

УДК 616.65-006:615.277

Г.А. СЕРИКБАЕВ, А.К. КУРМАНАЛИЕВ, Д.А. ТУЛЕУОВА, Ж.О. МАУЛЕНОВ

Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии, г. Алматы, Казахстан

РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ



Курманалиев А.К.

В статье рассматриваются вопросы лечения сарком мягких тканей на современном этапе на уровне КазНИИОиР г. Алматы. В статье приведена доступная информация о применении Трабектедина при саркоме мягких тканей, которая свидетельствует о его значимой роли при лечении данного заболевания.

Ключевые слова: трабектедин, йонделис, саркомы мягких тканей, оперативное лечение, химиотерапия.

Термином “саркомы мягких тканей” обозначают гетерогенную группу редких злокачественных опухолей мезенхимального происхождения. Подобные опухоли объединяются в одну группу ввиду сходства их гистопатологических характеристик и клинических проявлений, а также течения опухолевого процесса. К настоящему времени различают более 50 гистологических подтипов сарком мягких тканей.

Злокачественные опухоли мягких тканей составляют 1,2-2,6% в общей структуре злокачественных новообразований человека. Почти все злокачественные опухоли мягких тканей являются саркомами, которые составляют 0,7% всех злокачественных опухолей человека. В Республике Казахстан абсолютное число вновь выявленных заболеваний в 1993 г. составило 235, в 2002 г. – 192. Чаще всего эти опухоли отмечаются в возрасте 20-50 лет. У детей в структуре онкологической заболеваемости саркомы составляют 10-11%. Преимущественная локализация сарком мягких тканей – конечности (до 60%), причем примерно 46% – нижние конечности и около 13% – верхние. На туловище эти опухоли локализуются в 15-20% случаев, на голове и шее – в 5-10%. На забрюшинное пространство приходится 13-25% [1].

Оперативное лечение является основным методом локального контроля у данной группы пациентов. Однако, учитывая возможные рецидив опухоли и метастазирование, необходимо включение в программу лечения химиотерапию и лучевую терапию, являющиеся дополнительным методом лечения.

Метаанализ 2008 г., основанный на данных 1568 больных из 14 клинических исследований, показал абсолютное преимущество адьювантной терапии в 6% случаев для локального безрецидивного интервала и в 10% – для появления отдаленных метастазов. К 10 годам наблюдения

влияния на общую выживаемость выявлено не было. Тем не менее, можно предполагать, что достаточно низкие показатели эффективности связаны с тем, что при подсчете результатов не учитывался гистологический подтип опухоли.

Химиотерапия сарком мягких тканей в последнее время начинает претерпевать значительные изменения: меняются подходы к выбору лекарственных препаратов в зависимости от строения сарком, появляются новые лекарства и возможные их комбинации.

Приобретает клинические перспективы таргетная терапия. Стабилизация процесса с удлинением выживаемости может быть основной целью при использовании таргетных препаратов [2].

Но применение системной терапии не решает проблему местного рецидивирования, а показатели общей выживаемости нельзя назвать удовлетворительными, несмотря на статистическую значимость.

В этой связи особую значимость приобретают локальные методы воздействия на опухоль: различные методы и режимы дистанционной лучевой терапии, регионарная химиоперфузия, брахитерапия, интраоперационная лучевая терапия (Алиев М.Д., 2004).

Общепринятым подходом к лечению сарком мягких тканей в настоящее время являются органосохраняющие оперативные вмешательства с обязательным дополнением операции лучевой терапией в той или иной последовательности их применения. Это обеспечивает уровень локального контроля, сопоставимый с таковым при выполнении обширных вмешательств (ампутации, удаление мышечной группы и т.д.) и составляет 80-90%. В свете общей тенденции современной онкоортопедии к органосохраняющему лечению при обязательном соблюдении принципов радикализма, в отношении сарком мягких тканей данный подход

Контакты: Курманалиев Аль-Фараби Канатович, врач центра опухолей костей, мягких тканей и меланом при Казахском научно-исследовательском институте онкологии и радиологии, г. Алматы, РК. Тел.: +7 707 9755525, e-mail: al-farabi_87@mail.ru

Contacts: Al-Farabi Kanatovich Kurmanaliyev, physician of the center of bonetumors, softtissue and melanoma at the Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology, Almaty c., RK. Ph.: +7 707 9755525, e-mail: al-farabi_87@mail

к лечению чрезвычайно актуален, т.к. до 60% СМТ поражают конечности.

