как мышечная фасция, надкостница и эпинервий [40].

Классификация хирургических вмешательств при опухолях мягких тканей в зависимости от края резекции, предложенная Enneking в 1980 г., до сих пор не утратила своей актуальности. Возможность абластичного иссечения опухоли зависит от размера и локализации опухоли, инфильтрации костных структур, магистральных сосудов и нервов [30].

В настоящее время инфильтрация опухолью магистральных сосудов и нервов не является абсолютным показанием к калечащей ампутации в связи с возможностями реконструктивной пластики.

В 1982 г. опубликовано первое рандомизированное исследование Rosenberg и соавт., показавшее, что ампутация конечности при СМТ не эффективнее широкого иссечения в сочетании с адьювантной лучевой терапией. Частота локального рецидива в группе органосохраняющих операций составила 15%, однако статистически значимой разницы в отношении показателей пятилетней общей выживаемости (71 против 78%;  $p=0,75$ ) и времени без прогрессирования в данных группах не выявлено (83 против 88%;  $p=0,99$ ). В ретроспективном исследовании Lin и соавт. в 2002 г. с участием 115 пациентов с СМТ кисти или стопы ампутация, проводившаяся

в качестве первичного лечения, не уменьшала вероятность регионарных метастазов и не улучшала болезнь-специфическую выживаемость [48].

Таким образом, в течение последних десятилетий происходит неуклонное снижение числа калечащих операций, обусловленное не только ростом технических возможностей при оперативном лечении, но и внедрением различных методик комбинированной и комплексной терапии. В лечении рецидивов сарком мягких тканей конечностей используют методы дистанционной лучевой, интраоперационной и брахитерапии в различных комбинациях. При этом основной задачей повышения эффективности воздействия является достижение излечения при минимальном риске развития лучевых реакций и осложнений.

Исследователи во главе с Strander тщательнейшим образом проанализировали литературные данные 5 рандомизированных, 6 проспективных, 25 ретроспективных работ, суммировавших результаты комбинированного лечения 4579 больных СМТ, и пришли к выводу о целесообразности проведения адьювантной лучевой терапии как при позитивных, так и при негативных краях резекции, даже в случаях сарком низкой степени злокачественности [52]. Деньгина Н.В. (2013) сообщает, что, несмотря на отсутствие крупных проспективных исследований в отношении режимов проведения лучевой терапии при СМТ за последнее десятилетие отмечается явная тенденция в проведении предоперационного облучения [4].

Рецидив, возникший после иссечения в комбинации с лучевой терапией, является одной из самых проблематичных задач в лечении опухолей мягких тканей. В данных случаях, как отмечает Hohenberger (2009), требуется анализ всей имеющейся информации предшествующей терапии (дозировки, поля облучения, данные об аппаратуре). В арсенал средств включены методики, направленные на предоперационное снижение стадии опухолевого процесса, такие как различные опции лучевой терапии (брахитерапия, интраоперационная), химиолучевая терапия и изолированная регионарная химиоперфузия [37].

Отдельным вопросом является целесообразность повторной радиотерапии в данной группе больных. В ретроспективном исследовании Torges и соавт. проанализировано 62 случая локального рецидива СМТ конечности после комбинированного лечения. Пятилетний локальный контроль достигнут в 51% случаев. В данном анализе интенсификация лечения локального рецидива, возникшего после иссечения в комбинации с дистанционной лучевой терапией, не привела к достоверному улучшению показателей локального контроля и общей выживаемости, но ассоциировалась с большой частотой лучевых осложнений (80 против 17%) [54].

Catton и соавт. сообщают о достижении локального контроля в 36% случаев при применении резекции без повторного облучения, в случаях с применением повторного облучения с операцией авторы добились 100% локального контроля при медиане наблюдения в 24 мес, что и позволило рекомендовать комбинированную тактику лечения для данной группы больных [22]. Противоречивые результаты исследований могут быть связаны с малым количеством больных, принимавших участие в исследованиях. Поэтому в соответствии с клиническими рекомендациями NCCN при возможности иссечения ранее облученного рецидива принятие решения о повторной лучевой терапии принимается в зависимости от случая индивидуально, и, как правило, лечение данной группы больных дополняется брахитерапией.

