

Результаты хирургического лечения больных забрюшинной неорганической лейомиосаркомой

В.Е. Бугаев^{✉1}, М.П. Никулин¹, С.Н. Неред^{1,2}, Л.Н. Любченко^{1,3}, И.С. Стилиди^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Россия, Москва;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва;

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

✉vladbugaev@mail.ru

Аннотация

Актуальность. Лейомиосаркомы – высокоагрессивные опухоли и характеризуются неблагоприятным прогнозом. Хирургический метод является основным методом лечения. С учетом редкости забрюшинных лейомиосарком литературные данные об отдаленных результатах хирургического лечения немногочисленны, также остается неясной прогностическая значимость таких факторов, как размеры опухоли, степень злокачественности и характер прогрессирования заболевания, что определяет актуальность проведения данного исследования.

Цель. Проанализировать результаты хирургического лечения больных забрюшинной лейомиосаркомой и выявить факторы, влияющие на безрецидивную и общую выживаемость.

Материалы и методы. Был проведен ретроспективный и проспективный анализ результатов лечения пациентов с забрюшинными неорганическими лейомиосаркомами, которым выполнялось хирургическое или комбинированное лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» в период с 2003 по 2019 г. Изучены и проанализированы демографические и клинические показатели, непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения, характер возникающего рецидива заболевания, оценено влияние клинко-морфологических факторов на безрецидивную и отдаленную выживаемость.

Результаты. Всего в исследование были включены 64 больных первичной забрюшинной лейомиосаркомой, среди которых было 12 (18%) мужчин и 52 (82%) женщины. Средний размер опухоли составил 105±50 мм. В большинстве случаев (93,3%) операции были выполнены открытым доступом. Комбинированные операции выполнены в 62,5% случаев (n=40), резекция магистральных сосудов – в 17,2% случаев (n=11). Радикальная операция (R0) была выполнена в 54 (85,9%) случаях. Частота послеоперационных осложнений составила 39%, послеоперационная летальность – 0%. Адьювантная химиотерапия или лучевая терапия была проведена в 35% случаев (n=21) и 1,7% случаев (n=1) соответственно. Рецидив заболевания возник у 46 (71,9%) больных. Тип прогрессирования заболевания (местный рецидив/появление отдаленных метастазов) не влиял значимо на показатели общей выживаемости (p=0,655). Медиана безрецидивной выживаемости в общей популяции больных составила 27 мес (95% доверительный интервал – ДИ 10–43,9 мес). 3-летняя и 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 43 и 21% соответственно. Медиана общей выживаемости – 79 мес (95% ДИ 49–108,9 мес). Трехлетняя и 5-летняя общая выживаемость составила 73 и 59% соответственно. Медиана безрецидивной выживаемости при опухолях 2 и 3-й степени злокачественности составила 49 и 18 мес соответственно (p=0,271), медиана общей выживаемости – 146 и 58 мес соответственно (p=0,018). Не было выявлено статистически значимых различий в частоте радикальных операций в зависимости от локализации опухоли (p=0,804) или ее размеров (p=0,520). У пациентов, перенесших радикальную (R0) операцию, были получены более высокие показатели общей (p=0,028) и безрецидивной выживаемости (p<0,001). Проведение адьювантной терапии не влияло значимо на риск развития рецидива заболевания (p=0,976), тип прогрессирования заболевания (p=0,981) и общую выживаемость (p=0,284).

Выводы. Наиболее значимыми факторами прогноза у больных забрюшинной лейомиосаркомой являются степень злокачественности опухоли и радикальность выполненной операции. Размер опухоли в нашем исследовании не влиял на отдаленные результаты лечения и возможность выполнения радикальной операции.

Ключевые слова: лейомиосаркома, хирургическое лечение.

Для цитирования: Бугаев В.Е., Никулин М.П., Неред С.Н. и др. Результаты хирургического лечения больных забрюшинной неорганической лейомиосаркомой. Современная Онкология. 2019; 21 (4): DOI: 10.26442/18151434.2019.4.190701

Original Article

Long-term results of surgical treatment of patients with retroperitoneal leiomyosarcoma

Vladislav E. Bugaev^{✉1}, Maxim P. Nikulin¹, Sergey N. Nered^{1,2}, Ludmila N. Lyubchenko^{1,3}, Ivan S. Stilidi^{1,2}

¹Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia;

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

✉vladbugaev@mail.ru

Abstract

Relevance. Leiomyosarcomas is highly aggressive tumors with poor prognosis. Surgical resection is a standard treatment approach. However, data of long-term results of surgical treatment are lacking due to rarity of retroperitoneal form of leiomyosarcoma. Prognostic significance of tumor size, grade and recurrence type remains unclear as well.

Aim. To analyze results of surgical treatment of patients with retroperitoneal leiomyosarcoma and to define prognostic factors which are associated with disease-free and overall survival.

Materials and methods. The study included patients with primary retroperitoneal leiomyosarcomas who have received surgical or combined treatment between January 2003 and April 2019 at Blokhin National Medical Research Centre of Oncology. Short- and long-term clinical outcomes of surgical and combined treatment as well as recurrence rate, pattern of recurrence and morphological features were analyzed in order to define prognostic factors of disease-free and overall survival.

Results. The study included 64 patients with primary retroperitoneal leiomyosarcomas – 12 men (18%) and 52 women (82%). Median tumor size was 10.5±5.0 cm. Most of the operations (93.3%) were done by open approach. Combined resections were performed in 62.5% of cases (n=40), vascular resections – in 17.2% cases (n=11). Radical (R0) resections were performed in 54 cases (85.9%). Postoperative morbidity and mortality rate were 39% and 0% respectively. Adjuvant chemotherapy or radiotherapy received 21 (35%) patients and 1 (1.7%) patient respectively. 46 (71.9%) patients had a disease recurrence. Recurrence type (local recurrence/distant metastases) did not influence overall survival (p=0.655). Median disease-free survival was 27 months (95% CI 10–43.9). 3-year and 5-year disease-free survival was 43% and 21% respectively. Median overall survival was 79 months (95% CI 49–108.9). 3-year and 5-year overall survival was 73% and 59% respectively. Among patients grade 2 and grade 3 tumors median disease-free survival was 49 vs. 18 months (p=0.271), median overall survival – 146 vs. 58 months (p=0.018). There were no statistically significant differences in rate of radical resections among patients with different tumor location (p=0.804) or its size (p=0.520). Patients, who have undergone radical (R0) resection, had better overall (p=0.028) and disease-free survival (p<0.001). Adjuvant chemotherapy was not associated lower risk of disease recurrence (p=0.976), type of recurrence (p=0.981) and lower overall survival (p=0.284).

