

**Федеральное Государственное Бюджетное Учреждение «Научно-исследовательский институт онкологии имени Н.Н. Петрова»
Министерства здравоохранения России**

на правах рукописи

Синячкин
Михаил Сергеевич

**Оптимизация диагностики и лечения
лейомиосарком мягких тканей**

Специальность: 14.01.12 – онкология

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук Г.И. Гафтон

Санкт-Петербург

2016

Содержание

Введение	3
Глава 1. Обзор литературы	8
Глава 2. Материалы и методы	30
2.1. Общая характеристика больных лейомиосаркомой мягких тканей	30
2.2. Клиническая характеристика лейомиосарком мягких тканей	35
2.3. Методы диагностики	39
2.4. Методы лечения	41
2.5. Статистическая обработка данных	50
Глава 3. Результаты исследования	51
3.1. Характеристика общей и безрецидивной выживаемости больных	51
3.2. Рецидив заболевания	62
3.3. Отдаленные результаты лечения	70
3.3.1 Отдаленные результаты хирургического лечения	72
3.3.2 Отдаленные результаты лучевого лечения	78
3.4. Степень дифференцировки опухоли	81
3.5. Экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона	84
Заключение	89
Выводы	95
Практические рекомендации	96
Список литературы	98

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИГХ – Иммуногистохимическое исследование

КТ – Компьютерная томография

ЛТ – Лучевая терапия

МРТ – Магнитно-резонансная томография

СОД – Суммарная очаговая доза

ТЭЛА – Тромбоэмболия легочной артерии

УЗИ – Ультразвуковое исследование

ХТ – Химиотерапия

FNCLCC – Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer

G – Степень дифференцировки

GIST – Gastrointestinal stromal tumors

RP – Рецепторы прогестерона

RE – Рецепторы эстрогена

Введение

Лейомиосаркомы мягких тканей представляют собой мало изученную опухоль, поскольку является относительно редким злокачественным новообразованием, возникающим из гладкой мышечной ткани. Характеризуются высокой митотической активностью и интенсивным характером роста.

Частота лейомиосарком в структуре всех мягкотканых сарком составляет 5-20%. Средний возраст больных 50-70 лет [Weiss S.W., Goldblum JR. Enzinger et al, 2001].

Наиболее частыми локализациями являются мягкие ткани нижних конечностей и забрюшинное пространство [Kransdorf M.J.,1995]. Течение заболевания чрезвычайно разнообразно – от медленного, относительно благоприятного, до очень быстрого, агрессивного, с развитием метастазов [Gustafson P., Willen H., Baldetrop B, et al., 1992; Beck A.H., West R.B. et al., 2009]. Наиболее распространенными клиническими проявлениями являются: наличие болей, увеличение мягких тканей в объеме, дискомфорт. Специфической клинико-рентгенологической картины отличающих эти опухоли от других сарком мягких тканей нет.

Основным методом в цепочке диагностических мероприятий является морфологическое (гистологическое и иммуногистохимическое) исследование материала после биопсии опухоли [Fisher C. 2011; Fletcher C.D.M. et al., 2013].

Все лейомиосаркомы можно подразделить на следующие морфологические варианты: веретенноклеточная (традиционная), плеоморфная, эпителиоидная, миксоидная и воспалительная [Hornick J.L., 2013]. Гистологическое исследование опухоли, в настоящее время, в подавляющем большинстве случаев не дает возможность патологоанатому установить точный морфологический диагноз. В настоящее время во всем мире получило широкое распространение иммуногистохимическое

исследование с помощью моно- и поликлональных антител [Fletcher C.D.M. et al., 2013; Мацко Д.Е., 2013].

Лейомиосаркомы мягких тканей в большинстве случаев характеризуются гиперэкспрессией α SMA (alpha-smooth muscle actin), Desmin, h-Caldesmon (high-molecular-weight caldesmon), MSA (muscle-specific actin), Vimentin. Как правило, гиперэкспрессия, хотя бы двух из этих маркеров, говорит в пользу лейомиосаркомы [Watanabe K. et al. 2000; Weiss S.W., Goldblum J.R., 2014]. Дополнительно могут экспрессироваться CD34, S100, EMA, но для лейомиосаркомы они не специфичны. CD117 в большинстве случаев отрицателен, что отличает лейомиосаркому мягких тканей от GIST [Hornick J.L., 2013]. Еще одним интересным фактом является экспрессия некоторыми лейомиосаркомами рецепторов эстрогена и прогестерона. Kelley T.W. с соавторами (2004) в своей работе оценивали экспрессию рецепторов лейомиосаркомой матки и внематочной лейомиосаркомой. Для последней группы лейомиосарком это исследование выявило экспрессию рецепторов эстрогена у 25% пациентов, а рецепторов прогестерона в 13% случаев [Kelley T.W., Borden E.C., Goldblum J.R., 2004]. Поскольку определение рецепторов эстрогена и прогестерона не является стандартом в иммуногистохимическом исследовании лейомиосарком мягких тканей, это послужило поводом для изучения экспрессии вышеуказанных рецепторов.

Цель работы

Улучшение результатов лечения больных лейомиосаркомой мягких тканей.

Задачи

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.

Научная новизна

Впервые 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.

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.

Реализация результатов работы

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

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, из которых две в журналах, рекомендованных ВАК. Материалы исследования обсуждены на конференции научного отделения общей онкологии и урологии ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Результаты исследования доложены на 2-м Петербургском онкологическом форуме «Белые ночи-2016».

Объем и структура 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.

Положения, выносимые на защиту

1. Лейомиосаркома мягких тканей является высокозлокачественной 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.

ГЛАВА 1.

Обзор литературы

Лейомиосаркомы мягких тканей относятся к злокачественным опухолям мезенхимального происхождения с агрессивным течением [6, 39]. В структуре всех мягкотканых сарком, лейомиосаркома является одним из часто встречающихся гистологических подтипов, и по данным различных авторов составляет от 5 % до 20 % [33, 63, 82, 93].

Лейомиосаркомы мягких тканей могут возникать в любом возрасте. Так, по данным исследования Scandinavian Sarcoma Group в 2006 году большой группы пациентов, возрастной промежуток составил от 20 до 98 лет, в среднем 70 лет [85]. В исследовании Ferrari A. с соавторами (2011) средний возраст больных составил 59 лет [41]. Несколько чаще лейомиосаркома мягких тканей встречается у лиц женского пола (Ж:М=1,17:1), что показано в вышеуказанном исследовании. Отсутствие разницы между мужчинами и женщинами (Ж:М=1,04:1) представлено в исследовании Jorge R. Toro с соавторами (2006) [86]. Как показывают данные литературы, лейомиосаркома мягких тканей чаще локализуется на нижних конечностях – в 58-64%, несколько реже встречается на верхних конечностях и туловище, в 11-27% и 5-28% соответственно [31, 47, 85]. Что касается забрюшинного пространства, то среди всех ретроперитонеальных сарком частота лейомиосарком составляет 16-27% [56, 83].

Причина возникновения не только лейомиосарком, но и вообще сарком мягких тканей в настоящее время не известна. В большинстве случаев лейомиосаркома мягких тканей развивается *de novo*, бывают случаи возникновения после травмы. В качестве фактора риска большинство авторов указывают ионизирующую радиацию, которая является провоцирующим моментом в развитии всех сарком мягких тканей [25]. Так неоднократно описаны случаи радиоиндуцированной саркомы мягких тканей после лучевого лечения рака молочной железы [51, 79]. В ряде

исследований частота радиоиндуцированных сарком составила от 0,5% до 5% из общего числа случаев лучевой терапии в СОД более 45 Гр по поводу новообразований различных локализаций. Латентный период при этом составляет от 3 до 17 лет, прогноз, как правило, неблагоприятный [64].

Главной особенностью лейомиосарком мягких тканей является способность к многократному рецидивированию. Частота местных рецидивов, по данным ряда авторов (Cool P., Васильев С.Н., Rutkowski P. и др.), составляет от 30 до 60% [3, 32, 53, 80]. Склонность к частому рецидивированию объясняется биологическими свойствами лейомиосарком и целым рядом факторов, в основе которых мультицентрический и инвазивный характер роста, формирование псевдокапсулы опухоли без четких границ со здоровыми окружающими тканями, распространение опухоли по межмышечным и перинеуральным пространствам далеко за пределы основного опухолевого очага, что затрудняет выполнение радикальных операций.

Не менее важной особенностью лейомиосарком мягких тканей, является их раннее гематогенное метастазирование, по сравнению с другими типами сарком. Наиболее часто поражаются легкие, также могут поражаться кости, печень, серозные полости [68]. В исследовании Billingsley K.G. с соавторами (1999) из 590 пациентов больных лейомиосаркомой мягких тканей у 149 (25%) выявлены легочные метастазы [26]. В исследовании Fashid G. с соавторами частота легочного метастазирования была значительно выше и составила 45% [39]. В отличие от эпителиальных новообразований, при саркомах лимфогенное метастазирование отмечается значительно реже и составляет 3–19%. Согласно данным Weingrad D.N. (1978), Mazon J.J. (1987) и Fong Y. (1993) с соавторами, лейомиосаркомы не являются исключением: метастазы в регионарных лимфатических узлах отмечены в 3–11% случаев [43, 65, 92]. Все авторы солидарны с положением, что метастатическое поражение лимфатических узлов является

неблагоприятным прогностическим фактором, однако, выполнение лимфаденэктомии может увеличить общую выживаемость.

Вероятность развития локального рецидива заболевания, либо метастазов зависит от степени дифференцировки лейомиосарком мягких тканей и от радикальности первичного хирургического вмешательства. Если повлиять на степень дифференцировки опухоли не возможно, то обеспечение необходимой радикальности операции является организационной задачей, которая заключается в необходимости лечения пациентов со злокачественными опухолями в онкологических учреждениях, имеющие соответствующий опыт.

Для лейомиосарком мягких тканей, как и для всех сарком характерны следующие симптомы: пальпируемая припухлость, болезненность, нарушение функции конечностей. Такая же симптоматика присутствует и у доброкачественных образований мягких тканей. Ключевым моментом является темп роста новообразования, который может быть медленным или быстрым. У больных лейомиосаркомой мягких тканей чаще встречается быстрый темп роста, при доброкачественных опухолях, напротив, отмечается в основном медленный темп роста или увеличение в размерах не отмечается вовсе. Поскольку клиническая картина на начальных этапах не специфична, пациенты зачастую попадают в онкологическое учреждение с запущенными процессами. Причиной этому не только поздняя обращаемость самих пациентов, но и лечебно-диагностические ошибки специалистов первичного звена. Это приводит к отрицательной динамике заболевания и является причиной отсроченного специализированного лечения, что в свою очередь уменьшает шансы пациента на длительную общую и безрецидивную выживаемость [14].

Одно из ведущих мест в диагностике и дифференциальной диагностике патологических процессов в мягких тканях принадлежит лучевому исследованию. В диагностических целях используется весь арсенал лучевых методов исследований: рентгенологический, ультразвуковой, КТ, МРТ,

радионуклидный (ПЭТ-КТ, ОФЭКТ-КТ). Естественно, в разумном сочетании и в зависимости от конкретных задач исследования: первичная диагностика, определение степени распространения процесса, уточнение места пункционной биопсии, выявление отдаленных метастазов, оценка эффективности проводимого лечения, динамическое наблюдение за больным [5, 12].

Решающая роль в комплексе диагностических мероприятий принадлежит пункционной биопсии с целью получения материала для определения морфологической структуры опухоли, что позволяет выбрать оптимальную тактику лечения и предположить прогноз заболевания.

В клинической практике широкое применение получили две классификации:

1. Система градации степени злокачественности сарком мягких тканей FNCLCC (Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer/Французская федерация национальных противораковых центров)

2. TNM UICC (Union Internationale Contre le Cancer/Международный противораковый союз)

Система градации степени злокачественности сарком мягких тканей FNCLCC:

Дифференцировка опухоли

1 балл – саркомы, весьма схожие с нормальной зрелой мезенхимальной тканью взрослого

2 балла – саркомы с четко определенным гистологическим типом,

3 балла – эмбриональные и недифференцированные саркомы, саркомы сомнительного типа и происхождения

Число митозов

1 балл – 0– 9 митозов в 10 полях зрения x400

2 балла – 10– 19 митозов в 10 полях зрения x400

3 балла – 20 и более митозов в 10 полях зрения x400

Некрозы опухоли

0 баллов – нет некроза

1 балл – менее 50% площади некроза в опухоли

2 балла – 50% и более площади некроза

Суммарная градация степени злокачественности

G1 – общий балл 2– 3

G2 – общий балл 4– 5

G3 – общий балл 6– 8

Показатель степени злокачественности (G) определяется суммой баллов трех составляющих: дифференцировки опухоли, числа митозов и площади некротических повреждений.

TNM классификация 7-е издание (UICC 2010г):

Первичная опухоль (T)

Tx – Недостаточно данных для оценки первичной опухоли

T0 – Первичная опухоль не определяется

T1 – Опухоль до 5 см в наибольшем измерении

T1a – Поверхностная опухоль*

T1b – Глубокая опухоль*

T2 – Опухоль более 5 см в наибольшем измерении

T2a – Поверхностная опухоль*

T2b – Глубокая опухоль*

*Поверхностная опухоль локализуется исключительно выше поверхностной фасции без инвазии последней; глубокие опухоли локализуются ниже поверхностной фасции или прорастают фасцию. Забрюшинные, средостенные саркомы и саркомы таза классифицируются как глубокие.

Метастазы в регионарных лимфатических узлах (N)

NX Недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов

N0 Нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов

N1 Регионарные лимфатические узлы поражены метастазами

Отдаленные метастазы (M)

M0 – Нет отдаленных метастазов

M1 – Наличие отдаленных метастазов

Таблица 1.

Группировка по стадиям

Стадия IA	T1a	N0	M0	G1
	T1b	N0	M0	G1
Стадия IB	T2a	N0	M0	G1
	T2b	N0	M0	G1
Стадия IIA	T1a	N0	M0	G2, G3
	T1b	N0	M0	G2, G3
Стадия IIB	T2a	N0	M0	G2
	T2b	N0	M0	G2
Стадия III	T2a	N0	M0	G3
	T2b	N0	M0	G3
	Любая T	N1	M0	Любой G
Стадия IV	Любая T	Любая N	M1	Любой G

На практике используется классификация ВОЗ, пересмотренная в 2013г. Существенным отличием новой классификации от предыдущей следует считать изменение в принципах определения степени злокачественности (G) мягкотканых новообразований. Если в классификации ВОЗ от 2002 г. рекомендовались две основные системы такого определения (NCI и FNCLCC), и даже были приведены попытки их сопряжения, то классификация от 2013 г. полностью отказалась от американского варианта (NCI), признав его менее точным, и рекомендует определение G лишь по системе FNCLCC, сохраняя при этом и двухступенное деление на опухоли низкой степени злокачественности (low

grade) и высокозлокачественные (high grade) саркомы (TNM). Для определения степени злокачественности новообразования определяют дифференцировку опухоли, количество митозов и процент некрозов опухоли [9].

Макроскопически лейомиосаркомы мягких тканей представляет собой плотную, либо плотноэластическую опухоль, белесоватого цвета, с выраженной волокнистостью, с очаговыми кистозными, некротическими и геморрагическими изменениями. Иногда окружена псевдокапсулой, но чаще четко не отграничена. Опухоль обычно окружают выраженные патологические сосуды, что связано с худшим прогнозом. Размер зачастую превышает 5 см и может достигать более 20-25 см [10].

Все лейомиосаркомы можно подразделить на следующие морфологические варианты: веретеночлечная (традиционная), плеоморфная, эпителиоидная, миксоидная и воспалительная [6, 48].

Морфологически типичная клетка лейомиосаркомы удлинена и имеет обильную цитоплазму, которая на срезах окрашивается от розового до темно-красного. Ядро обычно расположено в центре и выглядит тупоконечно или сигарообразно. В некоторых гладкомышечных клетках вакуоль видна у окончания ядра, вызывая небольшое вдавление, таким образом, ядро принимает вогнутый, а не выпуклый контур. В некоторых случаях высокодифференцированных опухолей, ядро больше и интенсивнее окрашено, и часто теряет свое центральное местоположение. Распространены многоядерные гигантские клетки. У дифференцированных клеток, при окраске трихром по Массону, видны многочисленные хорошо ориентированные миофибриллы, которые видятся темно-красными, продольно параллельными линиями (бороздчатость), расположенными по всей длине клетки. В низкодифференцированных клетках продольная бороздчатость менее выражена, плохо ориентированная и трудно идентифицируемая. Лейомиосаркома как правило состоит из тонких клеток, вязанных в пучках переменного размера. В высокодифференцированных

зонах пучки пересекаются под прямым углом, таким образом возможно видеть поперечные и продольные срезы рядом. Однако во многих зонах, структура беспорядочна, и это более ближе к переплетающейся растущей пучком фибросаркоме. В некоторых лейомиосаркомах ядра присоединяются и создают палисады, подобные шванноме [93].

К плеоморфным, как правило относят низкодифференцированные лейомиосаркомы, которые по своей структуре сходны с недифференцированными плеоморфными саркомами состоящие из недифференцированных плеоморфных веретенообразных клеток с мышечной дифференцировкой, но с меньшим количеством внутритканевого коллагена, большим числом митозов и обширным некрозом опухоли [22]. В исследовании Marlo M. et al. за период наблюдения от 3 до 104 месяцев из 36 пациентов у 32(89%) развились метастазы и 18(50%) пациентов скончались [61]. В двух других исследованиях также показано агрессивное течения данного варианта лейомиосаркомы [42, 71].

Эпителиоидная лейомиосаркома состоит из полигональных клеток с овальными ядрами и прозрачной цитоплазмой. Клетки лишены наружного слоя. Митотическая активность средняя. Цитоплазма содержат многочисленные митохондрии, фрагменты гранулярного эндоплазматического ретикулама, маленькие липидные капельки и свободные рибосомы. Внутри цитоплазмы пиноцитозная вакуоль встречается редко. Межклеточных соединений не наблюдается [96].

При миксоидной лейомиосаркоме веретенообразные мышечные клетки отделены “лужицами” гиалуроновой кислоты, и в поперечном сечении пучки напоминают ткань опухоли миксоидной хондросаркомы. Поскольку этот вариант лейомиосаркомы, относительно традиционной, встречаются с пониженным содержанием клеток, митотическая активность низкая. В общем, миксоидная лейомиосаркома относится к опухолям низкой степени злокачественности. Из 18 случаев, о которых сообщает Рубин и Флетчер, G1 – 9 пациентов, 8 пациентов G2 и только 1 – G3. В их исследовании из 13

наблюдаемых пациентов у 5(36%) возникли рецидивы, неоднократные и у 2 (15%) пациентов развились метастазы [78].

Так называемый воспалительный вариант лейомиосаркомы встречается редко и содержит ксантомные клетки с воспалительным инфильтратом (обычно лимфоциты, редко - нейтрофилы). Прогноз относительно благоприятный, однако достоверно оценить сложно из-за небольшого количества случаев [36, 28].

По степени дифференцировки лейомиосаркомы могут быть высокодифференцированными (G1), умеренно дифференцированными (G2) и низкодифференцированными (G3). По данным разных авторов соотношение степеней дифференцировки различается и составляет G1 – 3-28%, G2 – 8-48%, G3 – 24-88%. Мнения данных авторов сходятся в одном, что низкодифференцированные лейомиосаркомы являются более агрессивными с высокой вероятностью развития метастазов и частым локальным рецидивированием [27, 47, 85]. Стоит отметить, что исследование Svarvar S et al. насчитывало наибольшее количество случаев и распределение было следующим G1 – 3%, G2 – 15%, G3 – 82%.

Формально морфологическое сходство опухолей различных гистогенетических групп, их кругло-, веретено- или полиморфноклеточное строение, в подавляющем большинстве случаев не дают возможность патологоанатому установить точный морфологический диагноз. В настоящее время во всем мире получило широкое распространение иммуногистохимическое исследование с помощью моно- и поликлональных антител [9, 19].

Лейомиосаркомы мягких тканей в большинстве случаев характеризуется гиперэкспрессией aSMA (alpha-smooth muscle actin), Desmin, h-Caldesmon (high-molecular-weight caldesmon), MSA (muscle-specific actin), Vimentin. Как правило, гиперэкспрессия, хотя бы двух из этих маркеров, говорит в пользу лейомиосаркомы [91, 93]. Дополнительно могут экспрессироваться CD34, S100, EMA, но для лейомиосарком они не

специфичны. CD117 в большинстве случаев отрицателен, что отличает лейомиосаркомы мягких тканей от гастроинтестинальных стромальных опухолей [48].

Еще одним интересным фактом является экспрессия некоторыми лейомиосаркомами рецепторов эстрогена и прогестерона. Kelley T.W. с соавторами (2004) в своей работе оценивали экспрессию рецепторов лейомиосаркомой матки и внематочной лейомиосаркомой. Для последней группы лейомиосарком это исследование выявило экспрессию рецепторов эстрогена у 25% пациентов, а рецепторов прогестерона в 13% случаев [52].

Несмотря на то, что в настоящий момент для установления гистологического типа сарком мягких тканей используется иммуногистохимическое исследование, молекулярно-генетическая диагностика все чаще используется как дополнительный метод, который помогает в дифференциальной диагностике и определении чувствительности к назначаемой лекарственной терапии [90].

За прошлые десятилетия достигнуты значительные успехи в понимании генетического фона сарком. Появились новые возможности молекулярно-генетической диагностики выявляющие опухоль специфичные транслокации приводящие к мутациям, в том числе в саркомах мягких тканях [54]. Около 20-30% сарком мягких тканей имеют хромосомные перестройки, которые могут стать маркерами в диагностике и помочь в определении тактики лечения [66]. Согласно генетическим изменениям, имеющимся в саркомах мягких тканей, последние можно разделить на следующие категории [49]:

- саркомы с постоянными генетическими изменениями, которые подразделяются на:

- реципрокная транслокация в результате слияния генов (саркома Юинга/ПНЭО, внескелетная миксоидная хондросаркома, миксоидная липосаркома, высокодифференцированная фибросаркома, высокодифференцированная миксофибросаркома, синовиальная саркома,

светлоклеточная саркома, взрывающаяся дерматофибросаркома, альвеолярная рабдомиосаркома);

- специфические онкогенные мутации (высокодифференцированная липосаркома/атипичная липоматозная опухоль, GIST, агрессивная фиброматозная опухоль);

• саркомы со сложными непостоянными генетическими изменениями.

По данным Guillou L. с соавторами последняя категория сарком наиболее многочисленная и составляет около 50% всех сарком мягких тканей. В эту категорию входят лейомиосаркомы, а также низкодифференцированные миксофибросаркомы, плеоморфные и недифференцированные липосаркомы, плеоморфные рабдомиосаркомы, внескелетные остеосаркомы, плеоморфные неклассифицируемые саркомы [45, 49].

Согласно данным литературы, во многих лейомиосаркомах встречаются хромосомные аберрации и дисбалансы в виде дупликаций (хромосомы 1, 5, 6, 8, 15, 16, 17, 19, 20, 22, X), делеций (хромосомы 1p, 2, 3, 4, 6q, 8, 9, 10p, 11p, 12q, 11q, 13, 16, 17p, 18 19, 22q) и амплификаций (хромосомы 1, 5, 8, 12, 13, 17, 19, 20) [45, 49, 81, 97].

В 1998г. El-Rifai W. с соавторами изучал изменения в количестве копий ДНК у 29 лейомиосарком. Наиболее частые делеции обнаружены в 10q (20 из 29) и 13q (17 из 29), где располагаются гены супрессоры опухоли, PTEN и Rb соответственно. Дупликации в 17p встречались довольно часто, в 16 из 29 случаев. Наибольшая встречаемость амплификаций выявлена в 17p (7 из 29) и 8q (6 из 29). В общей сложности были обнаружены 137 делеций и 204 дупликаций. В опухолях до 5 см в диаметре, изменений выявлено меньше, чем в опухолях большего размера. Дупликации в 16p обнаружено при всех маленьких опухолях, но были не частые при больших. Напротив, дупликации в 1q, 5p, 6q, 8q встречались только в опухолях больших размеров [37]. В другом исследовании Otaño-Joos M. с соавторами наиболее часто дупликации

встречались в 5p15, 8q24, 15q25-26, 17p (от 43% до 50%). Частые делеции выявлены в 10q и 13q (50% и 78%) [72].

Mandahl N. с соавторами было цитогенетически изучено 45 лейомиосарком мягких тканей. Авторами предпринята попытка выявить корреляцию между морфологическими и клиническими характеристиками в зависимости от хромосомных aberrаций. Лейомиосаркомы были подразделены на: 35 - веретеночлеточных, 3 - эпителиоидночлеточных, 7 - плеоморфных. Наиболее часто делеции встречались 3p21-23 (11), 8p21-pter, 13q12-13, 13q32-qter (10 каждый), 1q42-qter, 2p15-pter, 18p11(9 каждый), 1p36, 11q23-qter (8 каждый) и 10q23-qter (7). Частые дупликации были в 1q12-31. Наибольшая частота делеций в 1p и 8p, а более низкая частота делеций в 10 q и 13q, чаще встречалось при опухолях с метастатической формой, нежели с локализованной. Данное исследование не показало зависимости морфологического подтипа опухоли, дифференцировки и локализации от хромосомных изменений. Отмечено, что делеции в 1p36, 8p21 могут быть связаны с повышенным риском метастазирования [59].

В исследовании Wang R. с соавторами частые дупликации имели место в 1q21, 4p16, 5p, 12q13-q14, 17p11.2, 20q13.1, и 22q, тогда как частые делеции выявлялись в 4q, 11q, 13q, и Xq. Из 13 пациентов входящих в группу проживших менее 5 лет, у 10 были потери в 13q, что свидетельствует о наличии зависимости делеции в 13q с худшей выживаемостью. Также в половине случаев этой группы выявлены дупликации в 1p31-p36.1, 4p16, 22q, 20q13.1, 1q21, 17p11.2. Дупликации 5p14-pter вместе с тетраплоидией также связано с худшей выживаемостью. Средняя продолжительность жизни в тетраплоидных группах меньше, чем в диплоидной и триплоидной группах. Таким образом в этом исследовании показано, что с увеличением хромосомных aberrаций, в частности 13q14 и 5p14, уменьшается средняя продолжительность жизни [89]. Подобная корреляция встречается и в других злокачественных новообразованиях, таких как хондросаркома, остеосаркома и рак толстой кишки [60, 73, 94, 95].

Из выше перечисленных исследований видно, что в лейомиосаркомах выявляется большое количество хромосомных aberrаций, но патогномичных признаков, характерных только для данного типа сарком не выявлено, в виду сложного кариотипа [45]. Однако стоит отметить, что изменения в 10q, 13q, 17p встречаются в большинстве случаев. В частности хромосомные изменения коснулись 10q23, 13q12, 13q12, 13q14, 17p11, где находятся гены PTEN, VEGFR-1, BRCA2, RB1, TNFRSF13B соответственно. Наименее изученным является 13q12, где располагается VEGFR-1.

VEGFR-1 является рецептором фактора роста эндотелия сосудов, который взаимодействует с VEGF-A, VEGF-B и PlGF. Несмотря на то, что VEGFR1 взаимодействует с лигандом с наивысшей аффинностью, предполагают, что рецептор первого типа функционирует главным образом в качестве ловушки, связывая VEGF и тем самым ингибируя VEGF-опосредованную сигнализацию; таким образом регулируется взаимодействие VEGF с VEGFR2. Однако функции VEGFR1 сложнее, но до конца не изучена: показана позитивная регуляция ангиогенеза через активацию протеиназ и экспрессию факторов роста [40].

В.П. Чехонин с соавторами подробно описывает роль VEGF в развитии неопластического ангиогенеза и патогенезе злокачественных образований, отмечая, что повышенная экспрессия VEGF опухолевыми клетками связана с неблагоприятным прогнозом [20]. При лейомиосаркомах данный факт подтверждается в работе Anil Potti с соавторами (2004): гиперэкспрессия VEGF связана со значительным снижением общей выживаемости (7,5 пр. 76 месяцев, $p=0.03$) [76]. В 2005 г. другая группа ученых во главе с Rakos E.E. исследовала уровень экспрессии VEGF, VEGFR. Данное исследование 28 сарком мягких тканей показало повышенную экспрессию VEGF в половине случаев. Гиперэкспрессия KDR/Flk-1 была обнаружена в 2 саркомах. Ограниченные данные по исходу заболеваний, не позволили сделать выводы о взаимосвязи гиперэкспрессии с общей выживаемостью [74].

Таким образом гиперэкспрессия VEGF, VEGFR может стать прогностическим фактором в оценке исхода заболевания. Изучение мутаций в VEGF и VEGFR может стать перспективным направлением в индивидуализации лечения больных лейомиосаркомой мягких тканей.

Лечение больных лейомиосаркомой мягких тканей должно осуществляться только в специализированном онкологическом учреждении, которое располагает всеми видами диагностики и лечения, поскольку требует комплексного подхода с оценкой степени распространения процесса, морфологической характеристики, и только после этого принимается окончательное решение по тактике лечения.

Хирургический метод лечения лейомиосарком мягких тканей до настоящего времени остается основным. Все радикальные операции можно разделить на органосохраняющие и калечащие [7, 15]. Последние включают в себя различные виды ампутаций и экзартикуляций, которые в течение многих лет до появления мультимодальной терапии считали основополагающим лечением. В настоящее время благодаря внедрению современной пластической хирургии (костной, сосудистой, кожной) калечащим операциям подвергаются менее 10% пациентов, как правило, имеющих обширное вовлечение в опухолевый процесс нейроваскулярных и костных структур. Остальным больным с местнораспространенными саркомами мягких тканей конечностей проводят органосохраняющие операции [1, 11]. Так в работе Scandinavian Sarcoma Group на долю ампутаций при лейомиосаркоме мягких тканей пришлось 4% [85].