Брахитерапия рекомендована для проведения облучения локальных рецидивов, возникших как после хирургического пособия, так и после комбинированной терапии. Хотя и суммарная доза облучения дистанционной лучевой терапии не отличается от таковой при брахитерапии, радиобиологические характеристики последнего метода обеспечивают подведение более высоких доз облучения к ложу опухоли [7].

Данная методика обладает рядом несомненных достоинств: облучается непосредственно ложе опухоли, вероятность повреждения окружающих здоровых тканей сведена к минимуму, облучение начинается на 5–6-й день после операции, что резко уменьшает возможность репопуляции опухолевых клеток, курс облучения короткий (5–6 дней), низкое число (2%) осложнений [7]. Что является преимуществом для лечения больных с рецидивами СМТ как после хирургического лечения, так и после комбинированного лечения.

Особый интерес представляет сочетание дистанционной лучевой терапии с интраоперационным облучением, позволяющее наращивать дозу без превышения пределов толерантности нормальных тканей и подавлять рост субклинических очагов даже в случае условно радикального или нерадикального хирургического вмешательства. Метод позволяет достичь прецизионного подведения высокой дозы ионизирующего излучения к «мишени» и одновременно резко снизить облучение окружающих нормальных тканей, которые могут быть выведены из поля облучения путем мобилизации и/или экранирования [6].

Azinovic и соавт. из университета Наварры ИОЛТ электронным пучком применили у 45 больных первичными и рецидивными саркомами. При среднем периоде наблюдения 93 мес локо-регионарный контроль составил 80%. На этот показатель достоверное влияние оказывало состояние краев резекции: 88% при R0 операциях и 57% при R1 ( $p=0,04$ ) [17].

Химиотерапия при лечении рецидивов сарком мягких тканей конечностей применяется как в адьювантном, так и в предоперационном режиме. Как самостоятельный метод лечения применяется только при IV стадии заболевания [26]. Вопрос о целесообразности рутинного применения адьювантной лекарственной терапии у больных с локализованными формами СМТ до настоящего времени остается весьма спорным. Однозначно он решен лишь в отношении таких высокоагрессивных СМТ, как экстраосальные опухоли семейства саркомы Юинга и рабдомиосаркома. Стандартом является применение интенсивных режимов полихимиотерапии с включением доксорубина, этопозида, циклофосфида или ифосфида, винкристина и дактиномицина [12].

В 2008 г. Pervaiz и соавт. опубликовали мета-анализ результатов 18 клинических исследований с участием 1953 больных локализованными резектабельными саркомами мягких тканей. Данные мета-анализа демонстрируют статистически достоверное увеличение безрецидивной и общей выживаемости данной группы больных при адьювантном применении доксорубина или доксорубин-содержащих цитостатиков [44].

В 2012 г. опубликовано рандомизированное мультицентровое исследование итальянской и испанской саркома-группы с участием 328 больных локализованными СМТ. Авторы пришли к выводу, что 3 циклов предоперационной терапии данной группы больных достаточно в отношении эффективности и исключает излишнюю токсичность [34].

В соответствии с ведущими практическими рекомендациями в случаях рецидивирующих СМТ, характеризующихся высоким риском метастазирования, следует рассмотреть возможность проведения предоперационного лечения, что во многих случаях позволяет уменьшить размеры опухоли и дает возможность осуществить эффективную резекцию, особенно при химиочувствительных подтипах СМТ. Одной из основных целей предоперационной адьювантной химиотерапии является элиминация микрометастазов [12, 25].

Определенные успехи в системной терапии СМТ и анатомические особенности при локализации опухоли на конечностях позволили предположить о целесообразности внутриартериального введения цитостатиков. В литературе описаны следующие процедуры – однократное внутриартериальное введение цитостатика, длительная фракционная внутриартериальная химиотерапия, длительная внутриартериальная инфузия, изолированная регионарная внутриартериальная инфузия, изолированная регионарная перфузия.

