**ГЛАВА 18**

**ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ Опухоли мягких тканей**

**(С47-49, С38.1-38.3)**

**18.1**. **Основные статистические показатели С47-49 (таблица 18.1).**

Таблица 18.1

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Показатель** | **Число** | |
| 2011 | 2016 |
| Число вновь выявленных случаев заболевания | 312 | 384 |
| Заболеваемость на 100 000 населения (грубый интенсивный показатель) | 3,3 | 4,0 |
| Диагноз установлен в I стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 17,9 | 21,9 |
| Диагноз установлен в II стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 21,8 | 16,7 |
| Диагноз установлен в III стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 17,9 | 27,3 |
| Диагноз установлен в IV стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 11,5 | 15,9 |
| Прожили менее года с момента установления диагноза из числа заболевших в предыдущем году (одногодичная летальность в %) | 26,9 | 24,6 |
| Умерло от злокачественных новообразований | 156 | 186 |
| Смертность на 100 000 населения грубый интенсивный показатель | 1,6 | 2,0 |
| Отношение смертности к заболеваемости в % (интенсивные показатели) | 51,7 | 49,6 |
| Число пациентов, состоящих на учете на конец года | 2480 | 2885 |
| Из них состоящих на учете 5 и более лет, % | 61,9 | 62,9 |

**18.1.1. Основные статистические показатели С38.1-38.3 (таблица 18.2).**

Таблица 18.2

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Показатель** | **Число** | |
| 2011 | 2016 |
| Число вновь выявленных случаев заболевания | 17 | 26 |
| Заболеваемость на 100 000 населения (грубый интенсивный показатель) | 0,2 | 0,3 |
| Диагноз установлен в I стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 0 | 15,4 |
| Диагноз установлен в II стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 23,5 | 19,2 |
| Диагноз установлен в III стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 11,8 | 23,1 |
| Диагноз установлен в IV стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 11,8 | 11,5 |
| Прожили менее года с момента установления диагноза из числа заболевших в предыдущем году (одногодичная летальность в %) | 24,1 | 28,6 |
| Умерло от злокачественных новообразований | 15 | 12 |
| Смертность на 100 000 населения грубый интенсивный показатель | 0,2 | 0,1 |
| Отношение смертности к заболеваемости в % (интенсивные показатели) | 88,2 | 46,2 |
| Число пациентов, состоящих на учете на конец года | 186 | 226 |
| Из них состоящих на учете 5 и более лет, % | 62,6 | 64,6 |

**18.2. Гистологическая классификация (приведены наиболее часто встречаемые гистологический подтипы)**

Саркома, БДУ [8800/3**]**

Веретеноклеточная саркома [8801/3**]**

Гигантоклеточная саркома [8802/3**]**

Мелкоклеточная саркома [8803/3**]**

Эпителиоидная саркома [8804/3**]**

Недифференцированная саркома [8805/3**]**

Десмопластическая мелко-круглоклеточная опухоль [8806/3**]**

ФИБРОМАТОЗНЫЕ ОПУХОЛИ

Фибросаркома, БДУ [8810/3**]**

Фибромиксосаркома [8811/3]

Периостальная фибросаркома [8812/3]

Фасциальная фибросаркома [8813/3]

Фибросаркома младенцев [8814/3**]**

Злокачественная солитарная фиброзная опухоль [8815/3**]**

Злокачественная фиброзная гистиоцитома [8830/3]

Выбухающая дерматофибросаркома, БДУ [8832/3]

Пигменттированная выбухающая дерматофибросаркома [8833/3]

ОПУХОЛИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Липосаркома, БДУ [8850/3**]**

Высокодифференцированная липосаркома [8851/3**]**

Миксоидная липосаркома [8852/3**]**

Круглоклеточная липосаркома [8853/3**]**

Плеоморфная липосаркома [8854/3**]**

Смешанная липосаркома [8855/3**]**

Фибробластическая липосаркома [8857/3**]**

Дедифференцированная липосаркома [8858/3**]**

Миоматозные опухоли

Лейомиосаркома [8890/3**]**

Эпителиоидная лейомиосаркома [8891/3]