Радикальными органосохраняющими считают операции, при которых опухоль удаляют в едином мышечно-фасциальном футляре. Это диктует необходимость применения широких операционных разрезов, позволяющих хирургу получить операционное поле, достаточное как для тщательной ревизии области расположения опухоли, так и соблюдения принципа абластики. Если опухоль располагается в зоне сосудисто-нервного пучка, то в начале операции необходимо выделить его проксимальней и дистальной

опухоли и взять на провизорные лигатуры. Если опухоль располагается в пределах одной мышцы, то вариантом выбора является полное удаление мышцы с покрывающей её фасцией [1, 7, 13, 15].

В настоящее время, наряду с футлярно-фасциальным иссечением, часто используют и широкое местное иссечение, при котором проводят удаление опухоли с захватом окружающих здоровых тканей, отступя не менее 4 см от предполагаемой границы опухоли, таким образом, чтобы не видеть поверхности опухоли. Вторичное поражение костных структур требует включения в блок удаляемых тканей и подлежащего участка кости или надкостницы. Участки кожи, инфильтрированные опухолью, включая место биопсии также иссекают в едином блоке со всеми удаляемыми тканями [4, 11, 13].

При лейомиосаркомах широкое иссечение опухоли имеет не меньшее значение, поскольку это влияет на непосредственные и отдаленные результаты лечения [39, 50]. Evans R.A. разделил местные рецидивы на две категории: первая включает в себя рецидивы, возникшие после экономного иссечения опухолей; и вторая, включающая рецидивы после радикального удаления [38]. В ретроспективном исследовании 42 пациентов, страдающих лейомиосаркомой мягких тканей конечностей, Massi D. с соавторами сообщили, что у семи из девяти больных с местными рецидивами, хирургическое иссечение выполнено на минимальном расстоянии от края опухоли, либо с позитивным краем резекции [62]. В большом исследовании на клиническом материале 225 пациентов с лейомиосаркомой мягких тканей Svarvar C. и соавторы подтвердили прямо пропорциональную зависимость между экономным иссечением опухоли и высоким риском развития местного рецидива [85].

Ряд авторов в результате проведенных исследований предположили, что развитие местного рецидива не оказывает влияния на общую выживаемость [45, 77]. Pisters P.W с соавторами, напротив, считают, что пациенты с локальными рецидивами подвергаются повышенному риску

развития последующего местного рецидива и наступления раннего летального исхода, а лейомиосаркомы мягких тканей определяют, как опухоли с неблагоприятным прогнозом [75]. Ueda T. с соавторами при однофакторном анализе установили, что рецидивы лейомиосаркомы, как после экзостомного, так и после радикального иссечения, являясь неблагоприятным фактором, значимо не изменяют показатель общей выживаемости. Однако при многофакторном анализе установили, что прогноз в большей степени определяют степень злокачественности, размер и анатомическое расположение опухоли [87].

Наиболее частой мишенью при метастазировании лейомиосаркомы являются легкие. При изолированном поражении ткани легкого правомочно выполнение метастазэктомии в объеме сегментарной, краевой или атипичной резекции легкого. Значимого увеличения медианы выживаемости позволяет добиться путем удаления очагов в легких, в сравнении с контрольной группой больных без циторедуктивных резекций. Например Gadd M.A. с соавторами в своем исследовании, включающем больных лейомиосаркомой мягких тканей показал, что при полном удалении метастазов в легких медиана выживаемости составила 19 месяцев, против 10 и 8 месяцев при неполном удалении и без удаления метастатических очагов соответственно [44]. Подобные результаты показаны и в исследовании Billingsley K.G. с соавторами, медиана выживаемости составила 33 месяца после хирургического удаления очагов против 11 месяцев без удаления метастазов [26]. Однако для выполнения метастазэктомии в легких существуют показания, включающие:

- 1) отсутствие отдаленных метастазов в других органах;
- 2) анатомическое расположение метастаза, позволяющее выполнить резекцию;
- 3) достаточные функциональные резервы легких.

Наиболее часто выполняется клиновидная резекция, либо лобэктомия, в редких случаях пульмонэктомия. Эффективным методом лечения

метастатических очагов в легких является изолированная нормотермическая регионарная химиоперфузия легких с доксорубицином или цисплатином. Данный метод может применяться, как в дополнение к удалению метастатических очагов, так и единственным методом, чаще при неоперабельных очагах в легких. Все авторы сходятся так же, что хирургическое лечение метастазов в легких может дополняться адьювантной химиотерапией [26, 29, 44].

Как показывает анализ данных литературы, при лейомиосаркомах мягких тканей поражение регионарных лимфоузлов, хоть и является редким явлением, однако не является исключением. При изолированном поражении лимфоузлов Behranwala К.А. и Fong Y. рекомендуют выполнять радикальную лимфаденэктомию [24, 43].

Лучевая терапия является не менее важным методом в лечении лейомиосарком мягких тканей. Лучевое лечение может проводится как в предоперационном периоде, так и в послеоперационном. Преимуществами лучевого воздействия, проводимого в предоперационном периоде, можно считать следующие:

- 1) риск опухолевой имплантации, т.е. рассеивания опухолевых клеток в ране во время хирургического вмешательства, резко уменьшается;
- 2) облучаются хорошо оксигенированные ткани;
- 3) возможно увеличение резектабельности опухолей.

Но, наряду с только что указанными преимуществами, хорошо прослеживаются и явные недостатки:

- 1) нередко задерживается осуществление операции из-за проблем с заживлением раны;
- 2) в ряде случаев хирургическое вмешательство проводится без получения точных морфологических характеристик опухоли;
- 3) нет адекватной информации об истинной степени распространенности опухоли.

К преимуществам адьювантного облучения, вероятно, допустимо отнести следующее: нет задержки в выполнении оперативного пособия, имеется точная морфологическая характеристика опухоли; степень распространенности опухоли определена достаточно адекватно. Однако необходимо признать, что до настоящего времени нет общепринятой точки зрения о том, в каких случаях целесообразно неoadьювантное радиационное воздействие, а когда – адьювантное. Но, как показывает клиническая практика, послеоперационное облучение применяется значительно чаще [8, 15, 69, 84].

Согласно литературным данным, показаниями к химиотерапевтическому лечению, в большинстве случаев лейомиосарком мягких тканей, являются – метастатический характер поражения, нерезектабельная опухоль, отказ пациента от калечащей операции. Одним из наиболее часто применяемых цитостатических препаратов является доксорубицин, который входит во все схемы первой линии лекарственной терапии. Последний используют как в монорежиме, так и в комбинации с другими препаратами. Но, учитывая высокую кардиотоксичность, в настоящее время в монорежиме препарат широко не применяется [21]. Наиболее распространённой схемой используемой в клиниках для лечения лейомиосаркомы мягких тканей является CyVADIC , однако результаты лечения нельзя назвать удовлетворительными. Лейомиосаркомы отличаются химиорезистентностью не только к терапии высокодозным ифосфамидом, но и ифосфамид содержащей терапии [55, 70]. В рандомизированном исследовании Demetri G.D. с соавторами выполнил сравнительный анализ лечения больных лейомиосаркомой мягких тканей. Пациенты были разделены на 2 группы: первая - получала конатумумаб с доксорубицином, вторая - доксорубицин в монорежиме. Медиана выживаемости без прогрессирования была выше во второй группе и составила 6,4 месяца против 5,6 в первой [35].

В качестве второй линии терапии при лейомиосаркомах можно использовать комбинацию гемцитабина с доцетакселом: в исследовании Baу J.O. с соавторами данная комбинация продемонстрировала наилучшие результаты лечения больных с неоперабельной лейомиосаркомой мягких тканей или ее метастатической формой - 24,2% полных ответов, а общая двухгодичная выживаемость составила 21% [23].

Таким образом, ввиду противоречивости результатов современных исследований адъювантное лекарственное лечение при лейомиосаркомах мягких тканей не может быть безусловной рекомендацией, равно как не может быть определен приоритет каких-либо конкретных химиопрепаратов или их сочетаний. Назначаемая адъювантная химиотерапия должна основываться на доксорубине или ифосфамиде и вряд ли на их сочетании, так как использование комбинации наиболее эффективных препаратов лишает пациента возможности получения адекватного лечения при диссеминации основного заболевания [2].

В литературе описан случай лечения лейомиосаркомы мягких тканей тамоксифеном в течение 29 месяцев без прогрессирования. Однако следует отметить, что применение тамоксифена было обусловлено гиперэкспрессией рецепторов эстрогена и прогестерона в материале опухоли после биопсии [57]. Данный факт требует дальнейшего изучения, поскольку при ИГХ исследовании Kelley T.W. с соавторами в своей работе также оценили экспрессию рецепторов эстрогена и прогестерона лейомиосаркомой матки и внематочной лейомиосаркомы. При внематочной локализации лейомиосаркомы мягких тканей эта работа установила наличие экспрессии рецепторов эстрогена у 25% пациентов, а рецепторы прогестерона экспрессировались в 13% случаев [52]. Поскольку определение рецепторов эстрогена и прогестерона не является стандартом в иммуногистохимическом исследовании лейомиосарком мягких тканей, то данных для анализа крайне недостаточно, хотя данное направление может быть очень перспективным.

В последнее время с появлением таргетных препаратов большинство публикаций посвящается результатам таргетной терапии, в том числе сарком мягких тканей. Одним из таких препаратов является трабектедин. Demetri G.D. с соавторами сообщили о результатах 2 фазы рандомизированного исследования, показывающего клиническую эффективность трабектедина: время до прогрессирования составило 3,7 месяцев, медиана выживаемости - 14 месяцев. Лечение проводилось больным с нерезектабельной, либо метастатической лейомиосаркомой в качестве 2 линии лекарственного лечения [34].

Сообщение Феденко А.А. с соавторами содержит небольшое количество пациентов лейомиосаркомой, получавших препарат трабектедин. В связи с малым количеством больных в группах провести какую-либо корреляцию затруднительно, однако отмечается, что в группе с лейомиосаркомами частота объективных ответов больше. Из 11 пациентов с лейомиосаркомой, которым проводилось лечение трабектедином, у 2 (18%) достигнут частичный ответ, у 6 (55%) стабилизация процесса и у 3 (27%) выявлено прогрессирование [17]. Также в обзоре Феденко А.А. описываются таргетные препараты, относящиеся к ингибитором ангиогенеза, наиболее эффективным из них является пазопаниб [16]. Данный вывод сделан на основании рандомизированного многоцентрового, двойного-слепого исследования III фазы Van der Graaf W.T. с соавторами, в котором принимали участие больные лейомиосаркомой мягких тканей. Эффективность пазопаниба составила 73% (6% частичный ответ и 67% стабилизация) по сравнению с плацебо 38% (0% частичный ответ и 38% стабилизация). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 4-6 месяцев [88].

На основании данных литературы, также следует отметить препараты сорафениб и иматиниб. Изучение результатов лечения 37 больных с лейомиосаркомой мягких тканей, получавших сорафениб, позволило Robert G. Makí с соавторами отметить стабилизацию процесса в 18 случаях, частичный регресс – в 1 и прогрессирование заболевания у 18 пациентов.

Медиана выживаемости без прогрессирования составила 3,2 месяца [58]. В исследовании эффективности препарата иматиниб, Chugh R. с соавторами медиана выживаемости без прогрессирования у больных лейомиосаркомой мягких тканей составила 2,76 месяцев, стабилизация отмечена у 14 пациентов, прогрессирование заболевания также у 14 больных, и частичный регресс у 1 пациента [30].

Несмотря на достигнутые успехи в лечении лейомиосарком мягких тканей, их нельзя назвать удовлетворительными. По сведениям различных авторов, показатели 5-летней общей выживаемости колеблются от 64 до 71%, 5-летней безрецидивной выживаемости от 60 до 86%. Медиана выживаемости больных с метастатическим поражением колеблется от 8 до 20 месяцев [23, 26, 44, 75].

Желание выявить прогностические факторы и степень их значимости при лейомиосаркомах мягких тканей определяет большое число ретроспективных и проспективных исследований. Так, в однофакторном анализе Miyajima K. с соавторами отметил связь глубины расположения опухоли, размера более 5 см, митотической активности более 20 митозов на 10 полей зрения, некроза опухоли более 50% и высокой степени злокачественности с худшей выживаемостью. Однако при многофакторном анализе подобную зависимость показали только размер опухоли и высокая степень злокачественности [67]. Подобные характеристики опухоли связывает с неблагоприятным прогнозом в своей работе Pisters P.W. с соавторами и считает, что микроскопически подтвержденный положительный край резекции приведший к местному рецидиву также относится к неблагоприятному исходу [75]. Однако Ueda T. и Rösser B. с соавторами, считают, что частота местных рецидивов не влияет на общую выживаемость, если это не низкодифференцированная лейомиосаркома [46, 77, 87]. К наиболее неблагоприятным факторам прогноза относится плеоморфный вариант лейомиосаркомы: в исследовании Marlo M. Nicolas с соавторами из 36 пациентов с плеоморфной лейомиосаркомой у 32 развились

отдаленные метастазы в период от 3 до 104 месяцев (в среднем 27,5 месяцев) [68]. По мнению ряда авторов, расположение процесса на нижних конечностях несет повышенный риск развития легочных метастазов [26, 29, 44].

Суммируя вышеизложенное, следует сделать вывод, что лейомиосаркома мягких тканей является высокозлокачественной опухолью, её лечение до настоящего времени сопряжено с большими трудностями, а неблагоприятный прогноз побуждает к поиску новых путей улучшения результатов лечения.

ГЛАВА II. Материалы и методы

2.1 Общая характеристика больных лейомиосаркомой мягких тканей

Материалом для исследования послужила группа 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.

Для достижения цели и решения поставленных задач, сформирована одна группа больных. Согласно дизайну исследования контрольная группа больных не набиралась в связи с невозможностью адекватного сравнения больных по основным критериям.



Рисунок 1. Дизайн исследования

Обследование больных включало в себя: - физикальный осмотр, лабораторные исследования, лучевые методы исследований (рентгенография/КТ органов грудной клетки, УЗИ/КТ органов брюшной полости, УЗИ/МРТ малого таза, УЗИ/МРТ зоны локализации опухоли, МРТ), трепан-биопсия опухоли с гистологическим исследованием. После обследования выбирался необходимый метод лечения.

В исследование включено 88 больных, страдающих лейомиосаркомой мягких тканей. Мужчин было 38 (43,2%), женщин 50 (56,8%). Возраст варьировал от 17 до 85 лет. Средний возраст больных составил $53,6 \pm 2$ лет. Распределение больных по возрастным группам и гендерному признаку представлено в Таблице 2.

Таблица 2.

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

Как показано в Таблице 2, практически во всех возрастных группах частота заболевания у женщин выше, чем у мужчин, за исключением возрастного интервала от 20 до 39 лет, где заболеваемость выше у мужчин. Таким образом, частота заболевания у женщин была в 1,3 раза выше, чем у мужчин. Наибольшее число больных находилось в возрастной группе от 50

до 59 лет – 27 (30,7%), в этой группе также частота заболеваний у женщин превалировала над заболеваемостью у мужчин в два раза.

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 у 2 (2,2%) больных соответственно.

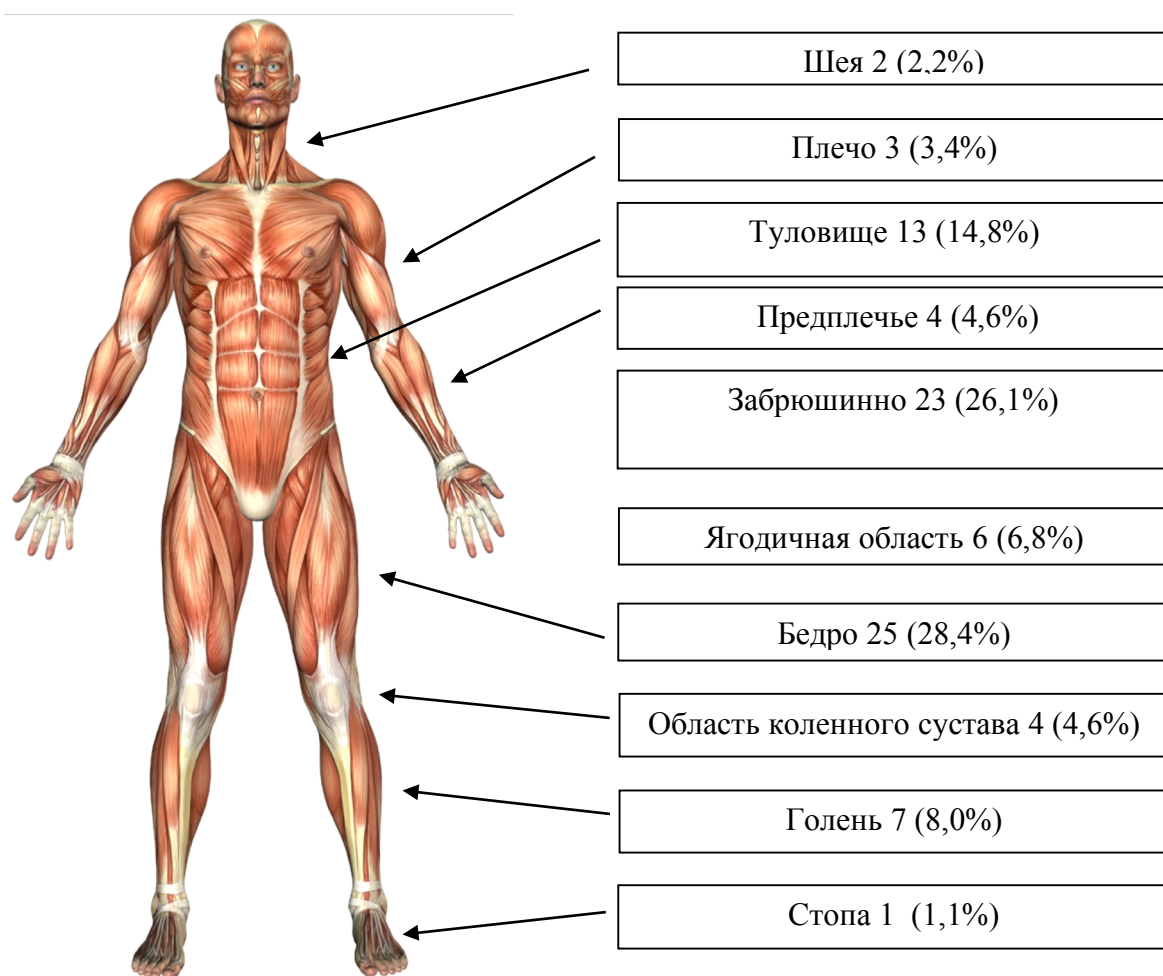


Рисунок 2. Локализация первичной опухоли

Как правило, причиной самостоятельного обращения за медицинской помощью являлись пальпируемая припухлость и наличие боли, что встречалось в 72,7% и 45,5% соответственно. В Таблице 3 показаны причины обращения.

Таблица 3.

Причины обращения больных за медицинской помощью

Причина	% (n=88)
Пальпируемая припухлость	72,7
Боль	45,5
Кашель	2,3
Ограничение движений	2,3
Общая слабость	1,1
Отек конечности	1,1

В большинстве случаев местом первичного обращения были поликлиники по месту жительства и лечебные учреждения не онкологического профиля, соответственно в 45,5% и 37,5% случаев. И только в 10,2% и 6,8% случаев, больные самостоятельно обращались в онкологические диспансеры и НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова соответственно (17%).

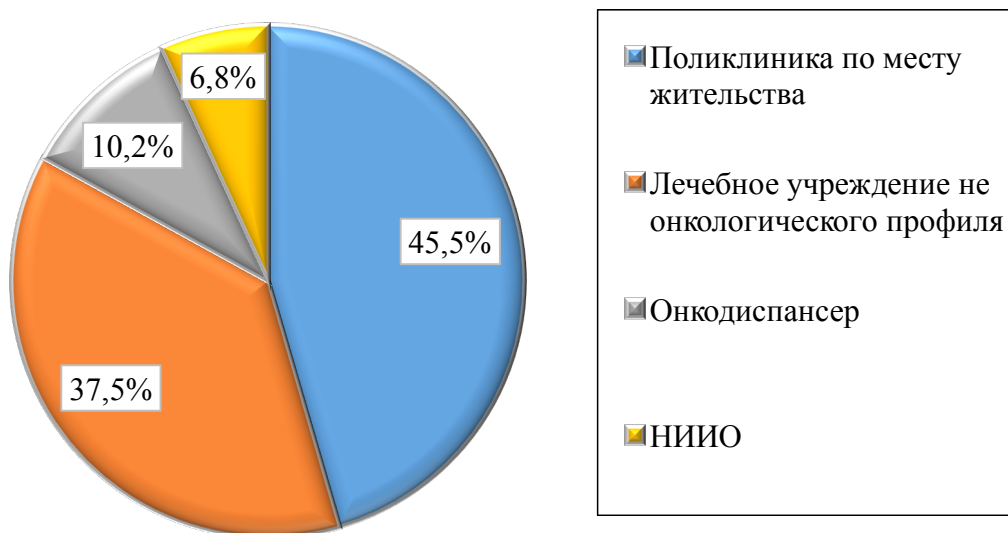


Рисунок 3. Медицинские учреждения первичного обращения

Вышеизложенные данные показывают, что в большинстве случаев местом первичного обращения являются поликлиники и многопрофильные стационары (неспециализированные) по месту жительства.

В Таблице 4 приведены данные больных, поступивших в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова с впервые выявленной лейомиосаркомой мягких тканей и рецидивом заболевания.

Таблица 4.

Распределение больных с первичной опухолью и рецидивом заболевания

	Всего	
	Абс. число	%
Первичная опухоль	53	60,2
Рецидив	35	39,8
Всего	88	100,0

В Таблице 5 показано, где было произведено первичное лечение больных, поступивших с рецидивом заболевания.

Таблица 5.

Распределение больных с рецидивом заболевания в зависимости от места лечения

Учреждения	Вид обезболивания		Всего	
	Под м/а	Под общим обезболиванием	Абс. число	%
Лечебное учреждение не онкологического профиля	12	8	20	57,1
Онкологический диспансер	4	4	8	22,9
Поликлиника по месту жительства	6	1	7	20,0
Всего	22	13	35	100,0

Как видно из таблицы 5, больные поступившие в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова с рецидивом заболевания, первичное лечение получали в непрофильных медицинских учреждениях в большинстве случаев – 27 (77,1%).

Резюмируя полученные данные, можно предположить, что у врача первичного звена (поликлиника) и многопрофильного (неспециализированного) стационара отсутствует онкологическая настороженность. Это в итоге приводит к неоправданной лечебной тактике со всеми вытекающими последствиями.

2.2 Клиническая характеристика лейомиосаркомы мягких тканей

В связи с тем, что больные с рецидивом заболевания обращались в клинику НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова после лечения в непрофильных лечебных учреждениях, установить стадию заболевания не представлялось возможным – 35 (39,8%) больных. Поэтому мы указали стадию заболевания только у больных с первичным опухолевым процессом.

Таблица 6.

Распределение больных по TNM

TNM	Всего	
	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

Согласно данным Таблицы 6, на момент обращения в клинику НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова с первичным опухолевым процессом только у 6 (11,4%) больных опухоль имела размер до 5 см в наибольшем измерении. У 15 (28,3%) больных уже имело место отдаленное метастазирование.

В Таблице 7 показана частота и локализация метастазов у больных, у которых на момент первичного обращения имело место отдаленное метастазирование.

Таблица 7.

Частота и локализация метастазов

Локализация	% (n=15)
Легкие	46,7
Лимфоузлы	33,3
Печень	33,3
Мягкие ткани	26,7
Саркоматоз брюшины	6,7

В Таблице 8 указаны клинические проявления, которые устанавливались в процессе сбора анамнеза и осмотра больного.

Таблица 8.

Распределение больных в зависимости от клинических проявлений

Размер	Всего (n 88)	
	Абс. число	%
Пальпируемая опухоль	76	86,4
Боль	62	70,5
Потеря веса	3	3,4
Отеки нижних конечностей	2	2,3
Онемение нижних конечностей	2	2,3

Заболевание проявлялось пальпируемой опухолью в 76 случаев (86,4%), наличие которой у 62 больных (70,5%) сопровождалось болью (Таблица 8).

Таблица 9.

Распределение больных в зависимости от размеров опухоли

Размер	Всего	
	Абс. число	%
До 5 см	22	25,0
6-10 см	21	23,9
11-15 см	16	18,2
16-20 см	11	12,5
21-25 см	2	2,3
Более 25 см	4	4,5
Не пальпируется	12	13,6
Всего	88	100,0

Опухоль размерами до 5 см встречалась лишь в 25% случаев, в остальных случаях опухоль была более 5 см (Таблица 9).

Характеристика опухоли при клиническом осмотре приведена в Таблице 10.

Таблица 10.

Распределение больных в зависимости от характеристики опухоли

Характеристика	Абс. число	%
Консистенция опухоли		
мягкая	3	3,9
плотная	25	32,9
плотно-эластическая	48	63,2
Всего	76	100,0
Поверхность опухоли		
гладкая	45	59,2
бугристая	31	40,8
Всего	76	100,0
Смещаемость опухоли		

хорошо смещаемая	15	19,7
ограниченно смещаемая	47	61,8
не смещаемая	14	18,5
Всего	76	100,0
Границы опухоли		
четкие	8	10,5
нечеткие	68	89,5
Всего	76	100,0
Сосудистый рисунок кожи над опухолью		
выражен	16	21,1
не выражен	60	78,9
Всего	76	100,0
Кожа над опухолью		
спаяна с опухолью	20	26,3
истончена	6	7,9
не изменена	50	65,8
Всего	76	100,0
Гиперемия над опухолью		
да	22	28,9
нет	54	71,1
Всего	76	100,0
Изъязвление опухоли		
да	9	11,8
нет	67	88,2
Всего	76	100,0
Гипертермия над опухолью		
да	25	32,9
нет	51	67,1
Всего	76	100,0

Анализируя вышеприведенные данные, следует отметить, что патогномичных симптомов для лейомиосаркомы мягких тканей нет (Таблица 10).

2.3 Методы диагностики

Всем больным до начала специального лечения проводились стандартные исследования, включающие лабораторные, инструментальные и морфологические методы. Для определения характеристик опухоли были использованы ультразвуковое исследование, МРТ или КТ мягких тканей пораженной области. 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.

УЗИ пораженной области выполнено 59 больным. Оценивались следующие характеристики: размер, форма, контуры, структура, экзогенность, кровоснабжение опухоли, связь с магистральным сосудисто-нервным пучком.

КТ и МРТ пораженной области выполнено 16 и 25 больным соответственно. Оценивались следующие характеристики опухоли: размер, плотность, структура, контуры, накопление контрастного препарата, наличие капсулы, взаимосвязь с окружающими структурами, связь с магистральным сосудисто-нервным пучком и костными структурами.

У всех больных до начала специального лечения диагноз был морфологически верифицирован. Исключение составляли больные, у которых размер опухоли был до 5 см в наибольшем измерении и калечащая операция исключалась, таким больным выполнялось удаление опухоли по типу тотальной биопсии с последующим морфологическим исследованием. В

случаях, когда пациенты впервые обращались в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова с рецидивом заболевания, в обязательном порядке (при наличии) выполнялся пересмотр гистологических препаратов удаленного первичного опухолевого очага. После выполнения хирургического лечения, весь операционный материал отправлялся для морфологического исследования. При необходимости, в дополнение к морфологическому, выполнялось иммуногистохимическое исследование. Морфологические характеристики опухоли оценивались с использованием методик световой микроскопии на аппаратах Leica DM 1000 или Olympus BX46. Исследования у всех больных выполнялось в патоморфологическом отделении с прозектурой НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова.

Операционный и биопсийный материал опухоли фиксировался в нейтральном забуференном формалине и затем заключался в парафин. С готовых парафиновых блоков изготавливались срезы толщиной 4-5 мкм. Срезы окрашивались гематоксилином и эозином. Препараты изучались с использованием методик световой микроскопии на аппаратах.

Оценка проводилась по следующим морфологическим параметрам: а) гистологическое строение опухоли; б) степень дифференцировки опухоли, которая оценивалась по балльной системе FNCLCC, включающая количество митозов на 10 полей зрения под увеличением $\times 400$ и площадь некроза в опухоли.

При иммуногистохимическом исследовании изучалась экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона лейомиосаркомой мягких тканей. Данному исследованию подвергся опухолевый материал 88 больных. Экспрессия опухолью рецепторов эстрогена и прогестерона 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%).

2.4 Методы лечения

Для лечения лейомиосарком мягких тканей применялись следующие методы лечения: хирургический, химиотерапевтический и лучевой. В Таблице 11 приведены методы лечения больных в клинике НИИ им. Н.Н. Петрова.

Таблица 11.

Распределение больных в зависимости от метода лечения

Метод лечения	Всего	
	Абс. число	% (n=88)
Хирургический	72	81,8
Химиотерапевтический	29	32,9
Лучевой	28	31,8

Хирургическому лечению подверглись 72 пациента с впервые выявленной опухолью и рецидивом заболевания. Радикальное хирургическое лечение проведено 60 (83,3%) больным, остальным 12 (16,7%) выполнено паллиативное лечение. Характер оперативного вмешательства больным лейомиосаркомой мягких тканей приведен в Таблице 12.

Таблица 12.