Conclusion. Tumor grade and radical resection are the most important prognostic factors in patients with retroperitoneal leiomyosarcoma. In our study, tumor size was not correlated with long-term results and possibility of radical resection.

Key words: leiomyosarcoma; surgical treatment.

For citation: Bugaev V.E., Nikulin M.P., Nered S.N. et al. Long-term results of surgical treatment of patients with retroperitoneal leiomyosarcoma. Journal of Modern Oncology. 2019; 21 (4): DOI: 10.26442/18151434.2019.4.190701

Введение

Лейомиосаркомы являются высокоагрессивными опухолями и характеризуются неблагоприятным прогнозом, обусловленным низкой чувствительностью к химиотерапии и высоким потенциалом к гематогенному метастазированию [1]. Основной причиной канцер-специфической летальности среди больных забрюшинными лейомиосаркомой являются отдаленные метастазы и развитие локального рецидива заболевания [2]. Радикальное удаление опухоли – основной метод лечения, позволяющий надеяться на полное излечение от заболевания и длительный безрецидивный период [3–6]. Важнейшим фактором, определяющим прогноз заболевания, считается возможность выполнения радикальной (R0) резекции [7, 8]. В среднем после радикального удаления опухоли 5-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) варьирует в пределах 20–69%, а 5-летняя общая выживаемость (ОВ) – в пределах 39–68% [2, 9, 10]. С учетом редкости забрюшинных лейомиосарком литературные данные об отдаленных результатах хирургического лечения немногочисленны, также остается неясной прогностическая значимость таких факторов, как размеры опухоли, степень злокачественности и характер прогрессирования заболевания, что определяет актуальность проведения данного исследования.

Материалы и методы

Был проведен ретроспективный и проспективный анализ результатов лечения пациентов с забрюшинными неорганными лейомиосаркомой, которым выполнялось хирургическое или комбинированное лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» в период с 2003 по 2019 г. Изучены и проанализированы демографические и клинические показатели, непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения, характер возникающего рецидива заболевания и его метастазирования. При анализе отдаленных результатов БРВ считался период от оперативного вмешательства до появления признаков рецидива опухоли, последнего наблюдения или смерти больного; ОВ считался период от оперативного вмешательства до смерти по любой причине или до последнего наблюдения.

Статистический анализ проводился с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics (выпуск 22.0); IBM, Чикаго, США. Описание количественных данных приводилось с вычислением среднего значения (M), стандартного отклонения (b), диапазона. Анализ выживаемости про-

водился по методике Каплана–Майера с использованием теста log-rank. Статистически значимым признавался результат при p<0,05. Определение клинико-морфологических факторов прогноза, влияющих на ОВ, проводилось с помощью регрессионного анализа Кокса. Изначально был проведен однофакторный анализ с пошаговым включением всех факторов. На следующем этапе был проведен многофакторный анализ с включением факторов, имеющих достоверное влияние на ОВ. Далее проведен многомерный (многофакторный) регрессионный анализ по Кокс методом пошагового включения факторов, имеющих достоверное влияние на ОВ по результатам однофакторного анализа, на основании отношения правдоподобия (forward likelihood ratio), когда переменные включались в порядке убывания их объясняющей силы.

Результаты
Характеристика изучаемой группы больных

Всего в исследование были включены 64 больных, среди которых было 12 (18%) мужчин и 53 (82%) женщины. Средний возраст пациентов на момент постановки диагноза составил 52±11 лет, минимум – 22 года, максимум – 86 лет. Пациентов с высокодифференцированной лейомиосаркомой G1 было 4 (6,3%), с умеренно дифференцированной лейомиосаркомой G2 – 26 (40,6%), с низкодифференцированной лейомиосаркомой G3 – 34 (53,1%). Медиана индекса пролиферативной активности Ki-67 составила 50% (стандартное отклонение – 22,6%, минимум – 15%, максимум – 97%).

Бессимптомное начало заболевания отмечено у 18 (28,1%) больных, в остальных случаях заболевание проявилось болевым синдромом, наличием пальпируемого образования в брюшной полости или отеком нижних конечностей. У 37 (56,9%) больных диагноз забрюшинной лейомиосаркомы был поставлен до операции путем выполнения core-биопсии под контролем ультразвукового исследования или открытой эксцизионной биопсии, которая, как правило, выполнялась в хирургических клиниках по месту жительства в тех случаях, когда опухоль изначально признавалась нерезектабельной. У 8 больных, которым также была выполнена толстоигольная биопсия на этапе обследования, морфологическое заключение было отличным от диагноза «лейомиосаркома». У 4 (6,3%) больных на момент первичного выявления заболевания также были выявлены метастазы в печени, в дальнейшем всем пациентам данной группы бло-

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от локализации первичной опухоли
Table 1. The distribution of patients depending on a primary tumor location.

Локализация опухоли	Число пациентов	
	абс.	%
1-я зона (пространство между левым куполом диафрагмы, аортой и левой почечной артерией)	5	7,8
2-я зона (пространство между левой почечной артерией и левой подвздошной артерией с медиальной границей вдоль аорты)	24	37,5
3-я зона (пространство между подвздошными сосудами)	6	9,4
4-я зона (пространство между правой подвздошной артерией и правой почечной артерией)	13	20,3
5-я зона (пространство между правым куполом диафрагмы, правой почечной артерией и аортой)	0	0
6 зона (корень брыжейки кишки)	6	9,4%
7 зона (опухоли, прилегающие к нижней полой вене, или парааортально расположенные опухоли, неклассифицируемые по другим критериям)	4	6,3
Нет данных	6	9,4
Общее количество	65	100

Рис. 1. Частота встречаемости опухолей различной локализации (%).
Fig. 1. The prevalence of various location tumors (%).



