Современные подходы к лечению нерабдоидных сарком мягких тканей головы и шеи у детей (обзор литературы)

М.В. Болотин, А.В. Лопатин
ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России, Москва
Контакты: *Михаил Викторович Болотин bolotin1980@mail.ru*

Саркомы мягких тканей составляют около 8–10 % всех злокачественных опухолей у детей и подростков и половина из них представлена рабдомиосаркомой. Вторая половина представлена гетерогенной группой злокачественных опухолей мезенхимального нерабдоидного происхождения, которые в последнее время все чаще выделяются в отдельную группу нерабдоидных сарком мягких тканей («взрослый тип»). Выбор метода лечения зависит от ряда факторов — гистологического строения, локализации образования; стадии; возможности выполнения радикального оперативного вмешательства; степени дифференцировки опухоли. Основной метод лечения — оперативное вмешательство, при его невозможности на первом этапе проводится химиолучевое лечение.

Ключевые слова: *нерабдоидные саркомы мягких тканей, дети, опухоли головы и шеи, принципы лечения и диагностики*

Current approaches to treating non-rhabdoid soft tissue sarcomas of the head and neck in children: a review of literature

M.V. Bolotin, A.V. Lopatin
Russian Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of Russia, Moscow

Soft tissue sarcomas constitute approximately 8–10 % of all malignancies in children and adolescents and half of them are rhabdomyosarcoma. The second half makes up a heterogeneous group of malignancies of mesenchymal non-rhabdoid origin, which have been recently referred to as an individual group of non-rhabdoid soft tissue sarcomas (an adult type) in increasing frequency. The choice of a treatment option depends on a number of factors: its histological structure, location, stage of a tumor; the possible performance of radical surgery; and the grade of tumor differentiation. Surgery is the basic treatment; if it is impossible, chemoradiotherapy is performed at stage 1.

Key words: *non-rhabdoid soft tissue sarcomas, children, head and neck tumors, principles of treatment and diagnosis*

Введение

Саркомы мягких тканей составляют около 8–10 % всех злокачественных опухолей у детей и подростков, и половина из них представлена рабдомиосаркомой. Вторая половина представлена гетерогенной группой злокачественных опухолей мезенхимального нерабдоидного происхождения, которые в последнее время все чаще выделяются в отдельную группу нерабдоидных сарком мягких тканей («взрослый тип»). Такое разделение диктуется в первую очередь особенностями биологического поведения данной группы опухолей с выраженным местно-деструирующим ростом, высокой частотой возникновения местного рецидива и низкой чувствительностью к химиолучевой терапии, что обуславливает иные подходы к лечению, чем для рабдомиосаркомы [1].

Рост удельного веса этих опухолей напрямую связан с возрастом, составляя всего около 30 % среди всех мягкотканных сарком у детей до 5 лет и уже 75 % в возрасте 15–19 лет [2–4].

Наиболее часто данные опухоли локализуются в области головы и шеи — 40 %, затем конечностей — 30 %, туловища — 10 %; другие локализации (мочеполовая система, брюшная полость, забрюшинное пространство) составляют 20 % [4].

К группе нерабдоидных сарком мягких тканей относятся: фибросаркома, злокачественная шваннома, эпителиоидная саркома, лейомиосаркома, светло-клеточная саркома, липосаркома, альвеолярная саркома, злокачественная фиброзная гистиоцитома, злокачественная гемангиоперицитома, ангиосаркома, мезенхимальная хондросаркома и дерматофибросаркома. Синовиальная саркома, в связи с особенностями течения в детском возрасте, более высокой чувствительностью к химиотерапии (ХТ) по сравнению со взрослыми (40 % по сравнению с 80 % ответов на полихимиотерапию (ПХТ) в детском возрасте), относится к группе рабдоидных сарком мягких тканей.

Прогностические факторы и группы риска

Стадирование сарком мягких тканей осуществляется по системе TNM (табл. 1), послеоперационное — по системе IRS (Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies) (табл. 2).

Наиболее значимые прогностические факторы — стадия и радикальность хирургического вмешатель-

ства [5]. По данным Spunt et al. [6], общая 5-летняя выживаемость для больных с микроскопически радикальной операцией составляет 89% по сравнению с 56% для больных с первично неоперабельной опухолью и всего лишь 15% для пациентов с отдаленными метастазами на момент постановки диагноза.

