

# Саркомы

## 1. Определение

**Саркома** -это большая группа злокачественных опухолей, которая берет свое начало в процессе эмбрионального развития из примитивной мезодермы.

Примитивная мезодерма дифференцируется в различные виды соединительной ткани человеческого организма (сухожилия, связки, мышцы и кости).

## 2. Классификация:

- а) Саркомы мягких тканей
- б) Костные саркомы
- в) GIST – гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО)

## 3. Этиология:

- 1) Неизвестные
- 2) Генетические факторы: хромосомные aberrации
  - насл. нейрофиброматоз
  - синдром Li-Fraumeni
  - насл. ретинобластома
- 3) Радиация: реализация спустя годы после облучения
- 4) Воздействие химических агентов на производстве
- 5) Вирусы
  - Саркома Капоши при ВИЧ

## А. Саркомы мягких тканей (СМТ)

СМТ называются все злокачественные опухоли неэпителиального (мезенхимального) и внескелетного происхождения, за исключением опухолей из ретикулоэндотелиальной ткани, глии и опорной соединительной ткани органов.

СМТ – это злокачественные опухоли, происходящие из жировой, мышечной ткани, сухожилий или нервных волокон.

### 1. Заболеваемость СМТ

- В России в 2016 году заболело СМТ 3731 человек, что составило около 0,7% от всех злокачественных заболеваний.
- В США в 2018 году ожидается 13,040 новых случаев СМТ
- В Европе заболеваемость СМТ составляет 3,3-4,7 случаев на 100 тысяч населения)
- Средний возраст больных СМТ 50 лет
- Заболеваемость среди мужчин и женщин одинакова.
- У детей данная патология составляет 6,5%, и находится на 5 месте в структуре онкологической заболеваемости детского возраста.

Наиболее часто развивается:

- конечностей - 50%, (из них 40% - в нижних и 10% в верхних)
- туловища - 28%, (из них 15% - в забрюшинном пространстве и 13% - в туловища).
- головы и шеи - 10%.
- других – 2%

### 2. Гистологическая классификация:

- Альвеолярная мягкотканная саркома
- Эпителиоидная саркома
- Внескелетная хондросаркома

- Внескелетная остеосаркома
- Внескелетная саркома Юинга
- Примитивная нейроэктодермальная опухоль (PNET)
- Фибросаркома
- Лейомиосаркома
- Липосаркома
- Злокачественная фиброзная гистиоцитома
- Злокачественная гемангиоперицитома
- Злокачественная мезенхимома
- Злокачественная неврилемома периферич. нервов
- Рабдомиосаркома
- Синовиальная саркома
- Саркома без дополнительной характеристики (БДХ)

Выделяют поверхностные и глубокие саркомы мягких тканей:

**Поверхностные опухоли** локализуются исключительно выше поверхностной фасции, без её инвазии.

**Глубокие опухоли** локализуются ниже поверхностной фасции, или прорастают ее. (Забрюшинные, средостенные саркомы и саркомы таза классифицируются как глубокие ).

### *3. Классификация TNM*

#### **Первичная опухоль (T)**

- TX недостаточно информации для оценки опухоли
- T0 первичная опухоль не определяется
- T1 опухоль 5 см или менее в наибольшем измерении
- T2 опухоль более 5 см, но не более 10 см в наибольшем измерении
- T3 опухоль более 10 см, но не более 15 см в наибольшем измерении
- T4 опухоль более 15 см в наибольшем измерении

#### **Регионарные лимфатические узлы (N)**

- NX данных для оценки недостаточно
- N0 нет признаков метастатического
- N1 поражение регионарных лимфатических узлов

#### **Отдаленные метастазы (M)**

- MX недостаточно данных для оценки метастазов
- M0 нет признаков отдаленных метастазов
- M1 имеются отдаленные метастазы

#### **G - гистопатологическая дифференцировка**

- G1 высокая степень дифференцировки
- G2 средняя степень дифференцировки
- G3 низкая степень дифференцировки

### *4. Клиническая картина:*

В 70% случаев первым симптомом является безболезненная припухлость мягких тканей, затем узел постепенно увеличивается в размерах. Узел плотно-эластической консистенции в начале безболезненный, однако с ростом опухоли появляется боль, могут присоединяться симптомы сдавления нервных стволов и сосудов в виде парестезий и параличей.

