

На правах рукописи

Синячкин
Михаил Сергеевич

**ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЛЕЙОМИОСАРКОМ
МЯГКИХ ТКАНЕЙ**

Специальность:
14.01.12 – онкология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург
2016 г.

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Научный руководитель:

Георгий Иванович Гафтон доктор медицинских наук, заведующий научным отделением общей онкологии и урологии ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Официальные оппоненты:

Михаил Дмитриевич Ханевич доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕН, заместитель главного врача по хирургии СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» г. Санкт-Петербург.

Владислав Андреевич Тришкин доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии ФГБОУВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущее научное учреждение: федеральное государственное бюджетное учреждение "Российский научный центр радиологии и хирургических технологий" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «__» _____ 2016 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.052.01 при ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России по адресу 197758, Санкт-Петербург, Песочный, ул. Ленинградская, д.68.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России по адресу 197758, Санкт-Петербург, Песочный, ул. Ленинградская, д.68 и по адресу:

<http://www.niioncologii.ru/science/thesis>

Автореферат разослан «__» _____ 2016 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук

Елена Вилльевна Бахидзе

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Лейомиосаркома мягких тканей относится к высокозлокачественным опухолям мезенхимального происхождения с бурным и агрессивным течением [Billingsley K.G., 1999; Farshid G., 2002]. В структуре всех мягкотканых сарком, лейомиосаркома является одним из часто встречающихся гистологических подтипов, и по данным различных авторов составляет от 10 % до 20 % [Daugaard S. 2004; Mastrangelo G. 2012; Stiller C.A. 2013; Weiss S.W. 2014].

Важной особенностью лейомиосарком мягких тканей, является раннее и быстрое гематогенное метастазирование, относительно других типов сарком. Наиболее частой локализацией метастазов являются легкие [Nicolas M.M. 2010].

В лечении лейомиосарком мягких тканей ведущее значение занимает хирургический метод. Общая 5-летняя выживаемость после данного метода лечения колеблется от 64 до 74%, безрецидивная 5-летняя выживаемость от 60 до 71%. Химиотерапевтическое лечение, как правило, проводится уже при распространенной форме заболевания. Медиана выживаемости больных с метастатическим поражением колеблется от 8 до 20 месяцев [Svarvar C. 2007; Bay J.O. 2006; Billingsley K.G. 1999; Gadd M.A. 1993; Pisters P.W. 1996].

Не удовлетворительные результаты лечения побуждают к поиску новых путей, позволяющих повлиять на непосредственные и отдаленные результаты лечения.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения больных лейомиосаркомой мягких тканей.

Задачи исследования

1. Изучить клинические особенности лейомиосарком мягких тканей.
2. Изучить отдаленные результаты лечения лейомиосарком мягких тканей.
3. Выявить неблагоприятные факторы, влияющие на отдаленные результаты лечения.
4. Изучить и оценить экспрессию рецепторов эстрогена и прогестерона лейомиосаркомами мягких тканей.

Положения, выносимые на защиту

1. Лейомиосаркома мягких тканей является агрессивной злокачественной опухолью с высокой частотой метастазирования и неблагоприятным прогнозом.
2. Выявление и лечение больных лейомиосаркомой мягких тканей с размером опухоли до 5 см в наибольшем измерении значительно улучшает показатели общей и безрецидивной выживаемости.
3. При локализованной лейомиосаркоме мягких тканей приоритетным методом лечения является комбинированный (хирургическое лечение с послеоперационной дистанционной лучевой терапией).
4. Низкая степень дифференцировки лейомиосаркомы мягких тканей определяется как неблагоприятный фактор.
5. Значимая часть лейомиосарком мягких тканей экспрессирует рецепторы прогестерона и эстрогена.

Научная новизна исследования

На основании исследования относительно большого клинического материала дана комплексная характеристика лейомиосарком мягких тканей. Изучено влияние на отдаленные результаты лечения следующих факторов: возраст, половая принадлежность, размер и локализация опухоли, степень дифференцировки опухоли, проведенное лечение, наличие местного рецидива и отдаленных метастазов.

Впервые в РФ проведено иммуногистохимическое исследование направленное на выявление экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона лейомиосаркомой мягких тканей.

Практическая значимость

Предлагаются рекомендации, которые могут быть использованы в онкологической практике для диагностики и лечения больных лейомиосаркомой мягких тканей, с учетом клинико-морфологических особенностей опухоли для улучшения результатов лечения.

Апробация диссертации

Результаты исследования обсуждались на научной конференции отделения общей онкологии и урологии ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, на кафедре онкологии Санкт-Петербургского северо-западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, на кафедре онкологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова. По материалам исследования сделан доклад на 2-м Петербургском онкологическом форуме «Белые ночи-2016».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, из которых 2 в журналах, рекомендованных ВАК.

Внедрение результатов в практику

Рекомендации выполненного исследования внедрены в клиническую практику отделения общей онкологии и научно-исследовательскую работу ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Личный вклад соискателя

Соискателем самостоятельно проведен анализ отечественной и зарубежной литературы. Самостоятельно создана база данных, куда вносились данные из медицинской документации, выполнена статистическая обработка полученной информации. Соискателем лично выполнен анализ полученной информации с формулированием выводов и практических рекомендаций.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертационная работа изложена на 111 страницах, включает 46 таблиц и 36 рисунков. Список литературы состоит из 97 источников, в том числе 20 отечественных и 77 иностранных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Материалом для исследования послужили 88 больных лейомиосаркомой мягких тканей, подвергавшихся лечению в ФГБУ "НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова" Минздрава России с 1990 по 2014 год. В работе проанализированы данные, полученные из стационарных историй болезни, амбулаторных поликлинических карт, ракового регистра ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России и ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр» г. Санкт-Петербург. Максимальный период наблюдения за больными составил 262 месяца. Возраст варьировал от 17 до 85 лет. Средний возраст больных составил $53,6 \pm 2$ лет.

Всем больным до начала специального лечения проводились стандартные исследования, включающие лабораторные, инструментальные и

морфологический методы. Для определения характеристик опухоли были использованы ультразвуковое исследование, МРТ или КТ мягких тканей зоны поражения. Для исключения отдаленных метастазов, выполнялись следующие исследования: рентгенография органов грудной клетки, компьютерная томография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, компьютерная томография органов брюшной полости, ультразвуковое исследование органов малого таза, магнитно-резонансная томография органов малого таза.