В последнее время существенно возросла роль метода регионарной перфузии сарком мягких тканей с применением противоопухолевого некроти-



зирующего фактора, интерферона- $\gamma$  и мелфалана. Благодаря сочетанию вышеупомянутых препаратов удается уменьшить размеры новообразований, ликвидировать ряд симптомов (кровотечение из изъязвленной опухоли), а также выполнить циторедуктивные хирургические вмешательства [28]. Значительный лечебный эффект изолированной химиоперфузии конечностей достигается путем суммирования противоопухолевого воздействия высокой дозы цитостатика, локальной гипертермии и гипероксии.

С учетом достаточно высоких показателей выживаемости и локального контроля наиболее широкое распространение получило использование мелфалана в качестве основного агента при проведении ИРП при местнораспространенных СМТ конечностей. Hayes и соавт. (2007) отмечают, что применение ИРП с мелфаланом без ФНО $\alpha$  менее эффективно в среднем на 48%. Однако ФНО $\alpha$  в настоящее время так и не одобрен комитетом FDA США [36, 49].

Grabellus и соавт. (2009) провели исследование патоморфологического материала у 47 больных после ИРП с мелфаланом и ФНО $\alpha$  конечности по поводу нерезектабельных рецидивов СМТ высокой степени злокачественности с последующим иссечением опухоли. У 10 пациентов, подвергшихся радикальному иссечению, при патоморфологическом исследовании не было выявлено жизнеспособной ткани опухоли. Исследователи расценили данную находку как «улучшение краев резекции». В то время как данная группа пациентов не страдала от рецидивирования, у 5 пациентов с жизнеспособной опухолью в крае резекции («неулучшенными краями резекции») возникли локальные рецидивы. Авторы расценивают «улучшенный» край резекции как возможный прогностический фактор при рецидивах СМТ конечностей [32].

В 2012 г. опубликованы данные длительного наблюдения за 208 больными нерезектабельными СМТ, подвергшимися ИРП конечности в качестве альтернативы калечащей операции. В 52% случаев после ИРП удалось выполнить органосохраняющую резекцию опухоли, калечащей операции подверглись 19% больных в связи с прогрессированием процесса или постоперационных осложнений, что позволило авторам рассмотреть применение ИРП в качестве основной альтернативы калечащим операциям при нерезектабельных СМТ конечностей [28].

В настоящее время можно утверждать, что изменение структуры и биологических свойств, характера роста и, следовательно, чувствительности к различным методам терапии, а также высокого риска возникновения местных рецидивов как после хирургического, так и после комбинированного лечения определяет важность поиска принципиально новых методик, не освещенных в стандартных клинических рекомендациях.