Ангиомиосаркома [8894/3]

Миосаркома [8895/3]

Миксоидная лейомиосаркома [8896/3]

Рабдомиосаркома, БДУ [8900/3]

Плеоморфная рабдомиосаркома (взрослый тип) [8901/3]

Смашанный вариант рабдомиосаркомы [8902/3**]**

Эмбриональная рабдомиосаркома, БДУ [8910/3] Рабдомиосаркома веретеноклеточная [8912/3]

Рабдомиосаркома альвеолярная [8920/3**]**

Опухоли синовиального типа

Синовиальная саркома, БДУ [9040/3**]**

Веретеноклеточная синовиальная саркома [9041/3**]**

Эпителиоидноклеточная синовиальная саркома [9042/3**]**

Бифазная синовиальная саркома [9043/3**]**

Светлоклеточная саркома, БДУ [9044/3**]**

ОПУХОЛИ кровеносных сосудов

Гемангиосаркома [9120/3]

Злокачественная гемангиоэндотелиома [9130/3**]**

Саркома Капоши [9140/3**]**

Злокачественная гемангиоперицитома [9150/3**]**

ОПУХОЛИ ОБОЛОЧЕК НЕРВОВ

Злокачественная опухоль оболочки периферического нерва [9540/3**]**

Злокачественная неврилеммома (шваннома) [9560/1**]**

**18.3.Анатомические области.**

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

Забрюшинное пространство (С 48.0).

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

**18.4. Классификация TNM.**

**18.4.1. Правила классификации TNM.**

По системе ТNM 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), гемангиосаркома(ангиосаркома).

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

Классификация осуществляется с учетом категорий Т, N и M:

Категория Т – физикальное обследование и методы визуализации

Категория N– физикальное обследование и методы визуализации

Категория M – физикальное обследование и методы визуализации

**18.4.2. 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.

**18.4.3. Клиническая классификация TNM.**

**18.4.3.1. Т − первичная опухоль.**

ТХ − недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

Т0 − первичная опухоль не определяется.

**18.4.3.1.1. Конечности и мягкие ткани туловища, забрюшинное пространство.**

T1− опухоль 5 см и менее в наибольшем измерении

T2 − опухоль более 5 см, но не превышает 10 см в наибольшем измерении

T3 − опухоль более 10 см, но не превышает 15 см в наибольшем измерении

T4 − опухоль более 15 см в наибольшем измерении

**18.4.3.1.2. Голова и шея.**

T1− опухоль 2 см и менее в наибольшем измерении

T2 − опухоль более 2 см, но не превышает 4 см в наибольшем измерении

T3 − опухоль более 4 см в наибольшем измерении

T4а − опухоль прорастает в орбиту, основание черепа или твердую мозговую оболочку, гортань, щитовидную железу, ротоглотку, шейный отдел пищевода, кости лицевого скелета и/или крыловидные мышцы

T4b − опухоль прорастает в паренхиму головного мозга, вовлекает сонную артерию, распространяется на превертебральные мышцы или вовлекает центральную нервную систему путем периневрального распространения

**18.4.3.2. N −регионарные лимфатические узлы.**

NX − регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены

N0 − нет метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

N1 − регионарные лимфатические узлы поражены метастазами.

**18.4.3.3. M −отдаленные метастазы.**

M0 − нет отдаленных метастазов

M1− имеются отдаленные метастазы

**18.4.4. рTNM – патогистологическая классификация.**

Требования к определению категорий рТ и рN соответствуют требованиям к определению категорий Т и N. рМ − отдаленные метастазы, подтвержденные микроскопически.