Рис. 4. Характер выполняемой операции в зависимости от размеров опухоли.
Fig. 4. The type of surgery which is carrying out depending on a tumor site.

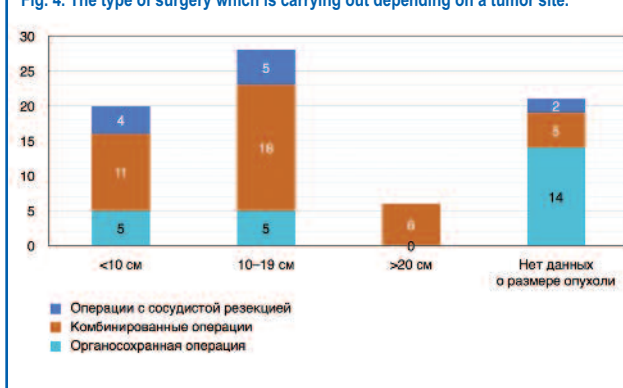


Рис. 2. Характер операций в зависимости от локализации опухоли.
Fig. 2. The type of surgery depending on a tumor location

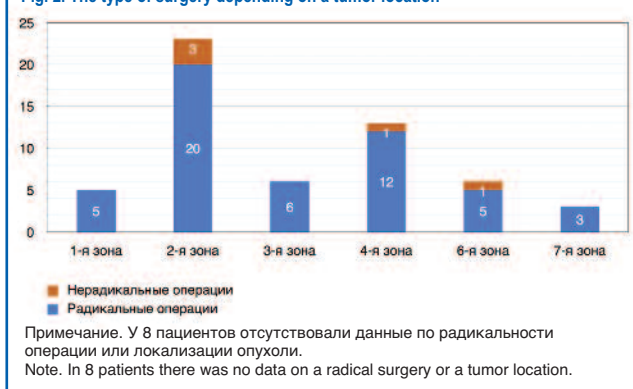


Рис. 5. Структура и частота послеоперационных осложнений (%).
Fig. 5. Postoperative complications structure and rate (%).



Рис. 3. Характер операций в зависимости от размера опухоли.
Fig. 3. The type of surgery depending on a tumor site.

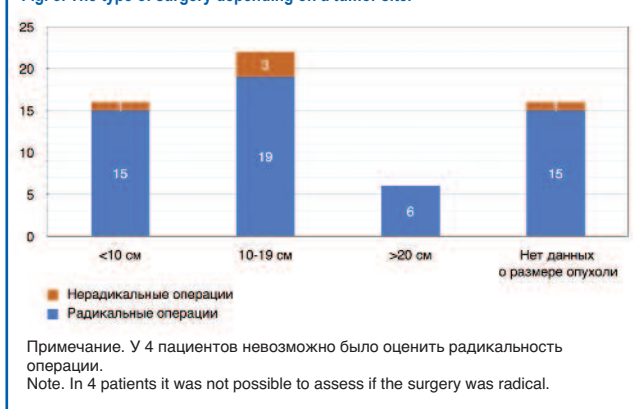


Рис. 6. Характер прогрессирования заболевания.
Fig. 6. The pattern of disease progression.



Рис. 7. Влияние адъювантной химиотерапии на ОБ и БРВ.

Fig. 7. The effect of adjuvant chemotherapy on overall survival (OS) and relapse-free survival (RFS).

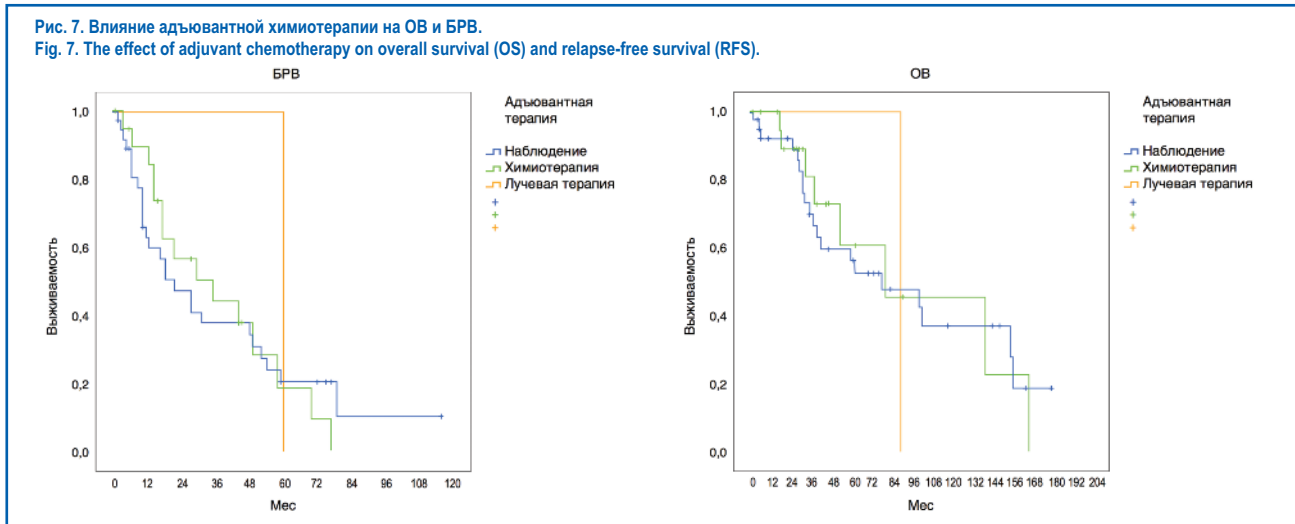
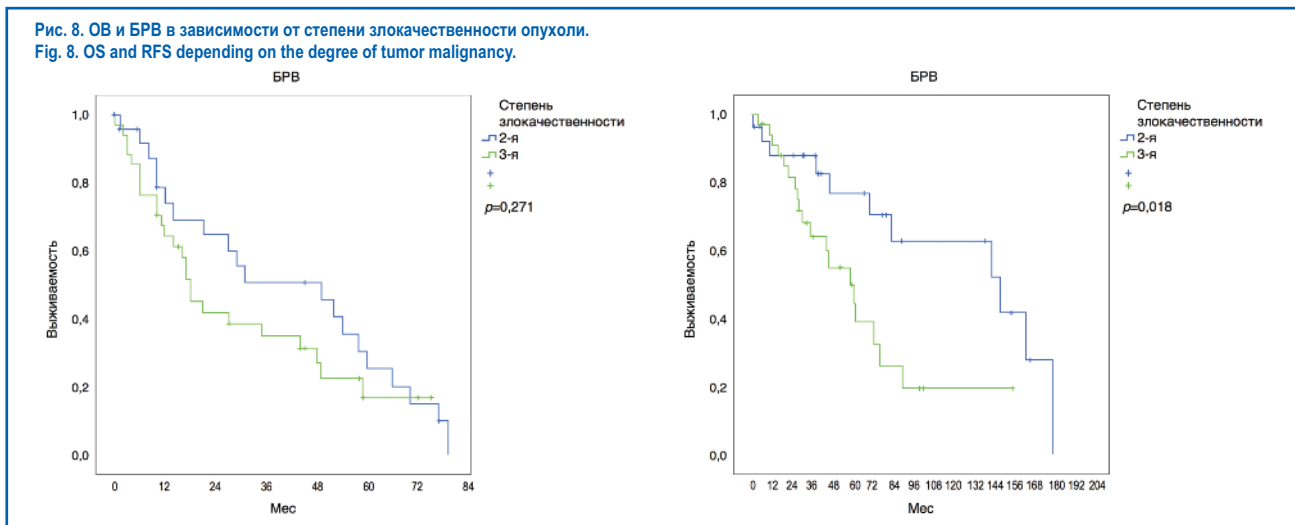