Распределение больных в зависимости от характера оперативного вмешательства

Оперативное вмешательство	Всего	
	Абс. число	%
Радикальное	60	83,3
Паллиативное	6	8,4
Циторедуктивное	5	6,9
Эксплоративное	1	1,4
Всего	72	100,0

Как правило, планируемый объем операции определялся после выполнения инструментальных методов исследований, однако окончательный объем устанавливался после интраоперационной ревизии. Последняя выполнялась путем мобилизации опухоли и оценки резектабельности опухоли. Мобилизация выполнялась путем последовательного выделения наиболее свободных от взаимосвязи с опухолью соседних анатомических структур, предпочтительней по фасциальным футлярам. Одной из основных целей мобилизации опухоли является идентификация и выделение магистрального сосудисто-нервного пучка, и оценка вовлечения в процесс других анатомических структур, от опухолевой взаимосвязи с которыми определяется объем операции.

По объему операции хирургическое лечение делилось на органосохраняющее, калечащее и комбинированное (операции при забрюшинных опухолях с резекцией одного или более органов).

Органосохраняющие операции проводились в большинстве случаев – у 51 (70,8%) больного (Таблица 13).

Таблица 13.

Распределение больных в зависимости от объема проведенного хирургического лечения

Объем операции	Всего	
	Абс. число	%
Органосохраняющий	51	70,8
Калечащий	8	11,1
Комбинированный	13	18,1
Всего	72	100,0

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.

В комбинированные, входили операции выполняющиеся при забрюшинной лейомиосаркоме, при которых удаление опухоли сопровождалось резекцией, либо удалением одного или более органов (Таблица 14).

Таблица 14.

Виды выполненных операций при забрюшинных лейомиосаркомах

Операция	Абс. число
Нефрэктомия	4
Резекция тощей кишки	2
Резекция стенки мочевого пузыря	2
Оментэктомия	2
Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки	2
Резекция сигмовидной кишки	2
Резекция хвоста поджелудочной железы	1
Резекция большой кривизны желудка	1
Резекция диафрагмы	1
Спленэктомия	1
Экстирпация матки с придатками	1
Адреналэктомия	1
Аднексэктомия	1
Резекция поперечной ободочной кишки	1
Всего	22

Из вышеуказанной таблицы видно, что 13 больным, у которых операция носила комбинированный характер, выполнено 22 резекции/удаления органов брюшной полости и забрюшинной области.

Отдельно стоит сказать, что для обозначения забрюшинной локализации опухоли, нами использовалась схема зонального деления забрюшинного пространства по В.В. Цвиркуну [18], который выделяет следующие анатомические зоны: 1) – между левым куполом диафрагмы сверху, супраренальным сегментом аорты справа, левой почечной артерией снизу и левой боковой брюшной стенкой; 2) – между левой почечной артерией сверху, инфраренальным сегментом аорты справа, левой общей подвздошной артерией снизу и левой боковой стенкой; 3) – тазовая – ниже подвздошных артерий и безымянной линии; 4) – между правой общей подвздошной артерией снизу, инфраренальным сегментом аорты слева, правой почечной артерией сверху и правой боковой брюшной стенкой; 5) – между правой почечной артерией снизу, супраренальным сегментом аорты слева, правым куполом диафрагмы и правой боковой брюшной стенкой. В нашем исследовании у 8 больных опухоль занимала 1 анатомическую зону забрюшинного пространства, у 9 больных 2 зоны и более. В Таблице 15 отображены данные расположения забрюшинных лейомиосарком в анатомических зонах.

Таблица 15.

Распределение больных с забрюшинной лейомиосаркомой в зависимости от расположения в анатомической зоне по В.В. Цвиркуну.

Анатомические зоны	Всего	
	Абс. число	%
1	1	5,9
1,2	5	29,4
2,3	2	11,8
2,3,4	2	11,8
3	6	35,2
4	1	5,9
Всего	17	100,0

Дистанционная лучевая терапия проведена 28 больным, что составило 31,8% 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.

Распределение пациентов, получавших лучевую терапию приведено в Таблице 16.

Таблица 16.

Распределение больных в зависимости от суммарной очаговой дозы

СОД, Гр	Всего	
	Абс. число	%
31-40	8	28,6
41-50	12	42,8
51-60	8	28,6
Всего	28	100

Химиотерапевтическому лечению в нашем исследовании подверглись 29 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, доксорубицин, дакарбазин, циклофосфан, винкристин. Данные препараты входили в состав следующих схем: AI, MAID, CyVADIC, VAC.

2.5 Статистическая обработка данных

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 наблюдаемая выживаемость считалась от момента начала лечения до наступления летального исхода. Безрецидивная выживаемость считалась от момента начала лечения до регистрации местного рецидива, развития метастазов или наступления летального исхода.

ГЛАВА III. Результаты исследования

3.1 Характеристика общей и безрецидивной выживаемости больных

Результаты лечения больных лейомиосаркомой мягких тканей подвергавшихся лечению в ФГБУ "НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова" Минздрава России прослежены в 100% случаев. Максимальный период наблюдения за больными составил 262 месяца. В течение периода наблюдения в амбулаторных картах фиксировались данные об общем состоянии больных с обязательной фиксацией даты выявления рецидива заболевания.

В Таблице 17 представлены показатели общей и безрецидивной выживаемости.

Таблица 17.

Общая и безрецидивная выживаемость больных

Годы	Выживаемость (%)			
	1	3	5	10
Выживаемость				
Общая выживаемость	83,0±4,0	54,0±5,4	40,8±5,4	22,1±5,4
Безрецидивная выживаемость	41,3±5,3	21,7±4,7	17,7±4,6	11,0±4,3

Практически во всех временных промежутках показатели общей выживаемости в два раза больше безрецидивной выживаемости. Медиана общей выживаемости составила 41±7,8 месяц.

Следующим этапом проанализирована общая выживаемость больных в зависимости от пола.

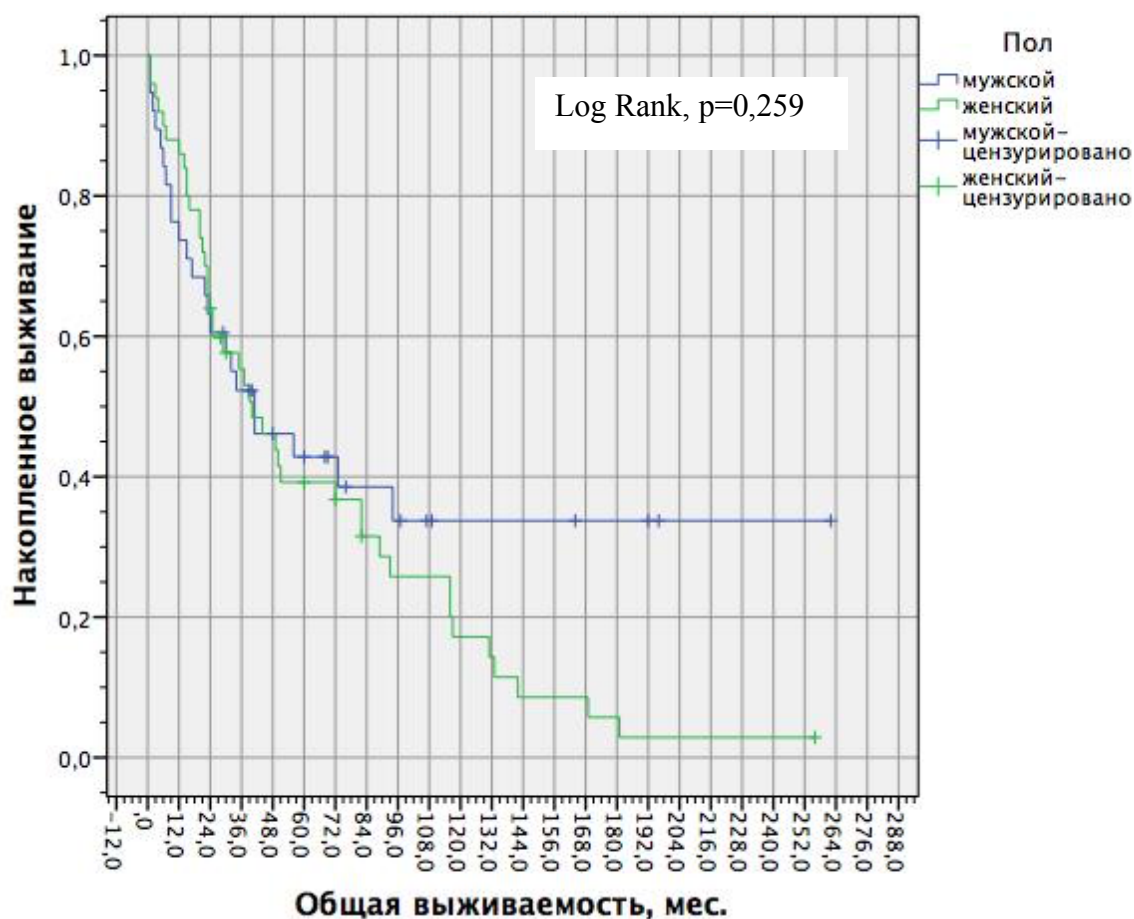


Рисунок 4. Общая выживаемость больных в зависимости от пола.

Таблица 18.

Общая выживаемость больных в зависимости от пола

		Общая выживаемость (%)			
		1	3	5	10
Пол	Годы				
	Мужчины	76,3±6,9	52,3±8,2	42,8±8,3	33,7±8,7
	Женщины	88,0±4,6	55,3±7,1	39,2±7,2	17,2±6,1

Как видно из вышеуказанных данных, один год после начала лечения переживают больше женщин, чем мужчин, что составляет 88,0±4,6% против 76,3±4,6%. Ситуация несколько меняется к 3 летнему рубежу, когда разница

составляет всего 3%. К 5- и 10-летней общей выживаемости ситуация меняется на противоположную, и мужчин достигших данные периоды становится больше, чем женщин. Таким образом можно сказать, что для женщин относительно благоприятным периодом является первые три года, после данного времени, в сравнении с мужчинами, ситуация ухудшается. У мужчин ситуация прямо противоположная. Однако данные не достоверны.

Нами проанализированы данные общей выживаемости в двух возрастных группах: 1) от 17 до 49 лет, в которую входило 30 (34,1%) больных; 2) от 50 лет и старше – 58 (65,9%) больных.

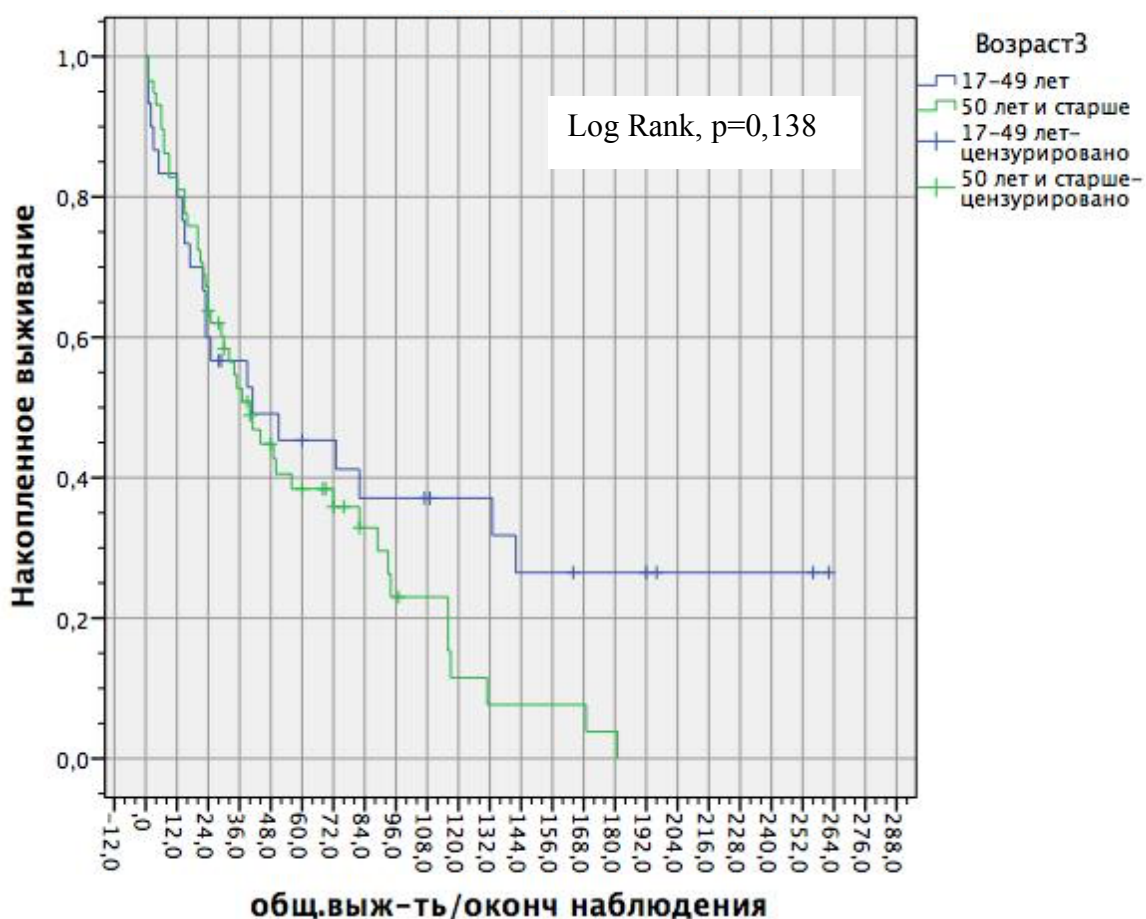


Рисунок 5. Общая выживаемость больных в зависимости от возраста.

Общая выживаемость больных в зависимости от возраста

Годы Возраст	Общая выживаемость (%)			
	1	3	5	10
17-49 лет	83,3±6,8	56,7±9,0	45,3±9,3	37,1±9,3
50 лет и старше	82,8±5,0	52,7±6,6	38,4±6,7	11,5±5,8

Вышеуказанные данные показывают, что у больных в возрастном интервале от 17 до 49 лет показатели общей выживаемости выше, чем у больных старше 50 лет. Причем начиная с 3 летней общей выживаемости у первой группы разница со второй имеет тенденцию к увеличению. Но данные показатели мало информативны, поскольку не исследовалась скорректированная выживаемость и отсутствует учет фоновой смертности, резко возрастающей в старших возрастных подгруппах, а также достоверность результатов не достигнута.

Так же построен график и проанализированы данные общей выживаемости в зависимости от локализации первичной опухоли.

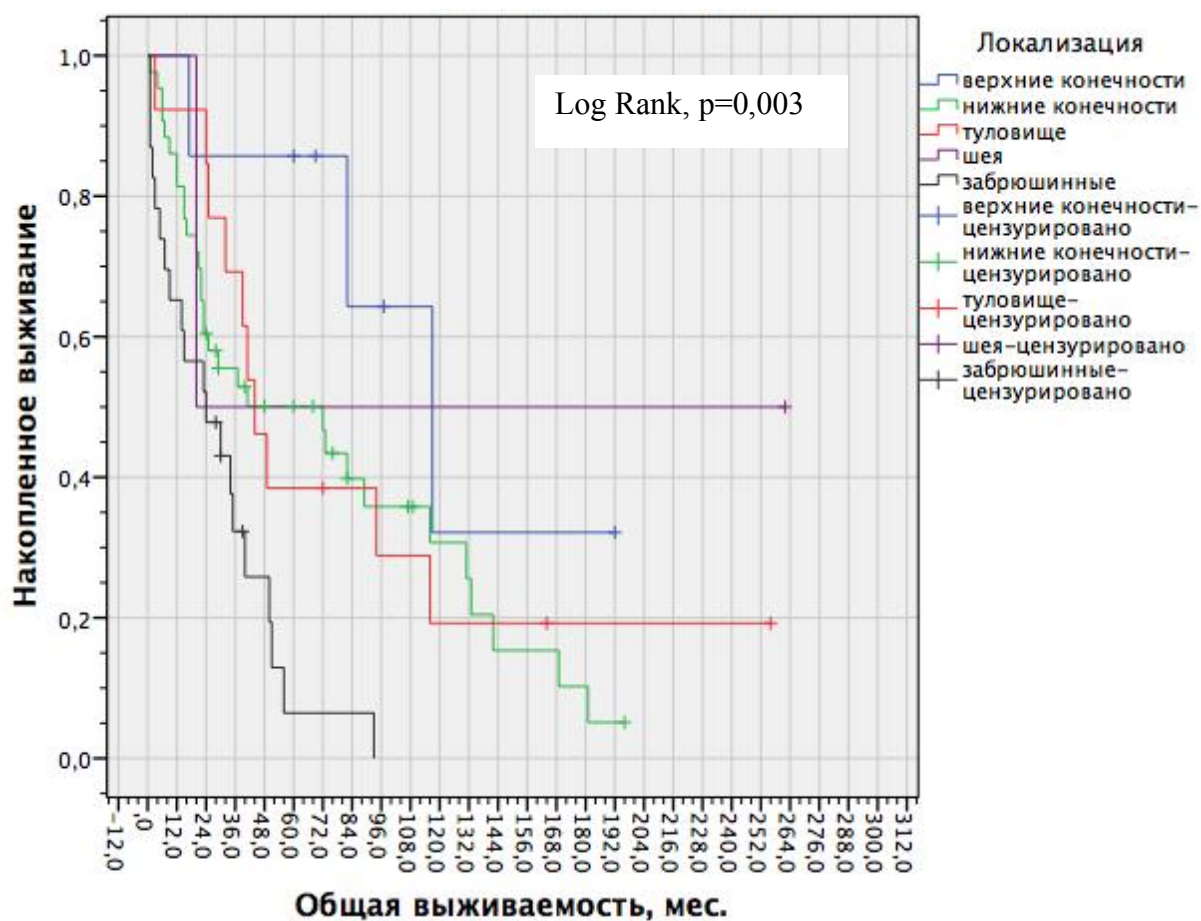


Рисунок 6. Общая выживаемость больных в зависимости от локализации.

Таблица 20.

Общая выживаемость больных в зависимости от локализации

Локализация \ Годы	Общая выживаемость (%)			
	1	3	5	10
Верхние конечности	100,0	85,7±13,2	85,7±13,2	32,1±25,0
Нижние конечности	86,0±5,3	55,5±7,6	50,1±7,8	30,7±8,5
Туловище	92,3±7,4	69,2±12,8	38,5±13,5	19,2±11,7
Шея	100,0	50,0±35,4	50,0±35,4	50,0±35,4
Забрюшинные	65,2±9,9	32,3±10,2	6,5±6,1	0,0

Представленные данные показывают достоверно значимую зависимость общей выживаемости от локализации лейомиосаркомы мягких тканей. Показатели общей выживаемости выше у больных с расположением опухоли в мягких тканях верхних и нижних конечностях, шеи. Однако следует отметить, что больных с локализацией опухоли в мягких тканях шеи всего 2 (2,3%). Наиболее неблагоприятное течение у больных с забрюшинной лейомиосаркомой, 5-летняя общая выживаемость таких больных всего $6,5 \pm 6,1$ %, а переживших 10-летний период нет.

Ниже мы проанализировали такой важный фактор, как изъязвление опухоли.

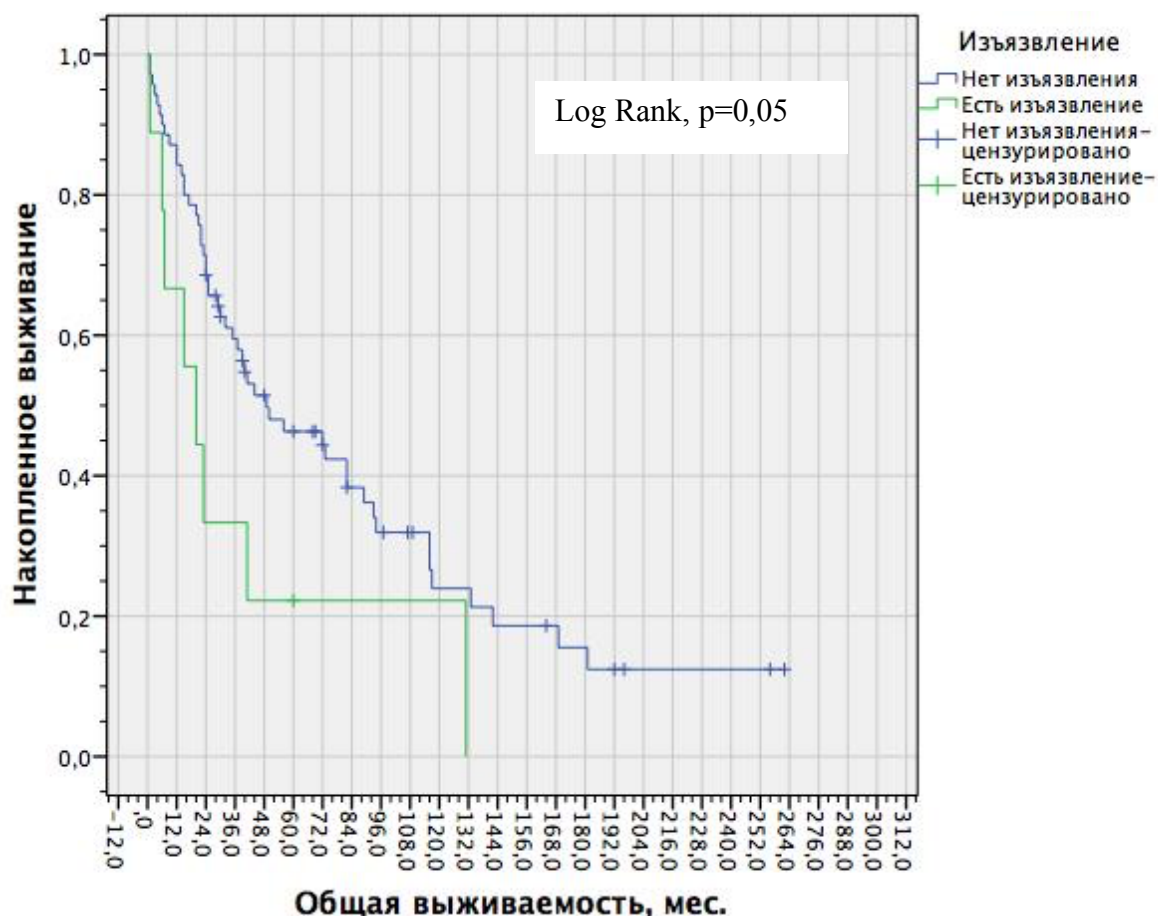


Рисунок 7. Общая выживаемость больных в зависимости от изъязвления опухоли.

Таблица 21.

Общая выживаемость больных в зависимости от локализации

Годы	Общая выживаемость (%)			
	1	3	5	10
Извазвление				
Нет	87,1±4,0	59,5±5,9	46,3±6,2	23,9±6,1
Есть	66,7±15,7	33,3±15,7	22,2±13,9	22,2±13,9

Таблица 21 показывает достоверное влияние изъязвления опухоли на показатели общей выживаемости, которое по-видимому является неблагоприятным фактором.

В Таблице 22 указаны стадии заболевания больных получавших лечение по поводу первичного опухолевого процесса.

Таблица 22.

Распределение больных в зависимости от стадии

Стадия	Всего	
	Абс. число	%
IA	3	5,7
IB	3	5,7
IIA	2	3,8
IIB	7	13,2
III	23	43,3
IV	15	28,3
Всего	53	100,0

Как видно из вышеуказанных данных, наиболее распространенными являются III и IV стадии заболевания, которые встречались в 43,3% и 28,3%

соответственно. Указанные данные показывают, что на момент обращения за медицинской помощью у больных имеет место значительное распространение опухолевого процесса. Ниже мы проанализировали общую и безрецидивную выживаемость.

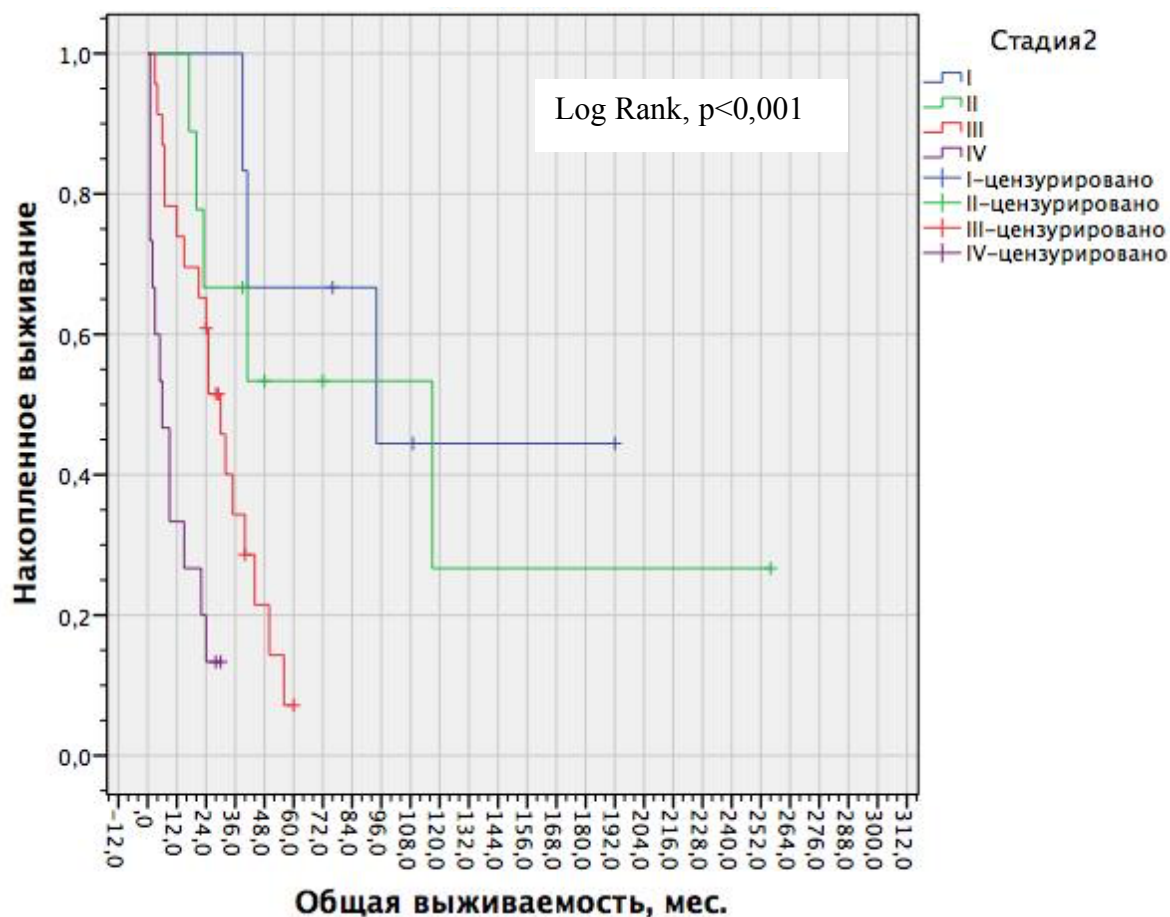


Рисунок 8. Общая выживаемость больных в зависимости от стадии.

Таблица 23.

Общая выживаемость больных в зависимости от стадии

		Общая выживаемость (%)			
		1	3	5	10
Стадия	Годы				
	I	100,0	100,0	66,7±19,2	44,4±22,2
	II	100,0	66,7±15,7	53,3±17,3	26,7±20,8
	III	78,3±8,6	34,3±10,7	7,2±6,7	0,0
	IV	33,3±12,2	0,0	0,0	0,0

В связи с небольшим количеством больных IA, IB, IIA и IIB стадий, при анализе общей и безрецидивной выживаемости мы не стали подразделять на A и B стадии. Независимо от этого, отдаленные результаты лечения I и II стадии относительно III и IV стадий показывают лучшую общую выживаемость. Так при I стадии заболевания общая 5-летняя выживаемость составила $66,7 \pm 15,7\%$, против $53,3 \pm 15,7\%$, $7,2 \pm 6,7\%$ и $0,0\%$ при II, III, IV стадиях соответственно (Таблица 23).

Безрецидивная выживаемость в зависимости от стадии показана ниже.