**18.4.5. Группировка по стадиям\* (таблица 18.3).**

Таблица 18.3

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Стадия IА | T1 | N0 | M0 | G1, GX Низкая степень злокачественности |
| Стадия IB | T2,T3,T4 | N0 | M0 | G1, GX Низкая степень злокачественности |
| Стадия II | Т1 | N0 | M0 | G2, G3 Высокая степень злокачественности |
| Стадия  IIIA | Т2 | N0 | M0 | G2, G3 Высокая степень злокачественности |
| Стадия  III B | T3, T4 | N0 | M0 | G2, G3 Высокая степень злокачественности |
| Стадия  III B | любая T | N1 | M0 | Любая степень  злокачественности |
| Стадия IV | любая T любая N | | M1 | Любая степень  злокачественности |

***\*****Для сарком мягких тканей головы и шеи стадия не устанавливается.*

**18.4.6. Прогностические факторы для сарком мягких тканей (таблица 18.4).**

Таблица 18.4

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Прогностические факторы** | **Связанные с опухолью** | **Связанные с пациентом** | **Прочие** |
| Наиболее значимые | Анатомическая локализация  Гистологический тип  Размеры опухоли:  > или < 5 см  Глубина инвазии  Степень дифференцировки (высоко или низкодифференцированная)  Категория М |  |  |
| Дополнительные | EWS–FL11 фьюжн (для саркомы  Юинга)  SYT–SSX фьюжн транскрипт (для синовиальной саркомы)  FOXO1транслокация (для альвеолярной рабдомиосаркомы)  Края хирургической резекции Существующий статус (первичная или рецидивная опухоль) | Нейрофиброматоз (NF1)  Радиоиндуцированная саркома  Возраст | Качество хирургического вмешательства и лучевой терапии |
| Новые и перспективные | TP53, Ki67, гипоксия опухоли |  |  |

*Источник: UICC Manual of Clinical Oncology, Ninth Edition. Edited by Brian O’Sullivan, James D. Brierley, Anil K. D’Cruz, Martin F. Fey, Raphael Pollock, Jan B. Vermorken and Shao Hui Huang. © 2015 UICC. Published 2015 byJohnWiley&Sons, Ltd.*

**18.5. Диагностические мероприятия.**

**18.5.1.** Основные методы обследования:

сбор анамнеза и физикальное обследование;

МРТ (с или без контрастирования) или КТ (с контрастированием) области первичной опухоли;

рентгенография или КТ (предпочтительно) органов грудной клетки без контрастирования (если не выполняется симультанно с КТ области первичной опухоли);

КТ органов брюшной полости и таза(с контрастированием - при опухолях забрюшинной локализации) и КТ без контрастирования (при миксоидной/круглоклеточной липосаркоме,

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

эксцизионная биопсия (при поверхностных опухолях до 5 см в наибольшем измерении).

**18.5.2.** 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 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 18.5).

Таблица 18.5

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 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 |
| 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 злокачественности | t(7;16)(q33;p11) t(11;16)(q11;p11) | FUS-CREB3L2 FUS-CREB3L1 |
| Экстраренальная рабдоидная опухоль | del 22q11.2  реаранжировка22q11.2 | del INI1 |
| Ангиоматозная фиброзная гистиоцитома | t(12;16)(q13;p11) | TLS-ATF1 |
| Агрессивная ангиомиксома | реаранжировка 12q13–15 | HMGIC |

**18.5.3.** Лабораторные исследования:

группа крови и резус-фактор;

серореакция на сифилис;

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

биохимическое исследование крови (общий белок, мочевина, креатинин, билирубин, глюкоза, щелочная фосфатаза, электролиты – К, Na, Са, Cl);

коагулограмма (по показаниям);

ЭКГ.

**18.5.4.** Дополнительные методы обследования:

КТ или МРТ головного мозга (при наличии жалоб).

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

ультразвуковое исследование области локализации опухоли;

ФДГ-ПЭТ/КТ;

Эхо-КГ (при планировании химиотерапии).

При неорганных опухолях забрюшинного пространства, по показаниям применяются методы уточняющей диагностики: эндоскопические и рентгеноконтрастные методы исследования желудочно-кишечного тракта, почек, мочеточников, мочевого пузыря.

