

# БЕЗПОСЕРЕДНІ РЕЗУЛЬТАТИ НЕОАД'ЮВАНТНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА САРКОМУ М'ЯКИХ ТКАНИН ВИСОКОГО СТУПЕНЯ РИЗИКУ



С.І. Коровін, В.С. Іванкова,  
В.В. Остафійчук, А.Ю. Палівець,  
М.М. Кукушкіна, В.Ю. Костюк,  
М.С. Кротевич, М.І. Палій

Адреса:  
Остафійчук Василь Васильович  
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43  
Національний інститут раку  
Тел.: (044) 257-99-46  
E-mail: lugnik2007@gmail.com

В основу роботи покладено аналіз результатів лікування 70 хворих на саркому м'яких тканин кінцівок і тулуба II–III стадії високого ступеня ризику, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні пухлин шкіри та м'яких тканин Національного інституту раку в період 2005–2013 рр. При аналізі результатів передопераційної терапії пацієнтів із саркомою м'яких тканин кінцівок і тулуба встановлено стійку тенденцію до підвищення ефективності при застосуванні комбінації хіміо- та променевої терапії порівняно з використанням кожного з цих методів окремо.

## ВСТУП

Саркоми м'яких тканин (СМТ) — це гетерогенна група злоякісних новоутворень, що виникли з мезенхімальної сполучної тканини та становлять від 1 до 2,5% усіх злоякісних пухлин у дорослих [1].

Методом вибору лікування при СМТ залишається хірургічний. Радикальне, абластичне видалення пухлини — найбільш важливий етап лікування хворого. Основними принципами хірургічного методу при СМТ є футлярне видалення пухлини з шириною країв резекції здорових тканин > 1 см. Саме від радикальності проведеної операції залежить подальший перебіг захворювання. У досить високому відсотку випадків хірургу не вдається поєднати радикальність (R0) операції з органозбережним завданням. Це зумовлює значну частку післяопераційних рецидивів.

Починаючи з 80-х років минулого століття, онкологи застосовують комбінований підхід до лікування пацієнтів із СМТ [2]. Зокрема, мета передопераційної терапії хворих на СМТ полягає у зменшенні пухлини з наступним органозбережним хірургічним лікуванням. Існує декілька підходів до вирішення цього питання: системна поліхіміотерапія (ПХТ) [3], дистанційна променева терапія (ПТ) [4] і комбінація хіміо- та променевої терапії [5].

Ці методи спрямовані на ураження пухлинної тканини шляхом припинення живлення новоутворення або безпосереднього впливу на пухлинні клітини. Кожен метод має як переваги, так і недоліки. Так, ПХТ зазвичай чинить негативний вплив на весь організм, крім ізольованої перфузії. Хоча й доведено вищу ефективність

використання ПТ у передопераційний період порівняно з її застосуванням у післяопераційний [6, 7], проте метод спричиняє суттєві ускладнення ранового процесу.

У роботі, що ґрунтується на власному досвіді, представлено ретроспективний аналіз безпосередніх результатів неoad'ювантного лікування хворих на СМТ із використанням різних терапевтичних методик (ПХТ, ПТ та їх комбінація).

## ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження включено 70 хворих на СМТ кінцівок і тулуба II–III стадії, які лікувалися у Національному інституті раку в період 2005–2013 рр.

Критеріями включення пацієнтів у групи були: патогістологічно верифікована СМТ тулуба та кінцівок, відсутність клінічних ознак метастатичного ураження, вік більше 18 років, загальний стан за шкалою ECOG 0–1 бал.

Критеріями виключення хворих були: метастази в інші органи, супутні онкологічні захворювання, некомпенсовані супутні захворювання.

У план обстеження до проведення неoad'ювантного лікування пацієнтів входили:

- ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини та ділянки локалізації пухлини;
- рентгенографія органів грудної порожнини;
- магнітно-резонансна томографія (МРТ) або комп'ютерна томографія (КТ) ділянки ураження;
- товстоголова чи трепан-біопсія пухлини з подальшим гістологічним дослідженням;

**Ключові слова:** саркома м'яких тканин, неoad'ювантне лікування, хірургічне лікування, хіміотерапія, променева терапія.