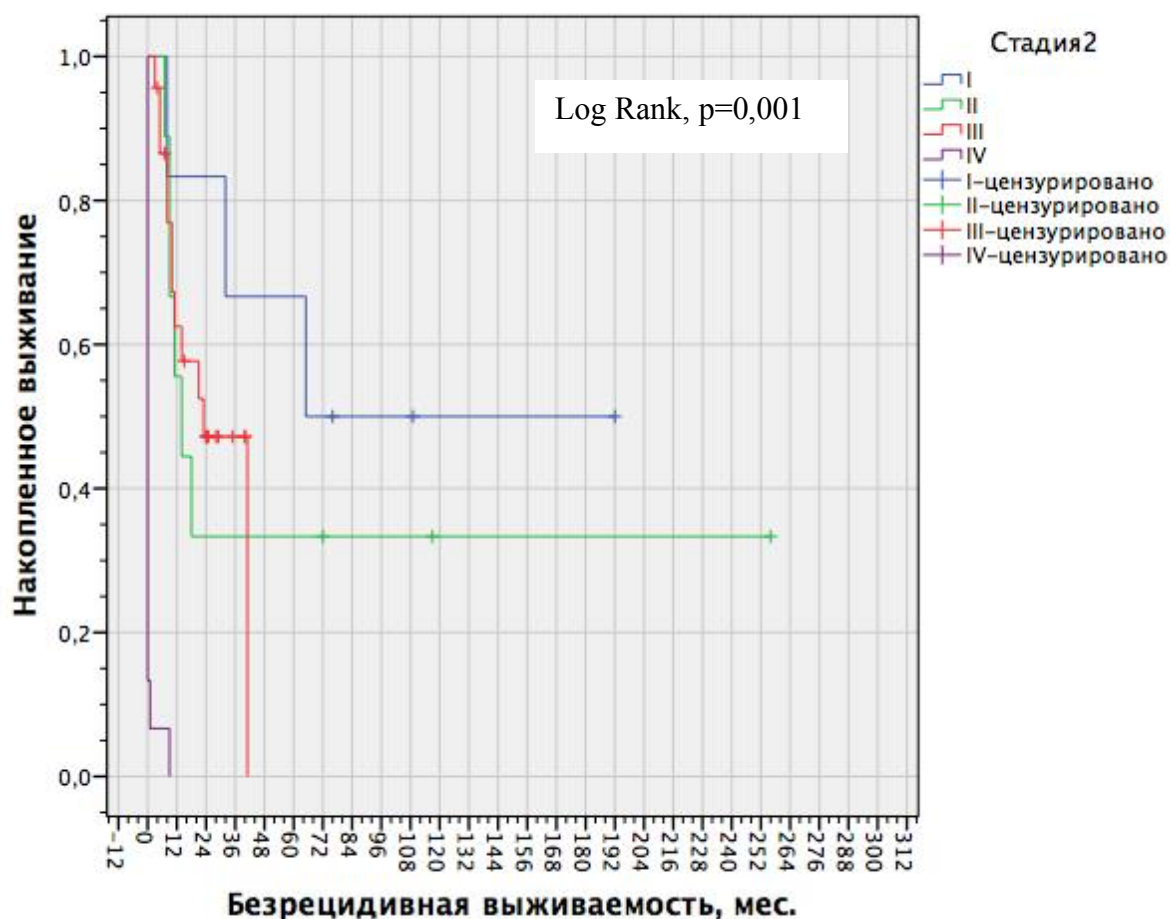


Рисунок 9. Безрецидивная выживаемость больных в зависимости от стадии.

Таблица 24.

Безрецидивная выживаемость больных в зависимости от стадии

Стадия \ Годы	Безрецидивная выживаемость (%)			
	1	3	5	10
I	83,3±15,2	66,7±19,2	66,7±19,2	50,0±20,4
II	55,6±16,6	33,3±15,7	33,3±15,7	33,3±15,7
III	62,5±10,5	47,2±11,1	0,0	0,0
IV	0,0	0,0	0,0	0,0

Как следует из вышеуказанных данных выявление заболевания на начальных стадиях не исключает риск возникновения местного рецидива или метастатического поражения. Однако при I стадии заболевания по сравнению с другими стадиями риск появления рецидива наиболее низок и позволяет добиться 5-летней безрецидивной выживаемости в 66,7±19,2% (Таблица 24).

Как известно, стадия складывается из размера первичной опухоли, степени дифференцировки, наличия пораженных лимфоузлов и отдаленных метастазов. Мы дополнительно проанализировали общую и безрецидивную выживаемость в зависимости только от размера первичного опухолевого очага. Результаты показаны ниже.

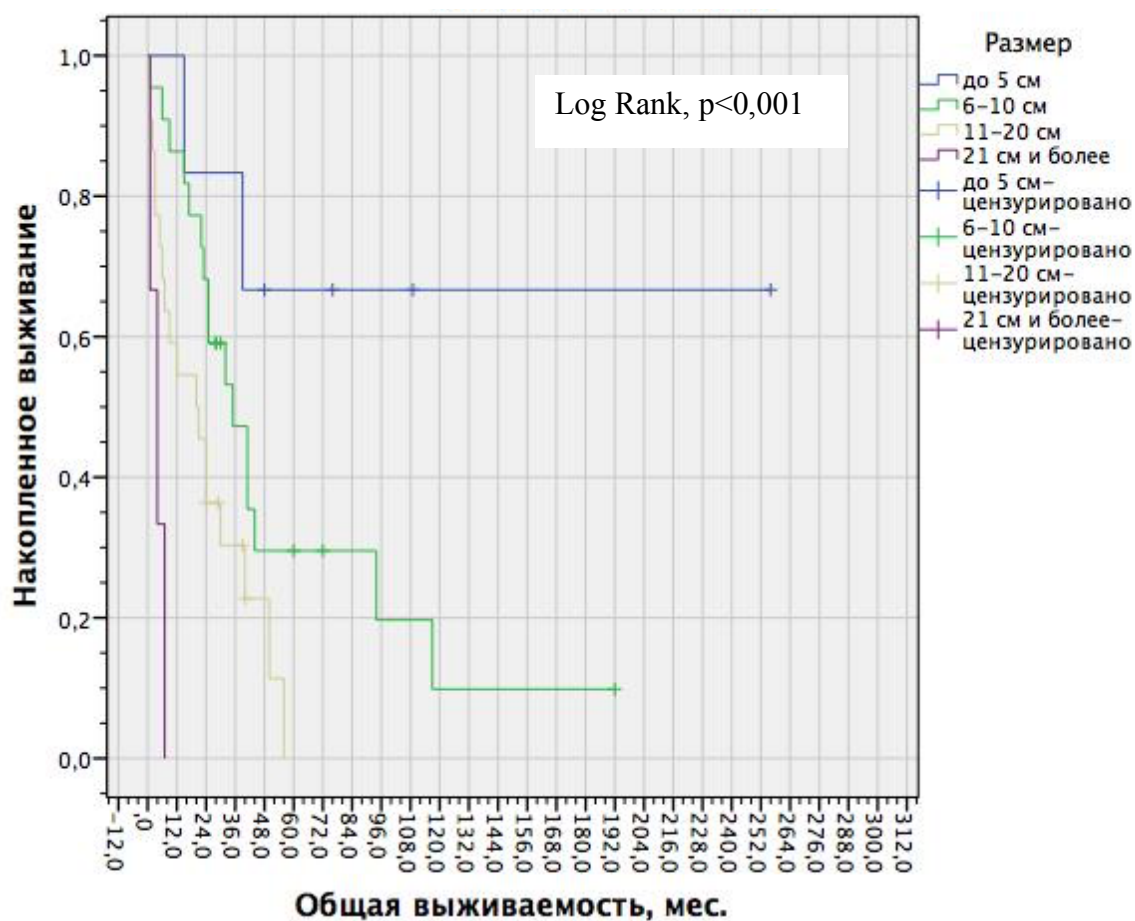


Рисунок 10. Общая выживаемость больных в зависимости от размера первичной опухоли.

Таблица 25.

Общая выживаемость больных в зависимости от размера первичной опухоли

Годы \ Размер		Общая выживаемость (%)			
		1	3	5	10
До 5 см		100,0	83,3±15,2	66,7±19,2	66,7±19,2
6 – 10 см		86,4±7,3	47,3±11,2	29,5±10,7	9,8±8,8
11 – 20 см		59,1±10,5	30,3±10,2	0,0	0,0
21 см и более		0,0	0,0	0,0	0,0

Вышеуказанные данные показывают достоверную зависимость показателей общей выживаемости от размера первичного опухолевого очага. При опухоли размером до 5 см показатель 5-летней общей выживаемости составляет $66,7 \pm 19,2\%$, против $29,5 \pm 19,2\%$ при опухоли размерами от 6 до 10 см и $0,0\%$ при опухоли более 10 см в наибольшем измерении (Таблица 25).

Аналогично мы проанализировали показатели безрецидивной выживаемости.

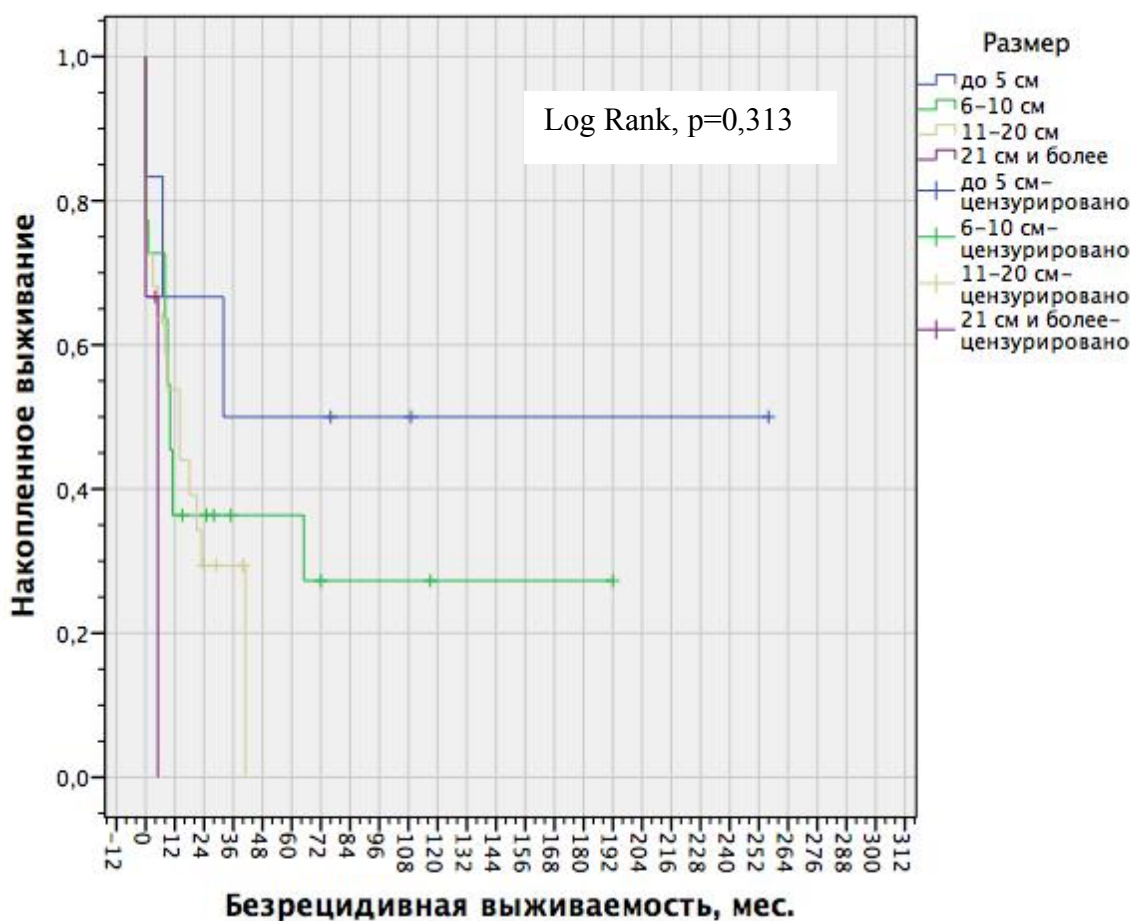


Рисунок 11. Безрецидивная выживаемость больных в зависимости от размера первичной опухоли.

Таблица 26.

Безрецидивная выживаемость больных в зависимости от размера первичной опухоли

Годы Размер	Безрецидивная выживаемость (%)			
	1	3	5	10
До 5 см	66,7±19,2	50,0±20,4	50,0±20,4	50,0±20,4
6 – 10 см	36,4±10,3	36,4±10,3	36,4±10,3	27,3±11,0
11 – 20 см	53,8±10,8	29,4±10,0	0,0	0,0
21 см и более	0,0	0,0	0,0	0,0

На безрецидивную выживаемость размер первичного опухолевого очага также оказывает влияние, хотя не столь достоверное.

Ниже мы рассмотрели влияние размера первичной опухоли на сроки отдаленного метастазирования (Рисунок 12 и Таблица 27).

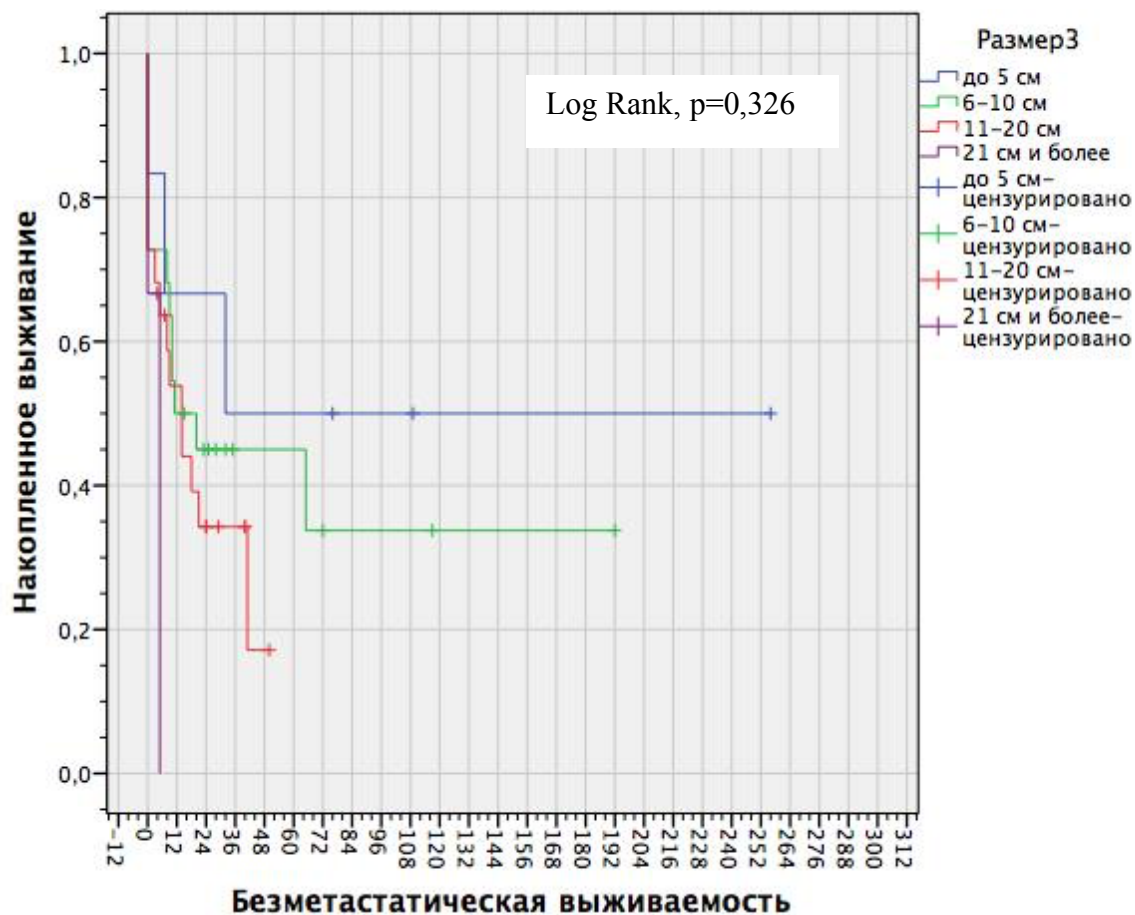


Рисунок 11. Сроки отдаленного метастазирования в зависимости от размера первичного опухолевого очага.

Таблица 27.

Сроки отдаленного метастазирования в зависимости от размера первичной опухоли

		Отдаленное метастазирование (%)			
		1	3	5	10
Размер	Годы				
	До 5 см	66,7±19,2	50,0±20,4	50,0±20,4	50,0±20,4
	6 – 10 см	50,0±10,7	45,0±10,7	33,8±12,6	33,8±12,6
	11 – 20 см	53,8±10,8	34,3±10,4	17,1±13,2	0,0
	21 см и более	0,0	0,0	0,0	0,0

По Таблице 28 видно, что при размере опухоли до 5 см, 1 год без метастазов прожили $66,7 \pm 19,2\%$ больных, более 1 года – $50,0 \pm 20,4\%$. При размерах опухоли более 10 см отмечается тенденция к ухудшению показателей. Хотя вышеизложенные данные показывают влияние размера первичной опухоли на сроки отдаленного метастазирования, достоверности не достигнуто.

3.2 Рецидив заболевания

Что касается местного рецидива, то он возник у 46 (52,3%) больных из общего числа. Причем наибольшее количество местных рецидивов встречалось в сроки от 1 до 12 месяцев от начала лечения первичной опухоли и составило 27 (58,7%) случаев. Остальные 19 (41,3%) местных рецидивов развились в сроки от 13 до 84 месяцев.

Мы изучили влияние размера первичной опухоли на появление местного рецидива.

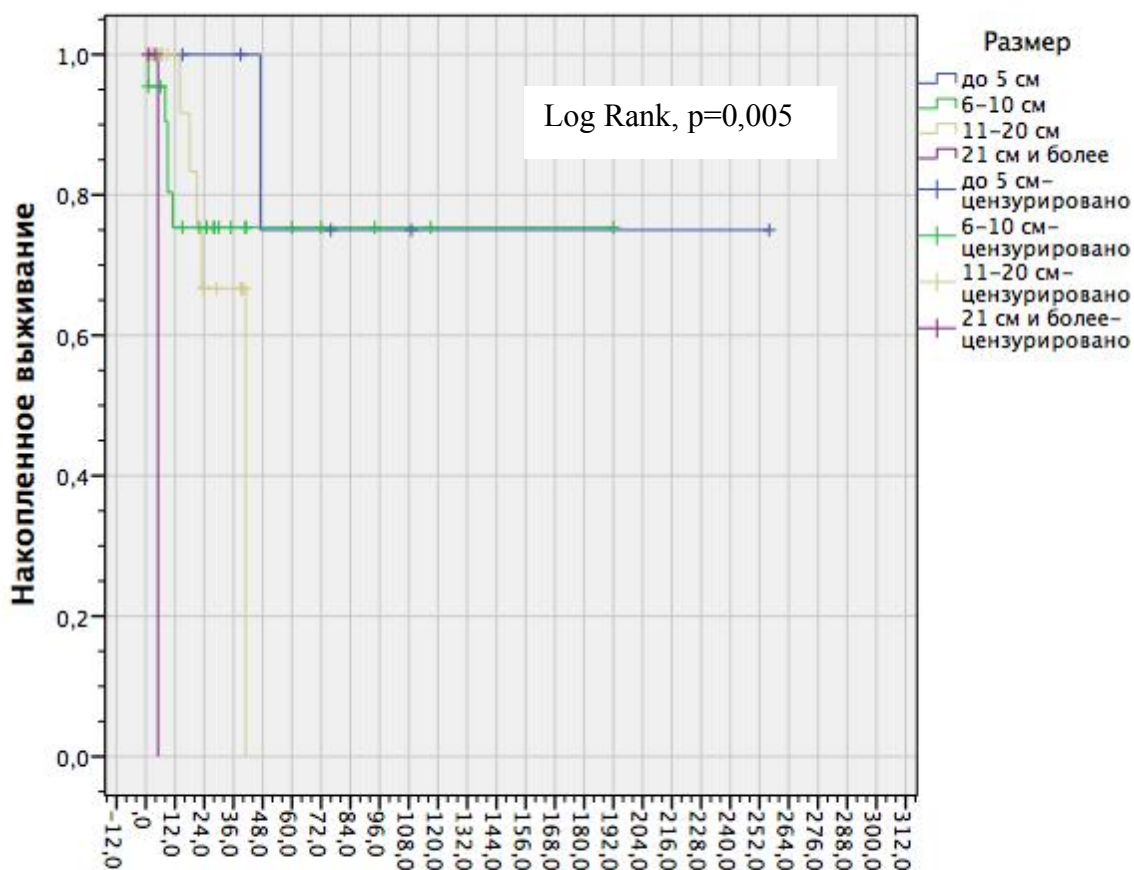


Рисунок 13. Сроки появления местного рецидива заболевания в зависимости от размера первичной опухоли.

Таблица 28.

Сроки появления местного рецидива заболевания в зависимости от размера первичной опухоли

Годы Размер	Выживаемость (%)			
	1	3	5	10
До 5 см	100,0	100,0	75,0±21,7	75,0±21,7
6 – 10 см	75,4±9,6	75,4±9,6	75,4±9,6	75,4±9,6
11 – 20 см	100,0	66,7±13,6	0,0	0,0
21 см и более	0,0	0,0	0,0	0,0

Вышеизложенные данные показывают, что наиболее высокий риск появления местного рецидива заболевания присутствует при размерах первичной опухоли более 11 см.

Следующим этапом мы проанализировали данные общей выживаемости в зависимости от наличия у больных местного рецидива заболевания в течение всего периода наблюдения.

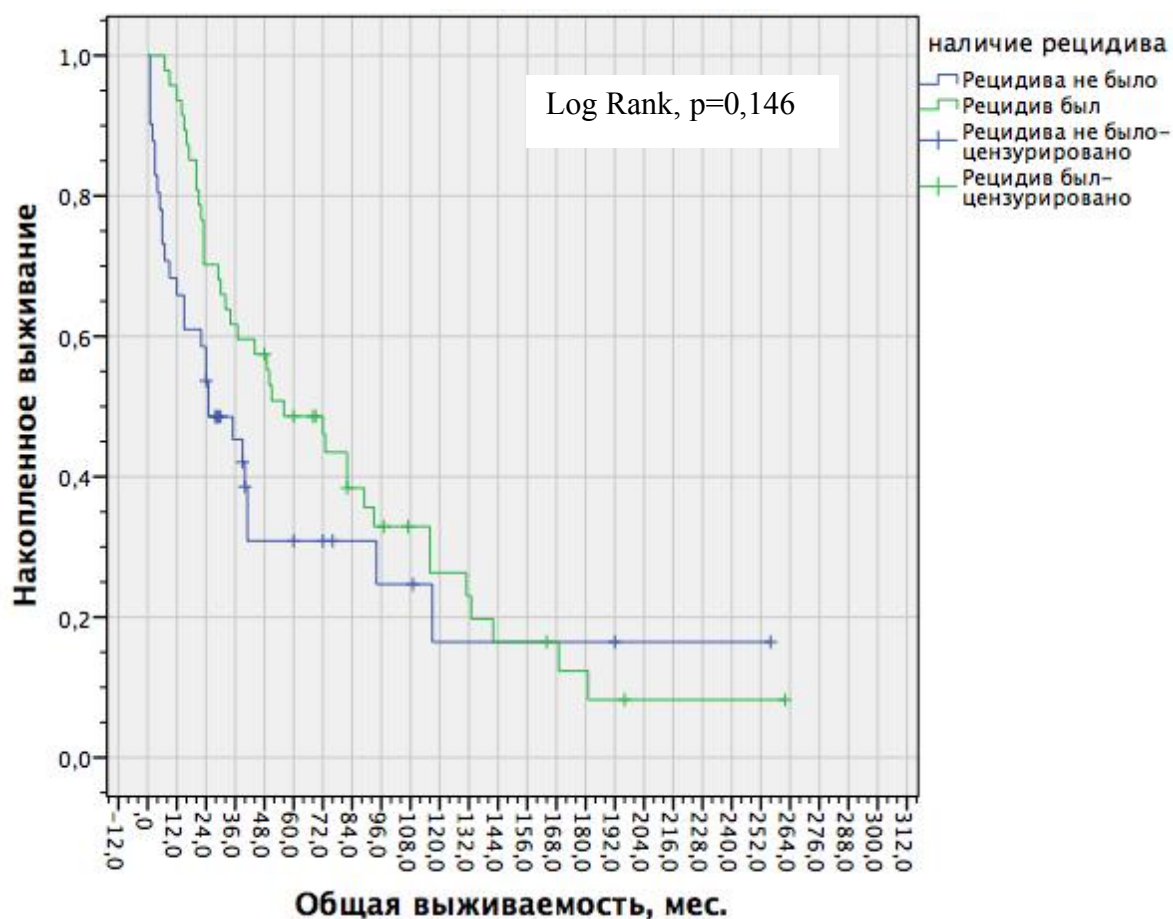


Рисунок 14. Общая выживаемость больных в зависимости от наличия местного рецидива заболевания.

Таблица 29.

Общая выживаемость больных в зависимости от наличия местного рецидива заболевания

Годы	Общая выживаемость (%)			
	1	3	5	10
Местный рецидив был	95,7±2,9	61,7±7,1	48,6±7,3	26,3±7,1
Местного рецидива не было	68,3±7,3	45,3±8,0	30,9±8,1	16,5±8,8

Общая выживаемость в зависимости от наличия местного рецидива показывает, что при наличии рецидива 5-летняя выживаемость составляет $48,6 \pm 20,4\%$ против $30,9 \pm 20,4\%$ в группе, где местного рецидива не было. Однако отсутствие местного рецидива не исключает наличие отдаленных метастазов. В связи с чем мы проанализировали общую выживаемость в зависимости от наличия прогрессирования заболевания в течение всего периода заболевания.

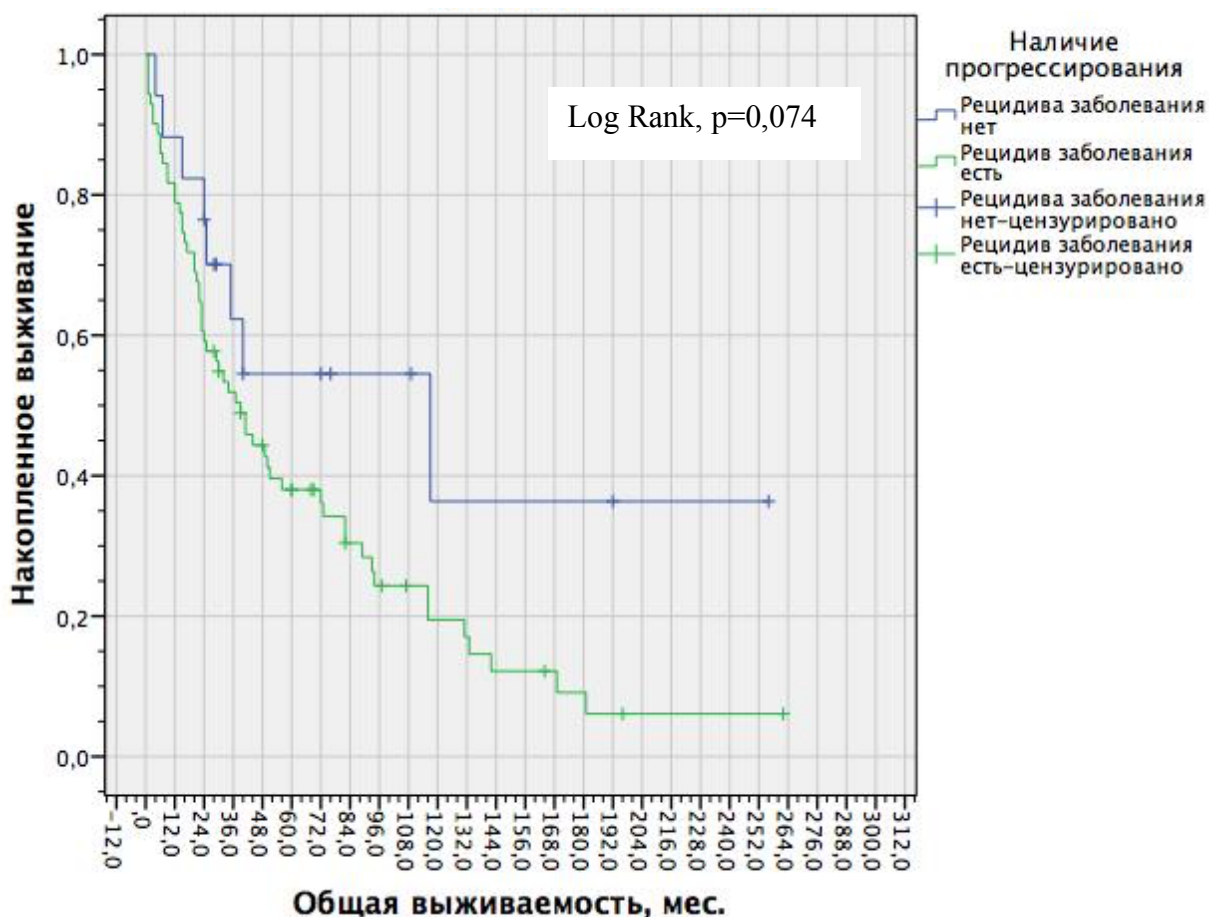


Рисунок 15. Общая выживаемость больных в зависимости от наличия рецидива заболевания.

Таблица 30.

Общая выживаемость больных в зависимости от наличия рецидива заболевания

Годы	Общая выживаемость (%)			
	1	3	5	10
Рецидив заболевания есть	81,7±4,6	51,9±6,0	38,0±5,9	19,5±5,4
Рецидива заболевания нет	88,2±7,8	62,3±12,4	54,5±13,1	36,3±17,2

При анализе вышеуказанных данных видно, что показатели 5-летней общей выживаемости составляют 54,5±13,1% в группе, где ни местного рецидива заболевания, ни метастатического поражения в течение всего периода наблюдения не выявлено, против 38,0±5,9% во второй группе. Таким образом наличие местного рецидива не является показателем лучшей общей выживаемости.

Далее мы рассмотрели особенности метастатического поражения.

За весь период наблюдения у 47 (53,4%) больных имело место отдаленное метастазирование. При анализе данных выявлено, что на момент установления диагноза у 15 (28,3%) больных уже имелось метастатическое поражение. В сроки от 1 до 120 месяцев еще у 32 (36,4%) больных выявлены метастазы. Причем у некоторых больных имело место метастатическое поражение более 1 органа. На рисунке 15 указаны сроки от начала лечения до выявления метастазов.