Таким образом, можно прийти к заключению, что возникновение локального рецидива СМТ является свидетельством агрессивной биологии опухолевого процесса и не всегда указывает на неадекватность первичного лечения. Кроме этого, локальный рецидив сам по себе не определяет долгосрочный результат. На сегодняшний день многое известно о прогностических факторах СМТ, и нашей задачей остается найти эффективные алгоритмы ранней диагностики и лечения для предотвращения местных и системных рецидивов заболевания.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев М.Д., Мень Т.Х. Заболеваемость саркомами мягких тканей в России. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2013, № 3, с. 3-9.
2. Алиев М.Д., Мехтиева Н.И., Бохан Б.Ю. Факторы прогноза сарком мягких тканей. Вопросы онкологии. 2005, т. 51, № 3, с. 37-39.
3. Веснин А.Г. Лучевая диагностика опухолей мягких тканей. Практическая онкология. 2004, т. 5, № 4, с. 243-249.
4. Деньгина Н.В., Жинов А.В. Возможности современной лучевой терапии в лечении сарком мягких тканей. Практическая онкология. 2013, т. 14, № 2, с. 101-111.
5. Зайцев А.Н., Негусторов Ю.Ф., Атавина О.А., Бусько Е.А. Эластография в алгоритмах эхографической дифференциации опухолей мягких тканей, содержащих жировую ткань. Бюллетень сибирской медицины. 2012, № 5, с. 42-47.
6. Зубарев А.Л. Комплексное лечение местнораспространенных сарком мягких тканей с применением интраоперационной лучевой терапии. Автореферат дисс. канд. мед. наук. Обнинск, 2008.
7. Канаев С.В. Возможности лучевой терапии сарком мягких тканей. Практическая онкология. 2004, т. 5, № 4, с. 256-264.
8. Карапетян Р.М., Бохан Б.Ю., Иванов С.М., Мехтиева Н.И. Результаты повторного широкого иссечения после радикального удаления сарком мягких тканей. Вопросы онкологии. 2005, № 3, с. 372-376.
9. Мацко Д.Е. Современные представления о морфологической классификации сарком мягких тканей и их практическое значение. Практическая онкология. 2013, т. 14, № 2, с. 77-83.
10. Новиков Н.Е. Контрастно-усиленные ультразвуковые исследования. История развития и современные возможности. Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2012, т. 2, № 1, с. 20-28.
11. Семенов И.И., Зайцев А.Н., Крживицкий П.И., Пономарева А.И. Методы диагностики и оценки степени распространения процесса при саркомах мягких тканей. Практическая онкология. 2013, т. 14, № 2, с. 87-96.
12. Семенова А.И. Принципы цитостатической терапии сарком мягких тканей. Практическая онкология. 2013, т. 14, № 2, с. 112-121.
13. Тепляков В.В., Карпенко В.Ю., Дрошнева И.В. и соавт. Ошибки в диагностике и лечении сарком мягких тканей. В кн.: Ошибки в клинической онкологии: руководство для врачей. Под ред. В.И. Чиссова, А.Х. Трахтенберга. М., «ГЭОТАР-Медиа». 2009, с. 792.
14. Фролова И.Г., Котова О.В., Тюкалов Ю.И. и соавт. Возможности ультразвукового метода в диагностике сарком мягких тканей. Сибирский онкологический журнал. 2015, № 3, с. 82-89.



15. Abatzoglou S., Turcotte R.E., Isler M.H. et al. Local Recurrence After Initial Multidisciplinary Management of Soft Tissue Sarcoma. Is there a Way Out? *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2010, v. 468, p. 3012-3018.
16. Aga P., Singh R., Parihar A., Parashari U. Imaging Spectrum in Soft Tissue Sarcomas. *Indian J. Surg. Oncol.* 2011, v. 2 (4), p. 271-279.
17. Azinovic I., Martinez Monge R., Aristu J. et al. Intraoperative radiotherapy electron boost followed by moderate doses of external beam radiotherapy in resected soft tissue sarcoma of the extremities. *Radiother. Oncol.* 2003, v. 67, p. 331-337.
18. Benz M.R., Czernin J., Allen-Auerbach M.S. et al. FDG-PET/CT imaging predicts histopathologic treatment responses after the initial cycle of neoadjuvant chemotherapy in high-grade soft-tissue sarcomas. *Clin. Cancer Res.* 2009, v. 15, p. 2856-2863.
19. Bhangu A.A., Beard J.A., Grimer R.J. Should Soft Tissue Sarcomas be Treated at a Specialist Centre? *Sarcoma.* 2004, v. 8, p. 1-6.
20. Brennan M.F., Singer S., Maki R., O'Sullivan B. Soft tissue sarcoma. In: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. 2005, p. 1581-1637.
21. Briccoli A., Galletti S., Salone M. et al. Ultrasonography is superior to computed tomography and magnetic resonance imaging in determining superficial resection margins of malignant chest wall tumors. *J. Ultrasound Med.* 2007, v. 26 (2), p. 157-162.
22. Catton C., Davis A., Bell R., O'Sullivan B. Soft tissue sarcoma of the extremity. Limb salvage after failure of combined conservative therapy. *Radiation therapy and oncology.* 1996, v. 41, p. 209-214.
23. Chou Y.S., Liu C.Y., Chen W.M. et al. Follow-up after primary treatment of soft tissue sarcoma of extremities: impact of frequency of follow-up imaging on disease specific survival. *J. Surg. Oncol.* 2012, v. 106 (2), p. 155-161.
24. Coindre J., Terrier P., Guillou L. et al. Predictive value of grade for metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcomas: a study of 1240 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *Cancer.* 2001, v. 91, p. 1914-1926.
25. Cool P., Grimer R., Rees R. Surveillance in patients with sarcoma of the extremities. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2005, v. 31, p. 1020-1024.
26. Cormier J.N., Pollock R.E. Soft tissue sarcomas. *CA Cancer J. Clin.* 2004, v. 54 (2), p. 94-109.
27. De Schepper A.M., De Beuckeleer L., Vandevenne J., Somville J. Magnetic resonance imaging of soft tissue tumors. *Eur. Radiol.* 2000, v. 10 (2), p. 213-223.
28. Deroose J.P., van Geel A.N., Burger J.W. et al. Isolated limb perfusion with TNF-alpha and melphalan for distal parts of the limb in soft tissue sarcoma patients. *J. Surg. Oncol.* 2012, v. 105, p. 563-569.
29. Eilber F., Rosen G., Nelson S.D. et al. High-grade extremity soft tissue sarcomas: factors predictive of local recurrence and its effect on morbidity and mortality. *Ann. Surg.* 2003, v. 237, p. 218-226.
30. Enneking W.F., Spanier S.S., Goodman M.A. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1980, v. 153, p. 106-120.
31. Gaynor J.J., Tan C.C., Casper E.S. et al. Refinement of clinicopathologic staging for localized soft tissue sarcoma of the extremity: a study of 423 adults. *J. Clin. Oncol.* 1992, v. 10, p. 1317-1329.
32. Grabelius F., Kraft C., Sheu S. et al. Soft Tissue Sarcoma Resection Specimens after Isolated Limb Perfusion with TNF and Melphalan: Histologically Characterized Improved Margins Correlate with Absence of Recurrences. *Bone And Soft Tissue Sarcomas Annals of Surgical Oncology.* 2009, v. 16, p. 676-686.
33. Gronchi A., Miceli R., Fiore M. et al. Extremity soft tissue sarcoma: adding to the prognostic meaning of local failure. *Ann. Surg. Oncol.* 2007, v. 14 (5), p. 1583-1590.
34. Gronchi A., Frustaci S., Mercuri M. et al. Short full dose adjuvant chemotherapy in high risk adult soft tissue sarcomas: a randomized clinical trial from the Italian sarcoma group and the Spanish sarcoma group. *J. Clin. Oncol.* 2012, v. 30, p. 850-856.
35. Gutierrez J., Perez E.A., Moffat F.L. et al. Should Soft Tissue Sarcomas Be Treated at High-volume Centers? An Analysis of 4205 Patients. *Annals of Surgery.* 2007, v. 245, p. 6.
36. Hayes A.J. Isolated limb perfusion with melphalan and tumor necrosis factor alpha for advanced melanoma and soft tissue sarcoma. *Ann. Surg. Oncol.* 2007, v. 14 (1), p. 230-238.
37. Hohenberger P., Schwarzbach M.H. Management of locally recurrent soft tissue sarcoma after prior surgery and radiation therapy. *Recent Results Cancer Res.* 2009, v. 179, p. 271-283.
38. Koea J.B., Leung D., Lewis J., Brennan M.F. Histopathologic type: An independent prognostic factor in primary soft tissue sarcoma of the extremity? *Ann. Surg. Oncol.* 2003, v. 10(4), p. 432-440.
39. Labarre D., Aziza R., Filleronb T. et al. Detection of local recurrences of limb soft tissue sarcomas: Is magnetic resonance imaging (MRI) relevant? *European Journal of Radiology.* 2009, v. 72, p. 50-53.
40. Lin P.P., Guzel V.B., Pisters P.W. et al. Surgical management of soft tissue sarcomas of the hand and foot. *Cancer.* 2002, v. 95, p. 852-861.
41. Moureau-Zabotto L., Thomas L., Bui B.N. et al. Management of soft tissue sarcomas in first isolated local recurrence: a retrospective study of 83 cases. *Cancer Radiother.* 2004, v. 8 (5), p. 279-287.
42. Nagano S., Yahiro Y., Yokouchi M. et al. Doppler ultrasound for diagnosis of soft tissue sarcoma: efficacy of ultrasound-based screening score. *Radiol. Oncol.* 2015, v. 49 (2), p. 135-140.
43. Patel S.R., Zagars G.K., Pisters P.W.T. The follow-up of adult soft tissue sarcomas. *Sem. Surg. Oncol.* 2003, v. 30, p. 413-416.
44. Pervaiz N., Colterjohn N., Farrokhhyar F. et al. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft tissue sarcoma. *Cancer.* 2008, v. 113, p. 573-581.
45. Pisters P., Leung D., Woodruff J. et al. Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremity. *J. Clin. Oncol.* 1996, v. 14, p. 1679-1689.
46. Pollack A., Zagars G., Goswitz M. et al. Preoperative vs. postoperative radiotherapy in the treatment of soft tissue sarcomas: a matter of presentation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998, v. 42, p. 563.
47. Rodriguez-Alfons B. et al. 18F-FDG-PET-CT in soft tissue sarcomas: When to image? *Rev. Esp. Med. Nucl. Imagen.* 2014, v. 33, p. 43-49.
48. Rosenberg S.A., Tepper J., Glatstein E. et al. The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. *Ann. Surg.* 1982, v. 196, p. 305-315.
49. Rutkowski P., Lugowska I. Follow-up in soft tissue sarcomas. *Magazine of European Medical Oncology.* 2014, v. 7, p. 92-96.
50. Stojadinovic A., Leung D.R., Allen P. et al. Primary adult

- soft tissue sarcoma: time-dependent influence of prognostic variables. *J. Clin. Oncol.* 2002, v. 20 (21), p. 4344-4352.
51. Stramare R., Gazzola M., Coran A. et al. Contrast-enhanced ultrasound findings in soft tissue lesions: preliminary results. *J. Ultrasound.* 2013, v. 16, p. 21-27.
52. Strander H., Turesson I., Cavallin-Stahl E. A systemic overview of radiation therapy effects in soft tissue sarcomas. *Acta Oncologica.* 2003, v. 42, p. 516-531.
53. Sugiura H., Takahashi M., Katagiri H. et al. Additional wide resection of malignant soft tissue tumors. *Clinical orthopaedics and related research.* 2002, v. 394, p. 201-210.
54. Torres M.A., Ballo M.T., Butler C.E. et al. Management of locally recurrent soft tissue sarcoma after prior surgery and radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007, v. 67, p. 1124-1129.
55. Trovik C.S., Bauer H.C., Alvegard T.A., Anderson H. et al. Surgical margins, local recurrence and metastasis in soft tissue sarcomas: 559 surgically treated patients from the Scandinavian Sarcoma Group Register. *Europ. J. Cancer.* 2000, v. 36 (6), p. 688-690.
56. Walker A., Fenton M., Salesky J., Murphey M. Magnetic Resonance Imaging of Benign Soft Tissue Neoplasms in Adults. *Radiol. Clin.* 2011, v. 49, p. 1197-1217.
57. Watts A.C., Teoh K., Evans T. et al. MRI surveillance after resection for primary musculoskeletal sarcoma. *J. Bone Jt. Surg. Br.* 2008, v. 90 (4), p. 484-487.
58. Whooley B.P., Gibbs J.F., Mooney M.M. et al. Primary extremity sarcoma: what is the appropriate follow-up? *Ann. Surg. Oncol.* 2000, v. 7 (1), p. 9-14.

Статья поступила 02.02.2017 г., принята к печати 16.02.2017 г.  
Рекомендована к публикации А.А. Феденко

## LOCALLY RECURRENT SOFT TISSUE SARCOMAS OF EXTREMITIES: DETECTION AND TREATMENT

Zinovev G.V., Gafton G.I., Busko E.A., Gafton I.G., Sinyachkin M.S.

N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Saint Petersburg

**Key words:** recurrent sarcoma, sarcoma detection, treatment of recurrent sarcoma

Despite significant advances in the diagnosis and treatment of soft tissue sarcomas (STS), problem of local recurrence is relevant like 100 years ago. Missing of universal schemes of tumor monitoring after primary treatment indicates the need of customized detection algorithms of relapses. High risk of recurrence after surgical and even combined treatment requires the use of original complex therapeutic methods and is feasible only at high-volume sarcoma centers.