- лабораторні дослідження.

План обстеження після проведення неoad'ювантного лікування хворих передбачав:

- УЗД органів черевної порожнини;
- рентгенографію органів грудної порожнини;
- МРТ або КТ ділянки ураження з оцінкою відповіді пухлини на проведений курс лікування за системою RECIST 1.1 [8].

Наступним етапом лікування було оперативне втручання із широким висіченням пухлини. При неможливості проведення органозбережного лікування хворим пропонували виконання ампутації ураженої кінцівки. Патогістологічне дослідження матеріалу обов'язково включало визначення відносної частки життєздатної пухлинної тканини за 7-ступеневою шкалою, запропонованою К.О. Галахінім та О.Г. Курік [9].

Залежно від застосованого неoad'ювантного лікування пацієнтів розподілено на 3 групи:

- 1-ша група — 21 пацієнт, із них 8 (38,1%) жінок та 13 (61,9%) чоловіків віком від 18 до 63 років (середній вік 43,1 року), яким проводили лікування в обсязі 2 курсів неoad'ювантною системою ПХТ за 2 схемами:
  - СуVADIC: циклофосфамід — 500 мг/м<sup>2</sup>, вінкристин — 1,4 мг/м<sup>2</sup>, доксорубіцин — 50 мг/м<sup>2</sup>, дакарбазин — 1200 мг/м<sup>2</sup>. За такою схемою проліковано 8 (38,1%) хворих;
  - VAC: вінкристин — 1,5 мг/м<sup>2</sup>, доксорубіцин — 60 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфамід — 1200 мг/м<sup>2</sup>. За цією схемою проліковано 13 (61,9%) хворих.

Інтервал між схемами ПХТ становив 3 тиж із дальшим хірургічним лікуванням.

- 2-га група — 23 пацієнти, із них 9 (39,1%) жінок та 14 (60,9%) чоловіків (середній вік 61,9 року). У лікуванні цих хворих застосовано курс передопераційної ПТ сумарною вогнищевою дозою (СВД) 35–40 Гр при разовій вогнищевій дозі (РВД) 2,2 Гр з наступним оперативним втручанням через 3–4 тиж після проведення передопераційного лікування.
- 3-тя група — 26 пацієнтів, із них 8 (30,8%) жінок та 18 (69,2%) чоловіків (середній вік хворих 42,8 року). У цій групі використали комбінацію хімотерапії та ПТ, яка полягала в проведенні лікування в обсязі 2 курсів неoad'ювантною системою ПХТ: за схемою СуVADIC — 12 (46,2%) та VAC — 14 (53,8%) хворих, — з інтервалом 3 тиж і курсу ПТ СВД 35–40 Гр при РВД 2,2 Гр.

Порівняльний аналіз пацієнтів дослідних груп представлено в табл. 1.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Оцінку відповіді на неoad'ювантну терапію за системою RECIST 1.1 подано в табл. 2. Так, відповідь пухлини на лікування у вигляді суми часткової та повної регресії в групі з використанням ПХТ і ПТ становила 38,5±9,5%, у групі ПХТ — 28,6±9,8%, у групі ПТ — 21,8±8,6%, що вказує на кращі результати у 3-й групі, але достовірної різниці між показниками не зафіксовано.

При оцінці відповіді на неoad'ювантну терапію за системою RECIST 1.1:

- повної регресії досягнуто тільки в 3-й групі, показник становив 3,8±3,7%;
- часткову регресію зафіксовано в 1-й групі у 28,6±9,8% пацієнтів, у 2-й групі — 21,8±8,6% та 3-й групі — 34,7±9,3%;
- стабілізацію захворювання відмічено в 1-й групі у 61,9±10,6% хворих, у 2-й групі — 73,9±9,1% та 3-й групі — 61,5±9,5%;
- прогресування захворювання в 1-й групі — 9,5±6,4%, у 2-й групі — 4,3±4,2% та 3-й групі — 0,0%.