Тем не менее, хотя комбинированный подход к лечению с применением гамма-терапии и достиг определенного уровня в обеспечении локорегионарного контроля и общей выживаемости, эти результаты нельзя назвать удовлетворительными, так как проблемы местного рецидивирования и отдаленного метастазирования, а следовательно, и общей выживаемости не сведены к минимуму, а смертность остается по-прежнему на высоком уровне. Кроме того, не менее актуальной является проблема органосохраняющего оперативного лечения, ввиду того, что более 1/3 заболевших лица молодого трудоспособного возраста моложе 30 лет, что не менее важно как в морально-этическом, так и в социально-экономическом плане [3].

В этой связи целесообразен поиск методов оптимизации комбинированной терапии, которая снизила бы риски местного рецидивирования и отдаленного метастазирования.

С учетом вышеизложенного, целью настоящей статьи является описание результатов курсового лечения таргетным препаратом Трабектедин в структуре комбинированной терапии СМТ.

Трабектедин представляет собой алкалоид природного (морского) происхождения, впервые выделенный из Карибского оболочника *Ecteinascidia turbinata*. Успех трабектедина в предварительных крупных клинических рандомизированных испытаниях III фазы при лечении сарком мягких тканей привел к утверждению препарата во многих странах [4].

Клиническая эффективность трабектедина исследовалась в рамках 3 нерандомизированных (Европа и США) и одного рандомизированного исследования (Европа, США, Россия) II фазы у пациентов с распространенными саркомами мягких тканей. В них принимало участие более 450 пациентов с различными типами диссеминированных сарком мягких тканей, с прогрессированием заболевания после 1-й и более линий химиотерапии. При использовании препарата в качестве 2-й линии химиотерапии больных с распространенными и нерезектабельными саркомами мягких тканей медиана выживаемости составила 10,3 месяца, а 2-летняя выживаемость – около 30% [5].

Трабектедин стал единственным, не имеющим аналогов препаратом, зарегистрированным для лечения распространенной саркомы мягких тканей, с хорошим профилем безопасности и эффективности. Трабектедину присвоен статус орфанного лекарственного средства в Европе и США, он также одобрен американской организацией National

Таблица 1 – Комплексное лечение в КазНИИОиР в ЦОКМТиМ в период с 2012 по 2015 гг.

Женщины – 40 (65%)		Мужчины – 21 (35%)	
20-50 лет – 42 человека (68%)		50 лет и старше – 19 человек (32%)	
St I – 3 (4,9%)	St II – 19 (31,2%)	St III – 33 (54,1%)	St IV – 6 (9,8%)
Основные гистологические подтипы			
24,5% – злокачественная фиброзная гистиоцитома			
13,1% – липосаркомы			
11,4% – фибросаркомы			
9,8% – рабдомиосаркомы			
6,55% – саркомы Юинга			
6,55% – шванномы			
6,5% – альвеолярная рабдомиосаркома			
4,9% – синовиальная саркома			
16,7% – другие типы			
Локализации опухолей			
Нижние конечности – 42,5%			
Ягодичная область и таз – 18%			
Верхние конечности – 13%			
Спина – 8,2%			
Грудная стенка – 8,2%			
Шея – 6,5%			
Другие локализации – 3,6%			

Таблица 2 – Виды лечения, оказанные пациентам

Вид лечения	Количество
Оперативное лечение	12 (19,6%)
Оперативное лечение + адъювантная химиотерапия	19 (31,2%)
Неoadъювантная химиотерапия + оперативное лечение + адъювантная химиотерапия	30 (49,2%)

Comprehensive Cancer Network, Американским Обществом онкологов (ASCO) и Европейским медицинским агентством (ЕМЕА) для лечения пациентов с распространенной саркомой мягких тканей [6].