Обязательным условием было морфологическая верификация диагноза посредством выполнения трепан-биопсии опухоли с гистологическим исследованием полученного материала. После выполнения хирургического лечения повторно выполнялось гистологическое исследование операционного материала с оценкой краев резекции опухоли, степени дифференцировки. При иммуногистохимическом исследовании изучалась экспрессия опухолью рецепторов прогестерона и эстрогена, которая оценивалась по интенсивности окрашивания опухолевых клеток (нет, слабая, умеренная, выраженная) и количеству позитивных опухолевых клеток (0%; <1%; 1-10%; 11-33%; 34-66%; 67-100%).

Для лечения лейомиосарком мягких тканей применялись следующие методы: хирургический, химиотерапевтический и лучевой, проведенные 72 (81,8%), 29 (32,9%) и 24 (27,3%) больным соответственно.

Радикальное хирургическое лечение проведено 60 (83,3%) больным, остальным 12 (16,7%) выполнено паллиативное лечение. Хирургическое лечение было представлено органосохраняющими, калечащими и комбинированными (выполняющиеся при забрюшинной лейомиосаркоме) операциями, выполненное 51 (70,8%), 8 (11,1%) и 13 (18,1%) больным соответственно.

Для статистического анализа данных создана база данных в Microsoft Office Excel, куда вносилась информация о больных в виде специального

кодификатора. Статистическая обработка проводилась на персональном компьютере при помощи стандартного пакета SPSS Statistics Ver. 22.0.

Для анализа продолжительности жизни больных изучались показатели 1-, 3-, 5-, 10-летней общей и безрецидивной наблюдаемой выживаемости по методу Kaplan – Meier с построением графиков кривой выживаемости. Общая выживаемость считалась от момента начала лечения до наступления летального исхода по любой причине. Безрецидивная выживаемость считалась от момента начала лечения до регистрации любого прогрессирования. Выполнен многофакторный анализ с использованием множественной модели пропорциональных рисков выживаемости Кокса.

Результаты исследования

Характеристика больных лейомиосаркомой мягких тканей

В исследование включено 88 больных. Из них мужчин было 38 (43,2%), женщин 50 (56,8%).

Таблица 1.

Распределение больных лейомиосаркомой мягких тканей по возрасту и полу

Возрастная группа	Пол		Всего	
	Мужчины	Женщины	Абс. число	%
17 до 19	1	1	2	2,2
20 до 29	4	0	4	4,5
30 до 39	6	4	10	11,4
40 до 49	7	7	14	15,9
50 до 59	9	18	27	30,7
60 до 69	8	13	21	23,9
70 до 79	2	5	7	8,0
80 и старше	1	2	3	3,4
Всего	38	50	88	100,0

Практически во всех возрастных группах частота заболевания у женщин в 1,3 раза выше, чем у мужчин. Исключение составил возрастной интервал от 20 до 39 лет – распространение выше у мужчин (Таблица 1).

Опухоль наиболее часто располагалась в мягких тканях нижних конечностей - у 43 (48,9%) больных, забрюшинно – у 23 (26,1%) и в мягких тканях туловища– у 13 (14,8%). Значительно реже были поражены мягкие ткани верхних конечностей и шеи, у 7 (8%) и 2 (2,2%) больных соответственно. Заболевание проявлялось пальпируемой опухолью в 76 случаев (86,4%), наличие которой у 62 больных (70,5%) сопровождалось болью.

Как правило лейомиосаркома мягких тканей при пальпации определялась, как плотно-эластическая с гладкой или бугристой поверхностью, ограниченно смещаемая с нечеткими контурами опухоль. У 9 (11,8%) больных имело место изъязвление кожи опухолью. При анализе 5-летней общей выживаемости выявлено, что при наличии изъязвления опухолью выживаемость достоверно хуже и составляет – 22,2%, против 46,3%, где изъязвления не было ($p=0,05$).

По поводу первичной опухоли лечение получали 53 (60,2%) больных, по поводу рецидива заболевания 35 (39,8). Размеры первичной опухоли представлены в Таблице 2.

Таблица 2.

Распределение больных в зависимости от размера первичной опухоли

Размер	Всего	
	Абс. число	%
До 5 см	6	11,3
6-10 см	22	41,5
11-20 см	22	41,5
21 см и более	3	5,7
Всего	53	100,0

Опухоль размерами до 5 см встречалась лишь в 11,3% случаев, в остальных случаях опухоль была более 5 см.

У больных с первичной опухолью распределение по TNM (7-е издание) представлено в Таблице 3.

Таблица 3.

Распределение больных по системе TNM

TNM	Абс. число	%
T1aN0M0	3	5,7
T1bN0M0	2	3,8
T2aN0M0	3	5,7
T2bN0M0	30	56,6
T1aN1M1	1	1,9
T2aN0M1	1	1,9
T2bN0M1	9	16,9
T2bN1M1	4	7,5
Всего	53	100,0

В исследуемой группе больных у 47 (53,4%) больных имело место отдаленное метастазирование. Из них, у 15 (31,9%) больных метастатическое поражение имело место на момент установки диагноза. У 32 (68,1%) больных метастазы зарегистрированы в сроки от 1 до 120 месяцев после начала лечения.