Дані стосовно частки життєздатної пухлинної тканини висвітлено в табл. 3. При аналізі цих трьох груп,

враховуючи сукупність III–VI ступенів як результат лікування середньої та високої ефективності, отримали достовірну перевагу (p<0,01) в групі з неoad'ювантною хіміопроменевою терапією порівняно з 2-ю групою. Зафіксовано достовірно значущу різницю (p<0,02) між групою із застосуванням неoad'ювантною хіміопроменевою терапією та 1-ю групою. При порівнянні групи неoad'ювантною хімотерапією та неoad'ювантною ПТ також отримано достовірну перевагу (p<0,05) у групі, в якій застосовували хімотерапію.

## ВИСНОВКИ

При порівняльному аналізі результатів передопераційної терапії хворих на СМТ кінцівок і тулуба встановлено стійку тенденцію до вищої ефективності при застосуванні комбінації хімотерапії та ПТ порівняно з використанням кожного з цих методів окремо.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Шугабейкер П.Х., Малауэр М.М. (1996) Хирургия сарком мягких тканей. Медицина, Москва, 440 с.
2. Morton D.L., Eilber F.R., Townsend C.M. Jr. et al. (1976) Limb salvage from a multidisciplinary treatment approach for skeletal and soft tissue sarcomas of the extremity. Ann. Surg., 184: 268–278.

Таблиця 1. Порівняльний аналіз груп пацієнтів

Характеристики	Група хворих, n (%)		
	1-ша, n=21 (ПХТ)	2-га, n=23 (ПТ)	3-тя, n=26 (ПХТ + ПТ)
Стать			
чоловіки	13 (61,9)	14 (60,9)	18 (69,2)
жінки	8 (38,1)	9 (39,1)	8 (30,8)
Середній вік, років	43,1±2,9	61,9±2,8	42,8±2,9
Підтипи СМТ			
Ангіосаркома	3 (14,3)	0 (0,0)	5 (19,2)
Фіброза гістіоцитом	1 (4,7)	2 (8,7)	5 (19,2)
Лейоміосаркома	3 (14,3)	4 (17,4)	2 (7,7)
Ліпосаркома	4 (19,1)	3 (13,0)	4 (15,4)
Мезенхімома	3 (14,3)	1 (4,3)	5 (19,2)
Нейросаркома	5 (23,9)	5 (21,8)	2 (7,7)
Рабдоміосаркома	1 (4,7)	6 (26,2)	1 (3,9)
Синовіальна саркома	1 (4,7)	1 (4,3)	2 (7,7)
Фібросаркома	0 (0,0)	1 (4,3)	0 (0,0)
Локалізація СМТ			
Нижні кінцівки	19 (90,5)	14 (60,9)	21 (80,8)
Тулуб	0 (0,0)	2 (8,7)	1 (3,8)
Верхні кінцівки	2 (9,5)	7 (30,4)	4 (15,4)

Таблиця 2. Оцінка відповіді на неoad'ювантну терапію за системою RECIST 1.1

Критерії RECIST 1.1	Група хворих, %		
	1-ша (ПХТ)	2-га (ПТ)	3-тя (ПХТ + ПТ)
Прогресія	9,5±6,4	4,3±4,2	0,0
Стабілізація	61,9±10,6	73,9±9,1	61,5±9,5
Часткова регресія	28,6±9,8	21,8±8,6	34,7±9,3
Повна регресія	0,0	0,0	3,8±3,7
Загальна частота відповіді*	28,6±9,8	21,8±8,6	38,5±9,5

\*Часткова регресія + повна регресія.