**18.6. Общие принципы лечения.**

В связи с редкостью и разнообразием гистологических форм злокачественных опухолей мягких тканей, после верификации диагноза и завершения обследования, тактика лечения определяется мультидисциплинарной командой в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова.

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 излечены 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.

**18.6.1.**Принципы хирургических 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).

**18.6.2. Основные типы операций при саркомах мягких тканей.**

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

**18.6.2.2.** Широкое иссечение применяется при опухолях низкой степени злокачественности, высокозлокачественных опухолях размерами до 5 см. При этой операции опухоль удаляют в пределах анатомической зоны, в едином блоке с псевдокапсулой и отступя от видимого края опухоли на 4–6 см с учетом футлярности и зональности. Минимальный отступ от опухоли может составлять 1 см и менее в случае стойкого анатомического барьера (надкостница, сухожильный конец мышцы). Радикальность хирургического вмешательства должна быть подтверждена морфологически.

**18.6.2.3.** 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 одномоментно 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.

**18.6.2.4.** 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.

**18.6.3.Лучевая терапия.**

Лучевая терапия используется в рамках комбинированного и комплексного лечения.

**18.6.3.1.**Применяется дистанционная лучевая терапия, 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.

**18.6.3.2.**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.

**18.6.3.3.**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.

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

**18.6.3.5.**При низкозлокачественных саркомах послеоперационная 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.

**18.6.3.6.**Начало проведения лучевой терапии − не позднее 4 недель после выполнения оперативного вмешательства.

**18.6.3.7.**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).

**18.6.3.8.**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.

**18.6.3.9.**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.

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

**18.7. Лечение по стадиям.**

**18.7.1. Iстадия (T1-4 N0 M0, низкая степень злокачественности):**

**18.7.1.1.** хирургическое удаление опухоли;

**18.7.1.2.** хирургическое удаление опухоли + послеоперационная лучевая терапия в СОД 60-70 Гр (см. п. 158. - лучевая терапия);

**18.7.1.3.** 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). После завершения лучевого лечения повторно рассматривается вопрос о возможности выполнения хирургического вмешательства.

**18.7.2. II стадия (T1 N0 M0, высокая степень злокачественности).**

**18.7.2.1.** Хирургическое удаление опухоли + послеоперационная лучевая терапия в СОД 60-70 Гр.

**18.7.3. III стадия (T2-4 N0 M0, высокая степень злокачественности).**

**18.7.3.1**. ***Резектабельная опухоль с ожидаемым приемлемым функциональным исходом операции:***

**18.7.3.1.1.**радикальное хирургическое удаление опухоли + лучевая терапия (СОД 60-70 Гр) + 3-4 курса адьювантной химиотерапии;

**18.7.3.1.2.** неоадъювантная химиотерапия 2-3 курса (при T3, T4) + радикальное хирургическое удаление опухоли + лучевая терапия (СОД 60-70 Гр) + 3-4 курса химиотерапии (схема лечения определяется исходя из оценки эффективности неоадъювантной химиотерапии по данным компьютерной томографии и патоморфоза опухоли).

**18.7.3.2**. ***Резектабельная опухоль с ожидаемым неудовлетворительным функциональным исходе операции или сомнении в возможности радикального удаления:***

**18.7.3.2.1.**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;

**18.7.3.2.2.**неоадъювантная 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);

**18.7.3.2.3.** неоадъювантная химиотерапия 2-3 курса + лучевая терапия (СОД 50 Гр) + хирургическое удаление опухоли + 3-4 курса химиотерапии (схема лечения определяется исходя из клинического эффекта и патоморфоза опухоли).

**18.7.3.2.4.**При локализации опухоли на конечности с целью повышения эффективности неоадъювантной терапии в систему лечения допустимо включать: внутриартериальное введение противоопухолевых лекарственных средств, химиоэмболизацию сосудов опухоли и локальную СВЧ-гипертермию.

**18.7.3.2.5.**При невозможности выполнения радикального органосохраняющего хирургического вмешательства после неоадъювантного 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).

**18.7.3.2.6.** При невозможности выполнения радикального хирургического вмешательства после неоадъювантного 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).