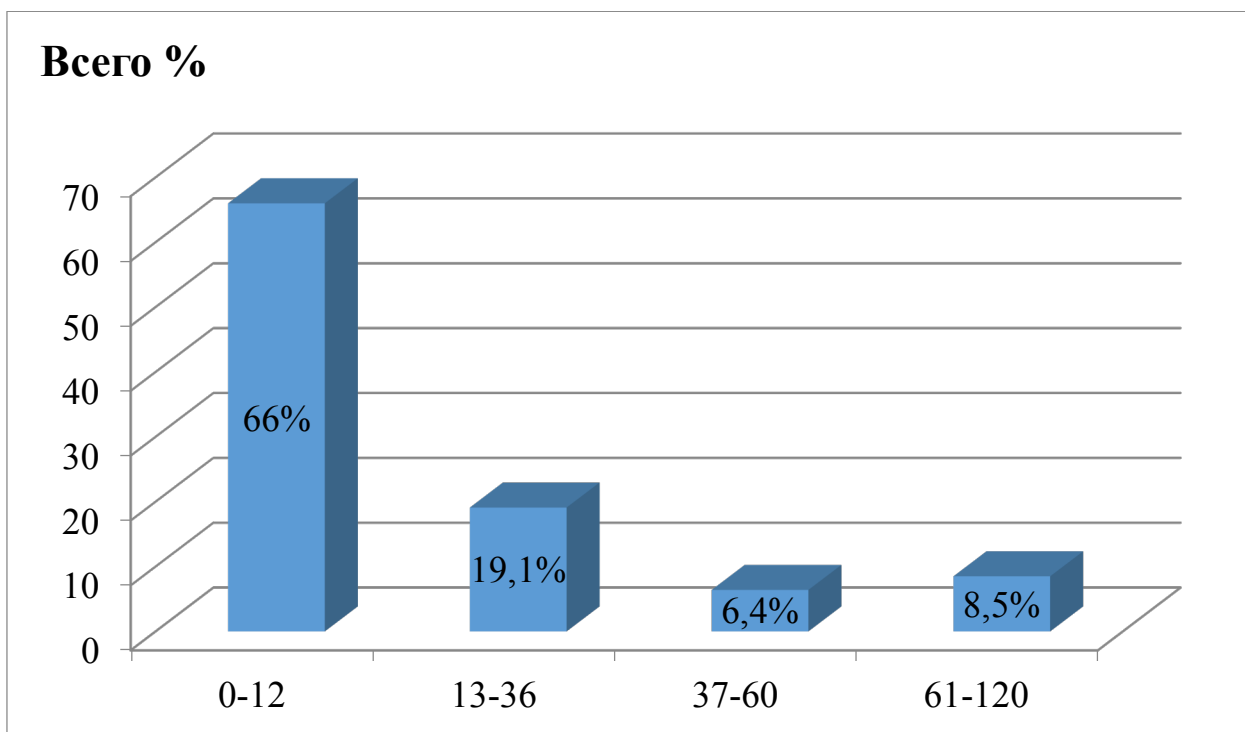


Рисунок 16. Срок от начала лечения до выявления метастазов.

Вышеуказанные данные показывают, что в течение одного года от начала лечения вторичные изменения зафиксированы у 31 (66,0%) больного. Таким образом получается, что самый высокий риск развития метастазов попадает на первый год заболевания. В последующие годы риск метастатического поражения значительно снижается.

В Таблице 31 указаны частота и локализация метастазов.

Таблица 31.

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

Как видно из Таблицы 31 наиболее часто метастазы располагались в легких – 70,2%, в печени – 23,4% и в лимфоузлах -19,1%.

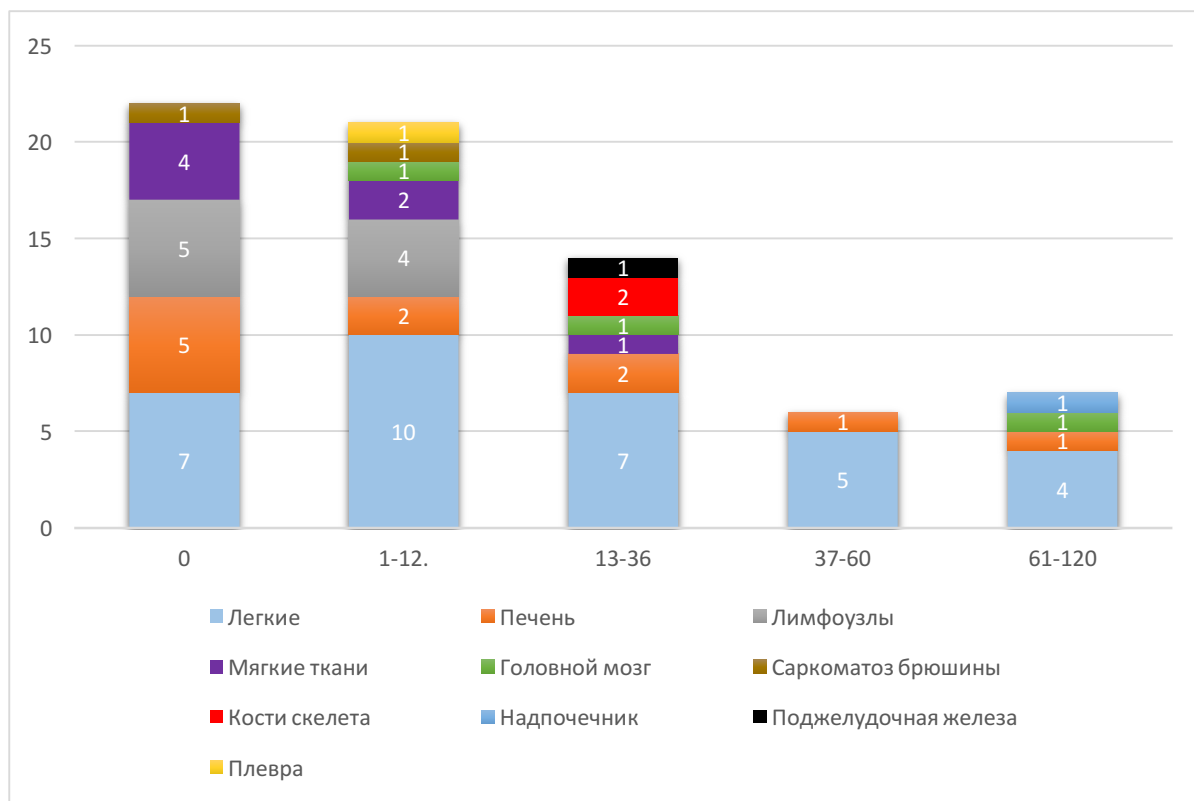


Рисунок 17. Распределение отдаленных метастазов в зависимости от частоты и сроков их выявления.

Данные рисунка 17 показывают, что в первый год от начала лечения имели место метастазы в легких, печени, лимфатических узлов, мягких тканей, брюшины. Метастазы в головном мозге, надпочечнике, поджелудочной железе и костях скелета появлялись позже. Указанные данные позволяют сформировать оптимальный перечень исследований направленный на раннее выявление метастазов.

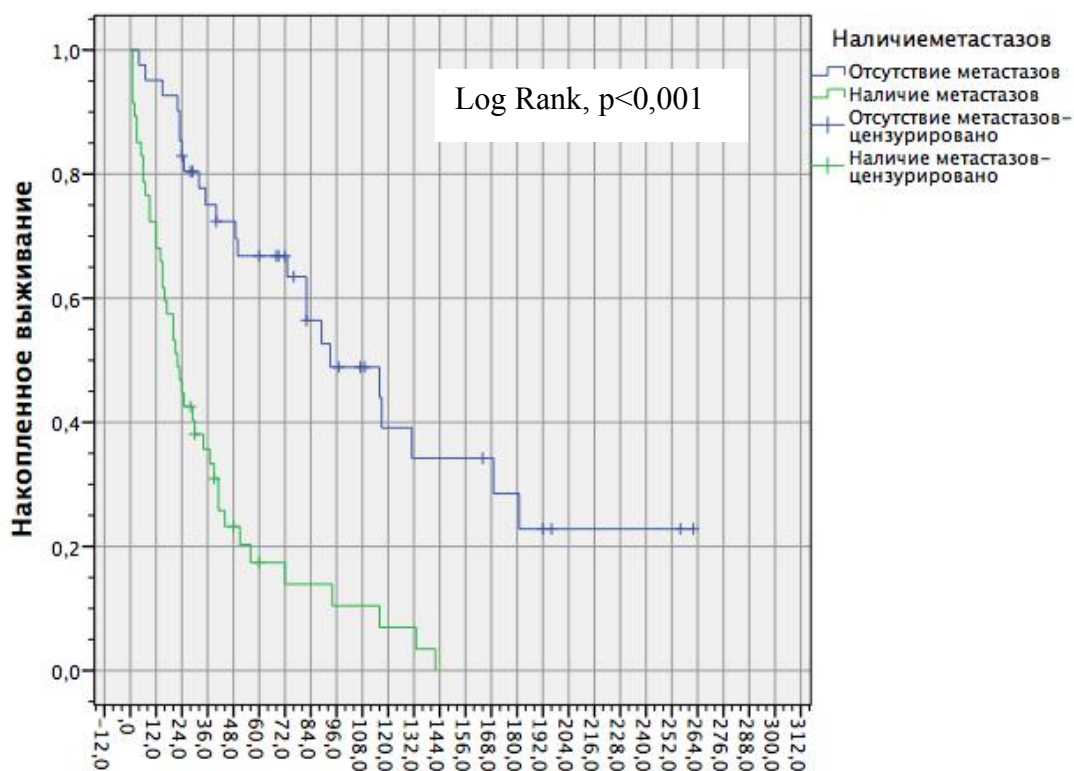


Рисунок 18. Общая выживаемость больных в зависимости от наличия отдаленных метастазов.

Таблица 32.

Общая выживаемость больных в зависимости от наличия отдаленных метастазов

	Общая выживаемость (%)			
	1	3	5	10
Метастазы отсутствуют	95,1±3,4	75,1±6,9	66,8±7,6	39,1±9,4
Наличие отдаленных метастазов	72,3±6,5	33,3±7,0	17,4±6,0	7,0±4,5

Хотя вышеуказанные данные показывают, что при отсутствии метастатического поражения 5-летний рубеж с момента начала лечения достигают 66,8±7,6% больных, этот результат трудно назвать удовлетворительным.

3.3. Отдаленные результаты лечения больных

Лечение больным проводилось как с применением одного метода, так и в комбинированном режиме.

Наиболее часто выполнялось хирургическое и комбинированное лечение, у 42,0% и 47,7% больных соответственно. В комбинированный метод обязательно включалось хирургическое лечение, дополняющееся послеоперационной лучевой и/или химиотерапией. Только химиотерапевтическое лечение проведено 6 (6,9%) больным, у которых на момент установления диагноза имело место значительное распространение процесса.

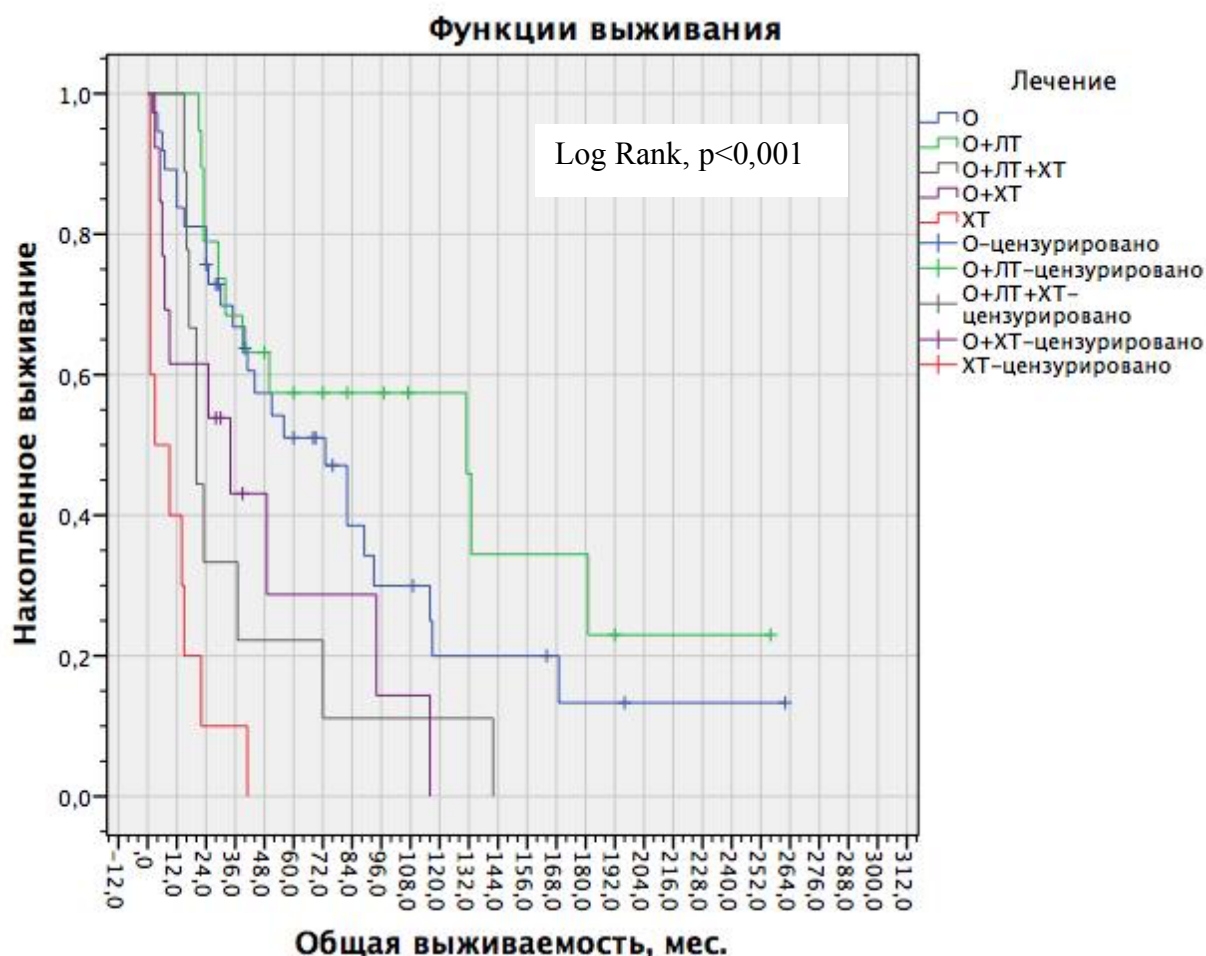


Рисунок 19. Общая выживаемость больных в зависимости от метода лечения.

Общая выживаемость больных в зависимости от метода лечения

Лечение \ Годы	Общая выживаемость (%)			
	1	3	5	10
Хирургическое	89,2±5,1	66,8±7,9	51,0±8,6	20,0±8,2
Хирургическое+ЛТ	100,0	68,4±10,7	57,4±11,5	57,4±11,5
Хирургическое+ЛТ+ХТ	100,0	33,3±15,7	22,2±13,9	11,1±10,5
Хирургическое+ХТ	61,5±13,5	43,1±14,7	28,7±15,3	0,0
Химиотерапевтическое	40,0±15,5	10,0	0,0	0,0

По выше указанным данным видно достоверное преимущество хирургического метода лечения с послеоперационной лучевой терапией перед только хирургическим лечением.

В нашем исследовании мы проанализировали два наиболее часто применяющихся метода лечения: хирургический и лучевой.

3.3.1 Отдаленные результаты хирургического лечения

Ниже мы рассмотрели отдаленные результаты хирургического лечения, которое анализировалось по характеру и объему оперативного вмешательства.

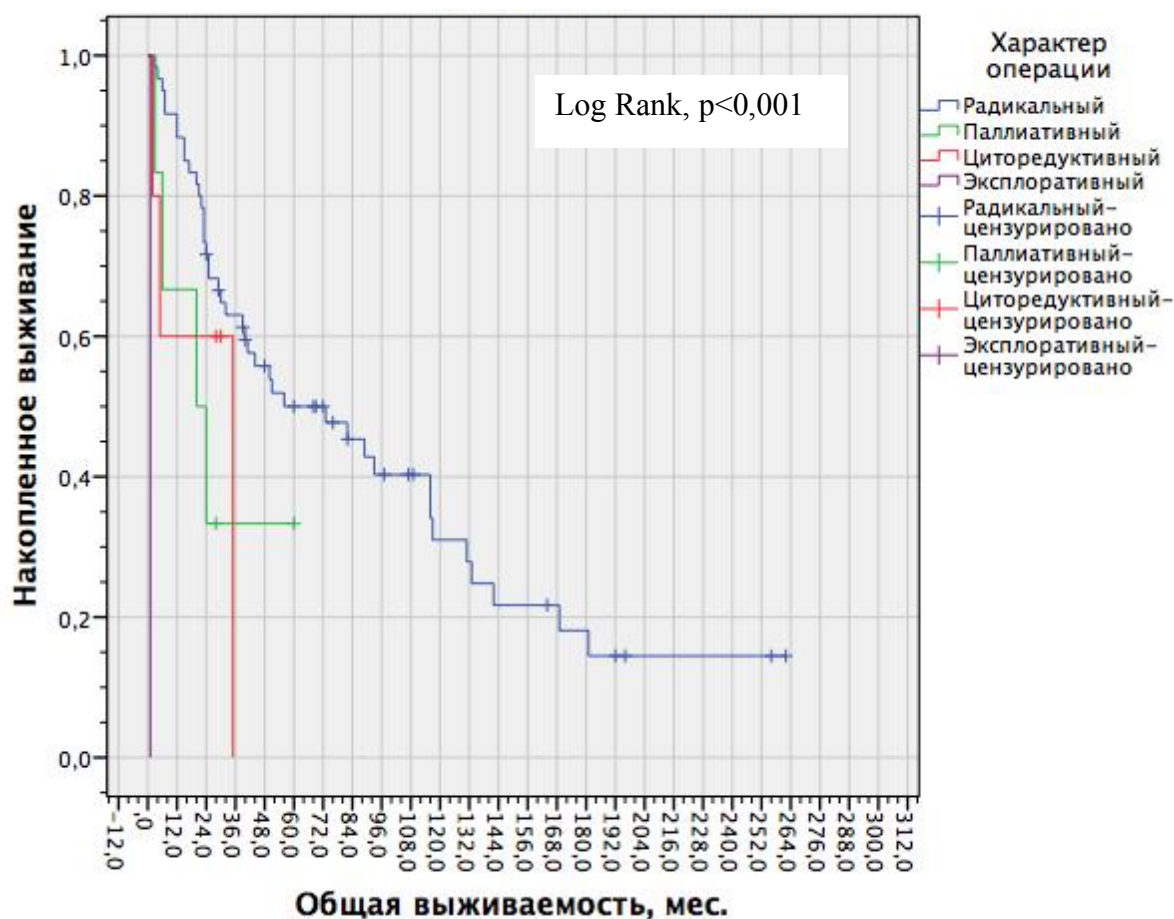


Рисунок 20. Общая выживаемость больных в зависимости от характера операции.

Таблица 34.

Общая выживаемость больных в зависимости от характера операции

		Общая выживаемость (%)			
		Годы	1	3	5
Операция	Радикальная	91,7±3,6	63,0±6,3	50,0±6,6	31,0±7,1
	Паллиативная	66,7±19,2	33,3±19,2	33,3±19,2	0,0
	Циторедуктивная	60,0	0,0	0,0	0,0
	Эксплоративная	0,0	0,0	0,0	0,0

Полученные данные указывают, что только радикально выполненная операция позволяет достичь общей 5-летней выживаемости в $50 \pm 6,6\%$. Хотя при невозможности выполнить операцию радикально, необходимо по возможности выполнение паллиативного хирургического лечения, что позволяет достичь пятилетней общей выживаемости в $33,3 \pm 19,2\%$.

Поскольку к настоящему времени идет тенденция к органосохраняющим операциям, нами проанализированы данные общей выживаемости больных в зависимости от объема хирургического лечения.

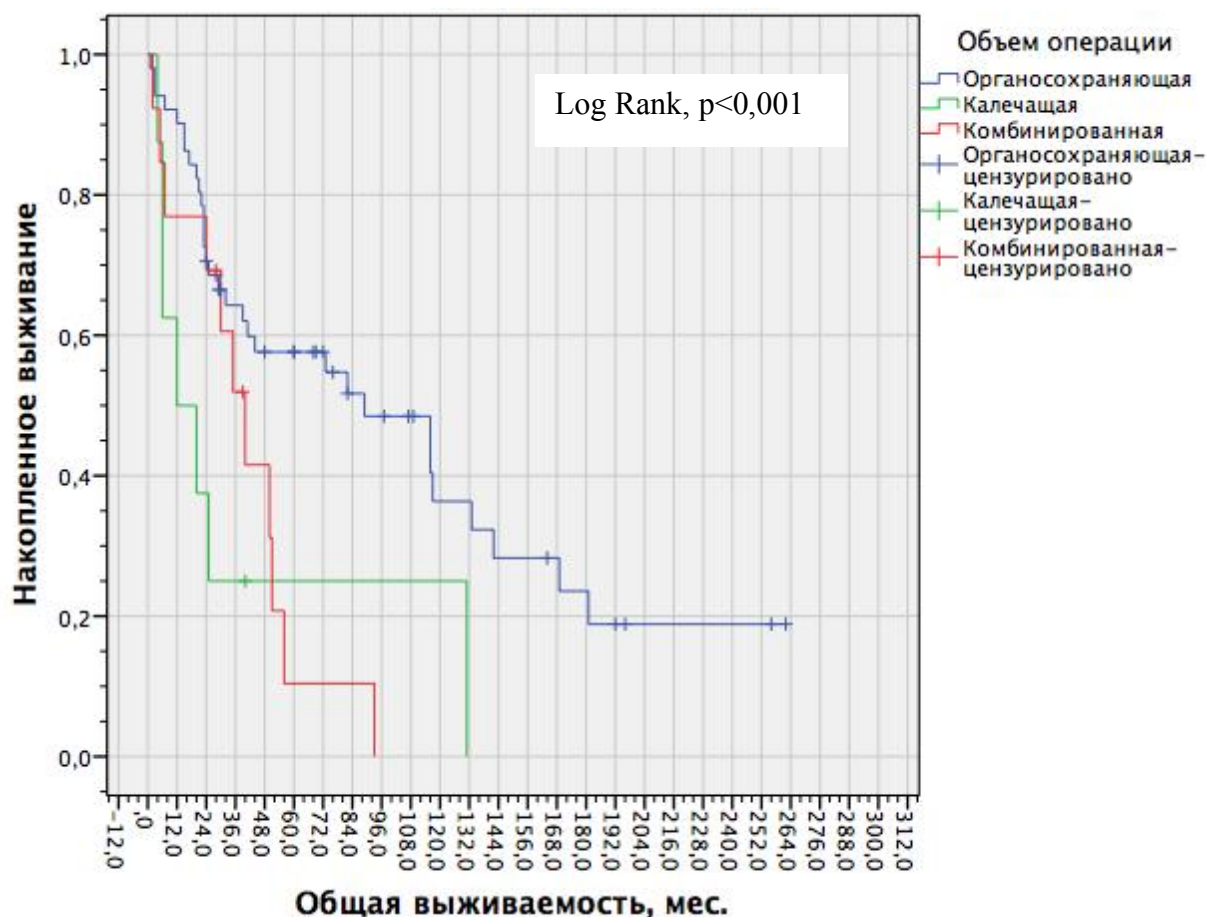


Рисунок 21. Общая выживаемость больных в зависимости от объема хирургического лечения.

Таблица 35.

Общая выживаемость больных в зависимости от объема хирургического лечения

Годы	Общая выживаемость (%)			
	1	3	5	10
Операция				
Органосохраняющая	92,2±3,8	64,3±6,8	57,6±7,1	36,4±8,4
Калечащая	62,5±17,1	25,0±15,3	25,0±15,3	25,0±15,3
Комбинированная	76,9±11,7	51,9±14,3	10,4±9,7	0,0

Как показывают вышеуказанные данные, преимущества калечащих операций перед органосохраняющими нет, общая пятилетняя выживаемость составляет 25,0±15,3% против 57,6±7,1% соответственно. Это может объясняться таким фактором, как запущенность опухолевого процесса, ведь калечащие операции проводятся, как правило, при значительных размерах опухоли с инвазией магистрального сосудисто-нервного пучка на большом протяжении. Либо когда имеет место инфильтрационно-изъязвленная форма опухоли, после удаления которой не представляется возможным выполнить реконструктивно-пластический этап операции.

Послеоперационные осложнения приведены в Таблице 36.

Послеоперационные осложнения

Операция	Всего	
	Абс. число	%
Нагноение раны	4	26,6
Некроз участка кожи	4	26,6
ТЭЛА	1	6,7
Парез лучевого нерва	1	6,7
Контузия седалищного нерва	1	6,7
Тромбофлебит глубоких вен нижней конечности	1	6,7
Инфарктпневмония	1	6,7
Пресакральная гематома	1	6,7
Поддиафрагмальный абсцесс	1	6,7
Всего	15	100,0

Послеоперационные осложнения составили 20,8% (Таблица 36).

Практически во всех случаях послеоперационных осложнений использовалась консервативная терапия. Исключение составили пресакральная гематома и поддиафрагмальный абсцесс. Данные осложнения купировались в условиях операционного отделения под общей анестезией, путем эвакуации, санации и дренирования полостей.

Летальных исходов не было.

3.3.2 Отдаленные результаты лучевого лечения.

Лучевая терапия проведена 28 (31,8%) больным. Всем больным лучевая терапия проводилась в адьювантном режиме.

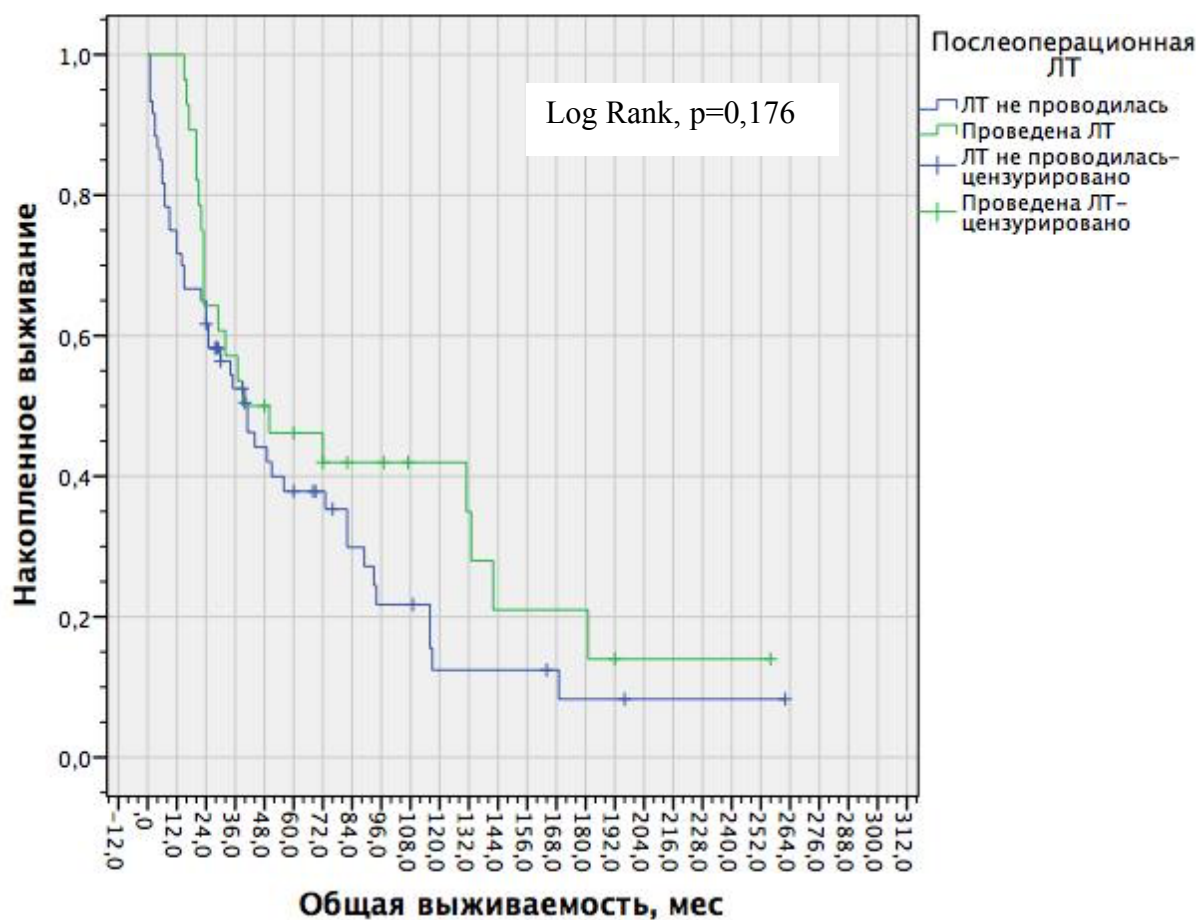


Рисунок 22. Общая выживаемость больных в зависимости от проведения лучевой терапии.

Таблица 37.

Общая выживаемость больных в зависимости от проведения лучевой терапии

Годы	Общая выживаемость (%)			
	1	3	5	10
Лучевая терапия				
ЛТ проводилась	100,0	57,1±9,4	46,2±9,5	42,0±9,5
ЛТ не проводилась	75,0±5,6	52,5±6,6	37,8±6,7	12,4±5,4

Из вышеизложенных данных следует, что результаты трехлетней общей выживаемости в двух группах различаются на 4,6%. Результаты 5- и 10-летней общей выживаемости отличаются значительно. Дополнительно мы разделили больных на группы которым лучевая терапия проводилась после

удаления первичной опухоли, после удаления местного рецидива и не проводилась.