Рис. 8. ОБ и БРВ в зависимости от степени злокачественности опухоли.

Fig. 8. OS and RFS depending on the degree of tumor malignancy.



выполнено радикальное оперативное вмешательство в комбинации с резекцией пораженного сегмента печени.

Предоперационную терапию в различных вариантах (химиотерапия, лучевая терапия, химиолучевая терапия) получили 9 (14,1%) больных, при этом у 5 больных отмечена стабилизация заболевания, у 3 больных – частичный регресс опухоли, у 1 больного – прогрессирование. Среди больных, оперированных по поводу первичной забрюшинной лейомиосаркомы, средний размер опухоли составил 105 ± 50 мм.

При определении локализации забрюшинной опухоли мы использовали классификацию, предложенную В.В Цвиркун в 2001 г., в которой предложено деление забрюшинного пространства на 5 зон [11]. Данная классификация была дополнена нами следующими критериями: 6-я зона – корень брыжейки кишки, 7-я зона – опухоли, прилегающие к нижней полой вене, или парааортально расположенные опухоли, неклассифицируемые по другим критериям. Распределение больных в зависимости от локализации первичной опухоли представлено в табл. 1 и на рис. 1.

Как мы видим, наиболее часто встречались опухоли, расположенные во 2-й зоне (парааортально между левой почечной артерией и левой общей подвздошной артерией, 38% случаев) и в 4-й зоне (парааортально между правой почечной артерией и правой общей подвздошной артерией, 20% случаев), частота встречаемости опухолей других локализаций составила менее 10%.

В большинстве случаев (93,3%) операции были выполнены открытым доступом, в 4 случаях удаление опухоли выполнено лапароскопическим доступом.

Из 64 больных, получивших хирургическое лечение по поводу первичной опухоли, радикальная операция (R0) была выполнена в 55 (85,9%) случаях, нерадикальная (R1) – в 5

(7,8%), у оставшихся 4 (6,3%) больных оценить радикальность операции не представлялось возможным. Характер операции в зависимости от локализации и размера опухоли представлен на рис. 1, 2, 3.

Обращает на себя внимание, что при операциях, выполненных нерадикально, опухоли располагались в корне брыжейки кишки или парааортально в квадранте между почечными и подвздошными сосудами. Помимо этого нерадикальные операции выполнялись как при опухолях менее 10 см, так и при опухолях большего размера. Малое число пациентов с опухолями более 20 см может объяснять отсутствие нерадикально проведенных операций в нашей когорте больных. Тем не менее нами не было выявлено статистически значимых различий в частоте радикальных операций в зависимости от локализации опухоли ($p=0,804$) или ее размеров ($p=0,520$).

Забрюшинная локализация опухоли, тесная взаимосвязь с другими органами и крупными сосудами, а также отсутствие выраженной капсулы приводят к тому, что нередко даже при относительно небольших опухолях отмечается инвазия (истинная или «ложная», вследствие перифокального воспаления) в окружающие органы и структуры, что вынуждает выполнять расширенные операции с резекцией смежных органов и магистральных сосудов для достижения радикальности операции. Комбинированные операции (с резекцией смежных органов, но без учета необходимости сосудистой резекции) выполнены в 62,5% случаев ($n=40$). Частота резекции и удаления различных органов была следующая: почка – в 17 (26,5%) случаях, ободочная кишка – 11 (17,2%), надпочечники – 7 (10,9%), матка с придатками – 7 (10,9%), поджелудочная железа – 5 (7,8%), селезенка – 3 (4,7%), мочевого пузыря – 3 (4,7%), желудок – 2, тонкая кишка

Таблица 2. ОБ и БРВ в зависимости от степени злокачественности опухоли.
Table 2. OS and RFS depending on the degree of tumor malignancy.

	Grade	Медиана	Стандартная ошибка	95% ДИ		p (long-rank)
				нижняя граница	верхняя граница	
БРВ	2	49	16,7	16,3	81,7	0,271
	3	18	2,7	12,7	23,3	
ОБ	2	146	44,3	59,2	232,8	0,018
	3	58	10,5	37,3	78,7	

Рис. 9. ОБ и БРВ в зависимости от радикальности операции.
Fig. 9. OS and RFS depending on the surgery radicalism.