Комплексное лечение в КазНИИОиР в ЦОКМТиМ в период с 2012 по 2015 гг. проведено 61 пациенту (табл. 1).

Как следует из таблицы 2, основным методом вмешательства являлось оперативное лечение в объеме – футлярное удаление опухоли с отступом от 3-6 см в зависимости от локализации опухоли. Всем пациентам были проведены радикальные органосохраняющие операции. Количество послеоперационных осложнений составило 2 (3,5%) случая.

Лучевая терапия проводилась 5 (8,1%) пациентам в послеоперационном периоде при крае резекции R1. В условиях ЦОКМТиМ лучевая терапия не применялась в неoadъювантном и самостоятельном режимах. Осложнений общих и местных после проведения лучевой терапии не наблюдалось.

При проведении химиотерапии применялись стандартные режимы полихимиотерапии: VAI, VAC, IE, CYADIC, CYVADIC, GemTax.

Как следует из таблицы 3, более чем в 70% случаев отдаленные результаты терапии в послеоперационный период были положительными.

Таблица 3 – Результаты лечения

Результаты лечения	Количество больных	Период наблюдения
Наблюдение после окончания лечения	20 (32,7%)	1-4 года
Стабилизация процесса при наличии мтс (легкие)	18 (29,5%)	1-4 года
Умерли	15 (24,5%)	1-4 года
Рецидив	3 (4,9%)	1-4 года
Продолжают лечение	5 (8,4%)	1 год

Таблица 4 – Осложнения в результате лекарственного лечения

Вид осложнения	Количество больных	Степень
Нейтропения	15	1-2 степень – 11 3-4 степень – 4
Анемия	10	1-2 степень – 4 3-4 степень – 6
Тромбоцитопения	3	1-2 степень – 3
Эмитогенные явления	27	
Нейротоксичность	3	
Временное ухудшение зрения	2	

Как следует из таблицы 4, трабектедин обладает гораздо более благоприятным профилем безопасности по сравнению со стандартными ЛС, используемыми для лечения СМТ.

В качестве 3-4 линии лечения различных гистологических подтипов сарком мягких тканей в монорежиме был применен таргетный препарат трабектедин.

Клинический случай 1

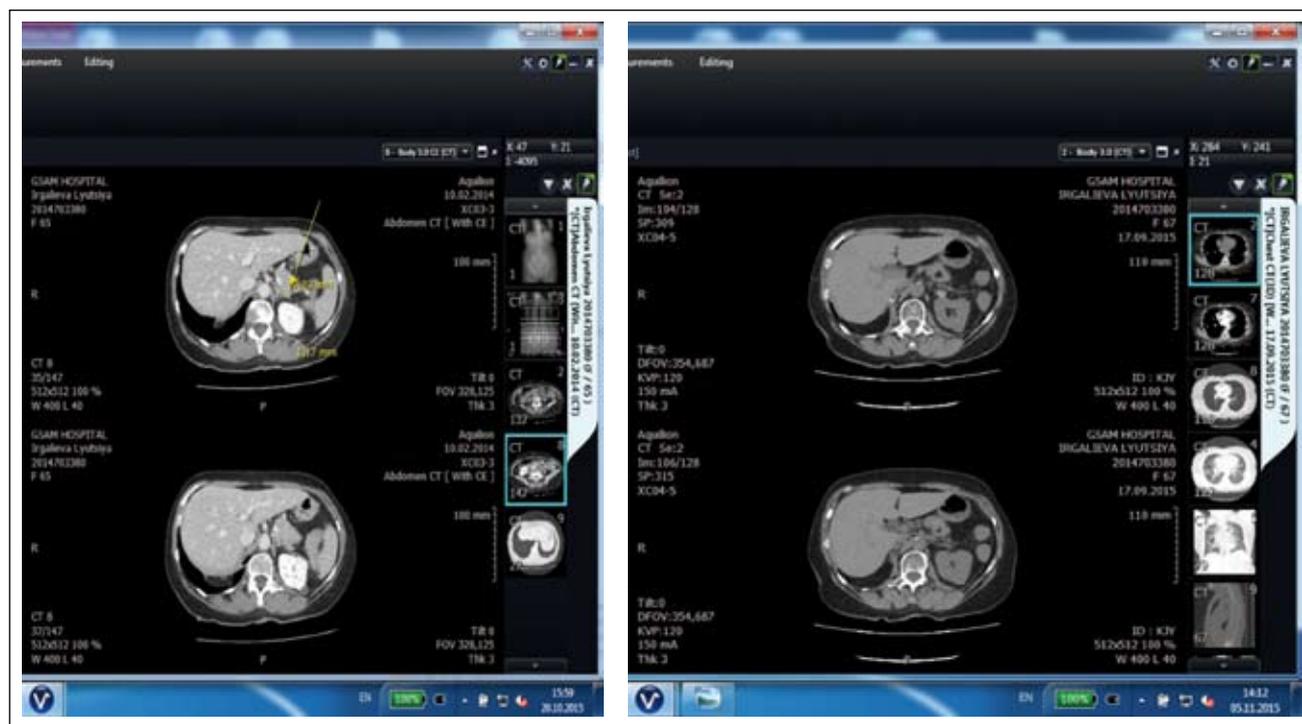
Пациентка И., 1948 г.р. Диагноз: Множественные мтс лейомиосаркомы в кости скелета без первично-выявленного очага St IV (ТхNoM1). Состояние после открытой биопсии, 10 курсов ПХТ. Прогрессирование. Состояние после 10 курса таргетной терапии. Частичная регрессия процесса.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЙ

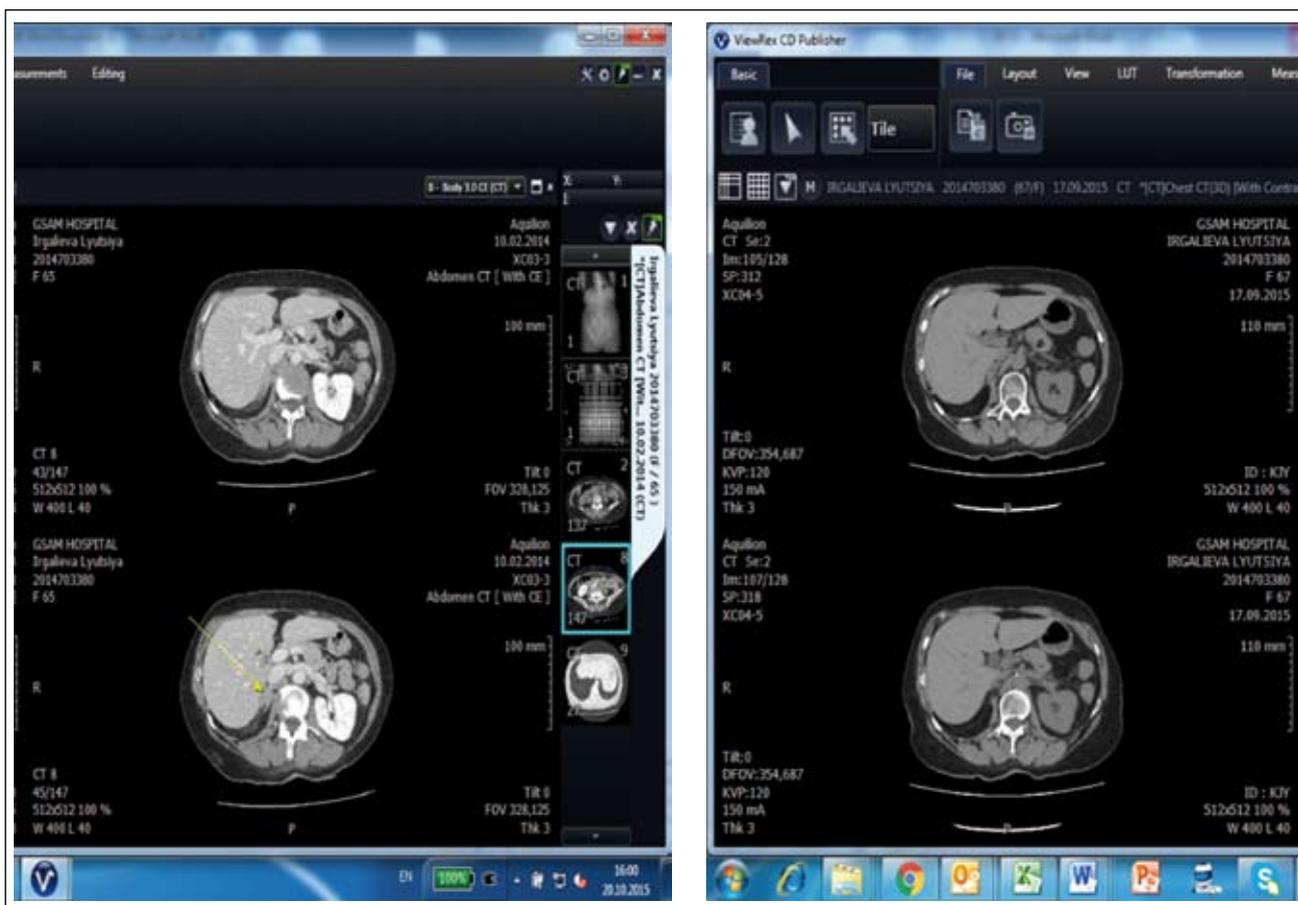
Таблица 5 – Результаты динамической ПЭТ КТ (динамика 5 мес.)