Следует запомнить, что всякое внутримышечное образование с тенденцией к росту, следует читать СМТ, т.к. в 90% случаев такое образование является опухолью мягких тканей.

Изменения со стороны общего состояния регистрируются поздно, уже в генерализованной стадии процесса.

#### *5. Диагностика:*

Ошибки на этапе обследования наблюдаются в 40-60% случаев. Обнаруженное с помощью пальпации опухолевое образование требует дальнейшего диагностического поиска в специализированном онкологическом учреждении, занимающемся лечением СМТ

- Ультразвуковая компьютерная томография
- Рентгеновская компьютерная томография
- Ангиография
- Магнитно-резонансная томография
- Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)
- Сцинтиграфия костей скелета
- Биопсия (аспирационная или пункционная биопсия не имеет диагностической ценности) стандартом является множественная core - биопсия с гистологическим исследованием, обязательным определением степени злокачественности.

#### *6. Лечение:*

В зависимости от гистологического типа саркомы, степени злокачественности, размера и места расположения, стадии, могут быть предложены следующие варианты лечения:

- операция
- лучевая терапия
- системное лекарственное лечение;
- комбинация вышеперечисленных методов.

Саркомы мягких тканей подлежат комплексному лечению, которое заключается в широком иссечении опухоли, лучевой терапии и химиотерапии. Основным методом лечения сарком мягких тканей является хирургический.

Стандартным объёмом операции является удаление опухоли в пределах мышечно-фасциального футляра, отступя не менее 2 сантиметров от видимого края опухоли.

Объём определяется размерами, локализацией и гистологической дифференцировкой опухоли.

Показаниями к ампутации является:

- Опухолевая масса не может быть удалена технически при широком иссечении.
- Широкое иссечение опухоли влечёт за собой неадекватное кровоснабжение или иннервацию.
- Опухоль является рецидивом ранее удалённого образования.
- Явно паллиативная ампутация при угрозе кровотечения или хронических болях.

#### *7. Лучевая терапия:*

- Лучевая терапия проводится как правило до или после операции на опухоль или ложе удалённой опухоли.
- Если облучение проводится после операции, то РОД 2 Гр, СОД (суммарная очаговая доза) 50-66 Гр.
- В случае предоперационного облучения СОД 50 Гр.
- При неоперабельных опухолях применяется химиотерапия и/или лучевая терапия.
- Лучевая терапия может проводиться одновременно с локальной гипертермией

## 8. Химиотерапия:

Химиотерапия применяется в зависимости от гистологического типа опухоли. Предпочтение отдаётся схемам, содержащих антрациклины. В качестве стандартной схемы химиотерапии, применяющейся при СМТ, можно привести схему: доксорубин, ифосфамид. В дополнении к системной химиотерапии применяется регионарная гипертермия.

Схемы химиотерапии:

Морфологический вариант опухоли	Схема химиотерапии
ЗФГ, Синовиальная саркома и Нейрогенная саркома	Ифосфамид+антрациклины
Липосаркома и Лейомиосаркома	Йонделис (трабектедин)
Лейомиосаркома	Гемзар+Таксотер
Ангиосаркома	Паклитаксел+Доцетаксел
Рабдомиосаркома	Иринотекан, Топотекан

## 9. Прогноз:

Комплексный подход с использованием лучевого лечения и адъювантной химиотерапии привел к улучшению отдаленных результатов лечения.

5-летнего выздоровления удается достичь у 70-80% больных саркомами мягких тканей конечностей и у 50-75% больных с опухолями, располагающимися на туловище. Выживаемость прямо зависит от дифференцировки опухоли.

*Рецидив:*

- ЗФГ–рецидивы в пределах 8-70% (после обычного иссечения — 70%, после широкого 8-12%). Метастазы в регионарные лимфатические узлы наблюдаются в 4-6%, в легкие 55% случаев. 5-ти летняя выживаемость при высокодифференцированных опухолях составляет 60-70%, низкодифференцированных менее 50%
- Липосаркома -рецидивы возникают в 36,4% случаев, метастазы 31,8%, общая 5-летняя выживаемость составляет 59% после комплексного лечения. Результаты лечения низкодифференцированной липосаркомы значительно хуже
- Лейомиосаркома – рецидивирует в среднем в 35% случаев, метастазы возникают у 50% больных, 5-летняя выживаемость составляет 61% после комплексного лечения.
- Синовиальная саркома –рецидивы возникают в 26% случаев, при неoadъювантном подходе к лечению — 9%, метастазы 36% и 25% соответственно, общая 5-летняя выживаемость составляет 65% после комплексного лечения