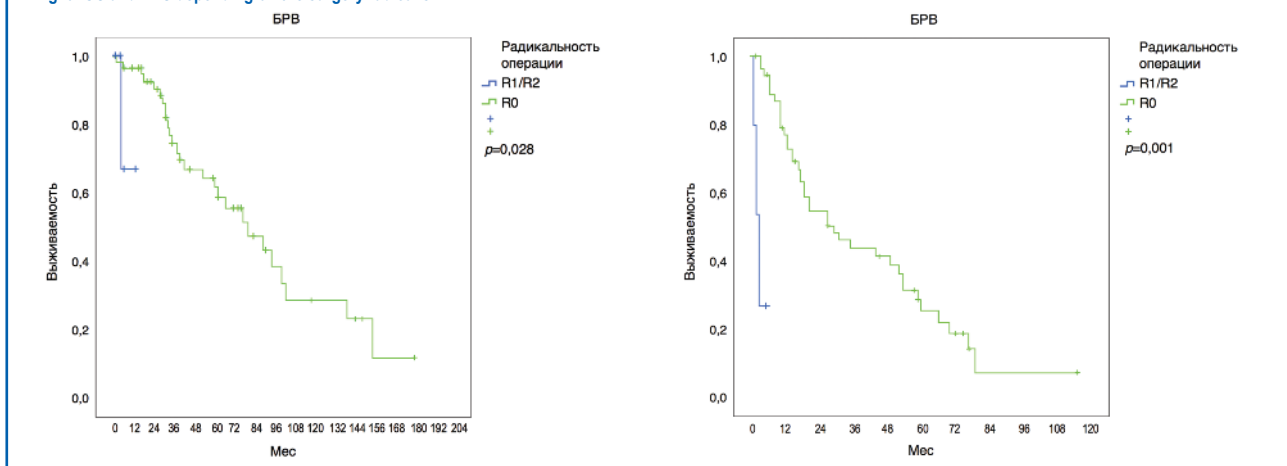
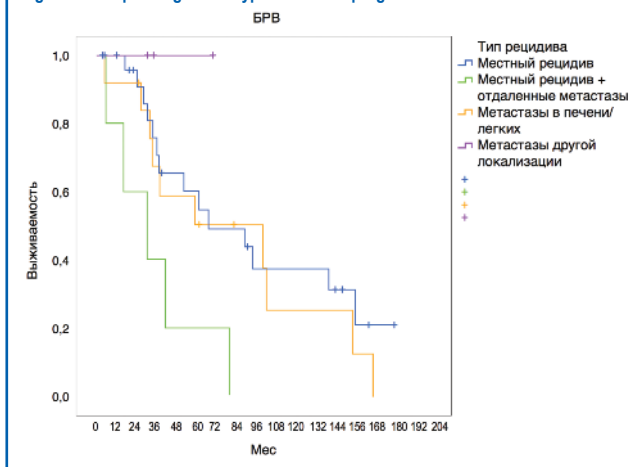


Рис. 10. ОБ в зависимости от типа прогрессирования заболевания.
Fig. 10. OS depending on the type of disease progression.



– 2, желчный пузырь – 2.

Резекция магистральных сосудов была выполнена в 17,2% случаев (n=11). Резекция подвздошных вен выполнена в 54,5% случаев (n=6), резекция и протезирование подвздошных артерий – в 36,3% случаев (n=4), циркулярная резекция и протезирование инфраренального сегмента нижней полой вены – в 18,1% случаев (n=2), резекция и протезирование почечной вены – в 9% случаев (n=1), краевая резекция воротной вены – в 9% случаев (n=1), краевая резекция брюшного отдела аорты – в 9% случаев (n=1). Характер выполняемой операции в зависимости от размеров опухоли представлен на рис. 4.

Как видно из таблицы, представленной в рис. 3, опухоли больших размеров (более 20 см) удавалось удалить радикально только при выполнении комбинированной операции с резекцией смежных органов. Основная доля операций при опухолях размерами от 10 до 19 см также носила комбинированный характер.

Тяжесть послеоперационных осложнений оценивалась

по классификации Clavien-Dindo. Структура и частота послеоперационных осложнений представлена на рис. 5.

Частота послеоперационных осложнений составила 39%. Отметим, что чаще всего (12%) развивались осложнения, требующие повторных вмешательств под общей анестезией (осложнения группы 3b). Послеоперационная летальность составила 0%.

В большинстве случаев (63,3%, n=38) пациенты, перенесшие хирургическое лечение по поводу первичной опухоли, оставались под динамическим наблюдением. Аджьювантная химиотерапия или лучевая терапия была проведена в 35% случаев (n=21) и 1,7% случаев (n=1) соответственно.

Рецидив заболевания возник у 46 (71,9%) больных. Характер прогрессирования заболевания представлен на рис. 6.

Как видно, наиболее часто развивался местный рецидив заболевания (39%), в 20% случаев – метастазы в печени или легких.

29 (69%, 29/46) больных были оперированы повторно в объеме удаления местного рецидива или отдаленных метастазов. В 82,8% случаев (n=24) удавалось выполнить радикальное (R0) хирургическое вмешательство. Хирургическое лечение по поводу 2-го рецидива заболевания получили 11 пациентов, по поводу 3-го рецидива – 3 пациента, а у 1 пациента хирургическое лечение выполнялось 6 раз. Средний размер опухоли при операции по поводу 1-го рецидива заболевания составил 7 см (минимум – 1,5 см, максимум – 29 см). Девять (31%) больных были прооперированы по поводу отдаленных метастазов опухоли – 4 больным по поводу единичных метастазов в легких была выполнена атипичная резекция пораженного сегмента легкого, 2 больным по поводу метастазов в печени была выполнена резекция печени и радиочастотная абляция метастаза, еще 3 больным было выполнено иссечение метастазов другой локализации.