Среди других факторов, которые коррелируют с неблагоприятным прогнозом заболевания, выделяют следующие: возраст ребенка старше 10 лет, степень злокачественности (табл. 3), размер опухоли > 5 см [6–8]. Так, по данным A. Ferrari et al., общая 5-летняя выживаемость составляет 90,5% для Grade I опухолей, 80,0% и 67,3% для Grade II и III соответственно [9].

С учетом сочетания вышеперечисленных факторов, POG (Pediatric Oncology Group) в 2007 г. выделила 3 группы больных в зависимости от прогноза и выбора тактики лечения [10]:

- группа низкого риска (50% больных): локализованная стадия, макроскопически радикально выполненное оперативное вмешательство, кроме больных с низкодифференцированными опухолями > 5 см. Пациенты данной группы имеют очень хороший прогноз — общая безрецидивная выживаемость (ОБВ) более 90%;
- группа среднего риска (35% больных): локализованная стадия, низкодифференцированная опухоль > 5 см в диаметре, локализованная нерезектабельная опухоль вне зависимости от размера и степени злокачественности. ОБВ для данной группы больных — 50%;
- группа высокого риска (15% больных). Наличие регионарных или отдаленных метастазов. ОБВ для данной группы больных — менее 15%.

Лечение

За последние 30 лет достигнут значительный успех в лечении мягкотканных сарком у детей. В настоящее время ОБВ для данной группы опухолей составляет около 70% [4, 11–13]. Данные результаты в первую очередь связаны с разработкой мультидисциплинарного риск-адаптированного подхода в лечении этих опухолей (см. рисунок) и проведением крупных мультицентровых исследований в Европе и США.

Хирургия

Радикальное хирургическое вмешательство, в связи с низкой чувствительностью данной группы опухолей к химиолучевому лечению, является основным методом лечения.

Высоко- и умеренно-дифференцированные (Grade I, II) местно-распространенные опухоли до 5 см в диаметре даже в случае микроскопически нерадикально выполненного оперативного вмешательства, по мнению большинства исследователей, не требуют какого-либо дальнейшего лечения, а лишь строгого динамического контроля [6].

Таблица 1. *Стадирование по системе TNM*

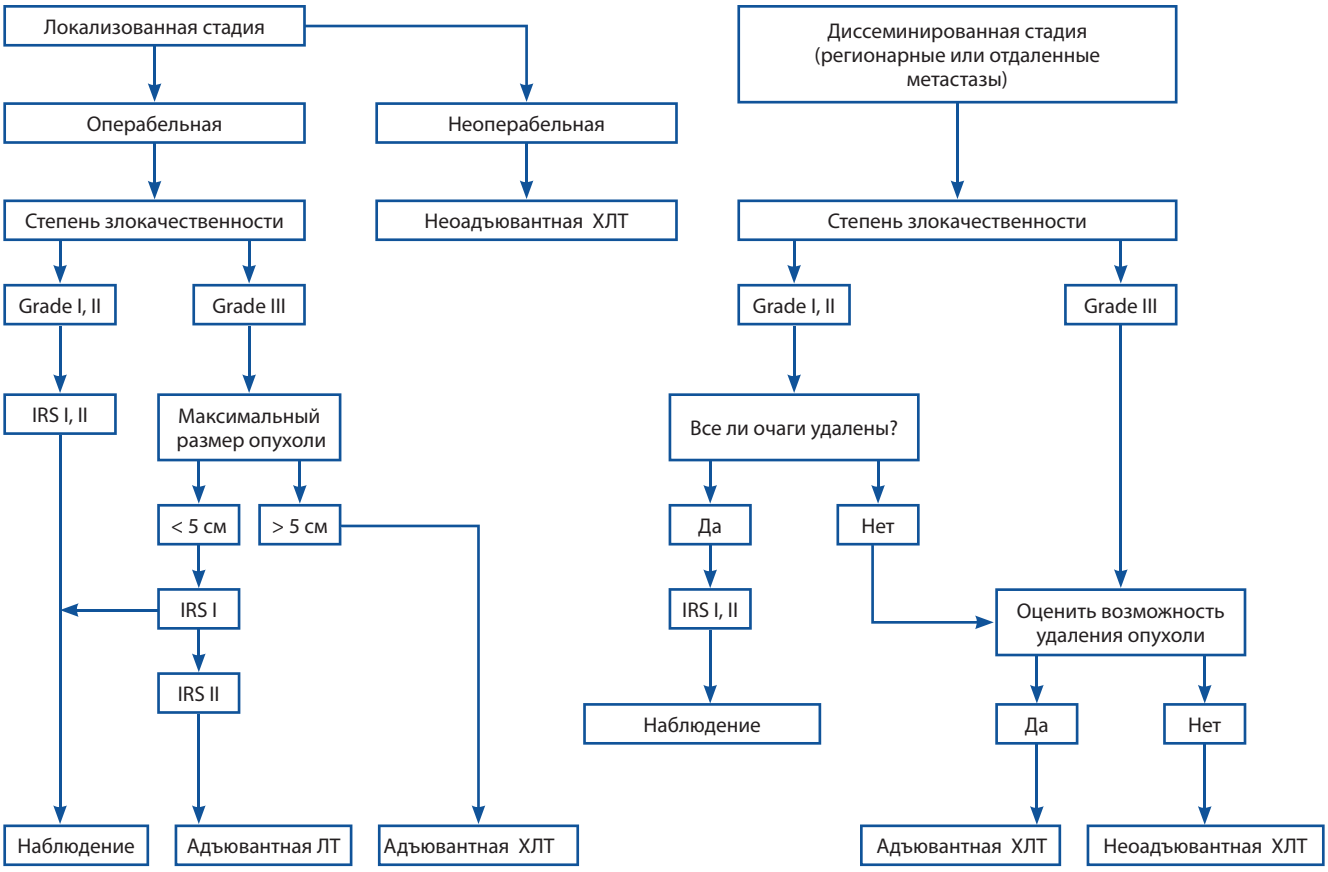
Стадия	Характеристики
T1	Опухоль ограничена одной топографо-анатомической областью, из которой она исходит
T1a	опухоль < 5 см
T1b	опухоль > 5 см
T2	Опухоль распространяется за пределы одной топографо-анатомической зоны, из которой она исходит
T2a	опухоль < 5 см
T2b	опухоль > 5 см
N0	Метастазов в регионарные лимфатические узлы нет
N1	Метастазы в регионарные лимфатические узлы
M0	Без признаков отдаленного метастазирования
M1	Наличие отдаленных метастазов

Таблица 2. *Стадирование по системе IRS (послеоперационное)*

Стадия	Характеристики
I	Микроскопически радикально выполненное оперативное вмешательство
II	Макроскопически радикально выполненное оперативное вмешательство
III	Биопсия опухоли
IV	Отдаленные метастазы

Таблица 3. *Степень злокачественности сарком мягких тканей у детей (POG)*

Grade I
Высокодифференцированная липосаркома Инфантильная фибросаркома (до 4 лет) Инфантильная гемангиоперицитома (до 4 лет) Высокодифференцированная злокачественная шваннома Внескелетная миксоидная хондросаркома Ангиоматозная злокачественная фиброзная гистиоцитома
Grade II
Саркомы, не классифицируемые как Grade I или Grade III и в которых некроз составляет менее 15% поверхности, число митозов при увеличении ×40 менее 5/10
Grade III
Плеоморфная липосаркома Мезенхимальная хондросаркома Внескелетная остеосаркома



Алгоритм лечения больных с нерабдоидными саркомами мягких тканей

Низкодифференцированные опухоли, напротив (Grade III), даже в случае микроскопически радикально выполненного оперативного вмешательства в послеоперационном периоде в обязательном порядке требуют проведения химиолучевой терапии (ХЛТ). Так в исследовании, проведенном R.J. Andrassy et al., ОБВ у больных с Grade III опухолями после радикальной операции составила 43% против 82% для больных, которым в послеоперационном периоде проводилась ХЛТ [7].

При планировании оперативного вмешательства необходимо помнить о том, что хирургическое вмешательство должно быть максимально косметически и функционально сохранным. В то же время у маленьких детей до 3 лет проведение лучевой терапии (ЛТ) в полных дозах ограниченно, поэтому в этом возрасте радикальное хирургическое вмешательство является предпочтительным подходом [14].

Лучевая терапия

Показания к ЛТ у детей, особенно раннего возраста, несколько иные, чем у взрослых, что в первую очередь связано с большим количеством побочных эффектов и более высокой радиочувствительностью мягких тканей (в частности развитие постлучевых деформаций вследствие более раннего закрытия зон роста, функциональные нарушения, риск развития вторых опухолей [15, 16]). Так, при анализе больных, получавших ЛТ по поводу саркомы Юинга, риск развития вторых опухолей составил 0 для пациентов, получивших менее 48 Гр, 25 случаев на 10 тыс. человек в год для пациентов с дозой 49–59 Гр и 131 случай на 10 тыс. человек при дозе ЛТ более 60 Гр [17–19].

Учитывая вышеизложенное, больные с небольшими (до 5 см) высокодифференцированными опухолями после микроскопически радикального хирургического вмешательства не требуют проведения адъювантной ЛТ [15].