Таблиця 3. Визначення відносної частки життєздатної пухлинної тканини (за К.О. Галахінім) [9]

Відносна частка життєздатної пухлинної тканини (M±m), %	Група хворих, %		
	1-ша (ПХТ)	2-га (ПТ)	3-тя (ПХТ + ПТ)
0 ступінь (>95)	4,8±4,6	0,0	0,0
I ступінь (75–95)	19,0±8,5	26,1±9,1	0,0
II ступінь (50–75)	23,8±9,3	52,2±10,4	11,5±6,2
III ступінь (25–50)	23,8±9,3	17,4±7,9	42,4±9,7
IV ступінь (10–25)	19,0±8,5	4,3±4,2	34,6±9,3
V ступінь (<10)	4,8±4,6	0,0	7,7±5,2
VI ступінь (0)	4,8±4,6	0,0	3,8±3,7
Загальна частота відповіді*	57,4±10,8	21,7±8,6	88,5±6,2

\*III–VI ступені.

3. Gortzak E., Azzarelli A., Buesa J. et al. (2001) \ for "high-risk" adult soft-tissue sarcoma. *Eur. J. Cancer*, 37(9): 1096–1103.

4. Sait H.D., Mankin H.J., Wood W.C. et al. (1985) Preoperative, intraoperative, and postoperative radiation in the treatment of primary soft tissue sarcoma. *Cancer*, 55: 2659–2667.

5. Mack L.A., Crowe P.J., Yang J.L. et al. (2005) Preoperative chemoradiotherapy (modified Eilber

protocol) provides maximum local control and minimal morbidity in patients with soft tissue sarcoma. *Ann. Surg. Oncol.*, 12: 646–653.

6. Sait H.D., Proppe K.H., Mankin H.J. et al. (1981) Preoperative radiation therapy for sarcoma of soft tissue. *Cancer*, 47: 2269–2274.

7. Temple C.L., Ross D.C., Magi E. et al. (2007) Preoperative chemoradiation and flap reconstruction provide high local control and low wound complication

rates for patients undergoing limb salvage surgery for upper extremity tumors. *J. Surg. Oncol.*, 95: 135–141.

8. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. et al. (2009) New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer*, 45(2): 228–247.

9. Галахин К.А., Курик Е.Г. (2000) Лечебный патоморфоз злокачественных опухолей пищеварительного тракта. Книга-плюс, Киев, 176 с.

## Непосредственные результаты неoadъювантной терапии больных саркомой мягких тканей высокой степени риска

*С.И. Корovin, В.С. Иванкова, В.В. Остафийчук, А.Ю. Паливец, М.Н. Кукушкина, В.Ю. Костюк, М.С. Кротевиц, М.И. Палий*

*Национальный институт рака, Киев*

**Резюме.** В основу работы положен анализ результатов лечения 70 больных саркомой мягких тканей конечностей и туловища II–III стадии высокой степени риска, находившихся на стационарном лечении в отделении опухолей кожи и мягких тканей Национального института рака в период 2005–2013 гг. При анализе результатов предоперационной терапии пациентов с саркомой мягких тканей конечностей и туловища установлена устойчивая тенденция к повышению эффективности при применении комбинации химио- и лучевой терапии по сравнению с использованием каждого из этих методов в отдельности.

**Ключевые слова:** саркома мягких тканей, неoadъювантное лечение, хирургическое лечение, химиотерапия, лучевая терапия.

## The immediate results of neoadjuvant therapy of patients with high-risk soft tissue sarcoma

*S.I. Korovin, V.S. Ivankova, V.V. Ostafyichuk, A.Y. Palivets, M.M. Kukushkina, V.Y. Kostyuk, M.S. Krotevich, M.I. Paliy*

*National Cancer Institute, Kyiv*

**Summary.** The study is based on the analysis of results of treatment of 70 patients with soft tissue sarcoma of the extremities and trunk II–III stage high-risk who were treated in the department of tumors of the skin and soft tissues of the National Cancer Institute during the 2005–2013. When analyzing the results of preoperative treatment of patients with soft tissue sarcoma of the extremities and trunk set a steady trend towards increasing the efficiency when applying a combination of chemotherapy and radiation therapy compared to using each of these methods separately.

**Key words:** soft tissue sarcoma, neoadjuvant treatment, surgery, chemotherapy, radiotherapy.