Проведение адьювантной терапии не влияло значимо на риск развития рецидива заболевания – p=0,976 (рис. 7), тип прогрессирования заболевания (местный рецидив/отдаленные метастазы/мультифокальное прогрессирование) (p=0,981) и ОБ – p=0,284 (см. рис. 6). В свою очередь, у пациентов, получивших предоперационную терапию (химиотерапия или лучевая терапия), также не было выявлено статистически значимых различий в частоте рецидивов (p=0,708), типе прогрессирования заболевания – местный

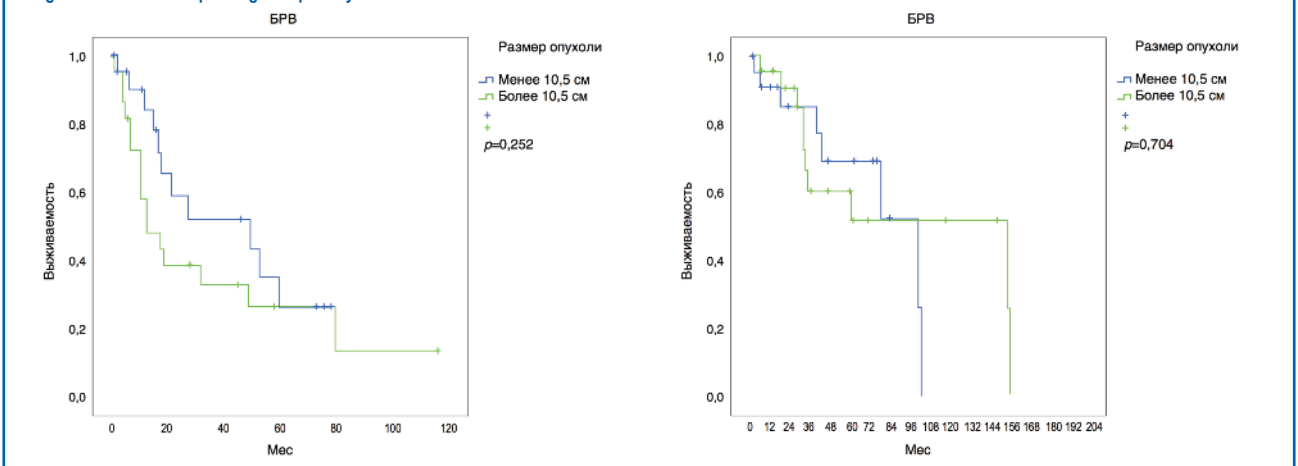
Таблица 3. Однофакторный анализ факторов прогноза
Table 3. Univariate analysis of prognosis factors.

	p	Отношение рисков	ДИ 95,0%	
			нижняя граница	верхняя граница
Возраст	0,009	1,035	1,008	1,061
Пол	0,091	0,467	0,193	1,128
Наличие симптомов	0,696	0,836	0,340	2,053
Размер опухоли более 10,5 см	0,706	0,826	0,305	2,231
Степень злокачественности (Grade 3 по сравнению с Grade 2)	0,023	2,608	1,144	5,945
Индекс Ki-67	0,462	1,014	0,977	1,052
Проведение адъювантной терапии	0,251	1,886	0,638	5,580
Радикальная операция (R0)	0,028	0,108	0,010	1,216
Комбинированная операция	0,274	1,535	0,713	3,305
Операция с сосудистой резекцией	0,103	2,138	0,857	5,331
Проведение адъювантной терапии	0,986	0,994	0,496	1,992

Таблица 4. Результаты многофакторного анализа.
Table 4. Data of multivariate analysis.

	p	Отношение рисков	ДИ 95,0%	
			нижняя граница	верхняя граница
Радикальная операция (R0)	0,000	0,020	0,003	0,112
Степень злокачественности (Grade 3 по сравнению с Grade 2)	0,023	2,809	1,154	6,836

Рис. 11. ОБ и БРВ в зависимости от размеров первичной опухоли.
Fig. 11. OS and RFS depending on a primary tumor size.



рецидив/отдаленные метастазы/мультифокальное прогрессирование ($p=0,668$) – и ОБ ($p=0,796$).

ОБ и БРВ

Медиана БРВ в общей популяции больных составила 27 мес (95% доверительный интервал – ДИ 10–43,9). Трехлетняя и 5-летняя БРВ составила 43 и 21% соответственно. Медиана ОБ – 79 мес (95% ДИ 49–108,9). Трехлетняя и 5-летняя ОБ составила 73 и 59% соответственно.

В зависимости от степени злокачественности опухоли показатели ОБ и БРВ были следующими: медиана БРВ при опухолях 2 и 3-й степени злокачественности составила – 49 и 18 мес соответственно ($p=0,271$), медиана ОБ – 146 и 58 мес соответственно ($p=0,018$) (рис. 8; табл. 2). Следует отметить, что из анализа выживаемости в зависимости от степени злокачественности были исключены пациенты с опухолями G1 ввиду малого числа таких пациентов ($n=4$).

При сравнении результатов лечения больных, перенесших радикальные (R0) или нерадикальные (R1/R2) операции, были получены статистически значимые различия в показателях ОБ ($p=0,028$) и БРВ ($p<0,001$); рис. 9.

Тип прогрессирования заболевания (местный рецидив/появление отдаленных метастазов) не влиял

значимо (рис. 10) на показатели ОБ больных ($p=0,655$).

Также было проанализировано влияние размеров первичной опухоли на показатели ОБ и БРВ. Разделение больных на подгруппы проводилось по двум принципам:

- 1) размеры опухоли более или менее 10,5 см (что соответствовало медиане размеров опухоли в исследуемой популяции больных);
- 2) размеры опухоли менее 10 см, в пределах 10–19 см или 20 см и более.