**18.7.4. III Б стадия (любая TN1 M0, любая степень злокачественности).**

**18.7.4.1.** 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).

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

**18.7.4.3.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).

**18.7.5.IV стадия (любая T и NM1, любая степень злокачественности).**

**18.7.5.1.**Комплексное лечение в соответствии с принципами лечения I-III стадий, в том числе в модифицированных условиях (общая и локальная гипертермия, радиочастотная абляция, стереотаксическая хирургия).

**18.7.5.2.**Хирургические вмешательства выполняются с целью уменьшения опухолевой массы или по санитарным показаниям (ампутация конечности).

**18.7.5.3.**При одиночных резектабельных метастазах в легких, общем компенсированном состоянии пациента и возможности радикального удаления первичной опухоли, обосновано хирургическое удаление метастазов.

**18.7.6. 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 схем химиотерапии, зависит от эффективности ранее использованных лекарственных средств.

**НЕОРГАННЫЕ ОПУХОЛИ ЗАБРЮШИННОГО ПРОСТРАНСТВА**

Неорганные опухоли забрюшинного пространства являются частным случаем опухолей мягких тканей. Помимо морфологических форм, приведенных в классификации опухолей мягких тканей, в забрюшинном пространстве могут развиваться новообразования нейрогенного происхождения (шваннома, злокачественная шваннома, ганглионеврома, нейробластома, симпатикобластома); опухоли из хромаффинной ткани вненадпочечниковой локализации (нехромаффинная параганглиома, вненадпочечниковая феохромоцитома, злокачественные и доброкачественные), а также опухолиизэмбриональных остатков закладки урогенитального тракта (хорионкарцинома, мезонефрома, внегонадная семинома) и опухолиизэмбриональных 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.

**18.8. Общие принципы лечения.**

Лечение проводится исключительно после гистологической верификации опухоли и установления степени ее дифференцировки. Ведущим компонентом лечения пациентов с низкозлокачественными неорганными опухолями забрюшинного пространства является хирургический метод. При высокозлокачественных опухолях лечение комбинированное и комплексное с включением лучевой терапии (предпочтительно 3D или IMRT), полихимиотерапии, как в неоадъювантном, так и в адъювантном режимах, общей электромагнитной высокочастотной гипертермии.

Оптимальным вариантом хирургического пособия является полное удаление enblock 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.

**18.9. Лечение по стадиям**.

**18.9.1. Стадия I (Т1-Т4 N0 M0, низкая степень злокачественности).**

**18.9.2.** Хирургическое удаление опухоли.

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

**18.9.4. Стадии II-III (Т1-Т4 N0-N1 M0, высокая степень злокачественности).**

**18.9.5.** Хирургическое удаление опухоли + лимфодиссекция (при N1) + послеоперационная лучевая терапия (СОД 40-50 Гр РОД 2 Гр) + 3-4 курса адъювантной химиотерапии (при чувствительных гистологических типах опухоли).

**18.9.6.** 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).

**18.9.7.** 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 ± 3-4 курса химиотерапии (схема лечения определяется исходя из оценки эффективности неоадъювантной химиотерапии по данным компьютерной томографии).

**18.9.8. Стадия IV (любая Т и NM1, 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.

**18.9.9. Лечение рецидивов.**

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

**18.10.Лекарственное лечение сарком мягких тканей**

Рекомендации по применению лекарственного лечения при отдельных гистологических подтипах сарком (таблица 18.6). 2-я и 3-я линии лечения могут быть предпочтительным вариантом в отдельных случаях. Выбор конкретной схемы лечения (при наличии нескольких вариантов) зависит от ранее используемых лекарственных средств и их эффективности, цели лечения, наличия сопутствующей патологии и т.д.