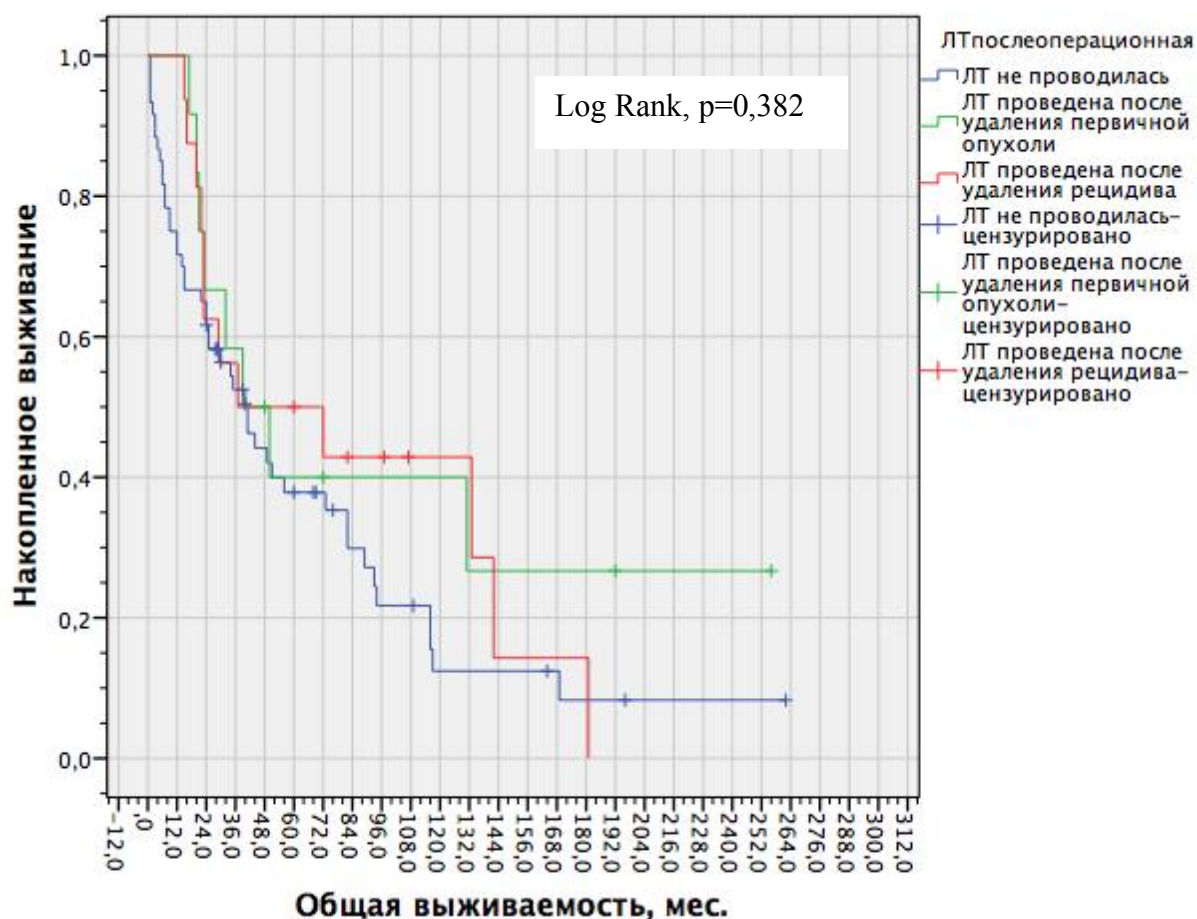


Рисунок 23. Общая выживаемость больных в зависимости от проведения лучевой терапии.

Таблица 38.

Общая выживаемость больных в зависимости от проведения лучевой терапии

Годы	Общая выживаемость (%)			
	1	3	5	10
Лечение				
ЛТ после удаления первичной опухоли	100,0	58,3±14,2	40,0±14,6	40,0±14,6
ЛТ после удаления рецидива	100,0	56,3±12,4	50,0±12,5	42,9±12,6
ЛТ не проводилась	75,0±5,6	52,5±6,6	37,8±6,7	12,4±5,4

Полученные нами данные показывают, что применение послеоперационной лучевой терапии не влияет на общую 3-летнюю выживаемость. В тоже время анализ 5- и 10-летней выживаемости показывает, что проведение лучевой терапии позволяет улучшить отдаленные результаты лечения (Таблица 38). Решение о времени проведения лучевой терапии должно приниматься индивидуально, в зависимости от характера проведенного хирургического лечения.

3.4 Степень дифференцировки опухоли

К наиболее агрессивно протекающим злокачественным новообразованиям относят опухоли с низкой дифференцировкой. Однако при лейомиосаркоме мягких тканей данный факт в российской литературе не освещен. В связи с чем мы проанализировали общую выживаемость в зависимости от степени дифференцировки опухоли.

Таблица 39.

Распределение больных с первичным опухолевым процессом в зависимости от степени дифференцировки опухоли

Grade	Всего	
	Абс.	%
G1	6	11,4
G2	10	18,8
G3	37	69,8
Всего	53	100,0

Как видно из Таблицы 39 наиболее часто встречались низкодифференцированные (G3) опухоли 69,8%.

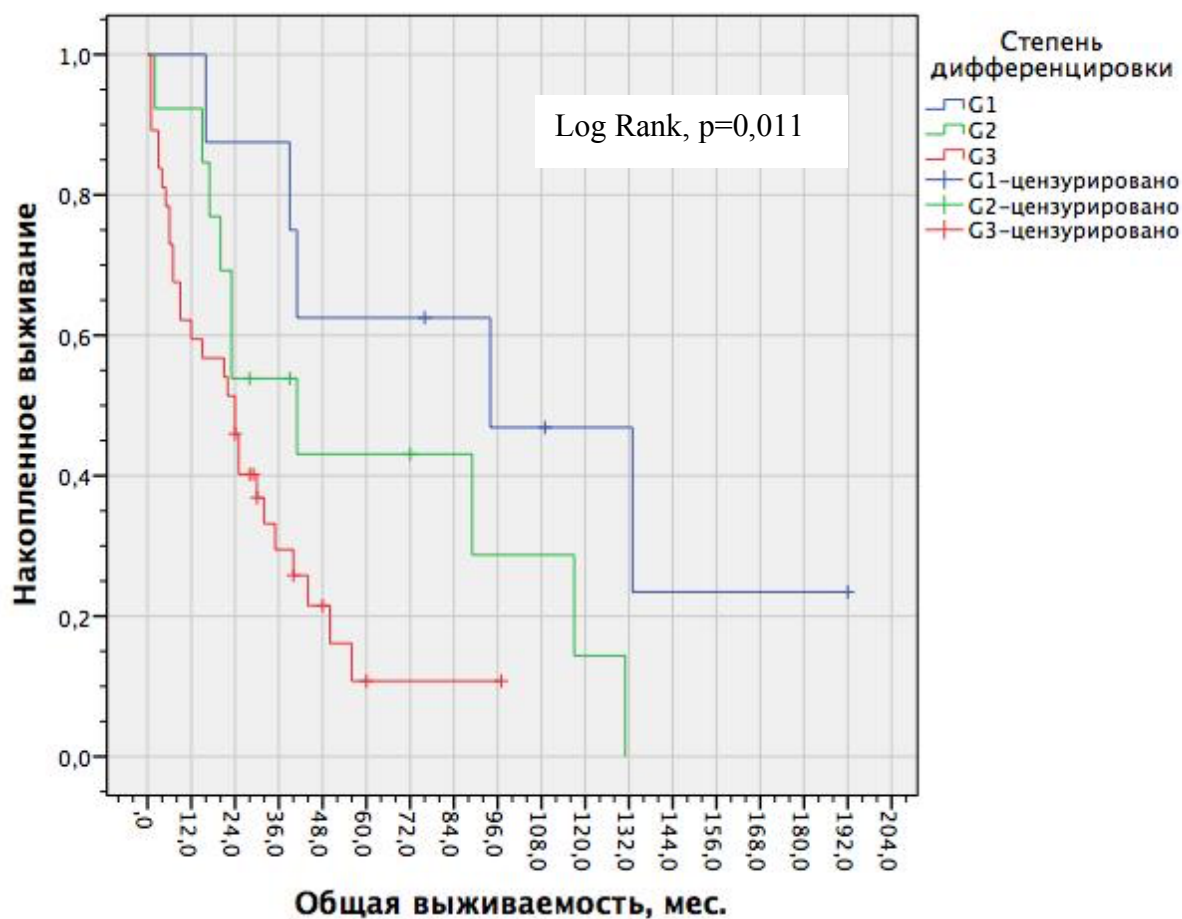


Рисунок 24. Общая выживаемость больных в зависимости от степени дифференцировки.

Таблица 40.

Общая выживаемость больных в зависимости от степени дифференцировки

		Общая выживаемость (%)			
		1	3	5	10
Grade	Годы				
	G1	100,0	87,5±11,7	62,5±17,1	46,9±18,7
	G2	92,3±7,4	53,8±13,8	43,1±14,7	14,4±12,7
	G3	62,2±8,0	29,5±8,0	10,7±6,6	0,0

Анализ вышеуказанных данных показывает, чем ниже степень дифференцировки, тем хуже показатели общей выживаемости.

Ниже мы проанализировали безрецидивную выживаемость в зависимости от степени дифференцировки.

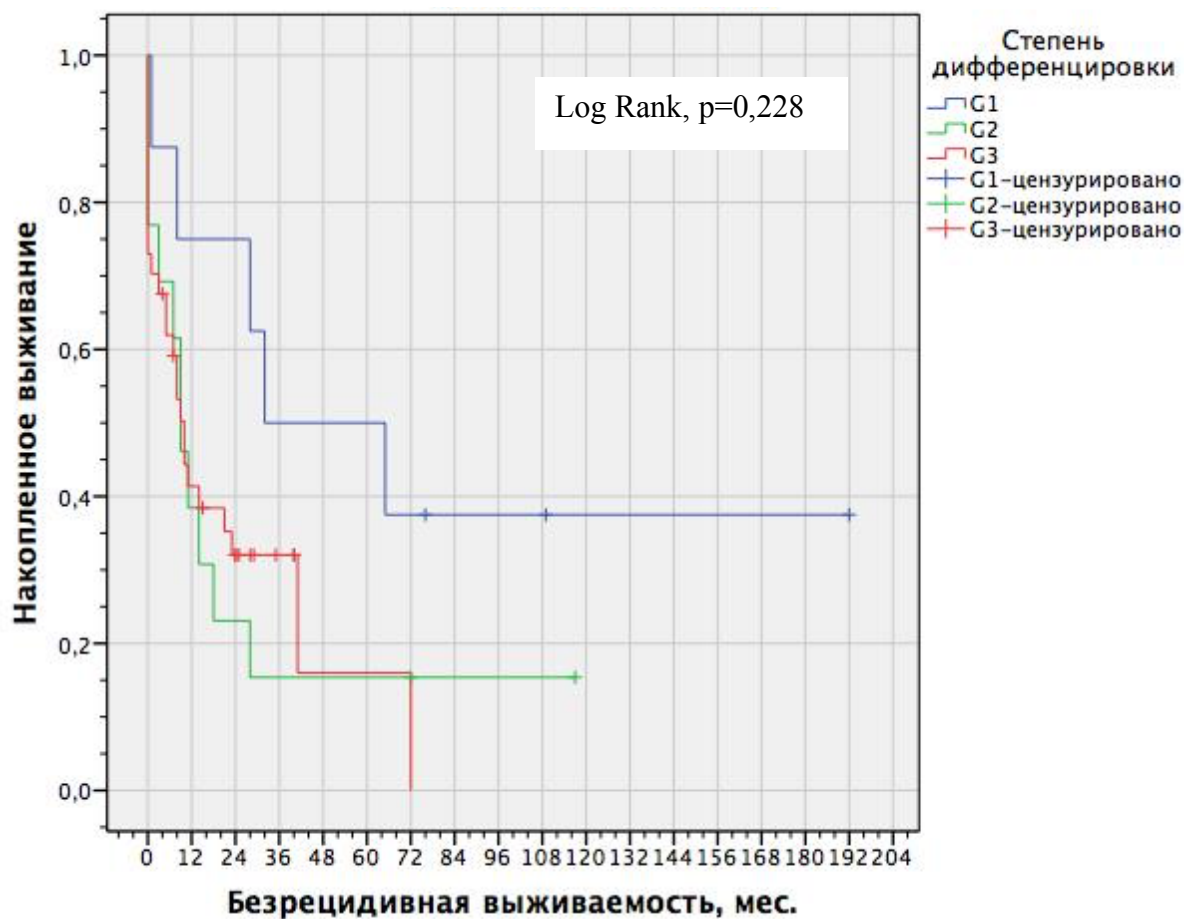


Рисунок 25. Безрецидивная выживаемость больных в зависимости от степени дифференцировки.

Таблица 41.

Безрецидивная выживаемость больных в зависимости от степени дифференцировки

		Безрецидивная выживаемость (%)			
		1	3	5	10
Grade	Годы				
	G1	75,0±15,3	50,0±17,7	50,0±17,7	37,5±17,1
	G2	38,5±13,5	15,4±10,0	15,4±10,0	0,0
G3	41,4±8,3	32,0±8,0	16,0±12,0	0,0	

Показатели безрецидивной выживаемости показывают схожую тенденцию с показателями общей выживаемости. Риск развития рецидива заболевания наиболее высок у больных лейомиосаркомой мягких тканей G2 и G3.

Ниже мы рассмотрели сроки и частоту выявления рецидива лейомиосарком мягких тканей в зависимости от степени дифференцировки (Рисунок 26, 27).

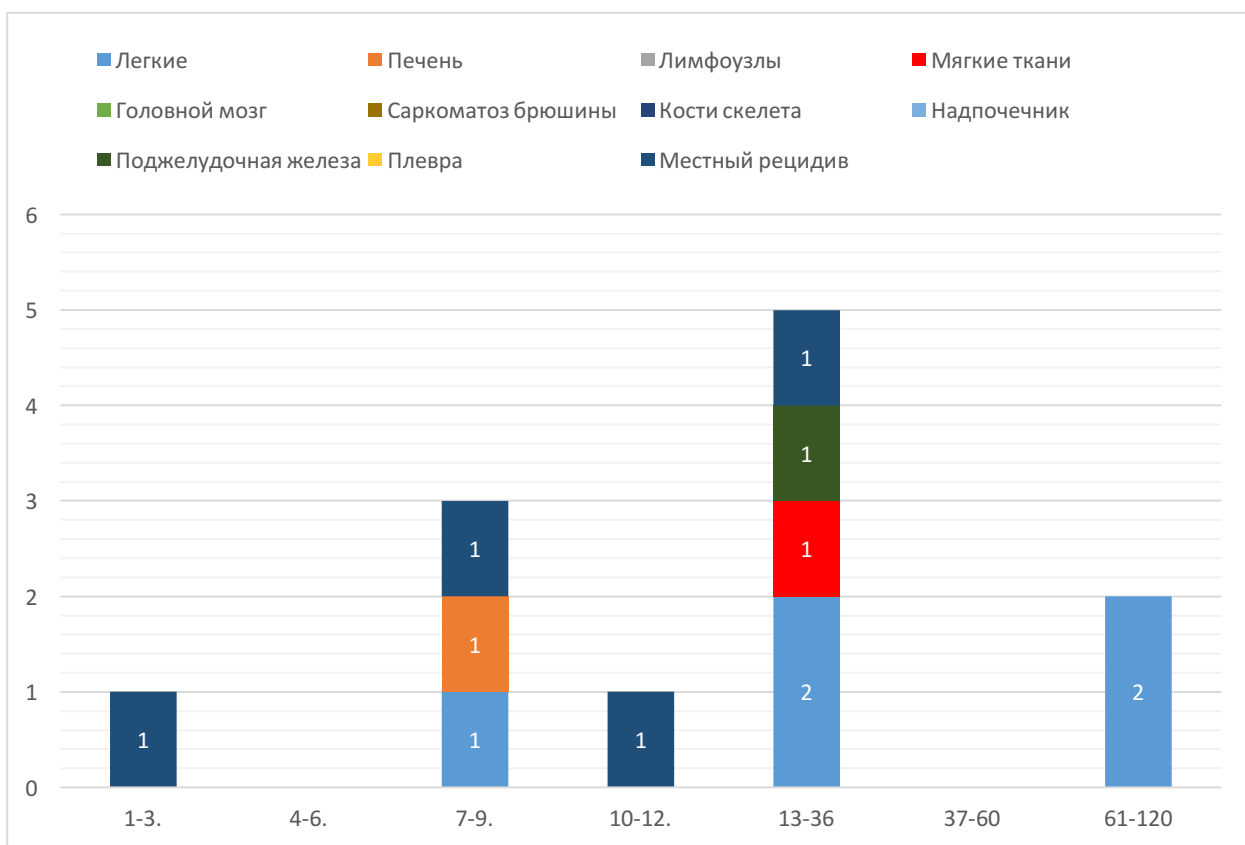


Рисунок 26. Сроки и частота выявления рецидива лейомиосарком G1

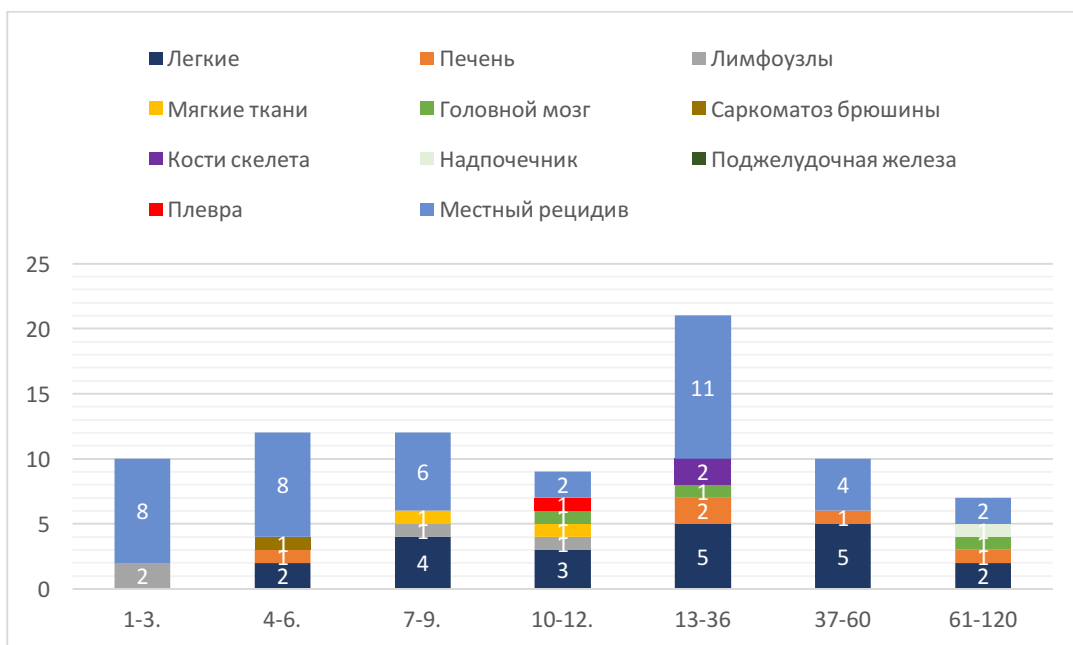


Рисунок 27. Сроки и частоты выявления рецидива лейомиосарком G2-3

Из вышеизложенных данных видно, что 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.

3.5 Экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона

По результатам иммуногистохимического исследования, экспрессия опухоли рецепторов прогестерона и эстрогена выявлена у 13 (14,8%) и 9 (10,2%) больных соответственно (Рисунок 27). Причем у 5 (5,7%) больных выявлена одновременная экспрессия опухоли, как рецепторов эстрогена, так и рецепторов прогестерона.

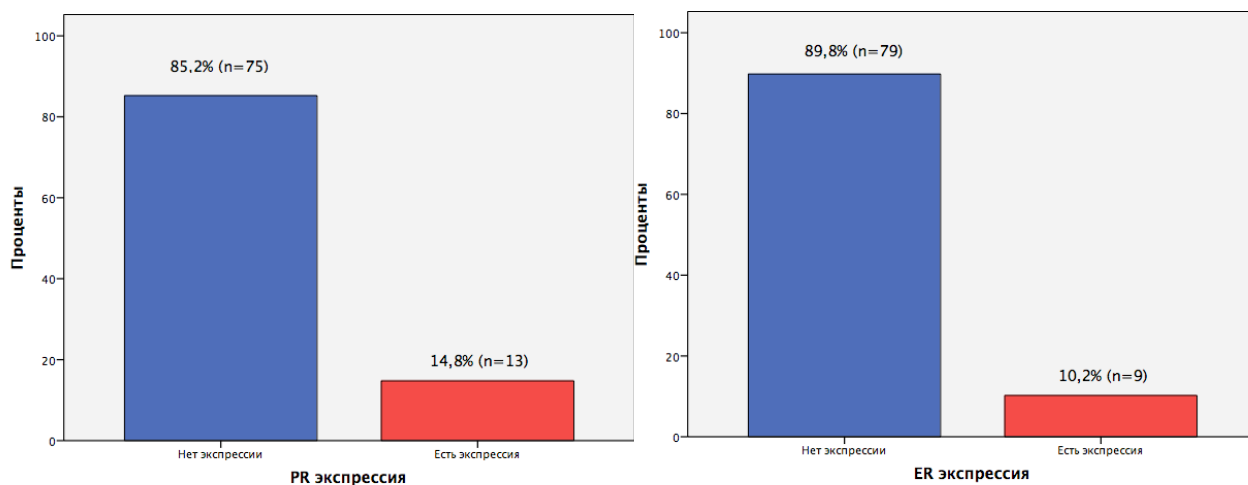


Рисунок 28. Распределение больных в зависимости от экспрессии опухоли рецепторов прогестерона и эстрогена.

Экспрессия опухоли рецепторов стероидных гормонов оценивалась по интенсивности окрашивания опухолевых клеток и количества позитивных опухолевых клеток. Данные представлены в Таблицах 42, 43.

Таблица 42.

Распределение больных с экспрессией опухоли рецепторов прогестерона и эстрогена в зависимости от интенсивности окрашивания опухолевых клеток

	PR		ER	
	Абс.	%	Абс.	%
Слабая	11	84±10,0	6	66±15,9
Умеренная	0	0,0	2	22±13,9
Выраженная	2	15±9,0	1	11±10,4
Всего	13	100	9	100

Таблица 43.

Распределение больных с экспрессией опухолью рецепторов прогестерона и эстрогена в зависимости от количества позитивных опухолевых клеток

	PR		ER	
	Абс.	%	Абс.	%
<1%	0	0	0	0
1-10%	6	46±13,8	1	11±10,4
11-33%	5	38±13,4	3	33±15,6
34-66%	0	0,0	4	44±16,5
67-100%	2	15±9,9	1	11±10,4
Всего	13	100	9	100

По представленным данным видно, что интенсивность окрашивания опухолевых клеток, как при экспрессии рецепторов прогестерона, так и эстрогена, в большинстве случаев слабая – в 84±10,1% и 66±15,7% соответственно. Однако по соотношению количества позитивных опухолевых клеток несколько отличается. Так, если при экспрессии рецепторов прогестерона в 84±10,1% случаев количество позитивных опухолевых клеток колеблется от 1% до 33%, то при экспрессии рецепторов эстрогена в 77±14,0% этот показатель варьируется от 11% до 66%, что свидетельствует о большем количестве позитивных опухолевых клеток в лейомиосаркомах мягких тканей экспрессирующих рецепторы эстрогена.

Ниже мы рассмотрели распределение больных с экспрессией опухолью рецепторов прогестерона и эстрогена в зависимости от интенсивности окрашивания опухолевых клеток.

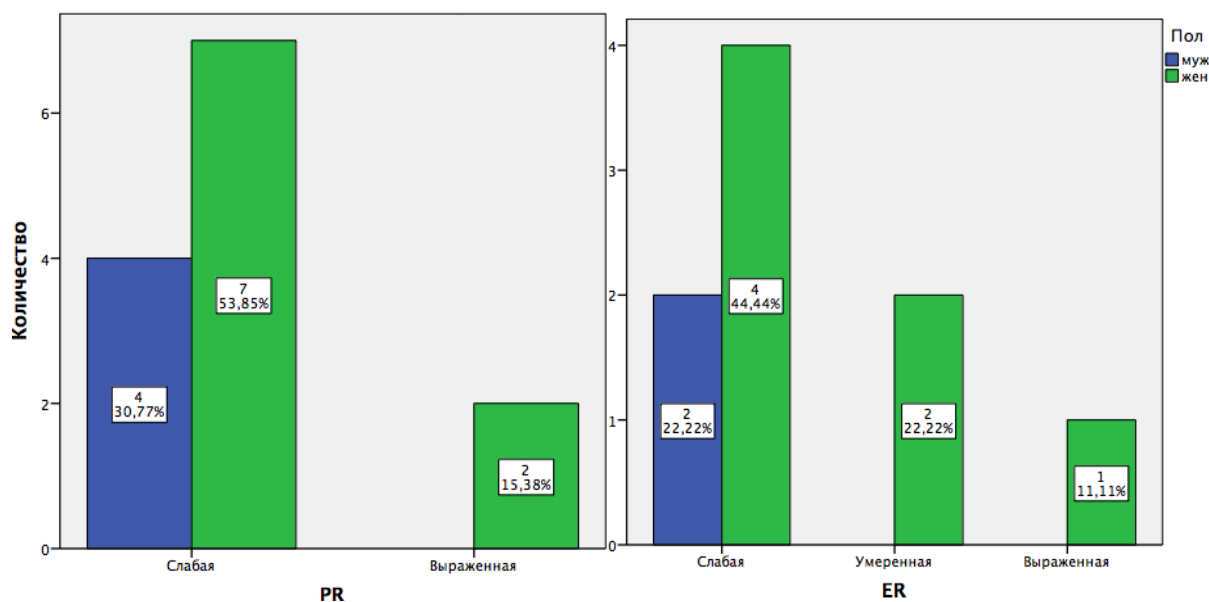


Рисунок 29. Распределение больных с экспрессией опухолью рецепторов прогестерона и эстрогена в зависимости от интенсивности окрашивания опухолевых клеток и пола.

Несмотря на преимущественное большинство экспрессии опухолью рецепторов прогестерона и эстрогена у женщин – в $69 \pm 12,8\%$ и $77 \pm 14,4\%$ соответственно, в $30 \pm 12,7\%$ и $22 \pm 14,4\%$ встречается и у мужчин. Причем у мужчин интенсивность окрашивания опухолевых клеток слабая.

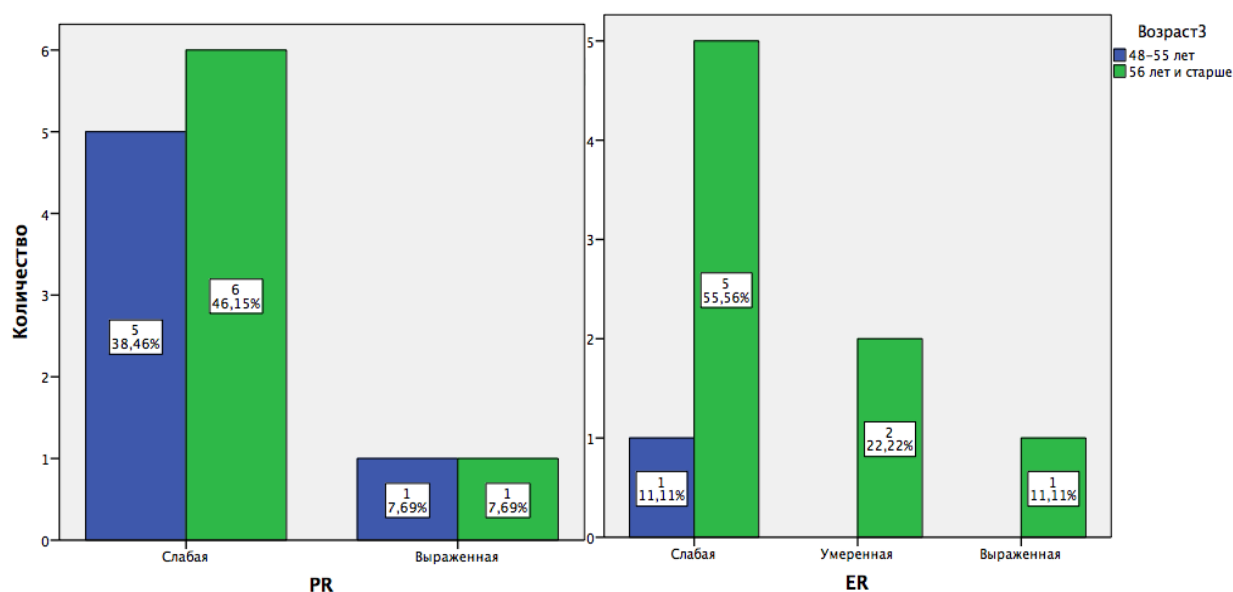


Рисунок 30. Распределение больных с экспрессией опухолью рецепторов прогестерона и эстрогена в зависимости от интенсивности окрашивания опухолевых клеток и возраста.

На рисунке 30 видно, что у больных с экспрессией опухоли рецепторов эстрогена в возрасте 56 лет и старше, чаще встречается умеренная и выраженная интенсивность окрашивания опухолевых клеток, чем при экспрессии рецепторов прогестерона, в $33 \pm 15,6\%$ случаев против $7 \pm 7,0\%$.