## **Б. Саркомы костей**

### *1. Определение*

**Саркомы костей**- это новообразования, исходящие из тканей, образующих кость. Обладая многотканевой структурой (собственно костная, хрящевая, кровеносная, ретикулярная, сосудистая, нервная, жировая), кость потенциально может дать различные по своему гистологическому происхождению опухоли. В настоящее время выделено свыше 36 новообразований костей, в том числе 17 различных видов сарком.

Злокачественные новообразования костей редкое заболевание.

В России в 2016 году было выявлено 1445 случаев злокачественных новообразований костей и суставных хрящей. Мужчины страдают саркомами костей чаще женщин

В структуре онкологической заболеваемости России саркомы костей у мужчин выявляются в 0,48%, у женщин в 0,33% всех случаев злокачественных новообразований.

Наиболее характерная локализация первичных злокачественных опухолей скелета - длинные трубчатые кости - 77% случаев. При этом они чаще встречаются в эпиметафизах костей нижних конечностей и проксимальном метафизе плечевой кости. Поражение плоских костей встречается реже - у 21% больных. В единичных наблюдениях первичная опухоль возникает в грудине, ключице.

## 2. Структура опухолей костей

Доброкачественные.....1%  
Первичные злокачественные...3%  
Метастатические.....96%

Наиболее часто в кости метастазируют злокачественные новообразования следующих органов: рак молочной железы, рак почки, рак легкого, рак предстательной железы.

### Основные виды сарком костей:

1. Остеосаркома – 20-45%
2. Хондросаркома – 10-20%
3. Саркомы семейства Юинга – 10-15%

Остеосаркома и саркома Юинга наиболее часто встречаются в детском и подростковом возрасте, хондросаркома во взрослом.

### Саркома Юинга

- является высокозлокачественной, мелкокруглоклеточной опухолью костей и составляет 15-20% всех первичных опухолей скелета.
- Чаще всего наблюдается во второй декаде жизни.
- Встречается в 2 раза чаще у лиц мужского пола

Локализация:

1. таз/крестец- 20%,
2. проксимальные конечности- бедренная кость 21%, плечевая-10%
3. дистальные конечности- большеберцовая 11%, локтевая 14%
4. другие локализации: ребра- 7%, позвонки- 5%, лопатка- 4% и другие кости менее 2%.

### Хондросаркома

- злокачественная опухоль, состоящая из хрящевой ткани. Является второй по частоте встречаемости,
- обычно свойственны лицам старше 30 лет.
- В детском возрасте хондросаркома возникает редко

### 3. Клиническая картина:

- боль,
  - наличие пальпируемого образования и нарушение функции конечности,
  - симптомы интоксикации присоединяются как правило на более поздних этапах
- Непостоянные тупые боли, усиливающиеся при росте опухоли, и при иммобилизации конечности, припухлость и увеличение в объёме поражённой конечности.

Саркомы костей часто метастазируют, преимущественно гематогенно. Чаще всего метастазами поражаются легкие (более 80%), причем уже на ранних стадиях развития заболевания,

до начала лечения метастазы в легкие выявляются у 30% больных. Костные метастазы наблюдаются редко (до 10%), особенно при запущенных опухолях.

#### 4. Диагностика:

- Обычное рентгеновское исследование имеет важную диагностическую ценность
- Рентгеновская компьютерная томография позволяет детально визуализировать опухоль
- Магнитно-резонансная томография является наиболее информативной при оценке мягкотканного компонента
- Ангиография имеет своей целью выяснение степени кровоснабжения опухоли и ее связи с сосудами.

Дополнительно с целью исключения регионарных и отдаленных метастазов проводится:

- ультразвуковая компьютерная томография,
- позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ),
- скintiграфия костей скелета

После установки диагноза опухоли костей и ее точной анатомической локализации необходимо: биопсия опухоли для получения важнейшей информации: вид, гистологический вариант поражения, и, что очень важно, степень злокачественности (критерий G), без которых невозможна выработка лечебной тактики.