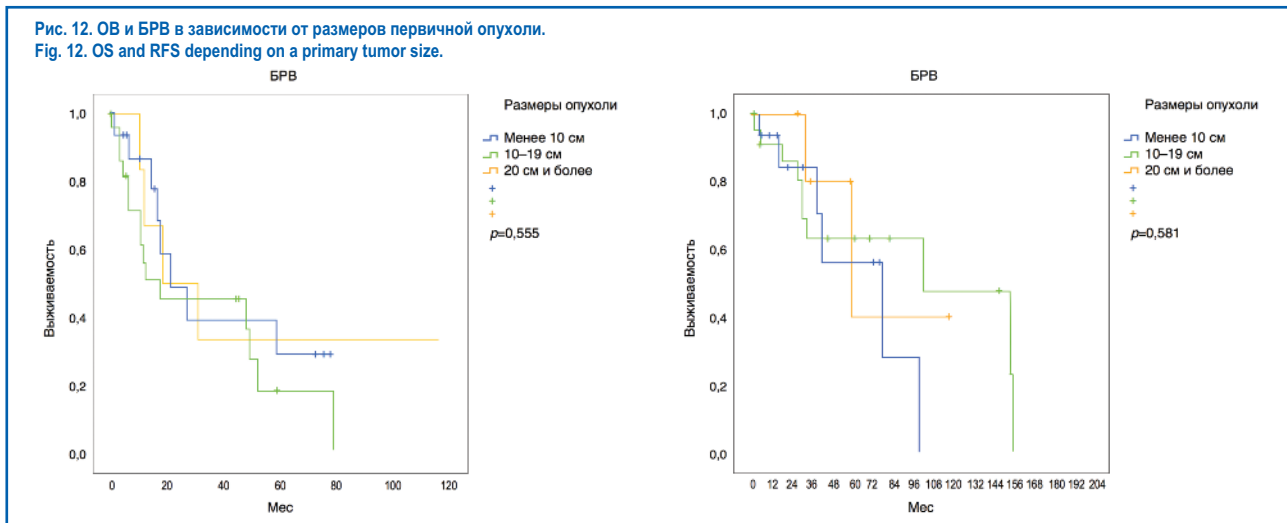
При сравнении больных, имеющих опухоль размером более или менее 10,5 см медиана БРВ составила 12 и 49 мес, однако данные различия не были статистически значимыми ($p=0,252$). Статистически значимых различий также не было выявлено при оценке ОБ (медиана – 99 мес и 153 мес, $p=0,704$); рис. 11.

Также не было выявлено статистически значимых различий в ОБ ($p=0,581$) и БРВ ($p=0,555$) при анализе пациентов, имеющих опухоль размерами менее 10 см, в пределах 10–19 см или 20 см и более (рис. 12).

Однофакторный и многофакторный анализ

Определение клинко-морфологических факторов прогноза, влияющих на ОБ, проводилось с помощью регрес-

Рис. 12. ОВ и БРВ в зависимости от размеров первичной опухоли.
Fig. 12. OS and RFS depending on a primary tumor size.



сионного анализа Кокса. Факторы, включенные в регрессионный анализ, были следующими:

- Пол.
- Возраст.
- Наличие или отсутствие жалоб на момент постановки диагноза.
- Размеры опухоли более или менее 10,5 см.
- Степень дифференцировки опухоли – grade 2/grade 3 (опухоль grade 1 исключены из анализа ввиду малого количества наблюдений).
- Индекс Ki-67.
- Проведение предоперационной терапии (химиотерапия и/или лучевая терапия): да (1), нет (0).
- Радикальность операции: R0, в том числе условно, или R1/R2.
- Комбинированный характер операции: да (1), нет (0).
- Выполнение сосудистой резекции: да (1), нет (0).
- Проведение адьювантной химиотерапии: да (1), нет (0).

Изначально был проведен однофакторный анализ с пошаговым включением всех факторов, указанных выше. Результаты однофакторного анализа пропорциональных рисков по Кокс представлены в табл. 3.

Как видно из табл. 3, достоверное прогностическое значение имели только фактор радикально выполненной операции и степень злокачественности опухоли. Помимо этого, риск повышен при выполнении комбинированных вмешательств, в том числе с сосудистой резекцией, однако статистически достоверных различий не получено.

На следующем этапе был проведен многофакторный анализ с включением факторов, имеющих достоверное влияние на ОВ. При многофакторном анализе было подтверждено достоверное влияние на ОВ радикального характера операции ($p < 0,001$) и степени злокачественности опухоли ($p = 0,023$); табл. 4.

Обсуждение

Забрюшинные неорганные саркомы представляют из себя гетерогенную группу опухолей различной гистологической структуры, самые частые из которых – липосаркома и лейомиосаркома [8]. Наиболее часто забрюшинные лейомиосаркомы возникают в возрасте от 54 до 65 лет, в структуре заболеваемости преобладают женщины [12]. Основной причиной канцер-специфической летальности среди больных с забрюшинными лейомиосаркомками являются отдаленные метастазы и развитие локального рецидива заболевания [2]. В среднем после радикального удаления опухоли 5-летняя БРВ варьирует в пределах 20–69%, а 5-летняя ОВ – в пределах 39–68% [2, 9, 10].

Как было сказано ранее, лейомиосаркомки обладают высокой склонностью к гематогенному метастазированию [2]. В нашем исследовании у 33% больных после первичной операции было отмечено прогрессирование заболевания в виде появления отдаленных метастазов, большую долю из

которых составляли метастазы в печени или легких. Влияние характера прогрессирования на отдаленные результаты лечения является малоизученным вопросом. Нами не было получено данных о статистически достоверной разнице в показателях ОВ в зависимости от характера прогрессирования.

Стандартом лечения при забрюшинных лейомиосаркомках является хирургическое лечение [13], направленное на выполнение радикальной (R0) резекции [7, 8]. Результаты нашего исследования подтверждают, что именно радикальный характер операции является одним из важнейших факторов, определяющих возможность достижения высоких показателей БРВ и ОВ. Важным результатом нашего исследования является подтверждение отсутствия различий в возможности выполнения радикальной операции при опухолях различного размера и локализации. Помимо этого, учитывая полученные данные об отсутствии различий в ОВ и БРВ среди больных с различными размерами опухоли, можно сделать вывод, что большие размеры опухоли или «трудная» локализация не должны сами по себе являться противопоказаниями к хирургическому лечению, если опыт хирургической бригады и анестезиологическое пособие могут позволить выполнить операцию в радикальном объеме.

В нашей когорте больных наиболее часто удаляемыми органами были почки (26,5%), ободочная кишка (17,2%), надпочечники (10,9%) и матка с придатками (10,9%). Частота резекции данных органов схожа с таковой при выполненных комбинированных операций по поводу забрюшинных липосарком. Тем не менее стоит отметить, что при выполнении операций по поводу забрюшинных липосарком частота нефрэктомии может достигать 71% [14], что обусловлено частым возникновением липосаркомы из паранефральной клетчатки.

Степень злокачественности опухоли по системе FNCLCC также является независимым фактором прогноза, определяющим ОВ и выживаемость без прогрессирования [15], что также было подтверждено многофакторным анализом [16]. В нашем исследовании была получена статистически значимая разница в ОВ при сравнении больных со 2-й и 3-й степенью злокачественности, что соответствует данным литературы.