Tаблица 18.6

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Подтип саркомы | Категории | 1-я линия | 2-я линия | 3-я линия и последующие |
| Все подтипы | Адъювантное лечение | доксорубицин и ифосфамид | нет | нет |
| Неоадъювантное лечение | доксорубицин и ифосфамид | нет | нет |
| Метастатическая и местно-распространенная саркома | доксорубицин +/- ифосфамид  (полихимиотерапия предпочтительна у пациентов с  ECOG 0/1 в возрасте до 60 лет)  или  циклофосфамид (внутрь) + преднизолон(пациенты старше 65 лет с хорошим общем состоянием, имеющие противопоказания для применения доксорубицина) | ифосфамид (болюс или инфузия)  или  циклофосфамид (внутрь) + преднизолон  или  гемцитабин и доцетаксел  или  дакарбазин  или  пазопаниб\*  *Примечание:*  выбор химиотерапии зависит от факторов, связанных с опухолью (гистологический подтип) и пациентом (общее состояние, выбор пациента). | ифосфамид (болюс или инфузия)  или  циклофосфамид (внутрь) + преднизолон  или  гемцитабин и доцетаксел  или  дакарбазин  или  пазопаниб\*  *Примечание:*  выбор химиотерапии зависит от факторов, связанных с опухолью (гистологический подтип) и пациентом (общее состояние, выбор пациента). |
| Лейомиосаркома | Метастатическая и местно-распространенная саркома | Как для всех подтипов сарком  или  гемцитабин (при плохом общем состоянии) +/- доцетаксел | Как для всех подтипов сарком  или  пазопаниб\* | Как для всех подтипов сарком  или  дакарбазин  или  пазопаниб\* |
| Дедифференцированная липосаркома | Метастатическая и местно-распространенная саркома | ифосфамид (инфузия)  или  как для всех подтипов сарком | ифосфамид (инфузия)  или  как для всех подтипов сарком | Как для всех подтипов сарком  или  дакарбазин |
| Ангиосаркома  в т.ч.кожи | Метастатическая и местно-распространенная саркома | Как для всех подтипов сарком  или  паклитаксел | Как для всех подтипов сарком  или  паклитаксел | Как для всех подтипов сарком  или  винорелбин  или  пазопаниб\* |
| Десмопластическая мелко-круглоклеточная опухоль |  | Чередование:винкристин +  доксорубицин +  циклофосфамид (VAC) и ифосфамид + этопозид (IE)  или  винкристин+ ифосфами + доксорубицин+ этопозид (VIDE) | гемцитабин и  доцетаксел |  |
| Злокачественная гемангиоперицитома  Злокачественная солитарная фиброзная опухоль | Метастатическая и местно-распространенная саркома | Как для всех подтипов сарком  или  пазопаниб\*  или  бевацизумаб \*и темозоламид\* | Как для всех подтипов сарком  или  пазопаниб\*  или  бевацизумаб\* и темозоламид\* | Как для всех подтипов сарком  или  пазопаниб\*  или  бевацизумаб \*и темозоламид\* |

\*Возможность назначения этих лекарственных средств определяется мультидисциплинарным консилиумом.

**18.10.1.**АD: доксорубицин 60 мг/м2 внутривенно в течение 20-30 мин в  
1-й день;

дакарбазин 750 мг/м2 внутривенно в течение 60 мин. в 1-й день;

интервал между курсами 3 недели.

**18.10.2.**DI: доксорубицин 50 мг/м2/день внутривенно в течение 20-30 мин в 1-й день;

ифосфамид 5000 мг/м2/день внутривенно после введения доксорубицина в течение 24-х часов в 1-й день;

месна 600 мг/м2 внутривенно в течение 5-10 мин до введения ифосфамида,

затем 2500 мг/м2 внутривенно в течение 24-х часов одновременно с введением ифосфамида и 1250 мг/м2 в течение 12 ч после окончания введения ифосфамида на фоне гидратации 2 л/м2/день 1-2 дни;

интервал между курсами 3 недели.

**18.10.3.** Гемцитабин 900 мг/м2 внутривенно 1 и 8 день;

Доцетаксел 100 мг/м2 внутривенно 8 день;

интервал между курсами 3 недели.

**18.10.4.**Винорелбин 25 мг/м2 внутривенно в течение не менее 10 минут день 1 и 8;

Гемцитабин 800 мг/м2 внутривенно в течение не менее 90 минут.