#### Биопсия:

- Пациенты с подозрением на злокачественное новообразование должны быть направлены в специализированный центр для выполнения биопсии
- Материала должно быть достаточно для выполнения гистологического, иммуногистохимического и молекулярного исследования.

#### Рентгенологический симптомы костных сарком:

- **Остеолиз**- Проявляется в виде участка гомогенного просветления или ряда сливающихся между собой участков просветлений. От очагов остеомиелита отличается отсутствием секвестров
- **Остеосклероз**- представляется на снимках в виде бесструктурной тени, которая выходит за пределы кости и распространяется на мягкие ткани. Границы могут быть от четко очерченных до расплывчатых
- **Периостальные реакции**-проявляются в виде утолщения надкостницы в виде козырька (или треугольника Кодмана), спикул или луковичного периостита

#### 5.Лечение:

Основным методом лечения СК является хирургический метод, однако наилучшие результаты достигаются при проведении комбинированного и комплексного лечения, когда в зависимости от конкретной ситуации и с учетом прогностических факторов проводится химиотерапия, операция и/или лучевая терапия

#### Программы лечения злокачественных опухолей:

- Остеосаркома - неoadьювантная химиотерапия + хирургическое лечение + лучевая терапия на ложе опухоли + адьювантная химиотерапия
- Саркома Юинга – полихимиотерапия+ хирургическое лечение и/или лучевая терапия + адьювантная химиотерапия
- Хондросаркома - хирургическое лечение

## 6. Химиотерапия:

Наиболее часто при остеосаркоме и саркоме Юинга применяются различные двух- четырех компонентные комбинации следующих препаратов:

1. Доксорубицин
2. Цисплатин,
3. Ифосфамид
4. Метотрексат
5. Этопозид

## 7. Прогноз:

Пятилетняя выживаемость при остеогенной саркоме, только после хирургического лечения составляет 12%.

При саркоме Юинга этот показатель равен 5%.

Использование современных комплексных методов терапии позволило повысить пятилетнюю выживаемость при остеогенной саркоме до 60%,

## В. ГИСО

Приблизительно 80 % ГИСО ассоциированы с нарушениями функционирования сигнального пути c-kit. *KIT* — это ген, кодирующий белок c-kit, трансмембранный рецептор фактора роста стволовых клеток

Около 10 % ГИСО с *KIT* дикого типа (то есть немутировавшим) вместо этого имеют мутацию в другом кодирующем тирозинкиназу гене, *PDGFRA*

Заболеваемость 10-15 случаев на 1 млн. населения

Локализация желудок (60%), тонкая кишка, 12- перстная кишка, прямая кишка (30%)

## *Диагностика ГИСО*

- Эндоскопическое обследование: ЭГДС; эндоУЗИ при ЭГДС является предпочтительным, т.к. позволяет объективнее оценить размеры опухоли и ее структуру
- УЗИ органов брюшной полости и малого таза.
- КТ органов брюшной полости с в/в контрастированием является оптимальным методом, как при первичных опухолях, так и при метастатической болезни;
- УЗИ малого таза при локализации опухоли в малом тазу (опухоли прямой кишки).
- МРТ органов малого таза с в/в контрастированием является оптимальным и более точным методом диагностики;
- ПЭТ выполняется для оценки метаболического эффекта лечения, а также может применяться при сомнительных результатах КТ

## *Лечение ГИСО*

При размерах опухоли 1-2 см показано оперативное лечение. Допустимо выполнение экономных резекций с отступлением от края опухоли на 1–2 см. Лимфодиссекция при не увеличенных лимфоузлах не проводится. Эндоскопические операции при локализации в желудке нецелесообразны в связи с сомнительной возможностью радикального иссечения «ножки» опухоли. При нерадикальной операции (R1, R2) следует рассмотреть вопрос о выполнении повторной операции. При локализации опухоли в пищеводе, кардиальном отделе желудка, двенадцатиперстной и прямой кишке показана предоперационная терапия с целью уменьшения ее размеров и последующей попытки выполнения органосохраняющей операции. При сомнительной резектабельности опухоли целесообразно предоперационное лечение иматинибом в течение 6–12 мес. При нерезектабельных и метастатических формах ГИСО проводят лечение ингибитором тирозин киназы - иматинибом 400мг/сут с эскалацией дозы до 800 мг/сут при прогрессировании. При непереносимости или резистентности – терапией II линии является сунитиниб. III линия терапии – регорафениб.