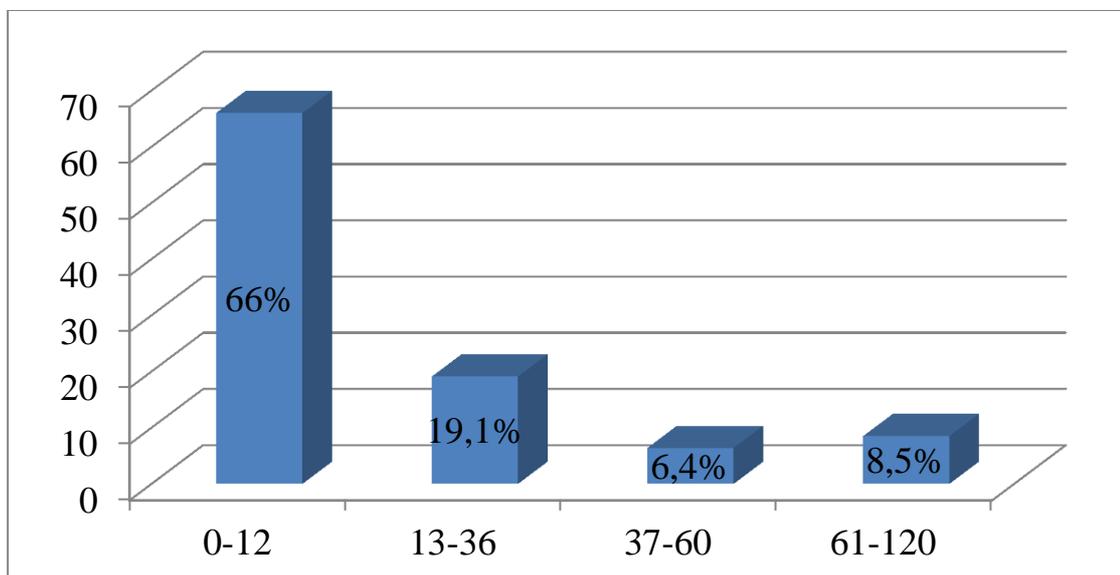


Рисунок 1. Срок от начала лечения до выявления метастазов.

В течение первого года от начала лечения метастатическое поражение фиксировано у 31 (66,0%) больного. Таким образом получается, что самый высокий риск появления метастазов выпадает на первый год заболевания. В

последующие годы частота регистрации метастазов значительно снижается (Рисунок 1).

Таблица 4.

Частота и локализация отдаленных метастазов

Локализация	Всего (n 47)	
	Абс.	%
Легкие	33	70,2
Печень	11	23,4
Лимфоузлы	9	19,1
Мягкие ткани	7	14,9
Головной мозг	3	6,4
Поражение брюшины	2	4,2
Кости таза, позвоночника	2	4,2
Надпочечник	1	2,1
Поджелудочная железа	1	2,1
Плевра	1	2,1

Гематогенный путь метастазирования был преобладающим, приоритетной мишенью были легкие – 70,2% и печень – 23,4%. В отличие от других форм сарком мягких тканей, лимфогенный путь распространения при лейомиосаркомах не является исключением и составил – 19,1% (Таблица 4).

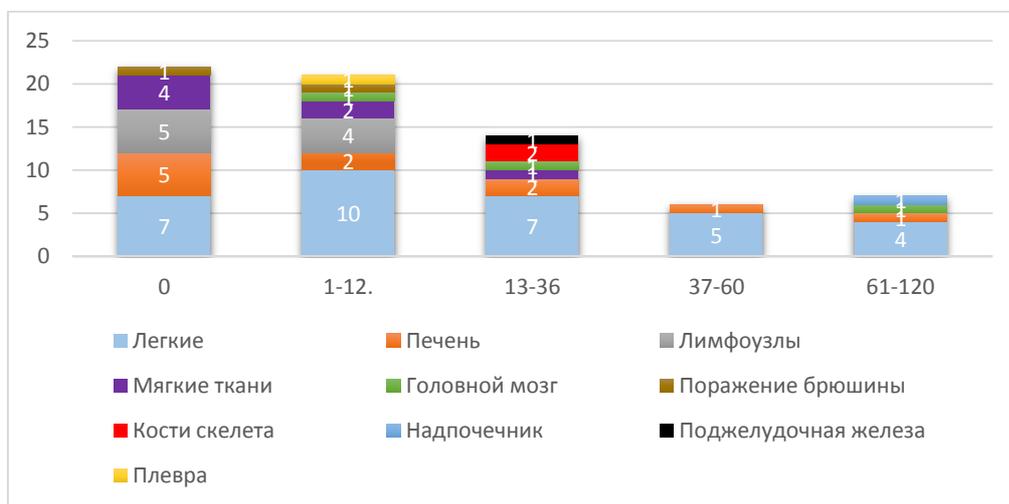


Рисунок 2. Распределение отдаленных метастазов в зависимости от частоты и сроков их выявления.

На рисунке 2 показано, что в первый год от начала лечения наличие метастазов отмечено в легких, печени, лимфатических узлах, мягких тканях, брюшине. Метастазы в головном мозге, надпочечнике, поджелудочной

железе и костях скелета появлялись позже. Указанные данные позволяют сформировать оптимальный перечень методов исследований направленный на раннее выявление метастазов.

Местный рецидив заболевания установлен у 46 (52,3%) больных. Наибольшее количество местных рецидивов отмечено в сроки от 1 до 12 месяцев от начала лечения первичной опухоли и составило 27 (58,7%) случаев. У 19 (41,3%) больных локальный рецидив установлен в сроки от 13 до 84 месяцев.

Результаты лечения больных лейомиосаркомой мягких тканей

Результаты лечения больных лейомиосаркомой мягких тканей прослежены в 100% случаев. 1-, 3-, 5-, 10-летняя общая выживаемость составила 83,0%, 54,0%, 40,8% и 22,1% (Рисунок 1), безрецидивная 41,3%, 21,7%, 17,7% и 11,0% соответственно. Медиана общей выживаемости составила 41 месяц, безрецидивной 9 месяцев.

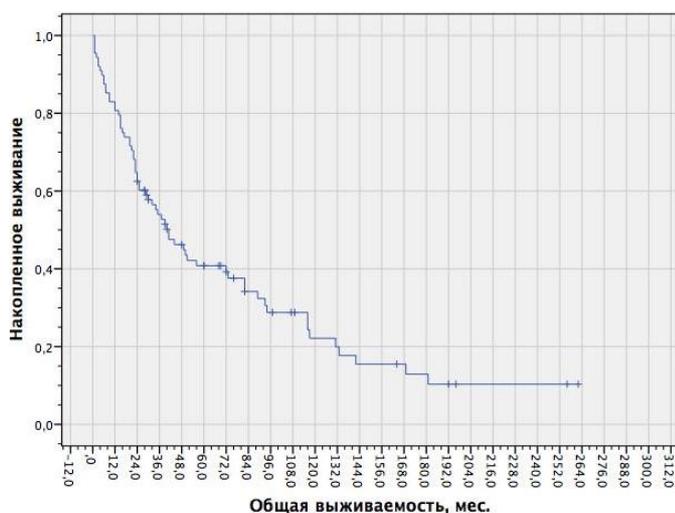


Рисунок 3. Общая выживаемость больных лейомиосаркомой мягких тканей.