Послеоперационная ЛТ однозначно показана всем больным после микроскопически нерадикального оперативного вмешательства в случаях низкодифференцированных опухолей. Доза ЛТ, по мнению C.B. Pratt et al., составляет 45 Гр для детей младше 6 лет и 50 Гр для детей старшего возраста [15]. Ряд авторов рекомендуют дозу 55–60 Гр для локального контроля микроскопической резидуальной болезни [20].

Предоперационная ЛТ проводится в сочетании с ХТ больным с неоперабельными опухолями. По данным J.C. Yang et al., локальный контроль был достигнут

у 60% больных (9/15), получивших ЛТ в дозе менее 50 Гр, 81% больных (13/16) при дозе 50–54,99 Гр и у 94% больных при дозе более 55 Гр [21].

Химиотерапия

Нерабдоидные саркомы мягких тканей у детей более чувствительны к ХТ, чем у взрослых, однако ее эффективность, безусловно, существенно ниже, чем при лечении рабдомиосаркомы [22]. Общий ответ на лечение (полный ответ и частичный ответ более 50%), по данным различных авторов, составляет около 40% [9]. Неоадъювантная ХТ проводится в случае больших нерезектабельных низкодифференцированных опухолей, наличия отдаленных метастазов. Наиболее эффективным режимом является сочетание высокодозного ифосфамида и дактиномицина, ряд исследователей сообщает о некотором улучшении результатов в случае добавления адриамицина к указанной выше комбинации [23, 24]. Так, в исследовании A. Ferrari et al. полный и частичный ответ на ПХТ (сокращение размеров опухоли более чем на 50%) зарегистрирован у 55% больных при проведении ПХТ по схеме ифосфамид 9 г/м^2 + ариамицин 75 мг/м^2 [9].

Среди других препаратов, которые показали свою эффективность при различных гистологических вариантах, необходимо выделить следующие: таксаны при лечении ангиосаркомы, гемцитабин в сочетании с доцетакцелом при лечении лейомиосаркомы, трабектедин при лечении липосаркомы. Однако в большинстве случаев — это единичные наблюдения и, как правило, применяются в качестве терапии отчаяния, когда не получен эффект на стандартные режимы ПХТ.

В последнее время все больше внимания уделяется таргетной терапии, в частности ингибиторам тирозинкиназы — иматинибу, суматинибу, при лечении дерматофибросаркомы [25, 26], ингибитор сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) — бевацизумаб при лечении ангиосаркомы [27].

Ответ на индукционную ПХТ четко коррелирует с прогнозом заболевания. Общая 5-летняя безрецидивная выживаемость составляет 71,4% для пациентов с общим и частичным ответом на ПХТ и лишь 36,7% для больных, не ответивших на индукционную ПХТ [27].

Роль адъювантной ХТ после проведения радикального оперативного вмешательства для профилактики развития отдаленных метастазов до сих пор неоднозначна. В исследовании, проведенном A. Ferrari et al., выживаемость для пациентов IRS I–II, G_3 с размером опухоли > 5 см, которым проводилась адъювантная ПХТ, составила 50%, по сравнению с 34% для пациентов, которым она не проводилась [22]. Показаниями к проведению адъювантной ПХТ в настоящее время, по мнению большинства исследователей, являются:

- наличие регионарных или отдаленных метастазов на момент постановки диагноза;
- радикально выполненное оперативное вмешательство в случае низкодифференцированных опухолей больших размеров (IRS I–II, G_3, T2b).