Показатели	Значения
Мтс в легких	4,8>13,8 мм
В парамедиастинальной области	13,5>23,13 мм
Мтс в надпочечниках: левый правый	27,9>5,7 мм 7,7>4,1 мм
Первичная опухоль в голени без изменений	2,0>1,9 см
Мтс в костях: правая половина крестца	2,4>1,9 см
Хрящевой конец 2 ребра справа	2,1>1,7 см
Тело L3	13,1>2,6 мм
Правое ребро не определяется	11,1 см>
Правая седалищная кость не определяется	3,0 см>

Как следует из таблицы 5 и представленных снимков 1, 2 на фоне терапии имела место частичная регрессия метастазов опухоли.



Снимок 1 – Регрессия очагов в левом надпочечнике



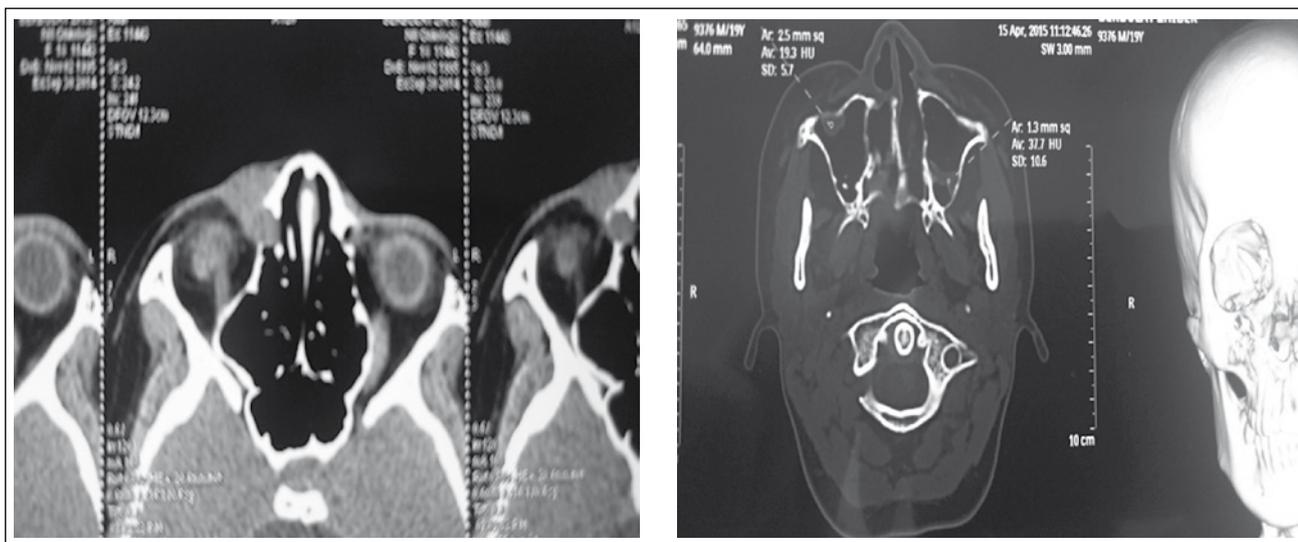
Снимок 2 – Регрессия очагов в правом надпочечнике

Клинический случай 2

Пациентка Б., 19 л. Диагноз: Лейомиосаркома мягких тканей скуловой области справа St II (T2aN0M0). Пациентка получала 6 курсов химиотерапии препара-

том трабектедин. Регрессия процесса со стабилизацией в течение 7 месяцев применения терапии трабектедином.

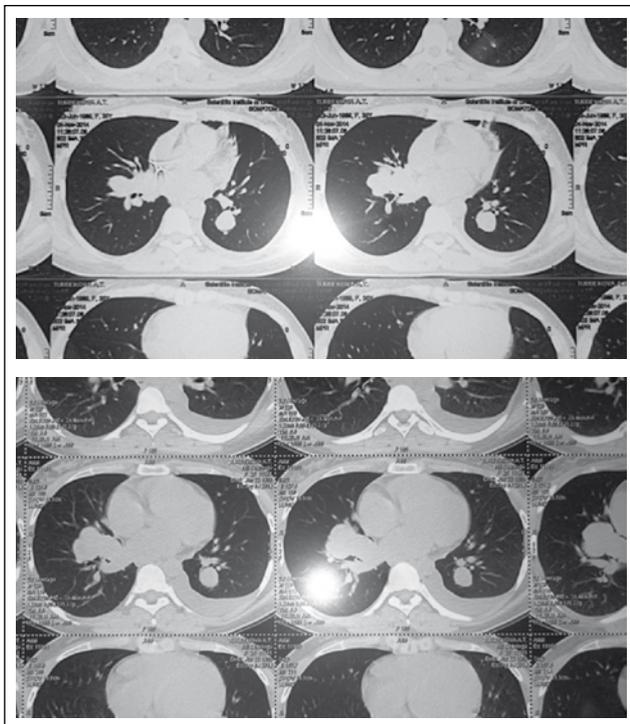
На снимке 3 отчетливо видна частичная регрессия.



Снимок 3 – Частичная регрессия

Клинический случай 3

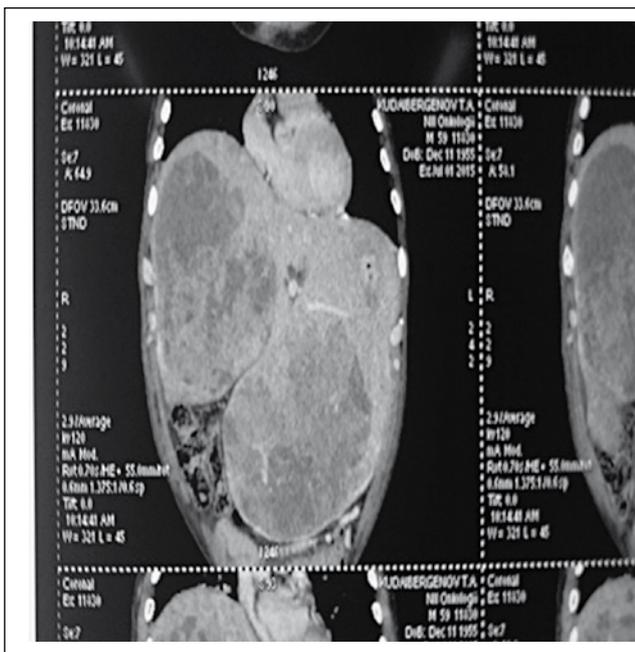
Пациентка Т., 25 л. Диагноз: Альвеолярная саркома мягких тканей бедра справа St III (T2bN0M0). Метастаз: поражение легких. Стабилизация в течение 9 месяцев (снимок 4).



Снимок 4 – Стабилизация в течение 9 месяцев

Клинический случай 4

Пациент К., 60 лет. Диагноз: Лейомиосаркома мягких тканей брюшной полости с поражением печени, ворот селезенки St IV (T3NxM1). Состояние после химиотерапии.



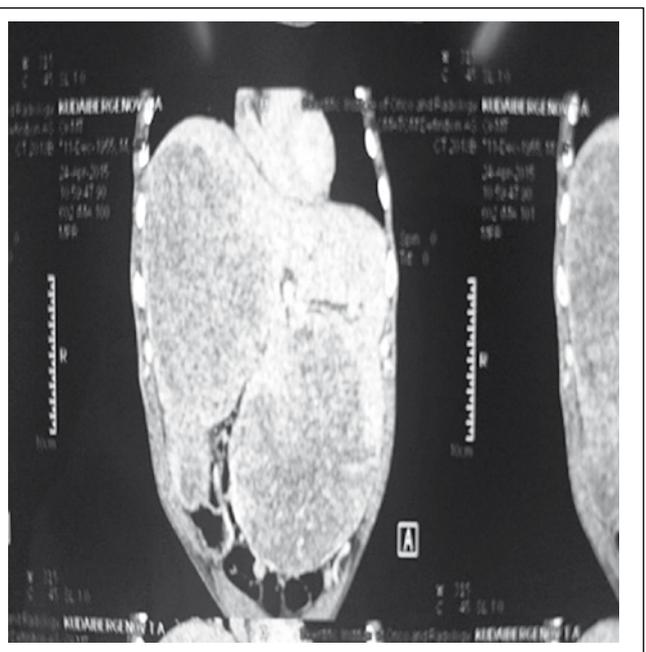
Прогрессирование. Болевой синдром. Состояние после 7 курсов таргетной терапии препаратом Трабектедин. Стабилизация.

На снимке 5 отчетливо видна стабилизация. Трабектедин был применен в адъювантном режиме лечения.

В 3-х случаях после 3-4-курсового лечения таргетным препаратом стабилизация процесса наступала в период от 11 мес. до 4 лет (табл. 6).

Таблица 6 – Результаты курсового лечения Трабектедином

Данные пациента	Диагноз	Кол-во курсов таргетной терапии	Стабилизация процесса в течение
А.Н., 31 г. (муж.)	Липосаркома мягких тканей ягодичной области слева St II(T ₂ N ₀ M ₀). Состояние после оперативного лечения. Рецидив. Состояние после хирургического лечения	4	4-х лет
С., 50 л. (жен.)	Липосаркома мягких тканей бедра справа St III (T3N0M0) G1. Состояние после хирургического лечения	3	15 мес.
Т., 47 л. (жен.)	Липосаркома мягких тканей брюшинного пространства St IV (T4N1M0). Состояние после операции	3	11 мес.



Снимок 5 – Стабилизация

ВЫВОДЫ

Таким образом, проблема сарком мягких тканей ввиду своей высокой злокачественности, сложной диагностики, трудности в лечении остается одной из самых сложных проблем, требующих мультидисциплинарного подхода в диагностике, лечении и применении всех возможных эффективных методов лечения. Согласно накопленным клиническим данным и рецензируемым статьям, трабектедин обладает достаточной эффективностью и хорошей переносимостью, и активен при саркомах мягких тканей.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Статья опубликована при поддержке ООО «Джонсон & Джонсон».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Протоколы диагностики и лечения онкологических заболеваний. Саркомы мягких тканей, 2012 г. <https://diseases.medelement.com/disease/view/MTM2MDE%253D/fDB8>

2 Переводчикова Н.И., Горбунова В.А. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. 4-е издание, расширенное и дополненное. – М.: Практическая медицина, 2015. – 688 с.

3 Отт П.А. Комбинированное лечение сарком мягких тканей с применением интраоперационной лучевой терапии: автореф. ... канд. мед. наук: 14.01.12,14.01.13. – Москва, 2014

4 Petek B.J., Loggers E.T., Seth M., Pollack and Robin L.J. Trabectedin Soft Tissue Sarcomas // Mar. Drugs. – 2015. – N 13. – P. 974-983

5 Горбунова В.А., Феденко А.А. Трабектедин: новые возможности химиотерапии диссеминированных сарком мягких тканей // РМЖ. – 2009. – Т.7, № 9. www.rmj.ru/articles_6544.htm

6 Soft Tissue Sarcoma // NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. – 2015. – V. 2. – MS – 7. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines_nojava.asp

REFERENCES

1 *Protokoly diagnostiki i lecheniya onkologicheskikh zabolovaniy. Sarkomy myagkikh tkanei. 2012 g.* [Protocols of diagnostics and treatment of oncological diseases. Soft tissue sarcoma. 2012]. Available from: <https://diseases.medelement.com/disease/view/MTM2MDE%253D/fDB8>

2 Pervodchikova NI, Gorbunova VA. *Rukovodstvo po himioterapii opuholevykh zabolovaniy. 4-e izdanie, rasshirennoe i dopolnennoe* [Guide chemotherapy of tumor diseases. 4th edition, expanded and updated.]. Moscow: Practical medicine; 2015; 668 p.

3 Ott PA. *Kombinirovannoe lechenie sarkom myagkikh tkanei s primeneniem intraoperacionnoi luchevoi terapii. Avtoref. ... kand. med. nauk 14.01.12,14.01.13.* [Combined treatment of soft tissue sarcomas using intraoperative radiotherapy: Abstract. ... Cand. Med. Sci. 14.01.12,14.01.13.]. Moscow, 2014

4 Petek BJ, Loggers ET, Seth M, Pollack and Robin LJ. Trabectedin Soft Tissue Sarcomas. *Mar. Drugs*. 2015;13:974-83

5 Gorbunova VA, Fedenko AA. Trabectedin: new opportunities of disseminated soft tissue sarcomas chemotherapy. *RMZh = RMJ*. 2009;7(9) (In Russ.). Available from: www.rmj.ru/articles_6544.htm

6 Soft Tissue Sarcoma. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. 2015.2;7. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines_nojava.asp

ТҰЖЫРЫМ

Г.А. СЕРИКБАЕВ, А.К. ҚҰРМАНӘЛИЕВ, Д.А. ТӨЛЕУОВА, Ж.О. МӘУЛЕНОВ

Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты, Алматы қ., Қазақстан

ЖҰМСАҚТИҢ САРКОМАСЫН КЕШЕНДІ ЕМДЕУ НӘТИЕ-ЖЕЛЕРІ

Осылайша, жұмсақтің саркомасының мәселесі өзінің өте қатерлі болуына байланысты, қиын диагноз қою, емдеу кезіндегі туындайтын қиындықтарға байланысты өте күрделі мәселелердің бірі болып табылады. Осыған байланысты, диагноз қою кезінде жан-жақты талдауды, емдеу кезінде мүмкін болатын тиімді емдеу әдістерін қолдауды талап етеді. Жинақталған клиникалық мәліметтерге және рецензияланған мақалаларға сәйкес трабектедин айтарлықтай тиімді және жақсы көндігу қабілеттілігі мен жұмсақтің саркомасына қарсы белсенді әсер етеді.

Негізгі сөздер: трабектедин, йонделис, жұмсақтің саркомасы, ота емі, химиотерапия.

SUMMARY

G.A. SERIKBAYEV, A.K. KURMANALIYEV, D.A. TULEUOVA, Zh.O. MAULENOV

Kazakh Research Institute of Oncology & Radiology, Almaty c., Kazakhstan

RESULTS OF COMPLEX TREATMENT OF THE SOFT TISSUE SARCOMAS

Thus, problem the soft tissues of sarcomas in view of the high malignancy, difficult diagnostics, and difficulty in the treatment remains one of the most complex problems which are demand multidisciplinary approach in diagnostics, treatment and application of all possible effective methods of treatment. According to the accumulated clinical data and peer-reviewed articles, trabectedin is sufficiently effective and well tolerated, and active in the soft tissue sarcoma.

Key words: trabectedin, yondelis, soft tissue sarcoma, surgery, chemotherapy.

Для ссылки: Серикбаев Г.А., Курманалиев А.К., Тулеуова Д.А., Мауленов Ж.О. Результаты комплексного лечения сарком мягких тканей // *Medicine (Almaty)*. – 2016. – No 3 (165). – P. 10-15

Статья поступила в редакцию 14.03.2016 г.

Статья принята в печать 18.03.2016 г.