При анализе показателей 10-летней общей выживаемости в зависимости от гендерной принадлежности отмечено, что у женщин он составил 17,2%, а у мужчин 33,7%, но достоверность данных отсутствует ($p=0,259$).

Достоверное влияние на показатели общей выживаемости оказывает размер первичной опухоли ($p<0,001$). Так, если у больных с размером

опухоли до 5 см общая 5-летняя выживаемость составляет 66,7%, то при размере 6 – 10 см уже 29,5%, а при размере 11 см и более переживших данный период нет (Рисунок 4).

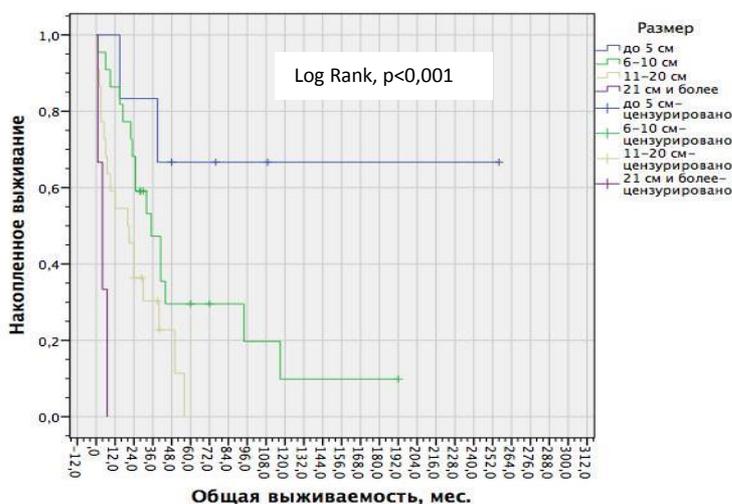


Рисунок 4. Общая выживаемость больных в зависимости от размера первичной опухоли.

Так же изучено влияние размера первичной опухоли на появление местного рецидива.

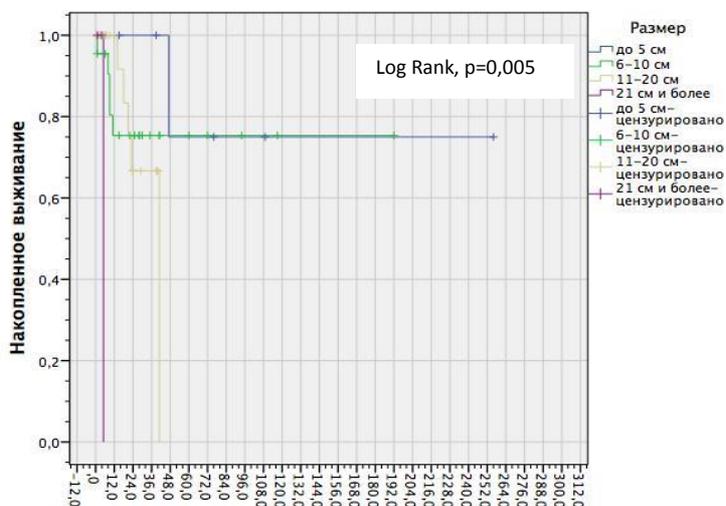


Рисунок 5. Влияние размера первичной опухоли на появление местного рецидива.

Вышеизложенные данные показывают, что при размере первичной опухоли до 10 см, показатели 5-летней выживаемости без местного рецидива составляют 75%, по сравнению с опухолью размерами более 11 см, где рецидив развился во всех случаях.

Основным методом лечения больных лейомиосаркомой мягких тканей является хирургический. Оперативное вмешательство применяется как при местных формах опухолевого процесса, так и при диссеминированных. В нашем исследовании 72 (81,8%) больных получили хирургическое лечение. Органосохраняющие операции выполнены в большинстве случаев – у 51 (70,8%) больного. При невозможности выполнить органосохраняющую операцию выполнялась калечащая. Причинами, как правило, являлись: - инфильтрация сосудисто-нервного пучка на большом протяжении; - большие размеры опухоли с вовлечением окружающих анатомических структур. Калечащие операции выполнены 8 (11,1%) больным. Из них 4 ампутации и 4 экзартикуляции конечностей. К комбинированным – проведенное 13 (18,1%) больным, относились операции выполняющиеся при забрюшинных лейомиосаркомах, при которых удаление опухоли сопровождалось резекцией, либо удалением одного или более органов.

Дистанционная лучевая терапия проведена 24 больным, что составило 27,3% от общей группы пациентов. Всем больным лучевая терапия проводилась в послеоперационном периоде. Время от хирургического лечения до лучевой терапии составило от 10 до 57 дней, в среднем 30,6.

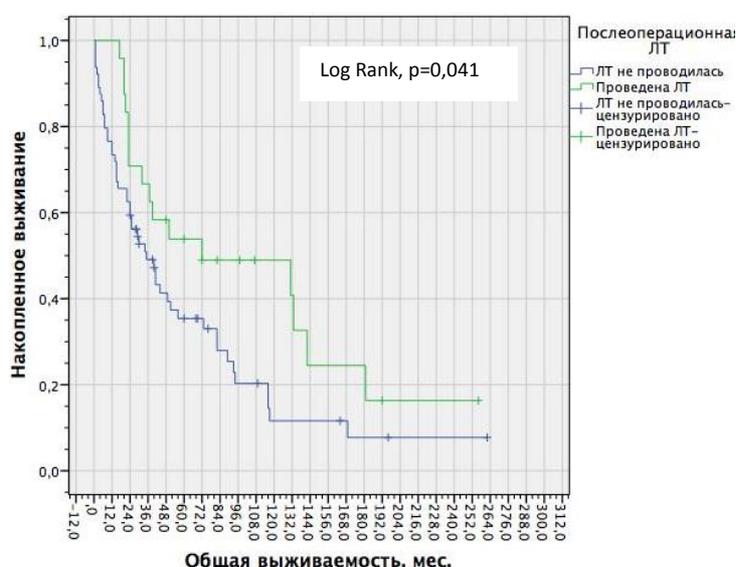


Рисунок 6. Общая выживаемость больных в зависимости от проведения лучевой терапии.

Показатели общей 5-летней выживаемости лучше у больных, которым проведена послеоперационная дистанционная лучевая терапия – 53,8%, по сравнению с больными, которым данный вид лечения не проводился – 35,4%. Однако, при размере опухоли до 5 см и отрицательных краев резекций, проведение послеоперационной лучевой терапии можно отложить.

Химиотерапевтическому лечению в нашем исследовании подверглись 29 (32,9%) больных, у которых выполнение хирургического лечения не представлялось возможным и имело место отдаленное метастазирование, либо в течение периода наблюдения у прооперированных больных выявлены метастазы. Для проведения химиотерапевтического лечения использовались следующие препараты: ифосфамид, доксорубин, дакарбазин, циклофосфан, винкристин. Данные препараты входили в состав следующих схем: AI, MAID, CyVADIC, VAC. Детально применение лекарственного лечения не изучалось, поскольку, применялось уже на этапе метастатических изменений, либо невозможности выполнения хирургического лечения.

Степень дифференцировки опухоли

По результатам гистологического исследования материала опухоли, лейомиосарком с G1 составило – 11,4%, G2 – 18,8%, G3 – 69,8%.

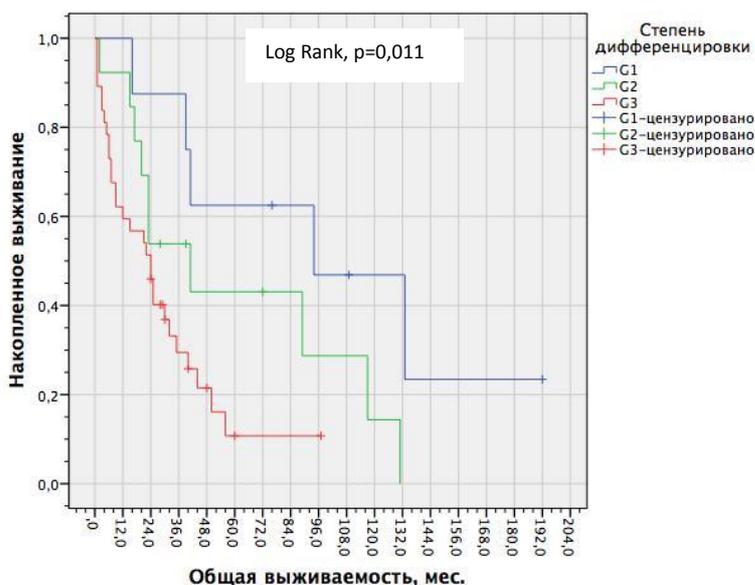


Рисунок 7. Общая выживаемость больных в зависимости от степени дифференцировки.

При G1 показатель 5-летней общей выживаемости достоверно ($p=0,011$) лучше и составляет 62,5%, против 43,1% и 10,7% при G2 и G3 соответственно (Рисунок 7).

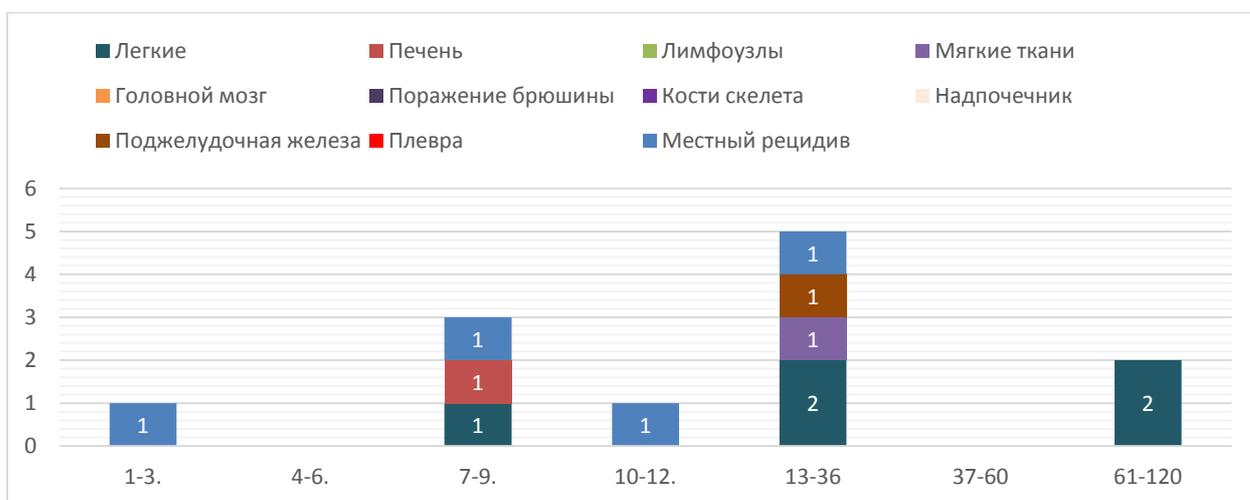


Рисунок 8. Сроки и частота выявления рецидива лейомиосарком G1

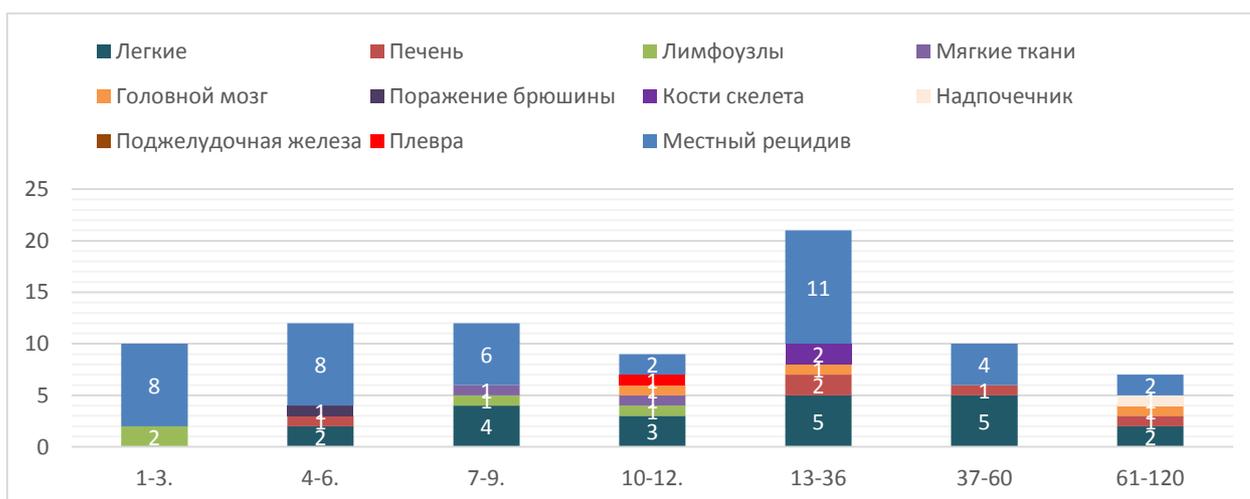


Рисунок 9. Сроки и частота выявления рецидива лейомиосарком G2-3

При изучении отдаленных результатов, оценено влияние степени дифференцировки на сроки и частоту появления рецидива заболевания (Рисунки 8, 9). При низкодифференцированных лейомиосаркомах отдаленное метастазирование развивается раньше, чем при высокодифференцированных. Также отмечено, что при лейомиосаркомах G1 не было ни одного случая локализации метастазов в головном мозге, костях скелета, надпочечниках.

Экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона

По результатам иммуногистохимического исследования, экспрессия опухолью рецепторов прогестерона и эстрогена выявлена у 13 (14,8%) и 9 (10,2%) больных соответственно (Рисунок 10). Причем у 5 (5,7%) больных выявлена одновременная экспрессия опухолью, как рецепторов эстрогена, так и рецепторов прогестерона.

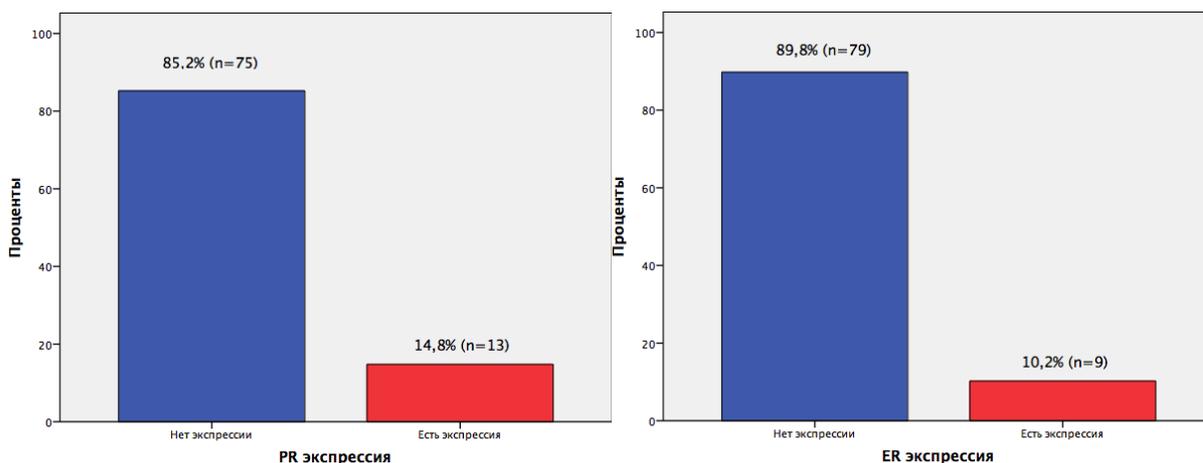


Рисунок 10. Распределение больных в зависимости от экспрессии опухолью рецепторов прогестерона и эстрогена.

Таблица 5.

Распределение больных в зависимости от экспрессии опухолью рецепторов эстрогена и прогестерона

		PR		ER	
		Абс.	%	Абс.	%
Пол	Мужчины	4	30,8	2	22,2
	Женщины	9	69,2	7	77,8
Возраст	45-60 лет	8	61,5	6	66,7
	61-74 года	5	38,5	3	33,3
Локализация	Мягкие ткани	9	69,2	5	55,6
	Забрюшинные	4	30,8	4	44,4
G	G1	1	7,7	1	11,2

	G2	5	38,5	4	44,4
	G3	7	53,8	4	44,4
Рецидив	Да	11	84,6	9	100,0
	Нет	2	15,4	0	0
Всего		13	100,0	9	100,0

Экспрессия опухоли рецепторов стероидных гормонов встречается, как у мужчин, так и у женщин, однако у женщин чаще. Нами не было выявлено ни одной экспрессии в опухоли у больных моложе 45 лет, возрастной интервал был от 45 до 74 лет. Женщины, в опухоли которых выявлена экспрессия находились в менопаузе. Всего у двух больных лейомиосаркомой мягких тканей высокой степени дифференцировки (G1) отмечена экспрессия рецепторов прогестерона и эстрогена (Таблица 5).

При экспрессии опухоли рецепторов прогестерона и эстрогена вероятность развития рецидива заболевания в нашем исследовании составила $84 \pm 10,1\%$ и 100% соответственно.

Определение уровня экспрессии опухоли рецепторов прогестерона и эстрогена используется при раке молочной железы для решения вопроса о назначении гормонотерапии. При лейомиосаркоме мягких тканей данный факт не изучен, что создает перспективу для изучения в дальнейшем.

Многофакторный анализ

С целью совместного анализа изучаемых факторов построена мультивариантная модель пропорциональных рисков выживаемости Кокса ($p < 0,001$), представлена в Таблице 6

Распределение больных в зависимости от стадии

Факторы	Однофакторный анализ (Log Rank)	Многофакторный анализ (Cox)
Локализация	p=0,003	p=0,158
Размер опухоли	p<0,001	p=0,006
Изъязвление опухоли	p=0,05	p<0,001
Степень дифференцировки	p=0,011	p=0,015
Отдаленные метастазы	p<0,001	p=0,002

При многофакторном анализе видно, что не все переменные выявленные при однофакторном анализе, влияют на общую выживаемость. В частности, локализация опухоли и наличие местного рецидива не являются факторами влияющими на общую выживаемость. А такие параметры, как размер опухоли, изъязвление, степень дифференцировки и наличие отдаленных метастазов являются прогностически важными факторами.

Алгоритм диагностики и лечения больного при выявлении лейомиосаркомы мягких тканей, и последующего наблюдения.