Заключение

В отличие от рабдомиосаркомы (для лечения которой разработан целый ряд американских и европейских протоколов) в лечении нерабдоидных сарком мягких тканей у детей остается еще целый ряд нерешенных вопросов. Стратификация по группам риска с учетом прогностических факторов и проведение риск-адаптированной терапии является основным фактором успешного лечения данных опухолей. Неудовлетворительные результаты местно-распространенных и диссеминированных форм требуют нового подхода и проведения крупных мультицентровых исследований для разработки оптимальной стратегии лечения для каждой группы больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ferrari A., Casanova M. Specification on the definition of adult-type soft tissue sarcoma. J Clin Oncol 2006;24(24):4042–3.
2. Grovas A., Fremgen A., Rauck A. The National Cancer Data Base report on patterns of childhood cancers in the United States. Cancer 1997;80:2321–32.
3. Gurney J.G., Smith M.A., Ross J.A. SEER Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975–1995. National Institutes of Health: 99-4649.
4. Cancer Epidemiology in Older Adolescents and Young Adults 1975–2000. National Institutes of Health: 06-5767.
5. Rao B.N. Nonrhabdomyosarcoma in children: prognostic factors influencing survival. Semin Surg Oncol 1993;9(6):524–31.
6. Spunt S.L., Poquette C.A., Hurt Y.S. et al. Prognostic factors for children and adolescents with surgically resected nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma: an analysis of 121 patients treated at St Jude Children's Research Hospital. J Clin Oncol 1999; 17(12):3697–705.
7. Andrassy R.J. Advances in the surgical management of sarcomas in children. Am J Surg 2002;184(6):484–91.
8. Hayes-Jordan A.A., Spunt S.L., Poquette C.A. et al. Nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas in children: is age at diagnosis an important variable? J Pediatr Surg 2000; 35(6):948–54.
9. Ferrari A., Casanova M., Collini P. et al. Adult-type soft tissue sarcomas in pediatric-age patients: experience at the Istituto Nazionale Tumori in Milan. J Clin Oncol 2005 June 20; 23(18):4021–30.
10. Rao B.N., Etcubanas E.E., Green A.A. Present-day concepts in the management of sarcomas in children. Cancer Invest 1989; 7(4):349–56.
11. Dillon P.W., Maurer H., Jenkins J. et al. A prospective study of nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas in the pediatric age group. J Pediatr Surg 1992;27:241–5.
12. Pappo A.S., Rao B.N., Jenkins J. et al. Metastatic nonrhabdomyosarcomatous soft-tissue sarcomas in children and adolescents: the St. Jude Children's Research Hospital experience. Med Pediatr Oncol 1999; 33(2):76–82.
13. Rao B.N. Nonrhabdomyosarcoma in children: prognostic factors influencing

survival. Semin Surg Oncol 1993; 9(6):524–31.
14. Andrassy R.J. Advances in the surgical management of sarcomas in children. Am J Surg 2002;184(6):484–91.
15. Paulino A.C., Ritchie J., Wen B.C. The value of postoperative radiotherapy in childhood nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma. Pediatr Blood Cancer 2004; 43:587–93.
16. Mark R.J., Poen J., Tran L.M. et al. Postirradiation sarcomas. A single-institution study and review of the literature. Cancer 1994; 73(10):2653–62.
17. Kuttesch J.F. Jr, Wexler L.H., Marcus R.B. et al. Second malignancies after Ewing's sarcoma: radiation dose-dependency of secondary sarcomas. J Clin Oncol 1996; 14(10):2818–25.
18. Hawkins M.M. Second primary tumors following radiotherapy for childhood cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990 Nov; 19(5):1297–301.
19. Meadows A.T. Second malignant neoplasms in childhood cancer survivors. J Assoc Pediatr Oncol Nurses 1989; 6(1):7–11.
20. Pratt C.B., Pappo A.S., Gieser P. et al. Role of adjuvant chemotherapy in the treatment of surgically resected pediatric nonrhabdomyosarcomatous soft tissue sarcomas: A Pediatric Oncology Group Study. J Clin Oncol 1999;17(4):1219–26.
21. Yang J.C., Chang A.E., Baker A.R. et al. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. J Clin Oncol 1998;16:197–203.
22. Ferrari A. Role of chemotherapy in pediatric nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas. Expert Rev Anticancer Ther 2008; 8(6);929–38.
23. Pappo A.S., Devidas M., Jenkins J. et al. Phase II trial of neoadjuvant vincristine, ifosfamide, and doxorubicin with granulocyte colony-stimulating factor support in children and adolescents with advanced-stage nonrhabdomyosarcomatous soft tissue sarcomas: a Pediatric Oncology Group Study. J Clin Oncol 2005;23(18): 4031–7.
24. Nathan P.C., Tsokos M., Long L. et al. Adjuvant chemotherapy for the treatment of advanced pediatric nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma: the National Cancer Institute experience. Pediatr Blood Cancer 2005; 44(5):449–54.
25. Daw N.C., Billups C.A., Pappo A.S. et al. Malignant fibrous histiocytoma and other fibrohistiocytic tumors in pediatric patients: the St. Jude Children's Research Hospital experience. Cancer 2003;97(11): 2839–47.
26. Wan X., Helman L.J. The biology behind mTOR inhibition in sarcoma. Oncologist 2007;12:1007–18.
27. Heymach J.V. Angiogenesis and antiangiogenic approaches to sarcomas. Curr Opin Oncol 2001;12:261–9.