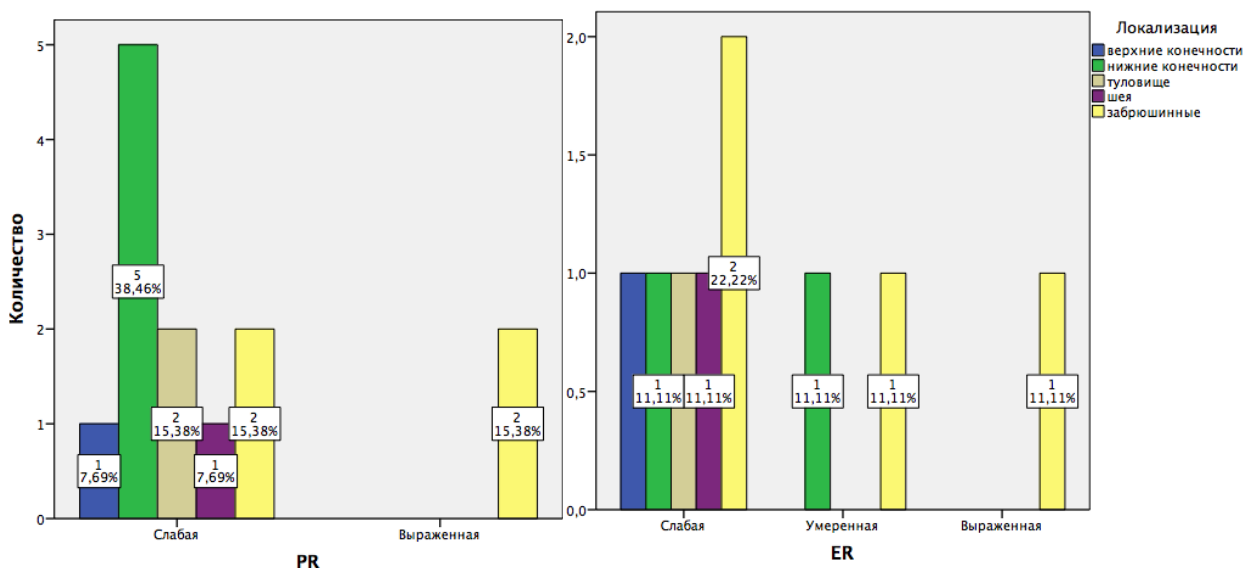


Рисунок 31. Распределение больных с экспрессией опухоли рецепторов прогестерона и эстрогена в зависимости от интенсивности окрашивания опухолевых клеток и локализации.

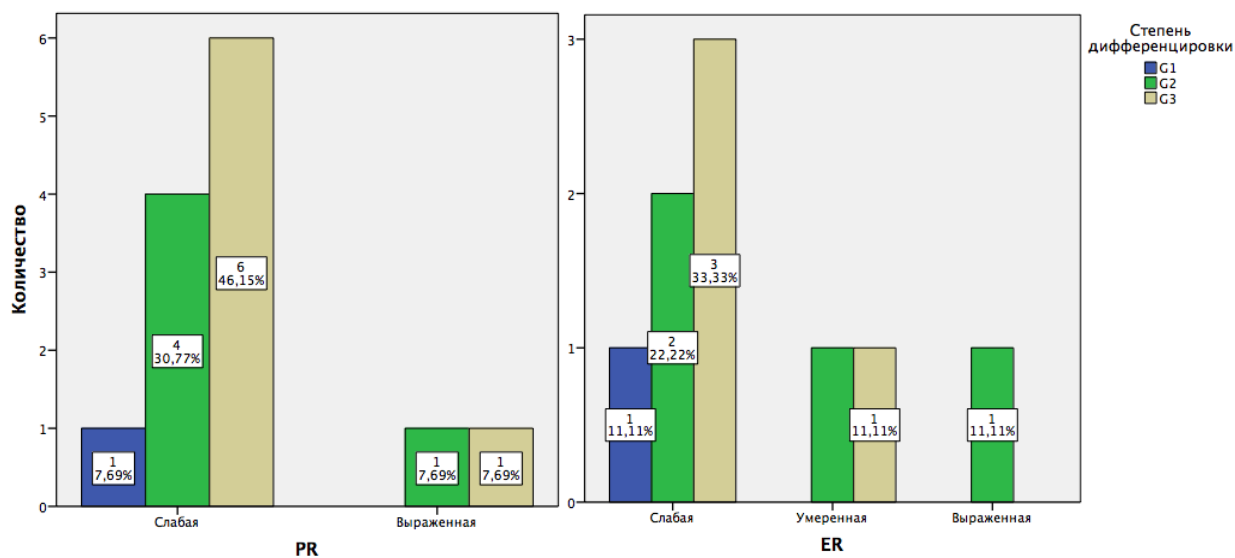


Рисунок 32. Распределение больных с экспрессией опухоли рецепторов прогестерона и эстрогена в зависимости от интенсивности окрашивания опухолевых клеток и степени дифференцировки.

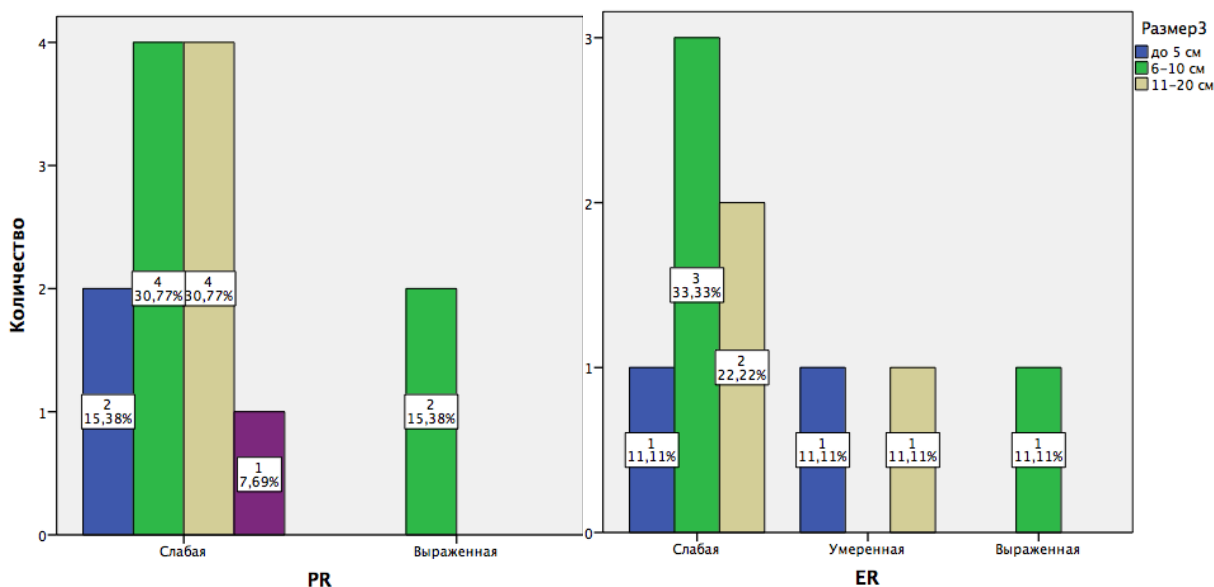


Рисунок 33. Распределение больных с экспрессией опухолью рецепторов прогестерона и эстрогена в зависимости от интенсивности окрашивания опухолевых клеток и размера опухоли.

На рисунках 31, 32, 33 какой либо зависимости от интенсивности окрашивания опухолевых клеток и размера опухоли не выявлено.

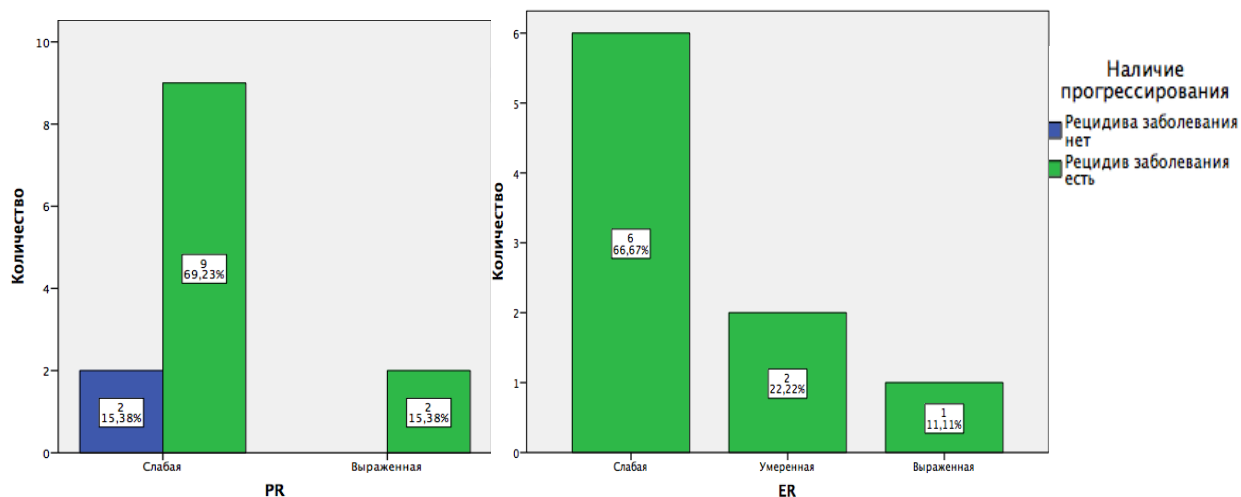


Рисунок 34. Распределение больных с экспрессией опухолью рецепторов прогестерона и эстрогена в зависимости от интенсивности окрашивания опухолевых клеток и рецидива заболевания.

На рисунке 34 видно, что как при экспрессии опухолью рецепторов прогестерона, так и рецепторов эстрогена, вероятность развития рецидива заболевания в нашем исследовании была высока. Однако, при экспрессии опухолью рецепторов прогестерона при слабой интенсивности окрашивания

опухолевых клеток в $15 \pm 9,9\%$ случаев рецидив заболевания не развился, в то время, как при экспрессии опухоли рецепторов эстрогена при любой интенсивности окрашивания опухолевых клеток, рецидив заболевания развился в 100% случаев.

Ниже мы рассмотрели зависимость общей выживаемости больных в зависимости от экспрессии опухоли рецепторов прогестерона и эстрогена.

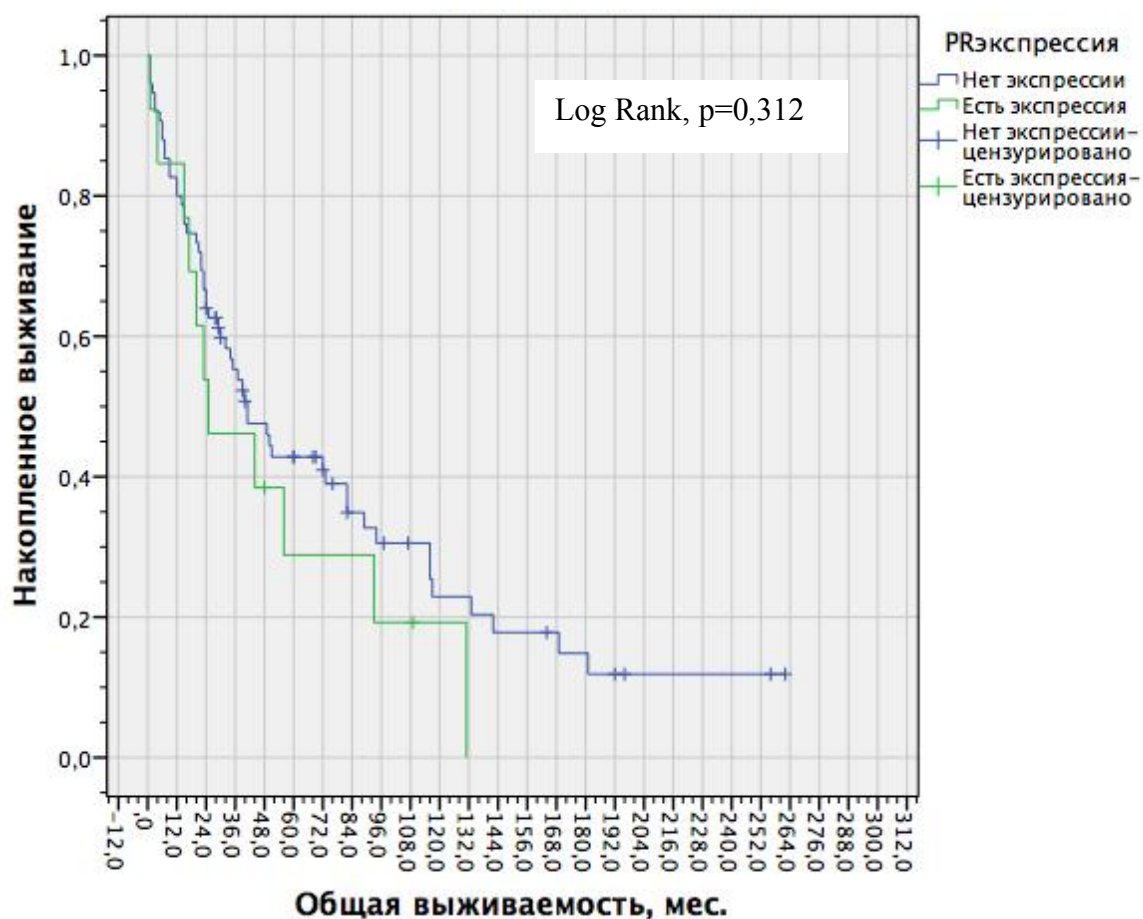


Рисунок 35. Общая выживаемость больных в зависимости от экспрессии рецепторов прогестерона.

Таблица 44.

Общая выживаемость больных в зависимости от экспрессии рецепторов прогестерона

Годы	Общая выживаемость (%)			
	1	3	5	10
Есть экспрессия	84±10,0	46±13,8	28±13,1	19±11,7
Нет экспрессии	85±4,1	55±5,8	42±6,0	22±5,9

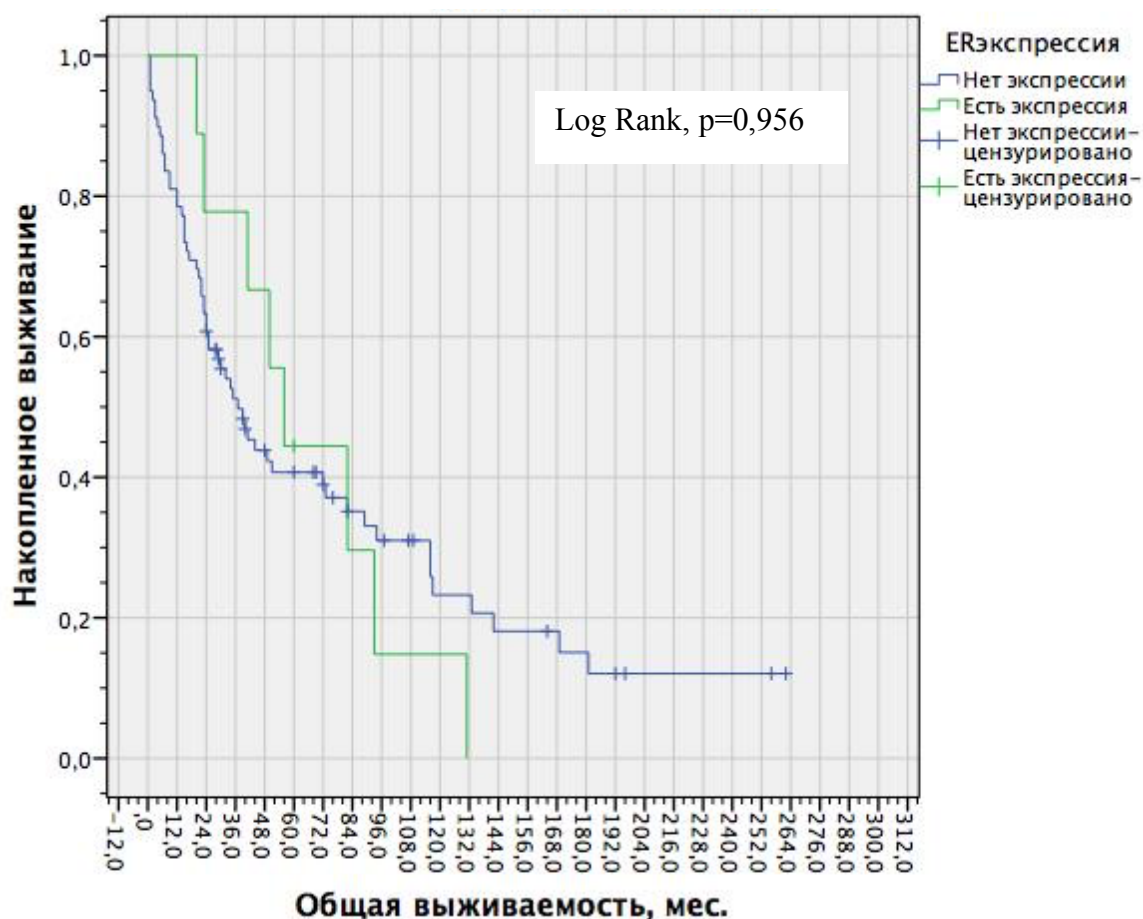


Рисунок 36. Общая выживаемость больных в зависимости от экспрессии рецепторов эстрогена.

Таблица 45.

Общая выживаемость больных в зависимости от экспрессии рецепторов эстрогена

Годы	Общая выживаемость (%)			
	1	3	5	10
Есть экспрессия	100,0	77±13,9	44±16,6	14±13,3
Нет экспрессии	81±4,4	51±5,7	40±5,8	23±5,8

Таблица 46.

Распределение больных в зависимости от экспрессии опухоли рецепторов эстрогена и прогестерона

		PR		ER		Всего больных	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Пол	Мужчины	4	30,8	2	22,2	5	29,4
	Женщины	9	69,2	7	77,8	12	70,6
Возраст	45-60 лет	8	61,5	6	66,7	11	64,7
	61-74 года	5	38,5	3	33,3	6	35,3
Локализация	Мягкие ткани	9	69,2	5	55,6	12	70,6
	Забрюшинные	4	30,8	4	44,4	5	29,4
G	G1	1	7,7	1	11,2	2	11,8
	G2	5	38,5	4	44,4	6	35,3
	G3	7	53,8	4	44,4	9	52,9
Всего		13	100,0	9	100,0	17	100,0

Как показывают вышеизложенные данные, 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. При экспрессии опухоли рецепторов прогестерона и эстрогена вероятность развития рецидива заболевания в нашем исследовании составила $84\pm 10,1\%$ и 100% соответственно. Если сравнить показатели общей выживаемости больных, то в случаях с экспрессией опухоли рецепторов эстрогена наблюдается тенденция к лучшей общей 5-летней выживаемости, чем с экспрессией опухоли рецепторов прогестерона и составляет $44\pm 16,6\%$ против $28\pm 13,1\%$. Однако достоверность полученных данных отсутствует.

В нашем исследовании экспрессия опухоли рецепторов прогестерона и эстрогена выявлена у 13 ($14\pm 3,8\%$) и 9 ($10\pm 3,2\%$) больных. Данный факт требует дальнейшего изучения, поскольку не исключено применение гормонотерапии у больных лейомиосаркомой мягких тканей с экспрессией опухоли гормонорецепторов.

Заключение

Лейомиосаркома является относительно редким гистологическим подтипом, несмотря на то, что в структуре всех мягкотканых сарком частота составляет от 5 % до 20 %, [29, 56, 74, 85]. Данный факт влияет на недостаточность освещения проблемы лечения больных с данной патологией. В связи с этим существуют определенные трудности начиная от недостатка рандомизированных клинических исследований и заканчивая недостаточной информированностью медицинского персонала о заболевании. Что приводит к поздней диагностике, порой неадекватному лечению и соответственно не удовлетворительным результатам лечения. Если проблему недостаточного освещения информации о заболевании можно решить, то с проведением рандомизированных клинических исследований все обстоит гораздо сложнее, поскольку заболевание встречается редко. Поэтому изучение лейомиосарком мягких тканей методом ретроспективного анализа данных к настоящему времени является оптимальным. Таким образом целью нашего исследования стала оптимизация диагностики и лечения лейомиосарком мягких тканей, на основе ретроспективного анализа полученных данных.

Для достижения поставленной цели был сформулирован целый ряд задач:

- Изучить клинико-морфологические особенности лейомиосарком мягких тканей.
- Изучить и оценить отдаленные результаты лечения лейомиосарком мягких тканей.
- Выявить неблагоприятные факторы влияющие на отдаленные результаты лечения.
- Изучить экспрессию рецепторов эстрогена и прогестерона лейомиосаркомой мягких тканей

Нами были изучены особенности клинического течения и отдаленные результаты лечения больных лейомиосаркомой мягких тканей.

В ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России поступило для лечения всего 88 больных лейомиосаркомой мягких тканей с 1990 по 2014 год, что в среднем не более 4 больных в год. Верификация диагноза происходила на догоспитальном этапе, путем инструментальных и морфологических методов исследований.

По половой принадлежности заболевание несколько чаще встречалось у женщин, чем у мужчин, в соотношении 1,3:1. Возрастная группа варьировала в широких пределах, от 17 до 85 лет, в среднем 53,6 лет. Причем 54,6% больных находились в возрастной группе 50-69 лет. В исследовании Scandinavian Sarcoma Group в 2006, лейомиосаркома мягких тканей у женщин также встречалась чаще, чем у мужчин, однако соотношение было значимо меньше 1,17:1, а средний возраст составил 70 лет, при возрастном промежутке от 20 до 98 лет [85].

В нашем исследовании наиболее чаще опухоль локализовалась в мягких тканях нижних конечностей – у 43 (48,9%) больных, что по-видимому является характерной особенностью лейомиосаркомы мягких тканей, схожие данные отмечены в работах Gustafson P. (1992), Svarvar C. (2007), Colombo C. (2012), где частота составляла 58-64% [31, 47, 85].

Как правило, заболевание проявлялось наличием пальпируемой опухоли у 76 больных (86,4%), наличие которой у 62 (70,5%) сопровождалось болью. При пальпации лейомиосаркома определялась как гладкая или бугристая, плотная или плотно-эластическая, ограниченно смещаемая с нечеткими контурами опухоль и не выраженным сосудистым рисунком над ней.

Опухоль размером до 5 см была у 22 больных (25,0%) – причем только у 6 (11,4%) больных с первичным опухолевым процессом, от 6 до 20 см у 48 (54,6%), более 21 см у 6 (6,8%). Опухоль не определялась при пальпации у 12 больных (13,6%). Полученные данные значимо отличаются от данных литературы, так в исследовании Scandinavian Sarcoma Group (2006) долю первичной лейомиосаркомы мягких тканей размером до 5 см составили 63%

больных. В исследовании Colombo С. (2012) размер первичной опухоли варьировался от 3 до 11 см [31, 85].

Количество больных поступивших в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова с первичным опухолевым процессом и рецидивом заболевания было 53 (60,2%) и 35 (39,8%) соответственно.

В 83% случаев местом первичного обращения служили поликлиники по месту жительства и лечебные учреждения не онкологического профиля. В 17% больные самостоятельно обращались в лечебное учреждение онкологического профиля. Из 35 случаев рецидива заболевания 27 (77,1%) больных первичное лечение получали в непрофильных медицинских учреждениях и только при возникновении рецидива заболевания направлялись в профильное учреждение. Данный факт свидетельствует о низкой онкологической настороженности первичного медицинского звена. Однако такие диагностические ошибки случаются с больными различными подтипами сарком мягких тканей [14].

В связи с отсутствием данных о первичной опухоли у больных поступивших в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова с рецидивом заболевания, распределение по стадиям выполнялась только у больных с первичным опухолевым процессом. I и II стадии самые малочисленные, на их долю пришлось 6 (11,4%) и 9 (17%) больных соответственно, у 23 (43,4%) выявлена III стадия и у 15 (28,3%) – IV. В работе Svarvar С. (2006), только у 8,4% больных с впервые выявленной лейомиосаркомой мягких тканей, заболевание носило метастатический характер [85].

Больные подвергались хирургическому, химиотерапевтическому и радиологическому лечению. Лечение проводилось как с применением одного метода лечения, так и в комбинированном режиме.

Радикальное хирургическое лечение проведено в 83,3% случаев. Данные общей выживаемости показывают, что только радикально выполненная операция может положительно повлиять на отдаленные результаты лечения, так 5-летняя общая выживаемость составила $50,0 \pm 6,6\%$,

а 10-летняя $31,0 \pm 7,1\%$, $p < 0,001$. Хирургическое лечение по объему делилось на органосохраняющее, калечащее и комбинированное (операции при забрюшинных опухолях с резекцией одного или более органов), проведенное 51 (70,8%), 8 (11,1%) и 13 (18,1%) больным соответственно. По данным иностранной литературы калечащие операции выполняются в меньшем проценте случаев 3,9 – 4,2% [46,85]. Отдаленные результаты лечение показали отсутствие преимущества калечащих операций перед органосохраняющими, общая пятилетняя выживаемость составила $25,0 \pm 15,3\%$ и $57,6 \pm 7,1\%$, $p < 0,001$.

В 31,8% случаев хирургическое лечение дополнялось послеоперационной дистанционной лучевой терапией. Сроки от хирургического до лучевого лечения составляли от 10 до 57 дней, а суммарная очаговая доза от 31 до 60 Гр. Необходимость проведения лучевой терапии показывают данные 5- и 10-летней общей выживаемости, которые составили $46,2 \pm 9,5\%$ и $42,0 \pm 9,5\%$ против $37,8 \pm 6,7\%$ и $12,4 \pm 5,4\%$ когда лучевая терапия не проводилась, $p = 0,176$.

В нашем исследовании подтверждается тот факт, что лейомиосаркома мягких тканей является высокозлокачественной опухолью с высокой частотой развития местного рецидива заболевания и метастазов. Местный рецидив развился у 46 (52,3%) больных, в сроки от 1 до 84 месяцев. По данным Lamutan M. (2011) у 29,5% больных в сроки от 3 до 24 месяцев выявился местный рецидив, несмотря на проведенную дистанционную лучевую терапию в послеоперационном периоде [53].

Наличие отдаленных метастазов было у 47 (53,4%) больных, в сроки от 0 до 121 месяца. Причем у 31 (66,0%) больного метастазы выявлены в первый год заболевания. Наиболее часто поражались легкие – 37,5%, печень – 12,5% и отдаленные лимфоузлы – 10,2%. Хотя и с меньшей частотой, но также поражались головной мозг, брюшина, кости, плевра, надпочечник и поджелудочная железа. Данные исследований зарубежных авторов также показывают высокую частоту метастазирования. По данным Svarvar C. (2006)

частота метастазирования составила 34%, а в работе Fashid G. (2002) несколько выше – 45% [39, 85]. Метастатическое поражение легких в вышеуказанных исследованиях занимает лидирующее место.

Нами также изучена степень дифференцировки у лейомиосарком мягких тканей и ее влияние на общую выживаемость. В нашем исследовании опухоль с G1 встречалась в 11,4%, G2 – 18,8%, G3 – 69,8%. Выявлена значимая зависимость общей выживаемости от степени дифференцировки, так 5- и 10-летняя общая выживаемость при G1 составила $62,5 \pm 17,1\%$ и $46,9 \pm 18,7\%$, при G2 – $43,1 \pm 14,7\%$ и $14,4 \pm 12,7\%$, $p=0,011$. Наиболее неблагоприятным течением обладает лейомиосаркома мягких тканей с G3, 5-летняя общая выживаемость составила $10,7 \pm 6,6\%$, больных, достигнувших 10-летний рубеж не выявлено. Данные 5-летней безрецидивной выживаемости так же показывают преимущество опухоли с G1 перед G2 и G3, и составляет $50,0 \pm 17,7\%$, $15,4 \pm 10,0\%$ и $16,0 \pm 12,0\%$ соответственно. По данным разных авторов распределение степени дифференцировки имеет схожую тенденцию, и составляет G1 – 3-28%, G2 – 8-48%, G3 – 24-88%. Результаты данных работ также показывают, что низкая дифференцировка лейомиосаркомы мягких тканей является неблагоприятным фактором с высокой вероятностью развития метастазов и частым рецидивированием [27, 47, 85].

Нами отмечен тот факт, что некоторые лейомиосаркомы экспрессируют рецепторы стероидных гормонов, в частности рецепторы эстрогена и прогестерона. В зарубежной литературе описано исследование, где Kelley T.W. (2004) изучала экспрессию гормонорецепторов лейомиосаркомой матки и внематочной лейомиосаркомы. Для последней группы лейомиосарком это исследование выявило экспрессию рецепторов эстрогена у 25% пациентов, а рецепторов прогестерона в 13% случаев [52]. В отечественной литературе таких данных встречено не было, в связи с чем нами был изучен данный факт на нашем материале. У 17 (19,3%) больных выявлена экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона. Данная

экспрессия встречалась чаще у женщин, чем у мужчин, 12 (70,6%) случаев против 5 (29,4%) соответственно. Возраст больных колебался от 45 до 74 лет. Все женщины были в менопаузальном периоде. Интересно, что экспрессия стероидных гормонов в большинстве случаев выявлена при лейомиосаркоме с G2 и G3. Несмотря, что количество лейомиосарком экспрессирующих рецепторы стероидных гормонов невелико, мы попытались проанализировать общую выживаемость. При сравнении показателей общей выживаемости больных, в случаях с экспрессией опухоли рецепторов эстрогена наблюдается тенденция к лучшей 5-летней выживаемости, чем с экспрессией рецепторов прогестерона и составляет $44 \pm 16,6\%$ против $28 \pm 13,1\%$. Однако достоверность полученных данных отсутствует. Так же нами отмечено, что у всех больных, в опухоли которых выявлена экспрессия рецепторов эстрогена, развился рецидив заболевания.

Нами изучены сроки появления и локализация метастазов лейомиосарком мягких тканей. В результате чего, отмечено, что на момент начала специального лечения больных с IV стадией заболевания, мишенью отдаленного метастазирования были легкие, печень, отдаленные лимфоузлы и брюшина. При разделении больных лейомиосаркомой мягких тканей по степени дифференцировки, выявлено, что при низкой степени дифференцировки опухоли, метастазы встречались в головном мозге, костях скелета, надпочечнике и плевре, при высокой степени дифференцировки аналогичные метастазы не встречались. Полученные данные явились основанием для составления перечня исследований необходимых для выполнения при выявлении лейомиосаркомы мягких тканей.