интервал между курсами 3 недели.

**18.10.5.** Гемцитабин 1800 мг/м2 внутривенно день1;

Дакарбазин 500 мг/м2 внутривенно день1;

интервал между курсами 2 недели (не более 12 курсов).

**18.10.6.** Доксорубицин 75 мг/м2 внутривенно в течение 20-30 мин;

интервал между курсами 3 недели (до суммарной дозы 550 мг/м2 или развития химиорезистентности).

**18.10.7.**Ифосфамид 2000–3000 мг/м2/день внутривенно 1-3 (4) день + месна внутривенно в дозе составляющей 20% от вводимой дозы ифосфамида непосредственно до введения ифосфамида и далее через 4 и 8 часов после введения ифосфамида;

или

Ифосфамид 5000 мг/м2 + месна 5000 мг/м2 в виде 24 часовой внутривенной инфузии с последующим внутривенным введением месна в дозе 400–600 мг/м2 через 2 часа после завершения введения ифосфамида;

интервал между курсами 3 недели.

**18.10.8.**Дакарбазин 250 мг/м2/день внутривенно 1-5 день;

интервал между курсами 3 недели.

или

Дакарбазин 800–1000 мг/м2 внутривенно каждые 3 недели.

**18.10.9.**Паклитаксел 80 мг/м2 в 1, 8,15 дни внутривенно в виде 3-х часовой инфузии;

Повторный курс проводят через 28 дней от начала предыдущего.

**18.10.10.**Гемцитабин 1200 мг/м2 в виде 90 - 120 минутной внутривенной инфузии 1 и 8 день;

интервал между курсами 3 недели.

**18.10.11.**Эпирубицин 160 мг/м2 внутривенно каждые 3 недели.

**18.10.12.**Винорелбин 30 мг/м2 внутривенно или 60 мг/м2 внутрь еженедельно в течение 6 недель с последующим 2 -недельным интервалом.

**18.10.13.**Циклофосфамид 100 мг дважды в день 1-7 дни (утром и вечером) внутрь с преднизолоном внутрь по 20 мг в день (с антиэметической целью). Пациенты должны быть информированы о необходимости ежедневно употреблять не менее 1500 мл жидкости 1-7 дни. Повторный курс проводится через 14 дней от начала предыдущего.

**18.10.14.**Чередование IE и VAC каждые 3–4 недели:

IE:

Этопозид 100 мг/м2 внутривенно 1-5 день;

Ифосфамид 1,8 г/м2 внутривенно в 1-5 день с уромитексаном (месна).

VAC:

Винкристин 1,5 мг/м2 внутривенно 1 день;

Доксорубицин 75 мг/м2 внутривенно 1 день;

Циклофосфамид 1200 мг/м2 внутривенно 1 день.

интервал между курсами 3 недели (не более 17 циклов).

**18.10.15.** VIDE: Винкристин 1,5 мг/м2 внутривенно 1 день;

Доксорубицин 20 мг/м2 внутривенно 1-3 дни;

Ифосфамид 3,0 г/м2 внутривенно в 1-3 дни с уромитексаном (месна).

Этопозид 150 мг/м2 внутривенно 1-5 1-3 дни;

интервал между курсами 3 недели (не более 6 циклов).

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

1-й день – сеанс общей гипертермии + доксорубицин 50 мг/м2 внутривенно.

Курс лечения повторяется через 3-6 недель.

При использовании гипертермии в неоадъювантном режиме после  
2 сеансов оценивается эффект с помощью КТ или ФДГ-ПЭТ/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.