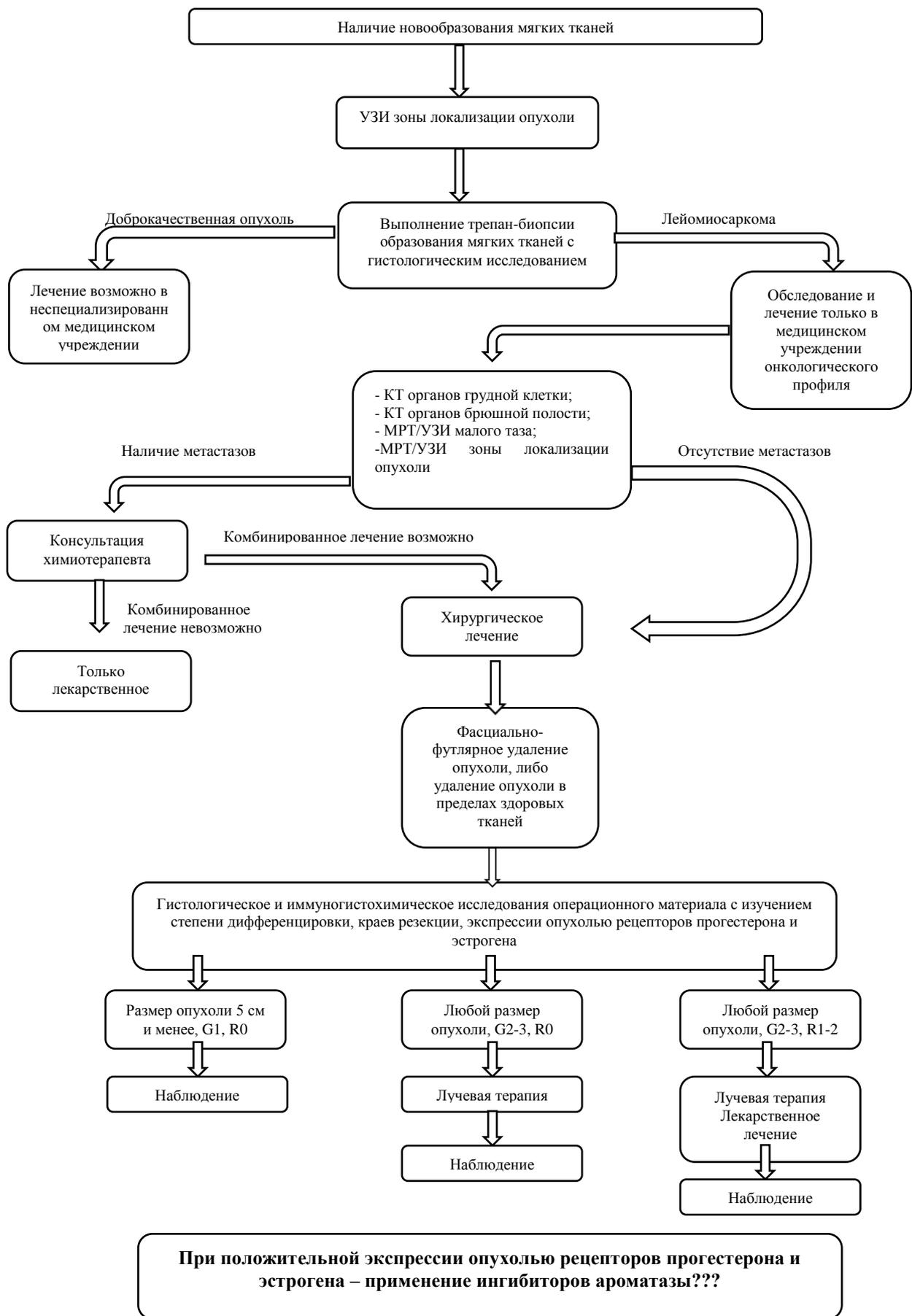


Рисунок 11. Алгоритм диагностики и лечения больных лейомиосаркомой мягких тканей.

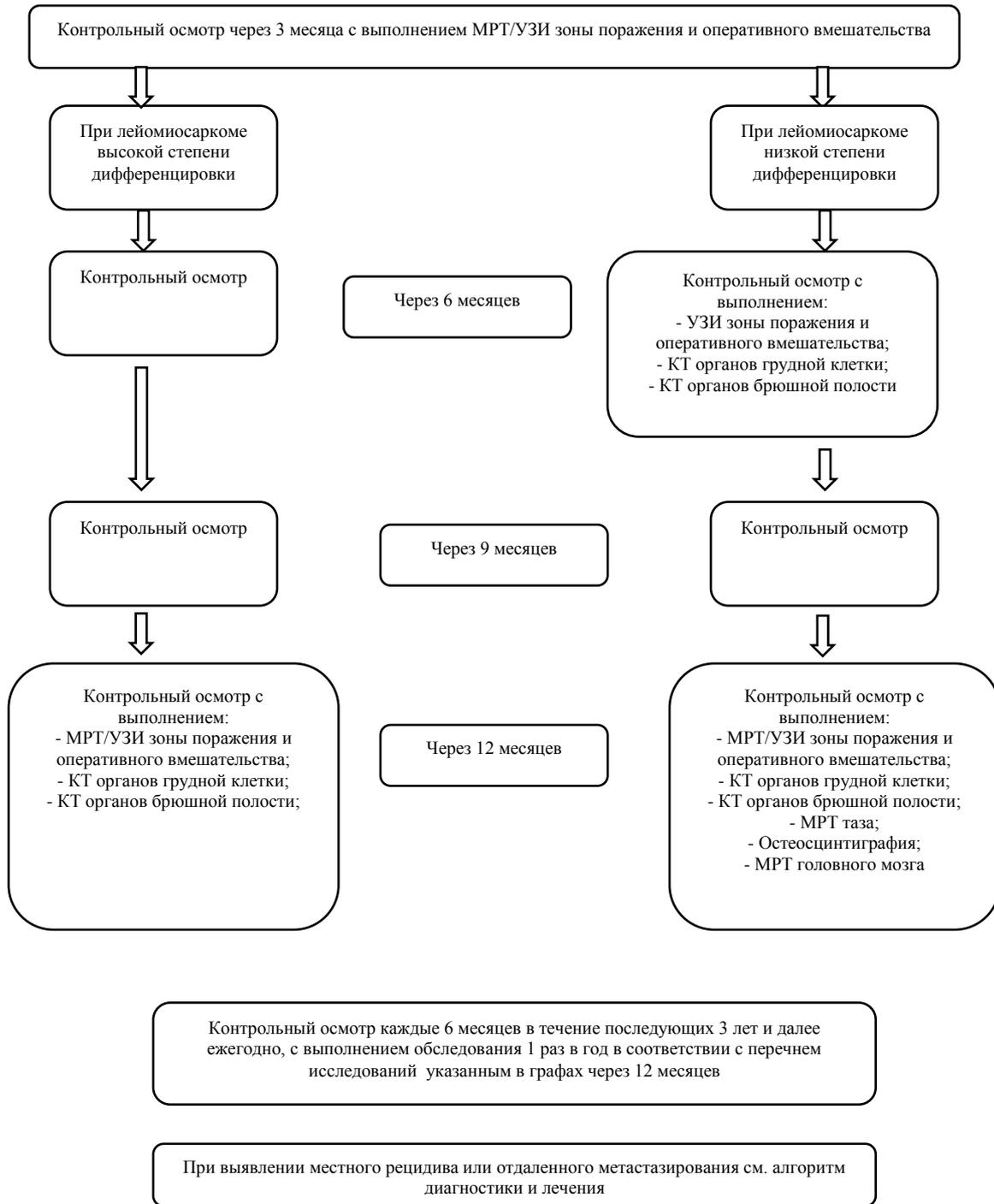


Рисунок 12. Алгоритм наблюдения больных после специального лечения

Выводы

1. Характерными особенностями лейомиосарком мягких тканей являются более частая распространенность у лиц женского пола – $56\pm 5,3\%$, локализация опухоли преимущественно в мягких тканях нижних конечностей – $48\pm 5,3\%$ и забрюшинно – $26\pm 5,3\%$ высокая частота отдаленного метастазирования – $53\pm 5,3\%$ Наиболее высокий риск метастатического поражения наблюдается в первый год от начала лечения ($66\pm 6,9\%$), легкие и печень являются приоритетной мишенью при метастатическом поражении, их частота составила $70\pm 6,6\%$ и $23\pm 6,6\%$ соответственно.

2. Показатели общей и безрецидивной 10-летней выживаемости составили $22,1\pm 5,4\%$ и $11,0\pm 4,3\%$ соответственно. Медиана общей выживаемости составила $41\pm 7,8$ месяцев, безрецидивной выживаемости $9\pm 1,1$ месяцев. Проведение послеоперационной дистанционной лучевой терапии позволяет добиться общей 10-летней выживаемости $49,0\pm 10,4\%$, против $11,6\pm 5,1\%$ в группе, где лучевая терапия не проводилась ($p<0,041$).

3. Неблагоприятными факторами, влияющими на отдаленные результаты лечения, являются размер опухоли более 10 см, изъязвление опухоли и низкая степень дифференцировки.

4. Лейомиосаркомы мягких тканей способны экспрессировать рецепторы прогестерона и эстрогена, что встречалось у 13 ($14\pm 3,8\%$) и 9 ($10\pm 3,2\%$) больных соответственно. Экспрессия опухоли рецепторов прогестерона и эстрогена связана с высоким риском развития рецидива заболевания.

Практические рекомендации

1. При выявлении либо подозрении на злокачественное образование мягких тканей больной должен направляться в специализированное лечебное учреждение онкологического профиля. В обязательном порядке больному должны быть выполнены следующие исследования: - компьютерная

томография органов грудной клетки и брюшной полости; - магнитно-резонансная томография органов малого таза; - магнитно-резонансная томография, ультразвуковое исследование зоны поражения; - обязательное выполнение трепан-биопсии опухоли с гистологическим и иммуногистохимическим исследованием; - магнитно-резонансная томография головного мозга; - остеосцинтиграфия; - ультразвуковое исследование регионарных лимфоузлов.

2. Диагностический этап завершается предоперационным планированием, в котором учитывается объем удаляемых тканей, смежных структур, пластика послеоперационного дефекта, в том числе сосудисто-нервных образований. После чего должно выполняться радикальное хирургическое лечение.

3. Послеоперационный материал опухоли должен быть подвергнут повторному гистологическому и иммуногистохимическому исследованиям с изучением степени дифференцировки и экспрессии опухоли рецепторов прогестерона и эстрогена.

4. Больным в послеоперационном периоде показано проведение дистанционной лучевой терапии, однако вопрос проведения последней на этапе удаления первичной опухоли или местного рецидива, должен решаться индивидуально в зависимости от результатов исследования краев резекции, степени дифференцировки опухоли.

5. Все больные лейомиосаркомой мягких тканей после специального лечения подлежат обязательному диспансерному контролю в специализированном онкологическом учреждении, согласно разработанному алгоритму наблюдения.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Синячкин М.С., Гафтон Г.И., Щукин В.В. Лейомиосаркомы мягких тканей (обзор литературы) // medline.ru. – 2015. – Т. 16. № 49. – С. 522-541.**
2. **Синячкин М.С., Гафтон Г.И., Щукин В.В., Петров В.Г., Семиглазов В.В., Гафтон И.Г., Зиновьев Г.В., Белоусова И.А. Хирургическое лечение больных лейомиосаркомой мягких тканей // Сборник материалов III конгресса онкологов Узбекистана. – 2015. – С. 70.**
3. Щукин В.В., Гафтон Г.И., **Синячкин М.С.** Оптимизация хирургического лечения неорганных забрюшинных сарком и их рецидивов // Сборник тезисов Петербургский онкологический форум – 2015.
4. Гафтон Г.И., Сенчик К.Ю. Гафтон И.Г. Розенгард С.А., Семиглазов В.В., Анисимов В.В., Петров В.Г., Щукин В.В., Семилетова Ю.В., Зиновьев Г.В., **Синячкин М.С.**, Мяснянкин М.Ю. Применение перфузионных технологий в комбинированном лечении местнораспространённых сарком мягких тканей и меланом кожи конечностей // Сборник материалов III конгресса онкологов Узбекистана. – 2015. – С. 67.
5. **Синячкин М.С., Гафтон Г.И., Щукин В.В., Гафтон И.Г., Зиновьев Г.В. Лейомиосаркомы мягких тканей. Клиническая характеристика и результаты лечения // Вопросы онкологии –2016. – Т.63. – №4.**

Благодарности

Выражаю искреннюю признательность научному руководителю – д.м.н. Георгию Ивановичу Гафтону.

Приношу глубокую благодарность за помощь в работе и ценные рекомендации кандидату медицинских наук Владимиру Владимировичу Щукину, кандидату медицинских наук Елене Александровне Туркевич и всем сотрудникам отделения общей онкологии ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России