На основании результатов проведенного исследования, нами сформирован алгоритм диагностики и лечения больного при выявлении лейомиосаркомы мягких тканей, и последующего наблюдения (рисунок 34, 35).

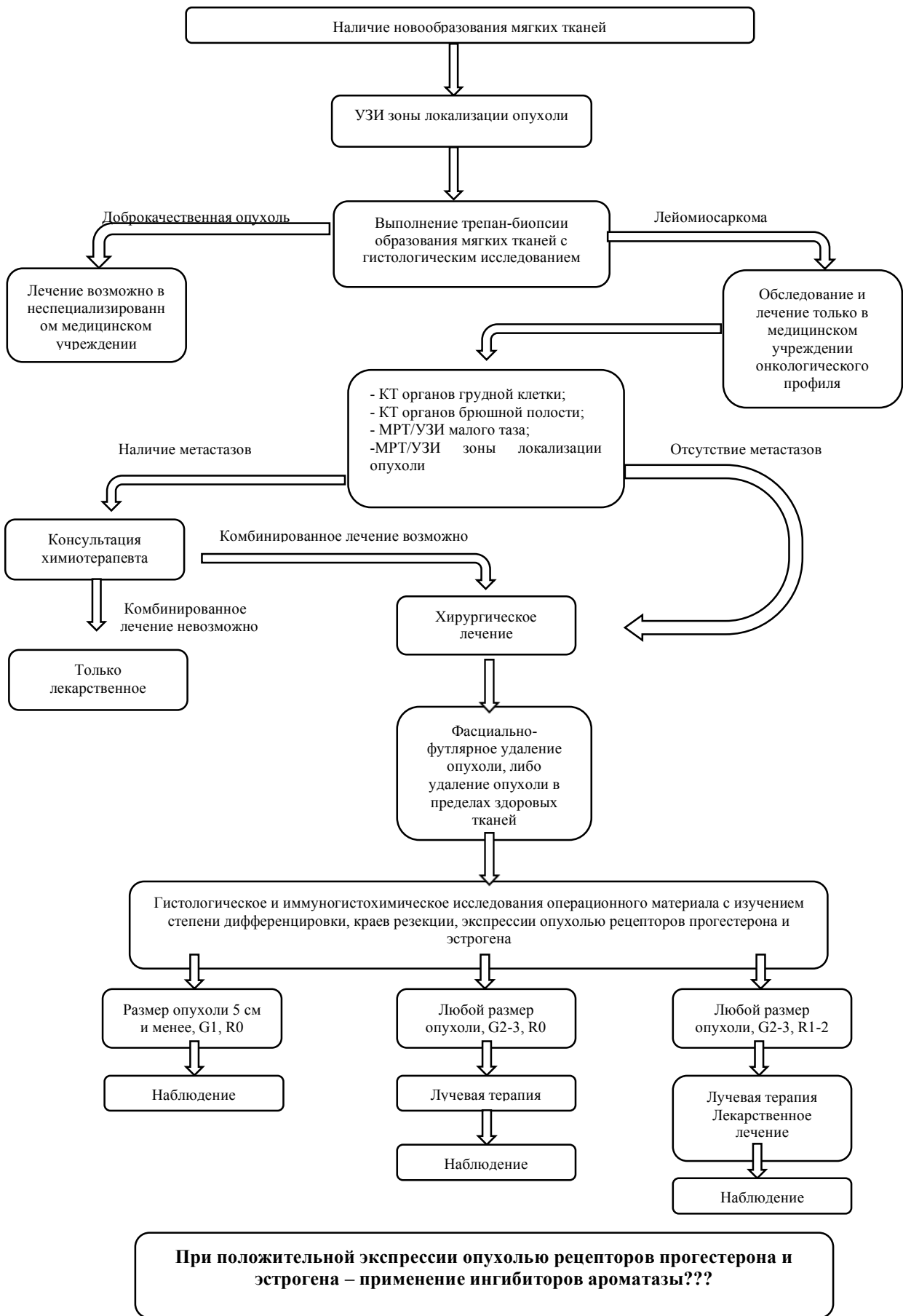


Рисунок 34. Алгоритм диагностики и лечения больных лейомиосаркомой мягких тканей.

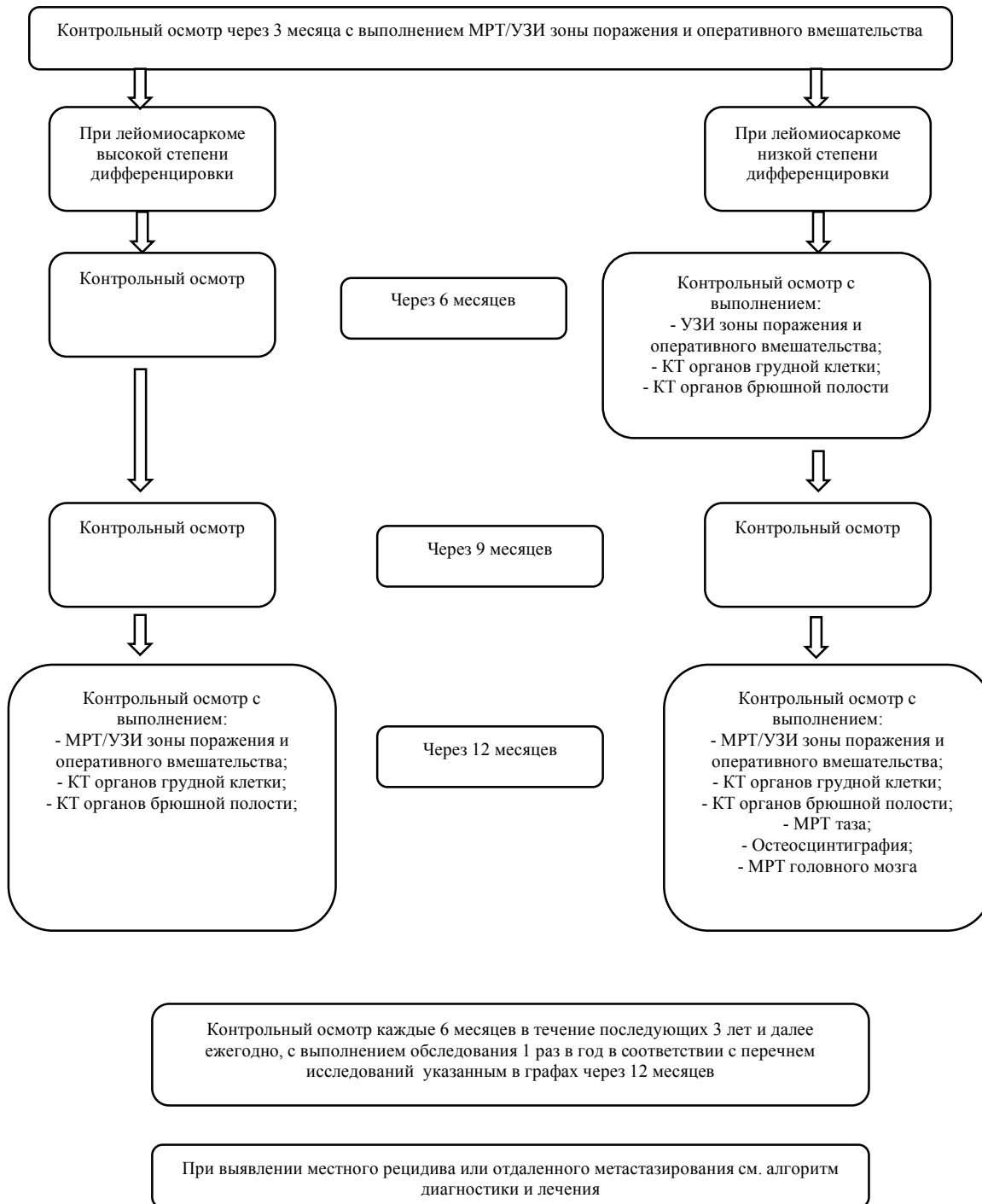


Рисунок 34. Алгоритм наблюдения больных после специального лечения

Выводы

1. По результатам нашего исследования характерными особенностями лейомиосарком мягких тканей являются их более частая встречаемость 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, а безрецидивной выживаемости $9\pm 1,1$ месяцев. Проведение послеоперационной дистанционной лучевой терапии позволяет добиться общей 10-летней выживаемости $57,4\pm 11,5\%$, против $20,0\pm 8,2\%$ в группе, где проводилось только хирургическое лечение ($p < 0,001$).

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. Алгоритм наблюдения больных после специального лечения представлен в заключении.

Список литературы

1. Алиев М.Д. Современные подходы к лечению сарком мягких тканей // Практическая онкология. – 2004. – Т. 5, № 4. – С. 250–255.
2. Буланов А.А., Носов Д.А., Тюляндин С.А. Адьювантная терапия сарком скелета, сарком мягких тканей и меланомы // Практическая онкология. – 2007. – Т. 8, № 3. – С. 155–163.
3. Васильев С.Н. Хирургическое и комбинированное лечение первичных и рецидивных сарком мягких тканей // Автореф. канд. дисс. – Челябинск. – 2001. – 22 с.
4. Васильев С.Н., Важенин А.В., Котляров Е.В. и др. Хирургическое и комбинированное лечение сарком мягких тканей // Сибирский онкологич. журн. – 2001. – № 1. – С. 54–55.
5. Веснин А.Г., Семенов И.И. Атлас лучевой диагностики опухолей опорно– двигательного аппарата: Часть 2. Опухоли мягких тканей // СПб. – Невский диалект. – 2003. – 128 с.
6. Вихерт А.М., Галил– Оглы Г.А., Порошин К.К. Опухоли мягких тканей // М. – Медицина. – 1969. – 176 с.
7. Даниель– Бек К.В., Колобяков А.А. Злокачественные опухоли кожи и мягких тканей // М. – Медицина. – 1979. – 184с.
8. Канаев С.В. Возможности лучевой терапии сарком мягких тканей // Практическая онкология. – 2004. – Т. 5, № 4. – С. 256–263.
9. Мацко Д.Е. Современные представления о морфологической классификации сарком мягких тканей и их практическое значение // Практическая онкология. – 2013. – Т. 14, № 2. – С. 77–86.
10. Пальцев М.А., Аничков Н.А. Атлас патологии опухолей человека // М. – Медицина. – 2005. – С. 67–68.
11. Решетов И.В., Махсон А.Н., Дрошнева И.В. и др. Реконструктивные и пластические операции при сарcomaх мягких тканей конечностей // Практическая онкология. – 2004. – Т. 5, № 4. – С. 268–275.

12. Семенов И.И., Зайцев А.Н., Крживицкий П.И., Пономарева О.И. Методы диагностики и оценки степени распространения процесса при саркомах мягких тканей // Практическая онкология. – 2013. – Т. 14, № 2. – С. 87–96.
13. Столяров В.И. Принципы хирургического лечения опухолей мягких тканей // Тезисы межгосударственного симпозиума «Опухоли мягких тканей». – СПб. – 1992. – С. 53–55.
14. Тепляков В.В., Бухаров А.В., Урлова А.Н. Ошибки в диагностике и лечении сарком мягких тканей // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. – 2012. – № 1. – С. 29–35.
15. Тришкин В.А., Столяров В.И., Канаев С.В., Ювачева Т.П. Хирургическое, комбинированное и комплексное лечение злокачественных опухолей мягких тканей // Метод. рекомендации. – Ленинград. – 1980. – 21с.
16. Феденко А.А. Таргетная терапия в лечении сарком мягких тканей // Практическая онкология. – 2013. – Т. 14, № 2. – С. 122–126.
17. Феденко А.А., Горбунова В.А., Бохян В.Ю. и др. Первый российский опыт применения трабектедина в лечении диссеминированных сарком мягких тканей // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. – 2011. – № 2. – С. 47–55.
18. Федоров В.Д., Цвиркун В.В. Хирургическое лечение больных с неорганными забрюшинными опухолями//В книге « Актуальные вопросы хирургии» (Сб. научных трудов к 50 летию Института хирургии им. А.В.Вишневского РАМН). – Москва. – 1995. – С. 207 – 214.
19. Франк Г.А. Проблемы морфологической классификации и диагностики опухолей мягких тканей // Практическая онкология. – 2004. – Т. 5, № 4. – С. 231–236.
20. Чехонин В.П., Шеин С.А., Корчагина А.А., Гурина О.И. Роль VEGF в развитии неопластического ангиогенеза // Актуальные вопросы онкологии. – 2012. – № 2. – С. 23–33.

21. Amankwah E.K., Conley A.P., Reed D.R. Epidemiology and therapies for metastatic sarcoma // *Clinical Epidemiology*. – 2013. – Vol. 5. – P. 147–162.
22. Aubain N. Pleomorphic cell tumors of soft tissue, differential diagnosis // *Brussels*. – 2004. – P. 23.
23. Bay J.O., Ray– Coquard I., Fayette J. et al. Docetaxel and gemcitabine combination in 133 advanced soft– tissue sarcomas: a retrospective analysis // *Int. J. Cancer*. – 2006. – Vol. 119, № 3. – P. 706–711.
24. Behranwala K.A., A'Hern R., Omar A.M., Thomas J.M. Prognosis of lymph node metastasis in soft tissue sarcoma // *Ann. Surg. Oncol.* – 2004. – Vol. 11, № 7. – P. 714–719.
25. Berrington de Gonzalez A., Kutsenko A., Rajaraman P. Sarcoma risk after radiation exposure // *Clin. Sarcoma Res.* – 2012. – Vol. 2, № 1. – P. 2–18.
26. Billingsley K.G., Burt M.E., Jara E. et al. Pulmonary metastases from soft tissue sarcoma: analysis of patterns of diseases and postmetastasis survival // *Ann. Surg.* – 1999. – Vol. 229, № 5. – P. 602–610.
27. Boudewijn E.C., Hollema H., Molenaar W. M. Soft Tissue Leiomyosarcomas and Malignant Gastrointestinal Stromal Tumors: Differences in Clinical Outcome and Expression of Multidrug Resistance Proteins // *Journal of Clinical Oncology*. – 2000. – Vol. 18, № 18. – P. 3211-3220.
28. Chang A., Schuetze S.M., Conrad E.U. et al. So-called “inflammatory leiomyosarcoma”: a series of 3 cases providing additional insights into a rare entity // *Int. J. Surg. Pathol.* – 2005. – Vol. – 13, № 2. – P. 185–1 95.
29. Chao C., Goldberg M. Surgical treatment of metastatic pulmonary soft– tissue sarcoma // *Oncology (Williston Park)*. – 2000. – Vol. 14, № 6. – P. 835–841.
30. Chugh R., Wathen J.K., Maki R.G. Phase II multicenter trial of imatinib in 10 histologic subtypes of sarcoma using a bayesian hierarchical statistical model // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27, № 19. – P. 3148–3153.

31. Colombo C., Miceli R., Collini P. et al. Leiomyosarcoma and sarcoma with myogenic differentiation: two different entities or 2 faces of the same disease // *Cancer*. – 2012. – Vol. 118, № 21. – P. 5349–5357.
32. Cool P., Grimer R., Rees R. Surveillance in patients with sarcoma of the extremities // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2005. – Vol. 31. – P. 1020–1024.
33. Daugaard S. Current soft– tissue sarcoma classifications // *Eur. J. Cancer*. – 2004. – Vol. 40. – P. 543–548.
34. Demetri G.D., Chawla S.P., Mehren M. et al. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27, № 25. – P. 4188–4196.
35. Demetri G.D., Le Cesne A., Chawla S.P. et al. First– line treatment of metastatic or locally advanced unresectable soft tissue sarcomas with conatumumab in combination with doxorubicin or doxorubicin alone: a phase I/II open– label and double– blind study // *Eur. J. Cancer*. – 2012. – Vol. 48, № 4. – P. 547–563.
36. Efstathopoulos N., Lazarettos J., Nikolaou V. Inflammatory leiomyosarcoma of the ankle: a case report and review of the literature // *J. Foot Ankle Surg.* – 2006. – Vol. 45, № 2. – P. 127–130.
37. El– Rifai W., Sarlomo– Rikala M., Knuutila S., Miettinen M. DNA copy number changes in development and progression in leiomyosarcomas of soft tissues // *Am. J. Pathol.* – 1998. – Vol. 153, № 3. – P. 985–990.
38. Evans R.A. Soft tissue sarcoma: the enigma of local recurrence // *J. Surg. Oncol.* – 1993. – Vol. 53, № 2. – P. 88–91.
39. Farshid G., Pradhan M., Goldblum J., Weiss S. Leiomyosarcoma of somatic soft tissues. A tumor of vascular origin with multivariate analysis of outcome in 42 cases // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2002. – Vol. 26. – P. 14–24.
40. Ferrara N., Gerber H.P., LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors // *Nat. Med.* – 2003. – Vol. 9, № 6. – P. 669–676.

41. Ferrari A., Sultan I., Huang T. et al. Soft tissue sarcoma across the age spectrum: a population– based study from the Surveillance Epidemiology and End Results database // *Pediatr Blood Cancer*. – 2011. – Vol. 57, № 6. – P. 943–949.
42. Fletcher C.D., Gustafson P., Rydholm A. et al. Clinicopathologic re-evaluation of 100 malignant fibrous histiocytoomas: prognostic relevance of subclassification // *J. Clin. Oncol.* – 2001. – Vol. 19. – P.3045-3050.
43. Fong Y., Coit D. Lymph node metastasis from soft tissue sarcoma in adults // *Ann. Surg.* – 1993. – Vol. 217, № 1. – P. 72–77.
44. Gadd M.A., Casper E.S., Woodruff J.M. et al. Development and Treatment of Pulmonary Metastases in Adult Patients with Extremity Soft Tissue Sarcoma // *Ann. Surg.* – 1993. – Vol. 218, № 6. – P. 705–712.
45. Guillou L., Aurias A. Soft tissue sarcomas with complex genomic profiles // *Virchows Arch.* – 2010. – Vol. 456, № 2. – P. 201–217.
46. Gustafson P., Rööser B., Rydholm A. Is local recurrence of minor importance for metastases in soft tissue sarcoma // *Cancer*. – 1991. – Vol. 67, № 8. – P. 2083–2086.
47. Gustafson P., Willén H., Baldetorp B. et al. Soft tissue leiomyosarcoma. A population– based epidemiologic and prognostic study of 48 patients, including cellular DNA content // *Cancer*. – 1992. – Vol. 70, № 1. – P. 114–119.
48. Hornick J.L. *Practical Soft Tissue Pathology* // Saunders Elseiver. – Philadelphia. – 2013. – 460p.
49. Jain S., Xu R., Prieto V.G., Lee P. Molecular classification of soft tissue sarcomas and its clinical applications // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* – 2010. – Vol. 3, № 4. – P. 416–428.
50. Jensen M.L., Jensen O.M., Michalski W. et al. Intradermal and subcutaneous leiomyosarcoma: a clinicopathological and immunohistochemical study of 41 cases // *J. Cutan. Pathol.* – 1996. – Vol. 23. – P. 458–463.
51. Karlsson P., Holmberg E., Johansson K.A. Soft tissue sarcoma after treatment for breast cancer // *Radiother. Oncol.* – 1996. – Vol. 38, № 1. – P. 25–31.

52. Kelley T.W., Borden E.C., Goldblum J.R. Estrogen and progesterone receptor expression in uterine and extrauterine leiomyosarcomas: an immunohistochemical study // *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* – 2004. – Vol. 12, № 4. – P. 338–341.
53. Lamyman M., Giele H., Critchley P. et al. Local recurrence and assessment of sentinel lymph node biopsy in deep soft tissue leiomyosarcoma of the extremities // *Clin. Sarcoma Res.* – 2011. – Vol. 1. – P. 7.
54. Lazar A., Abruzzo L.V., Pollock R.E. et al. Molecular diagnosis of sarcomas: chromosomal translocations in sarcomas // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2006. – Vol. 130, № 8. – P. 1199–1207.
55. Le Cesne A., Antoine E., Spielmann M. et al. High– dose ifosfamide: circumvention of resistance to standard– dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas // *J. Clin. Oncol.* – 1995. – Vol. 13, № 7. – P. 1600–1608.
56. Lewis J.J., Leung D., Woodruff J.M., Brennan M.F. Retroperitoneal Soft– Tissue Sarcoma, Analysis of 500 Patients Treated and Followed at a Single Institution // *Ann. Surg.* – 1998. – Vol. 228, № 3. – P. 355–365.
57. Li L., Schuster I.P., Jacob R. et al. Potential benefit of hormonal therapy for non– uterine soft tissue sarcoma (STS) – a case report and literature review // *Springerplus.* – 2013. – Vol. 2. – P. 536.
58. Maki R.G., D'Adamo D.R., Keohan M.L. et al. Phase II study of sorafenib in patients with metastatic or recurrent sarcomas // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27, № 19. – P. 3133–3140.
59. Mandahl N., Fletcher C.D., Dal Cin P. et al. Comparative cytogenetic study of spindle cell and pleomorphic leiomyosarcomas of soft tissues: a report from the CHAMP Study Group // *Cancer Genet. Cytogenet.* – 2000. – Vol. 116. – P. 66–73.
60. Mandahl N., Gustafson P., Mertens F. et al. Cytogenetic aberrations and their prognostic impact in chondrosarcoma // *Genes Chromosomes Cancer.* – 2002. – Vol. 33. – P. 188–200.

61. Marlo M. N., Pheroze T., Jose A. G. et al. Pleomorphic and dedifferentiated leiomyosarcoma: clinicopathologic and immunohistochemical study of 41 cases // *Human Pathology*. – 2010. – Vol. 41. – P. 663–671.
62. Massi D., Beltrami G., Mela M.M. et al. Prognostic factors in soft tissue leiomyosarcoma of the extremities: a retrospective analysis of 42 cases // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2004. – Vol. 30. – P. 565–572.
63. Mastrangelo G., Coindre J.M., Ducimetière F. et al. Incidence of soft tissue sarcoma and beyond: a population– based prospective study in 3 European regions // *Cancer*. – 2012. – Vol. 118, № 21. – P. 5339–5348.
64. Mavrogenis A.F., Staprooulos N.A., Angelini A. et al. Post– Radiation Sarcomas // *EEXOT*. – 2012. – Vol. 63, № 4. – P. 161–165.
65. Mazon J.J., Suit H.D. Lymph nodes as sites of metastases from sarcomas of soft tissue // *Cancer*. – 1987. – Vol. 60. – P. 1800–1808.
66. Mitelman F. Recurrent chromosome aberrations in cancer // *Mutat. Res.* – 2000. – Vol. 462. – P. 247–253.
67. Miyajima K., Oda Y., Oshiro Y. Clinicopathological prognostic factors in soft tissue leiomyosarcoma: a multivariate analysis // *Histopathology*. – 2002. – Vol. 40, № 4. – P. 353–359.
68. Nicolas M.M., Tamboli P., Gomez J.A., Czerniak B.A. Pleomorphic and dedifferentiated leiomyosarcoma: clinicopathologic and immunohistochemical study of 41 cases // *Hum. Pathol.* – 2010. – Vol. 41. – P. 663–671.
69. Nielsen O.S., Cummings B., O’Sullivan B. et al. Preoperative and postoperative irradiation of soft tissue sarcomas: effect of radiation field size // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1991. – Vol. 21. – P. 1595–1603.
70. Nielsen O.S., Judson I., van Hoesel Q. et al. Effect of high– dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas. A multicentre phase II study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group // *Eur. J. Cancer*. – 2000. – Vol. 36, № 1. – P. 61–67.
71. Oda Y., Miyajima K., Kawaguchi K., et al. Pleomorphic leiomyosarcoma: clinicopathologic and immunohistochemical study with special

emphasis on its distinction from ordinary leiomyosarcoma and malignant fibrous histiocytoma // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2001. – Vol. 25. – P. 1030-1038.

72. Otaño– Joos M., Mechttersheimer G., Ohl S. et al. Detection of chromosomal imbalances in leiomyosarcoma by comparative genomic hybridization and interphase cytogenetics // *Cytogenet. Cell Genet.* – 2000. – Vol. 90. – P. 86–92.

73. Ozaki T., Schaefer K.L., Wai D. et al. Genetic imbalances revealed by comparative genomic hybridization in osteosarcomas // *Int. J. Cancer.* – 2002. – Vol. 102. – P. 355–365.

74. Pakos E.E., Goussia A.C., Tsekeris P.G. et al. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptor, KDR/Flk– 1, in soft tissue sarcomas // *Anticancer Res.* – 2005. – Vol. 25, № 5. – P. 3591–3596.

75. Pisters P.W., Leung D.H., Woodruff J. et al. Analysis of prognostic factors in 1041 patients with localised soft tissue sarcomas of the extremities // *J. Clin. Oncol.* – 1996. – Vol. 14. – P. 1679–1689.

76. Potti A., Ganti A.K., Foster H. et al. Immunohistochemical detection of HER– 2/neu, c– kit (CD117) and vascular endothelial growth factor (VEGF) overexpression in soft tissue sarcomas // *Anticancer Res.* – 2004. – Vol. 24, № 1. – P. 333–337.

77. Rööser B., Gustafson P., Rydholm A. Is there no influence of local control on the rate of metastases in high-grade soft tissue sarcoma // *Cancer.* – 1990. – Vol.65, № 8. – P. 1727–1729.

78. Rubin B.P., Fletcher C.D. Myxoid leiomyosarcoma of soft tissue, an under recognized variant // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2000. – Vol. 24, № 7. – P. 927–936.

79. Rubino C., Shamsaldin A., Le M.G. Radiation dose and risk of soft tissue and bone sarcoma after breast cancer treatment // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2005. – Vol. 89, № 3. – P. 277–288.

80. Rutkowski P., Lugowska I. Follow– up in soft tissue sarcomas // *Memo.* – 2014. – Vol. 7. – P. 92–96.

81. Sandberg A.A. Updates on the cytogenetics and molecular genetics of bone and soft tissue tumors: leiomyosarcoma // *Cancer Genet. Cytogenet.* – 2005. – Vol. 161, № 1. – P. 1–19.
82. Stiller C.A., Trama A., Serraino D. et al. Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: report from the RARECARE project // *Eur. J. Cancer.* – 2013. – Vol. 49, № 3. – P. 684–95.
83. Storm F.K., Mahvi D.M. Diagnosis and management of retroperitoneal soft– tissue sarcoma // *Ann. Surg.* – 1991. – Vol. 214, № 1. – P. 2–10.
84. Strander H., Turesson I., Cavallin– Stahl E. A systemic overview of radiation therapy effects in soft tissue sarcomas // *Acta. Oncologica.* – 2003. – Vol. 42. – P. 516–531.
85. Svarvar C., Böhling T., Berlin O., et al. Clinical course of nonvisceral soft tissue leiomyosarcoma in 225 patients from the Scandinavian Sarcoma Group // *Cancer.* – 2007. – Vol. 109, № 2. – P. 282–291.
86. Toro J.R., Travis L.B., Wu H.J. et al. Incidence patterns of soft tissue sarcomas, regardless of primary site, in the Surveillance, Epidemiology and End Results program, 1978– 2001: an analysis of 26,758 cases // *Int. J. Cancer.* – 2006 . – Vol. 119, № 12. – P. 2922–2930.
87. Ueda T., Yoshikawa H., Mori S. et al. Influence of local recurrence on the prognosis of soft– tissue sarcomas // *J. Bone Joint Surg. Br.* – 1997. – Vol. 79, № 4. – P. 553–557.
88. Van der Graaf W.T., Blay J.Y., Chawla S.P. et al. Pazopanib for metastatic soft– tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double– blind, placebo– controlled phase 3 trial // *Lancet.* – 2012. – Vol. 379 (9829). – P. 1879–1886.
89. Wang R., Titley J.C., Lu Y.J. et al. Loss of 13q14– q21 and gain of 5p14– pter in the progression of leiomyosarcoma // *Mod. Pathol.* – 2003. – Vol. 16. – P. 778–785.

90. Wardelmann E., Schildhaus H.U., Merkelbach– Bruse S. et al. Soft tissue sarcoma: from molecular diagnosis to selection of treatment. Pathological diagnosis of soft tissue sarcoma amid molecular biology and targeted therapies // *Ann. Oncol.* – 2010. – Vol. 21, № 7. – P. 265–269.
91. Watanabe K., Tajino T., Sekiguchi M., Suzuki T. h– Caldesmon as a Specific Marker for Smooth Muscle Tumors // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2000. – Vol. 113. – P. 663–668.
92. Weingrad D.N., Rosenberg S.A. Early lymphatic spread of osteogenic and soft– tissue sarcomas // *Surgery.* – 1978. – Vol. 84. – P. 231–240.
93. Weiss S.W., Goldblum J.R. Leiomyosarcoma. In: Weiss S.W., Goldblum J.R., eds. *Enzinger and Weiss’s Soft Tissue Tumors.* 6th ed // Philadelphia. – 2014. – P. 549–568.
94. Westra J.L., Plukker J.T., Buys C.H., Hofstra R.M. Genetic alterations in locally advanced stage II/III colon cancer: a search for prognostic markers // *Clin. Colorectal Cancer.* – 2004. – Vol. 4. – P. 252–259.
95. Wreesmann V.B., Singh B. Chromosomal aberrations in squamous cell carcinomas of the upper aerodigestive tract: biologic insights and clinical opportunities // *J. Oral. Pathol. Med.* – 2005. – Vol. 34. – P. 449–459.
96. Yamamoto T., Minami R., Ohbayashi C. Epithelioid leiomyosarcoma of the external deep soft tissue // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2002. – Vol. 126, № 4. – P. 468-470.
97. Yang J., Du X., Chen K. et al. Genetic aberrations in soft tissue leiomyosarcoma // *Cancer Lett.* – 2009. – Vol. 275, № 1. – P. 1–8.