**18.10.16.1.**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).

**18.11. Наблюдение, сроки и объем обследования после завершения лечения (проводится в онкологических диспансерах по месту жительства).**

**18.11.1.** В течение первых 3 лет после завершения лечения:

- при высокозлокачественных и метастатических опухолях – 1 раз каждые 3-4 месяцев;

- при низкозлокачественных опухолях – 1 раз каждые 4-6 месяца (в зависимости от риска локорегионарного рецидива);

**18.11.2.Обследование при саркомах мягких тканей конечностей, туловища, головы и шеи:**

пальпацию области удаленного первичного опухолевого очага, всех групп лимфатических узлов головы, туловища и конечностей;

КТ (без контрастирования) или рентгенографию органов грудной клетки – каждые 6 месяцев (при низкозлокачественных опухолях)

КТ (без контрастирования) или рентгенографию органов грудной клетки – каждые 3-4 месяца (при метастатических и высокозлокачественных опухолях);

КТ (с контрастированием) или МРТ (с или без контрастирования) области удаленного первичного опухолевого очага – каждые 6 месяцев (при низкозлокачественных опухолях);

КТ (с контрастированием) или МРТ (с или без контрастирования) области удаленного первичного опухолевого очага – каждые 3-4 месяца (при местно-распространенных и высокозлокачественных опухолях);

УЗИ области удаленного первичного опухолевого очага (при небольших поверхностно расположенных опухолях, если не выполняется КТ)

УЗИ органов брюшной полости (при первично-распространенных, высокозлокачественных и метастатических опухолях, если не выполняется КТ).

**18.11.3. Обследование при саркомах мягких тканей забрюшинного пространства:**

КТ или МРТ (по показаниям с контрастированием) органов брюшной полости и таза;

КТ (без контрастирования) или рентгенография органов грудной клетки – каждые 6 месяцев (при низкозлокачественных опухолях) и каждые 3-4 месяца (при метастатических и высокозлокачественных опухолях);

**18.11.4.** В течение четвертого и пятого года наблюдения (при саркомах мягких тканей конечностей, туловища, головы и шеи, забрюшинного пространства) обследование включает:

пальпацию зоны области удаленного первичного опухолевого очага, всех групп лимфатических узлов головы, туловища и конечностей;

КТ (без контрастирования) или рентгенографию органов грудной клетки – каждые 6 месяцев;

КТ (с контрастированием) или МРТ (с или без контрастирования) области удаленного первичного опухолевого очага – каждые 6 месяцев.

ультразвуковое исследование области удаленного первичного опухолевого очага (при небольших поверхностно расположенных саркомах, если не выполняется КТ).

**18.11.5.** С пятого года наблюдения обследование включает:

пальпацию зоны области удаленного первичного опухолевого очага, всех групп лимфатических узлов головы, туловища и конечностей – при каждом осмотре;

рентгенографию органов грудной клетки – каждые 12 месяцев;

КТ или МРТ (с или без контрастирования) области удаленного первичного опухолевого очага – каждые 12 месяцев;

ультразвуковое исследование области удаленного первичного опухолевого очага (при небольших поверхностно расположенных саркомах, если не выполняется КТ).

**ЭКСТРААБДОМИНАЛЬНЫЙ ДЕСМОИД [8821/1].**

Агрессивный фиброматоз (десмоидная опухоль, десмоидная фиброма, мышечно-апоневротический фиброматоз, фибросаркома десмоидного типа) относится к достаточно редким соединительнотканным [новообразовани](http://terms.monomed.ru/info.php?id=56089)ям мягких тканей и обычно рассматривается как доброкачественное поражение. Тем не менее, учитывая инфильтрирующий характер роста опухоли (может прорастать 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.

**18.12. 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).

**18.13. 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.

**18.14. Лечение агрессивного фиброматоза.**

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

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

**18.14.2.** 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.

**18.14.3.** 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.

**18.14.4.** 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.

**18.14.5.** 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.

**18.14.5.1.** 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.

**18.14.5.2.** 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.

**18.14.5.3.** 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).

**18.15. Наблюдение, сроки и объем обследования.**

**18.15.1.** Диспансерное наблюдение осуществляется после окончания лечения в течение первых трех лет каждые 6 месяцев и далее каждые 12 месяцев.

**18.15.2.** Обследование включает:

пальпацию области удаленного первичного опухолевого очага;

КТ или МРТ (с контрастированием) области локализации опухоли.