Проведение неоадьювантной химиотерапии или адьювантной химиотерапии после радикально выполненной операции у больных с забрюшинными неорганными лейомиосаркомками не считается стандартным подходом [17], поскольку данные крупных рандомизированных исследований на этот счет противоречивы [18, 19]. В исследуемой нами когорте больных адьювантная химиотерапия или лучевая терапия была проведена в 35 и 1,7% случаев соответственно. Результаты нашего исследования также не выявили статистически значимой разницы в показателях ОВ и БРВ между пациентами, получавшими или не получавшими адьювантную терапию.

Выводы

Наиболее значимыми факторами прогноза у больных с забрюшинной лейомиосаркомой являются степень злокачественности опухоли и радикальность выполненной операции. Размеры опухоли не влияют на отдаленные результаты лечения и возможность выполнения радикальной операции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Weiss SW. Smooth muscle tumors of soft tissue. *Adv Anat Patol* 2002; 9 (6): 351–9.
- Tan MCB et al. Histology-based classification predicts pattern of recurrence and improves risk stratification in primary retroperitoneal sarcoma. *Ann Surg* 2016; 263.
- Lebnert T et al. Primary and locally recurrent retroperitoneal soft-tissue sarcoma: Local control and survival. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35.
- Gronchi A et al. Aggressive surgical policies in a retrospectively reviewed single-institution case series of retroperitoneal soft tissue sarcoma patients. *J Clin Oncol* 2009; 27 (1): 24–30.
- Bonvalot S et al. Aggressive surgery in retroperitoneal soft tissue sarcoma carried out at high-volume centers is safe and is associated with improved local control. *Ann Surg Oncol* 2010; 17 (6).
- Gronchi A et al. Frontline extended surgery is associated with improved survival in retroperitoneal low-to intermediate-grade soft tissue sarcomas. *Ann Oncol* 2012; 23 (4): 1067–73.
- Strauss DC, Hayes AJ, Thomas JM. Retroperitoneal tumours: review of management. *Ann R Coll Surg Engl* 2011; 93 (4): 275–80.
- Strauss DC et al. Surgical management of primary retroperitoneal sarcoma. *Br J Surg* 2010; 97 (5): 698–706.
- Stoeckle E et al. Prognostic factors in retroperitoneal sarcoma: A multivariate analysis of a series of 165 patients of the French Cancer Center Federation Sarcoma Group. *Cancer* 2001; 92 (2): 359–68.
- Klooster B et al. Is long-term survival possible after margin-positive resection of retroperitoneal sarcoma (RPS)? *J Surg Oncol* 2016.
- Цвирукун В.В. Диагностика и лечение забрюшинных неорганных опухолей. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2001.
- [Tsvirkun V.V. Diagnostika i lechenie zabryushinnykh neorgannykh opukhbolei. Dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 2001 (in Russian).]
- Mullinax JE, Zager JS, Gonzalez RJ. Current diagnosis and management of retroperitoneal sarcoma. *Cancer Control* 2011; 18 (3): 177–87.
- Ablen J et al. Management of Recurrent Retroperitoneal Sarcoma (RPS) in the Adult: A Consensus Approach from the Trans-Atlantic RPS Working Group. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 3531–40.
- Стилиди И.С., Никулин М.П., Неред С.Н. и др. Комбинированные операции при забрюшинных липосаркоммах. *Хирургия. Журн. им. Н.И. Пирогова*. 2013; 6: 20–5.
- [Stilidi IS, Nikulin MP, Nered SN, et al. Kombinirovannyye operatsii pri zabryushinnykh liposarkomakh. *Khirurgiya. Zhurn. im. N.I. Pirogova*. 2013; 6: 20–5. (in Russian).]
- Nathan H et al. Predictors of survival after resection of retroperitoneal sarcoma: A population-based analysis and critical appraisal of the AJCC Staging system. *Ann Surg* 2009; 250: 970–6.
- Li Q et al. Prognostic factors in patients with recurrent or metastatic retroperitoneal leiomyosarcoma. *Futur Oncol* 2015; 11 (12): 1759–66.
- Mebren M Von et al. Soft tissue sarcoma, version 2.2018: Clinical practice guidelines in oncology. *JNCCN* 2018; 6 (5): 536–63.
- Pervaiz N et al. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer* 2008; 113: 573–81.
- Le Cesne A et al. Doxorubicin-based adjuvant chemotherapy in soft tissue sarcoma: Pooled analysis of two STBSG-EORTC phase III clinical trials. *Ann Oncol* 2014.

Информация об авторах / Information about the authors

Бугаев Владислав Евгеньевич – аспирант хирургического отделения №6 абдоминальной онкологии торакоабдоминального отд. НИИ КО им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: vladbugaev@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2410-7801>; eLibrary SPIN: 7913-4919

Никулин Максим Петрович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. хирургического отделения №6 абдоминальной онкологии торакоабдоминального отдела НИИ КО им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: maximpetrovich@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9608-4696>; eLibrary SPIN: 9455-5566

Неред Сергей Николаевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. хирургического отделения №6 абдоминальной онкологии торакоабдоминального отд. НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», проф. каф. онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: nered@mail.ru; eLibrary SPIN: 4588-3230

Любченко Людмила Николаевна – д-р мед. наук, доц. каф. онкологии Института клинической медицины ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», зав. лаб. клинической онкогенетики отд. морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей НИИ КО им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: clingen@mail.ru; eLibrary SPIN: 9589-9057

Стилиди Иван Сократович – чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, дир. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», проф. каф. онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: istilidi@front.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5229-8203>; eLibrary SPIN: 9622-7106

Vladislav E. Bugaev – Graduate Student, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: vladbugaev@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2410-7801>; eLibrary SPIN: 7913-4919

Maxim P. Nikulin – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: maximpetrovich@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9608-4696>; eLibrary SPIN: 9455-5566

Sergey N. Nered – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: nered@mail.ru; eLibrary SPIN: 4588-3230

Ludmila N. Lyubchenko – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: clingen@mail.ru; eLibrary SPIN: 9589-9057

Ivan S. Stilidi – Corr. Memb. RAS, D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: istilidi@front.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5229-8203>; eLibrary SPIN: 9622-7106

Статья поступила в редакцию / The article received:

Статья принята к печати / The article approved for publication: