

На правах рукописи

ВОЛКОВ АЛЕКСАНДР ЮРЬЕВИЧ

**ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА И АЛГОРИТМ ХИРУРГИЧЕСКОГО
ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ЗАБРЮШИННЫХ ЛИПОСАРКОМАХ**

14.01.12 — Онкология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Стилиди Иван Сократович).

Научные руководители:

доктор медицинских наук
кандидат медицинских наук

Неред Сергей Николаевич
Козлов Николай Александрович

Официальные оппоненты:

Кригер Андрей Германович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением абдоминальной хирургии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Волченко Надежда Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом онкоморфологии Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена - филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «24» июня 2021 года в 13-00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.017.01 на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте www.gonc.ru.

Автореферат разослан «.....» 2021 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Кадагидзе Заира Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Наиболее часто встречающейся забрюшинной мезенхимальной опухолью является липосаркома, доля которой превышает 50% от общего числа сарком. Согласно классификации ВОЗ (2013) липосаркомы подразделяются на четыре гистологических типа, каждый из которых имеет морфологические особенности, неоднородность гистоархитектоники, разный злокачественный потенциал и прогноз. Ввиду гистологического разнообразия липосарком, изучение влияния доли нелипогенных компонентов в опухоли на прогноз представляет особый интерес, основанный на единой для большинства злокачественных опухолей концепции о прямой связи между снижением клеточной дифференцировки и увеличением потенциала злокачественности. Классификация и стадирование забрюшинных липосарком (ЗЛПС) осуществляется по TNM. В 2017 году опубликовано восьмое издание TNM, в котором впервые появился специальный раздел, посвященный забрюшинным саркомам. В настоящее время отсутствуют исследовательские работы, оценивающие прогностическую точность и клиническую значимость стадирования ЗЛПС по TNM 8-го издания. Основным радикальным методом лечения больных с ЗЛПС, по-прежнему, остается - хирургический. При этом до сих пор вопрос о необходимом объеме операции при ЗЛПС окончательно не решен и представляет научный интерес. Литературные данные противоречивы. Одни исследования демонстрируют необходимость комбинированных операций с удалением прилежащих органов с целью достижения максимального радикализма и улучшения отдаленных результатов. Другие работы показывают, что комбинированные операции на фоне возможного увеличения послеоперационных осложнений не улучшают выживаемость. Ряд исследователей при определении хирургической стратегии акцентируют внимание на биологии опухоли, увязывая эффективность комбинированных вмешательств со степенью злокачественности или гистологическим типом саркомы мягких тканей (СМТ). Так, Gronchi A. с соавт. сообщают об улучшении общей выживаемости после применения расширенного хирургического лечения у пациентов с низкой и средней степенью злокачественности СМТ. Вместе с тем, многие исследования показали, что при менее агрессивных гистологических типах СМТ, при технических возможностях, целесообразно выполнение радикальных органосохраняющих операций. Также не определена роль активной хирургической тактики при рецидивах ЗЛПС. В клинической практике не разработана эффективная методика стратификации больных с ЗЛПС на прогностические группы для определения тактики ведения пациента.

Цель исследования

Оптимизация прогнозирования и хирургического лечения при забрюшинных липосаркомах.

Задачи исследования

1. Провести поиск новых морфологических факторов прогноза при ЗЛПС.
2. Оценить прогностическую значимость TNM-классификации восьмого издания при стадировании ЗЛПС. Сформировать новые критерии для улучшения прогностической точности классификации.
3. Определить показания к комбинированным и органосохраняющим операциям при ЗЛПС с учетом степени злокачественности опухоли.
4. Оценить влияние активной хирургической тактики на отдаленные результаты хирургического лечения больных ЗЛПС.
5. Разработать методику стратификации больных на прогностические группы.

Методы и методология исследования

В работе проведен анализ данных 265 пациентов, оперированных по поводу первичной ЗЛПС в период с 1972 по 2018 гг. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Окончательный диагноз устанавливался после пересмотра гистологических препаратов операционного материала патоморфологом в соответствии с требованиями классификации ВОЗ и проведения дополнительных методов исследования, включая флуоресцентную гибридизацию *in situ* (FISH) в диагностически спорных случаях. Пациенты с первично-множественными злокачественными опухолями, а также умершие от послеоперационных осложнений в исследование не включались. У всех больных, вошедших в исследование, отсутствовали отдаленные метастазы (M0) при первичном выявлении ЗЛПС. Были изучены и выделены клинические и морфологические критерии, влияющие на отдаленные результаты и прогноз после хирургического лечения больных ЗЛПС. Статистические расчёты и графические построения выполнены с помощью программ Microsoft Excel и IBM SPSS Statistics v23.

Научная новизна

На большом клиническом материале оценена прогностическая значимость TNM-классификации 8-го издания при ЗЛПС. Разработаны новые критерии для улучшения прогностической точности классификации, которые позволили более равномерно распределять больных по стадиям заболевания и достичь достоверности межгрупповых различий в показателях выживаемости. Впервые в России разработан алгоритм хирургического лечения больных с ЗЛПС в зависимости от степени злокачественности опухоли. При этом отдельное внимание уделено целесообразности нефросохраняющих операций и нефрэктомии. Показана необходимость комбинированных операций при ЗЛПС high grade (G2-3) даже при отсутствии истинного врастания опухоли в прилежащие органы. Напротив, комбинированное вмешательство при ЗЛПС low grade (G1) не приводит к улучшению отдаленных результатов при отсутствии гистологически подтвержденной висцеральной инвазии. В работе обоснована

необходимость активной хирургической тактики. Установлена зависимость показателя общей выживаемости от количества повторных вмешательств, выполненных по поводу рецидива опухоли. Впервые в нашей стране показано, что полуколичественная гистологическая оценка доли склерозирующего и миксоидного компонентов в высодифференцированных липосарcomaх (ВДЛПС) и дедифференцированного компонента в дедифференцированных липосарcomaх (ДДЛПС) может служить дополнительным морфологическим фактором прогноза у больных ЗЛПС. Продемонстрировано более агрессивное течение ДДЛПС с укорочением общей (ОВ) и безрецидивной (БРВ) выживаемости при нарастании доли дедифференцированного компонента в опухоли. При этом выявлена прямая зависимость частоты висцеральной инвазии от доли дедифференцированного компонента в опухоли. Нарастание доли склерозирующего компонента в ВДЛПС является неблагоприятным прогностическим фактором, о чем свидетельствует увеличение частоты врастания опухоли в прилежащие органы и уменьшение ОВ и БРВ. Также, показано, что ОВ и БРВ у пациентов с ВДЛПС без миксоидного матрикса достоверно выше, чем у больных ВДЛПС с наличием миксоидного матрикса в опухоли. Впервые при ЗЛПС разработана методика стратификации больных на прогностические группы.

Теоретическая и практическая значимость

По итогам работы определены показания к комбинированным и органосохраняющим операциям при ЗЛПС с учетом степени злокачественности опухоли, что позволит более индивидуально применять оптимальный метод лечения. Предложенные новые критерии стадирования, позволившие повысить прогностическую точность TNM-классификации, будут способствовать более адекватной оценке распространенности опухолевого процесса и выбору метода лечения. Новые морфологические факторы прогноза позволяют учитывать биологические свойства опухоли и особенности развития заболевания при определении тактики лечения. Разработанная методика стратификации больных на прогностические группы с учетом новых факторов прогноза могут быть применены для отбора больных на комбинированное лечение и оптимизации динамического наблюдения.

Личный вклад

Автором проведён анализ литературы, подбор клинического материала и его последующий анализ, оценка полученных результатов. Все данные и результаты, содержащиеся в диссертации, получены автором лично и представляют собой законченное самостоятельное научное исследование. Текст и выводы диссертации сформулированы и написаны автором.

Соответствие паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.01.12 – онкология, области исследований п.2. «Исследования по изучению этиологии и патогенеза

злокачественных опухолей, основанные на достижениях ряда естественных наук (генетики, молекулярной биологии, морфологии, иммунологии, биохимии и др.)».

Положения, выносимые на защиту

При ЗЛПС low grade (G1) целесообразно выполнение органосохраняющих операций, в том числе нефросохраняющих т.е. вовлечение в опухолевый процесс почки и ее капсулы (жировой, а также фиброзной) не является абсолютным показанием к нефрэктомии. Напротив, при ЗЛПС high grade (G2-3) оправданы комбинированные операции, в том числе нефрэктомия. При рецидивах ЗЛПС необходима активная хирургическая тактика. Выбор объема хирургического вмешательства при рецидиве необходимо осуществлять с учетом степени злокачественности ЗЛПС. Для более точного прогнозирования течения заболевания у больных ЗЛПС при морфологическом исследовании операционного материала рекомендуется проводить полуколичественную оценку доли склерозирующего и миксоидного компонентов при ВДЛПС, а также доли дедифференцированного компонента при ДДЛПС. В клинической практике может применяться более точное стадирование по модифицированной TNM – классификации и стратификация пациентов на прогностические группы по предложенной методике с целью отбора больных на комбинированное лечение и оптимизации наблюдения.

Внедрение результатов исследования

Разработанные рекомендации апробированы и внедрены в клиническую практику НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Апробация

Апробация диссертационной работы состоялась 16 марта 2021 года на совместной научной конференции отделения рентгенодиагностического, онкологического отделения хирургических методов лечения №6 (абдоминальной онкологии), патологоанатомического отделения, онкологического отделения хирургических методов лечения №5 (эндокринной онкологии), онкологического отделения хирургических методов лечения №11 (торакальной онкологии), онкологического отделения хирургических методов лечения №7 (опухолей гепатопанкреатобиллиарной зоны), онкологического отделения лекарственных методов лечения №5 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Публикации

По результатам диссертации опубликовано 6 печатных работ в журналах, рекомендованных перечнем ВАК при Минобрнауки России.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 139 страницах машинописного текста и состоит из введения, семи глав, заключения, выводов, списка условных сокращений, приложения, практических

рекомендаций и списка литературы. Литературный указатель содержит 138 источников, из которых 11 отечественных и 127 зарубежных. Работа иллюстрирована 6 таблицами и 73 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В работе проведен анализ данных 265 пациентов с ЗЛПС. Из них – 192 пациента, прошедших лечение в период с 2004 по 2018 гг., вошли в основной анализ и 73 пациента, радикально оперированных по поводу первичной ЗЛПС в период с 1972 по 2003 гг., были дополнительно включены в исследование с целью сравнительной оценки отдаленных результатов хирургического лечения в двух временных периодах (до 2004 года и после). Клиническая оценка материала проведена на основании изучения историй болезни, данных обследования, протоколов операций, выписных эпикризов. В ходе пересмотра гистологических препаратов операционного материала ЗЛПС был использован полуколичественный метод подсчета доли высокодифференцированного, склерозирующего, миксоидного, воспалительного и дедифференцированного компонентов опухоли, а также очагов некроза, выражаемых в процентах. Путем световой микроскопии для каждого клинического случая во всех срезах опухолевой ткани был определен процентный состав каждого компонента с округлением в ближайшую сторону с 5%-ным шагом (например, 0%, 5%, 10% и т.д.). Полученные значения доли (%) были суммированы, а полученная сумма разделена на число исследованных срезов в каждом случае. Итоговый показатель доли (%) каждого компонента опухоли был выражен как среднее арифметическое и округлен в ближайшую сторону с 5%-ным шагом.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика больных

В основной анализ вошло 192 пациента. Из них 190 больным была выполнена операция в объеме радикального удаления опухоли. В двух случаях выполнена эксплоративная лапаротомия; случаи признаны неоперабельными. Возраст пациентов варьировал от 17 до 80 лет: 31 (16%) человек до 40 лет, 128 (67%) от 41 до 60 лет, 33 (17%) старше 61 года. При выявлении первичной ЗЛПС количество мужчин – 65 (34%), женщин – 127 (66%). Первичные ЗЛПС были представлены гистологическими типами: высокодифференцированная липосаркома (ВДЛПС) low grade (G1) в 112 случаях (58.5%); дедифференцированная липосаркома (ДДЛПС) high grade (G2-3) в 75 случаях (39%), при этом в 49 (66%) случаях ДДЛПС соответствовали grade 2, в 26 (34%) случаях - grade 3; миксоидная липосаркома high grade (G2-3) в 4 случаях (2%); плеоморфная липосаркома grade 3 выявлена в одном случае (0.5%). Размер первичной ЗЛПС low grade в наибольшем измерении варьировал от 5 до 65 см, медиана – 27 см. Размер первичной ЗЛПС high grade был от 15 до 60 см, медиана – 28 см. Дополнительно включенные

73 пациента, оперированные в период с 1972 по 2003 гг. характеризовались следующими параметрами: возраст пациентов варьировал от 20 до 70 лет: 10 (14%) человек были моложе 40 лет, 55 (75%) в возрасте от 41 до 60 лет, 8 (11%) старше 61 года; количество мужчин – 29 (40%), женщин – 44 (60%); первичная ЗЛПС была представлена ЗЛПС low grade у 43 (59%) пациентов, ЗЛПС high grade – у 30 (41%) пациентов. Размер первичной ЗЛПС low grade варьировал от 4 до 55 см (медиана – 22 см), первичной ЗЛПС high grade - от 16 до 50 см (медиана – 24 см).

Прогностическое значение TNM-классификации 8-го издания и новые критерии стадирования при забрюшинных липосаркомах

Согласно Классификации TNM 8-го издания статус «Т» первичной опухоли был следующий: T1 в 1 случае (0.5%), T2 в 5 (2.5%), T3 в 8 (4%), T4 в 178 случаях (93%). Метастатическое поражение лимфатических узлов не было выявлено ни в одном случае (статус N0 в 100% случаев). По степени злокачественности ЗЛПС low grade (G1) составили 112 случаев (58%), а ЗЛПС high grade (G2-3) отмечены в 80 случаев (42%). По стадиям: IA стадия выявлена в 1 случае (0.5%), IB стадия в 111 (58%), IIIB стадия в 80 случаях (41.5%). Стоит отметить, что при данном распределении ЗЛПС по критерию «Т» - стадия заболевания целиком и полностью зависит от степени злокачественности.

Проведен анализ ОВ и БРВ с учетом степени злокачественности ЗЛПС. ОВ и БРВ статистически значимо хуже при ЗЛПС high grade (G2-3) в сравнении с ЗЛПС low grade (G1); ($p=0,000$; log-rank test) (Рисунок 1). Медиана ОВ в группе low grade составила 136 (95%ДИ, 120, 152) месяцев; в группе high grade - 50 (95%ДИ, 41, 59) месяцев, показатели 5-летней ОВ составили 73% и 28%, соответственно. Медиана БРВ в группе low grade составила 52 (95%ДИ, 39, 65) месяцев; в группе high grade - 18 (95%ДИ, 13, 23) месяцев, показатели 2-летней БРВ 73% и 23%, соответственно.

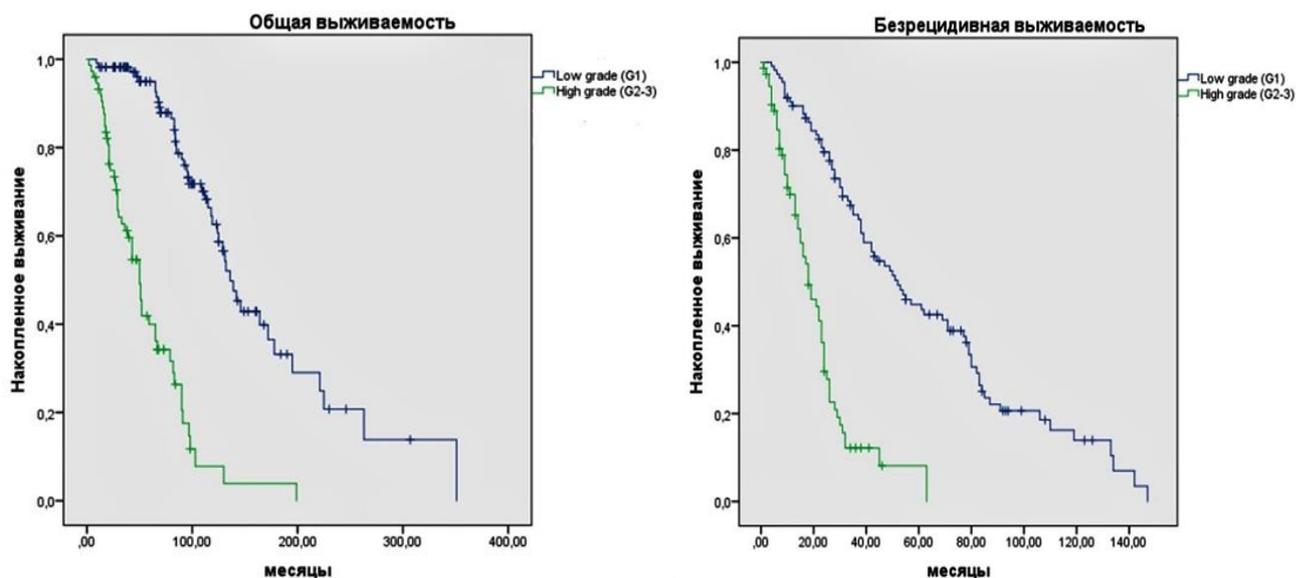


Рисунок 1 — Общая и безрецидивная выживаемость в зависимости от степени злокачественности опухоли

Затем был проведен внутригрупповой анализ у больных прошедших радикальное хирургическое лечение по поводу ЗЛПС high grade (G2-3) с целью поиска различий в показателях выживаемости при опухолях G2 и G3. В первую подгруппу вошли 52 (66%) пациента с ЗЛПС G2, во вторую 27 (34%) с ЗЛПС G3. Выраженность сопутствующей патологии и функциональное состояние пациентов по классификации ASA, а также размеры опухоли в сравниваемых группах не различались. С учетом групповой принадлежности выполнен анализ ОВ и БРВ, по данным которого статистически значимой разницы между подгруппами пациентов не было достигнуто ($p=0.067$; $p=0.103$; log-rank test).

Следующим этапом проведен поиск новых критериев для улучшения прогностической точности TNM-классификации. Нами предложена новая система градации ЗЛПС по критерию «Т», основываясь на следующих положениях: 1) встречаемость опухолей, размером менее 15см, среди всех первичных ЗЛПС, прослеженных нами в течение 15 лет, составила лишь 7%, а среди ЗЛПС G2-3 – 2,5%. Следовательно, подразделять T1 и T2 опухоли целесообразно относительно большего размера новообразования – 20см. 2) выявленное в нашем исследовании влияние гистологически подтвержденной инвазии опухоли в прилежащие органы на прогноз указывает на необходимость учитывать данный фактор в стратификации пациентов по критерию Т. Больные были разделены на группы-сравнения, включающие следующую градацию ЗЛПС по критерию «Т»: T1<20см; T2>20см; T3 – гистологически подтвержденное врастание опухоли в прилежащие органы. С учетом предложенной градации критерия «Т» проанализирована ОВ и БРВ пациентов (Рисунок 2). В группу ЗЛПС low grade (G1) вошли 112 пациентов: T1 в 24 (21%) случаях, T2 в 62 (55%), T3 в 26 (24%). ОВ статистически значимо различается между группами с предложенной нами градацией по критерию «Т». Наибольшая ОВ достигнута в группе с T1, в то время как самая короткая в группе T3 ($p=0,000$; log-rank test). Медиана ОВ в группе T1 составила 225 (95%ДИ, 159, 290) месяцев; в группе T2 - 130 (95%ДИ, 117, 143) месяцев; при T3 - 84 (95%ДИ, 67, 101) месяцев. Показатели 5-летней ОВ в группах с T1, T2 и T3 составили 96%, 83% и 32%, соответственно. Также различается БРВ между группами. Наибольшая БРВ достигнута в группе с T1, в то время как самая короткая в группе с T3 ($p=0,001$; log-rank test). Медиана БРВ в группе T1 составила 80 (95%ДИ, 67, 93) месяцев; в группе T2 - 53 (95%ДИ, 39, 67) месяцев; при T3 - 26 (95%ДИ, 20, 32) месяцев; Показатели 2-летней БРВ в группах с T1, T2 и T3 составили 88%, 80% и 31%. В ЗЛПС high grade (G2-3) вошло 80 пациентов. Опухоли с T1 в 10 (13%) случаях, T2 в 27 (34%), T3 в 43 (53%). Наибольшая ОВ достигнута в группе с T1, в то время как самая короткая ОВ в группе с T3 ($p=0,001$; log-rank test). Медиана ОВ в группе T1 составила 90 (95%ДИ, 73, 107) месяцев; в группе T2 - 52 (95%ДИ, 39, 65) месяцев; при T3 - 26 (95%ДИ, 20, 32) месяцев. Показатели 5-летней ОВ в группах с T1, T2 и T3 составили 80%, 33% и 14%, соответственно. Также различается БРВ между группами. Наибольшая БРВ достигнута в

группе с T1, в то время как самая короткая в группе с T3 ($p=0,002$; log-rank test). Медиана БРВ в группе T1 составила 24 (95%ДИ, 19, 29) месяцев; в группе T2 - 24 (95%ДИ, 21, 27) месяцев; при T3 - 11 (95%ДИ, 4, 18) месяцев. Показатели 2-летней БРВ в группах с T1, T2 и T3 составили 45%, 42% и 5%, соответственно.

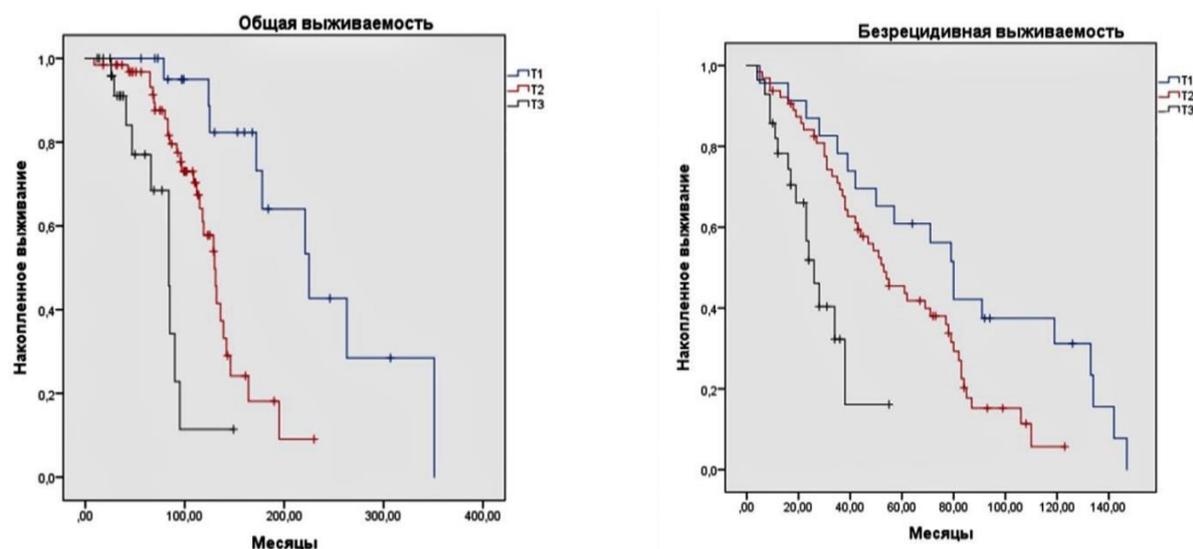


Рисунок 2 — Общая и безрецидивная выживаемость в зависимости от предложенного нами статуса «Т»

Учитывая показатели выживаемости при различных сочетаниях предложенных нами новых значений категории Т с другим прогностически значимым фактором – степенью злокачественности ЗЛПС, был разработан проект TNM классификации ЗЛПС (Таблица 1), в соответствии с которой проведена группировка больных по стадиям заболевания и построены кривые общей и безрецидивной выживаемости (Рисунок 3).

Таблица 1 - TNM классификация ЗЛПС (с внесенными нами изменениями)

Стадия	T*	G	N	M	Медиана ОВ, месяцы	Медиана БРВ, месяцы
I A	T1	G1	N0	M0	225	80
I B	T2	G1	N0	M0	130	53
II	T3	G1	N0	M0	84-90	24-26
	T1	G2-3				
III A	T2	G2-3	N0	M0	52	24
III B	T3	G2-3	N0	M0	26	11
	T - любое	G - любое	N1	M0	нет данных	нет данных
IV	T - любое	G - любое	N - любое	M1	нет данных	нет данных

*категория «Т»: T1 - размер опухоли <20см; T2>20см; T3 - врастание опухоли в прилежащие органы (сT3 – по данным КТ или МРТ, pT3 - гистологически подтвержденное)

В группу IA стадии вошли 23 (12%) больных; в группу IB - стадии 60 (31%); II – 40 (21%); IIIA – 28 (15%); IIIB - 41 (21%). ОВ статистически значимо различается между всеми

группами пациентов (p от 0,030 до 0,000; log-rank test). Медиана ОВ в группе IA - 225 (95%ДИ, 159, 291) месяцев; IB - 130 (95%ДИ, 117, 143) месяцев; II - 85 (95%ДИ, 82, 88) месяцев; IIIA - 52 (95%ДИ, 39, 65) месяцев; IIIB - 26 (95%ДИ, 19, 32) месяцев. Показатели 5-летней ОВ при IA, IB, II, IIIA и IIIB - 100%, 84%, 44%, 32% и 11%, соответственно. При анализе БРВ статистически значимая разница не достигнута только между больными II и IIIA стадиями. Между остальными группами достоверные различия в БРВ (p от 0,029 до 0,000; log-rank test). Медиана БРВ в группе IA - 80 (95%ДИ, 67, 93) месяцев; IB - 53 (95%ДИ, 39, 67) месяцев; II - 24 (95%ДИ, 20, 28) месяцев; IIIA - 24 (95%ДИ, 21, 27) месяцев; IIIB - 11 (95%ДИ, 5, 18) месяцев. Показатели 2-летней БРВ при IA, IB, II, IIIA и IIIB - 87%, 81%, 36%, 35% и 5%, соответственно.

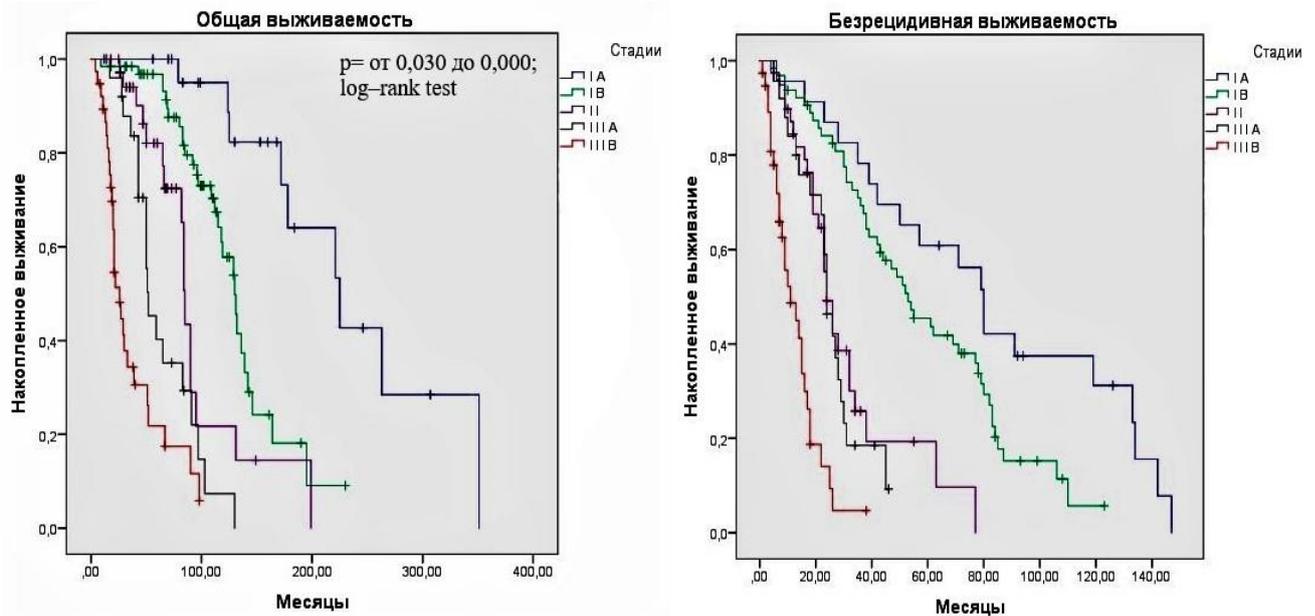


Рисунок 3 — Общая и безрецидивная выживаемость в соответствии с предложенной TNM классификацией ЗЛПС

Показания к комбинированным вмешательствам в зависимости от степени злокачественности ЗЛПС

Изучено влияние на отдаленные результаты факта врастания опухоли в прилежащие органы и объема операции отдельно при ЗЛПС low grade (G1) и high grade (G2-3). Выраженность сопутствующей патологии и функциональное состояние пациентов по классификации ASA, а также размеры опухоли в сравниваемых группах не различались.

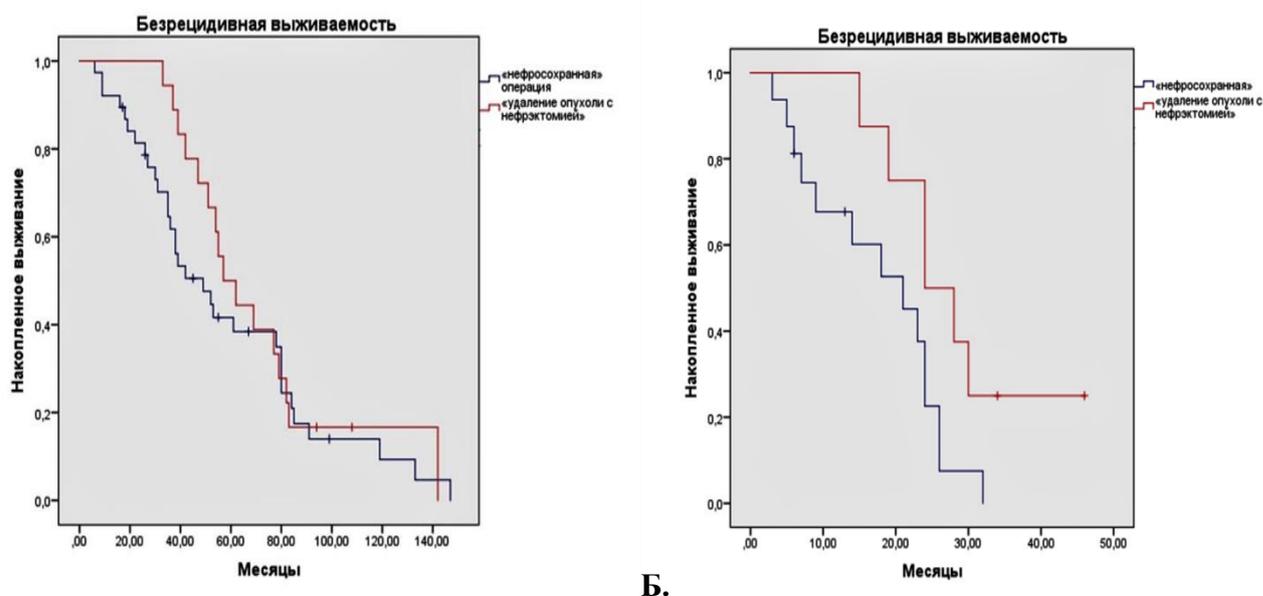
111 больных ЗЛПС low grade были поделены на группы сравнения. В 1ю группу «операция без удаления органов» вошли 52 (47%) больных; во 2ую «комбинированная операция без гистологически подтвержденного врастания липосаркомы в органы» - 34 (31%); в 3ю «комбинированная операция с гистологически доказанным врастанием липосаркомы в органы» - 25 (22%). ОВ статистически значимо хуже в группе пациентов, у которых при морфологическом исследовании выявлено врастание ЗЛПС в прилежащие органы, чем в группах без врастания ($p= 0,000$; log-rank test). Статистически значимая разница достигнута

между группами 1ой и 3й ($p= 0,010$; log-rank test), 2ой и 3й ($p= 0,002$; log-rank test). Статистически значимая разница между 1ой и 2ой группой не достигнута ($p= 0,222$; log-rank test). Медиана ОВ в 1ой группе - 146 (95%ДИ, 92, 200) месяцев; 2ой - 136 (95%ДИ, 120, 152) месяцев; 3й - 85 (95%ДИ, 84, 86) месяцев; 10-летняя ОВ в 1,2 и 3 группах - 32%, 47% и 4%. БРВ статистически значимо хуже в группе пациентов, у которых при морфологическом исследовании выявлено врастание ЗЛПС в прилежащие органы, чем в группах без врастания ($p= 0,000$; log-rank test). Статистически значимая разница достигнута между группами 1ой и 3й ($p= 0,047$; log-rank test), 2ой и 3й ($p= 0,000$; log-rank test). Статистически значимая разница между 1ой и 2ой группой не достигнута ($p= 0,080$; log-rank test). Медиана БРВ в 1ой группе - 44 (95%ДИ, 29, 59) месяцев; во 2ой группе 77 (95%ДИ, 65, 89) месяцев; в 3й группе 26 (95%ДИ, 20, 32) месяцев. 5-летняя БРВ в 1,2 и 3 группах - 31%, 66% и 4%. Затем, 79 больных ЗЛПС high grade (G2-3) были поделены на группы сравнения. В 1ю группу «операция без удаления органов» вошли 22 (28%) больных; во 2-ю «комбинированная операция без гистологически подтвержденного врастания липосаркомы в органы» - 15 (19%); в 3ю «комбинированная операция с гистологически доказанным врастанием липосаркомы в органы» - 42 (53%). ОВ статистически значимо хуже в группе пациентов, у которых при морфологическом исследовании выявлено врастание ЗЛПС в прилежащие органы, чем в группах без врастания ($p= 0,000$; log-rank test). Необходимо отметить, что достоверно ОВ выше в группе больных, перенесших комбинированную операцию без врастания ЗЛПС в органы, чем в группе больных, которым удалена только ЗЛПС ($p= 0,006$; log-rank test); Также статистически значимая разница достигнута между каждой группой больных (p от 0,017 до 0,000; log-rank test). Медиана ОВ в 1ой группе - 59 (95%ДИ, 46, 72) месяцев; во 2ой - 103 (95%ДИ, 76, 130) месяцев; в 3й - 29 (95%ДИ, 6, 40) месяцев; 5-летняя ОВ в 1,2 и 3 группах - 43%, 54% и 11%. БРВ статистически значимо хуже в группе пациентов, у которых при морфологическом исследовании выявлено врастание ЗЛПС в прилежащие органы, чем в группах без врастания. ($p= 0,000$; log-rank test). Необходимо отметить, что достоверно БРВ выше в группе больных, перенесших комбинированную операцию без врастания ЗЛПС в органы, чем в группе больных, которым удалена только ЗЛПС ($p= 0,053$; log-rank test); Также, статистически значимая разница достигнута между 2ой и 3й группами ($p= 0,000$; log-rank test), а между 1ой и 3й не достигнута ($p= 0,108$; log-rank test). Медиана БРВ в 1ой группе - 21 (95%ДИ, 14, 28) месяцев; 2ой - 28 (95%ДИ, 20, 36) месяцев; 3й - 14 (95%ДИ, 11, 17) месяцев. 2-летняя БРВ в 1,2 и 3 - 29%, 54% и 8%.

Нефрэктомия или нефросохраняющая операция?

С целью рассмотрения вопроса о целесообразности нефрэктомии при технически возможном выполнении нефросохраняющей операции проведен сравнительный межгрупповой анализ БРВ отдельно при ЗЛПС low grade (G1) и high grade (G2-3). В данный

анализ вошли пациенты, у которых выявлено муфтообразное (опухоль охватывает почку со всех сторон) или зональное (только полюс(ы) почки с почечной ножкой или без нее) вовлечение почки в ЗЛПС. В 1ю группу - «нефросохраняющая» операция вошли пациенты, радикально оперированные без удаления органов, но с удалением околопочечной жировой клетчатки с удалением или с сохранением фиброзной капсулы почки. В группу сравнения – «удаление опухоли с нефрэктомией» вошли пациенты, которым выполнена радикальная операция в объеме удаления опухоли с нефрэктомией с адреналэктомией или без нее, но при гистологическом исследовании операционного материала органная инвазия не была подтверждена. Выраженность сопутствующей патологии и функциональное состояние пациентов по классификации ASA, а также размеры опухоли в сравниваемых группах не различались. 56 больных ЗЛПС low grade были поделены на группы сравнения. В 1-ю группу «нефросохраняющая» операция вошли 38 (68%) больных; во 2-ю «удаление опухоли с нефрэктомией» - 18 (32%) больных. Достоверная разница в БРВ между группами не достигнута ($p=0,456$; log-rank test) (Рисунок 4А). Медиана БРВ в 1ой группе - 49 (95%ДИ, 29, 69) месяцев; 2ой - 57 (95%ДИ, 42, 71) месяцев. 5-летняя БРВ в 1 и 2 группах - 32% и 44%. Затем, 24 больных ЗЛПС high grade были поделены на группы сравнения. В 1ю группу «нефросохраняющая» операция вошли 16 (67%) больных; во 2ю «удаление опухоли с нефрэктомией» - 8 (33%) больных. БРВ статистически значимо хуже в первой группе пациентов - «нефросохраняющая» операция, чем в группе «удаление опухоли с нефрэктомией» ($p=0,039$; log-rank test) (Рисунок 4Б). Медиана БРВ в 1ой группе - 21 (95%ДИ, 11, 31) месяцев; 2ой - 24 (95%ДИ, 16, 32) месяцев. 2-летняя БРВ в 1 и 2 группах - 19% и 50%.



А. **Рисунок 4 А, Б** — А - Безрецидивная выживаемость в зависимости от объема операции при ЗЛПС low grade. **Б** - Безрецидивная выживаемость в зависимости от объема операции при ЗЛПС high grade

Роль активной хирургической тактики при рецидиве ЗЛПС

Проведен анализ влияния количества выполненных радикальных операций на ОВ.

78 больных ЗЛПС low grade были поделены на группы сравнения. В 1-ю группу «одна радикальная операция» вошло 26(33%) больных; во 2-ю «две радикальные операции» - 24(31%); в 3ю «три радикальные операции» - 16(21%); в 4ю «четыре и более радикальных операций» - 12 (15%). ОВ достоверно выше в группе больных, которым выполнялось четыре и более радикальных операций, чем в группе пациентов, прошедших одну радикальную операцию ($p=0,000$;log-rank test) (Рисунок 5А). Статистически значимая разница не была достигнута только между 2ой и 3ей группами. Между остальными группами достоверно значимые различия ($p > 0.050$;log-rank test). Медиана ОВ в 1ой группе - 90 (95%ДИ, 65, 116) месяцев; 2ой - 130 (95%ДИ,105,155) месяцев; 3й - 140 (95%ДИ, 101,179) месяцев; 4й - 200 (95%ДИ, 132,269) месяцев. 10-летняя ОВ в 1ой, 2ой, 3ей и 4ой - 4%, 46%, 31% и 66%, соответственно. Затем, 60 больных ЗЛПС high grade были поделены на группы сравнения. В 1ю группу «одна радикальная операция» вошло 28 (47%) больных; во 2ю «две радикальные операции» - 15 (25%); в 3ю «три радикальные операции» - 11 (18%); в 4ю «четыре и более радикальных операций» - 6 (10%). ОВ достоверно выше в группе больных, которым выполнялось четыре и более радикальных операций, чем в группе пациентов, прошедших одну радикальную операцию ($p=0,001$;log-rank test) (Рисунок 5Б). Статистически значимая разница не была достигнута только между 2ой и 3ей группами. Между остальными группами достоверно значимые различия ($p > 0.038$;log-rank test). Медиана ОВ в 1ой группе - 29 (95%ДИ, 24, 34) месяцев; 2ой - 55(95%ДИ,22,88) месяцев; 3й - 70(95%ДИ,62,78) месяцев; 4й - 115(95%ДИ,87,143) месяцев. 5-летняя ОВ в 1ой, 2ой, 3ей и 4ой группах - 21%, 40%, 55% и 83%.

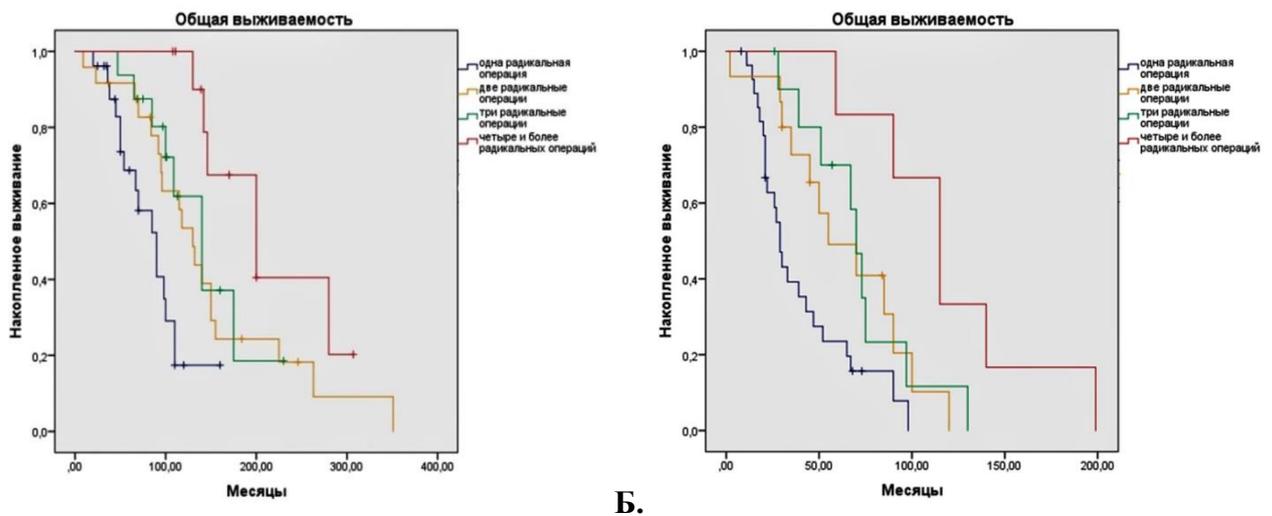


Рисунок 5А, Б — А – Общая выживаемость пациентов при ЗЛПС low grade в зависимости от количества перенесенных радикальных операций. Б - Общая выживаемость пациентов при ЗЛПС high grade в зависимости от количества перенесенных радикальных операций

Сравнение отдаленных результатов хирургического лечения больных ЗЛПС в двух временных периодах (до 2004 года и после)

С 2004 года в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина заметно вырос уровень хирургии и реанимационно-анестезиологического сопровождения, расширились возможности и показания к более агрессивному хирургическому подходу, к комбинированным операциям. С целью оценки влияния агрессивной хирургии на ОВ и БРВ при первичных ЗЛПС проведен сравнительный анализ отдаленных результатов лечения в разные временные периоды. 154 больных ЗЛПС low grade были поделены на группы сравнения. В первую группу вошло 43 (28%) больных, оперированных в период с 1972 по 2003гг; во вторую - 111 (72%) больных, оперированных с 2004 по 2018гг. ОВ и БРВ пациентов при ЗЛПС low grade в зависимости от временного периода статистически значимо не различались ($p=0,126$; $p=0,404$; log-rank test). Затем, 109 больных ЗЛПС high grade были поделены на группы сравнения. В первую группу вошло 30 (28%) больных, оперированных с 1972 по 2003гг; во вторую - 79 (72%) больных, оперированных с 2004 по 2018гг. ОВ и БРВ (Рисунок 6). ОВ статистически значимо хуже в группе пациентов, которым выполнялось хирургическое лечение в период с 1972 по 2003гг, чем в период с 2004 по 2018гг. ($p=0,000$; log-rank test). Медиана ОВ 1ой группе - 26 (95%ДИ, 22, 30) месяцев; во 2ой - 50 (95%ДИ, 41, 59) месяцев. 2-летняя ОВ в 1 и 2 группах - 47% и 69%; 5-летняя ОВ - 3% и 28%, соответственно. БРВ также статистически значимо хуже в группе пациентов, которым выполнялось хирургическое лечение в период с 1972 по 2003гг, чем в период с 2004 по 2018гг. ($p=0,037$; log-rank test). Медиана БРВ в 1ой группе - 10 (95%ДИ, 7, 13) месяцев; во 2ой - 18 (95%ДИ, 13, 23) месяцев. Показатели одногодичной БРВ в 1 и 2 группах составили 20% и 61%; 2-летняя БРВ - 3% и 23%, соответственно.

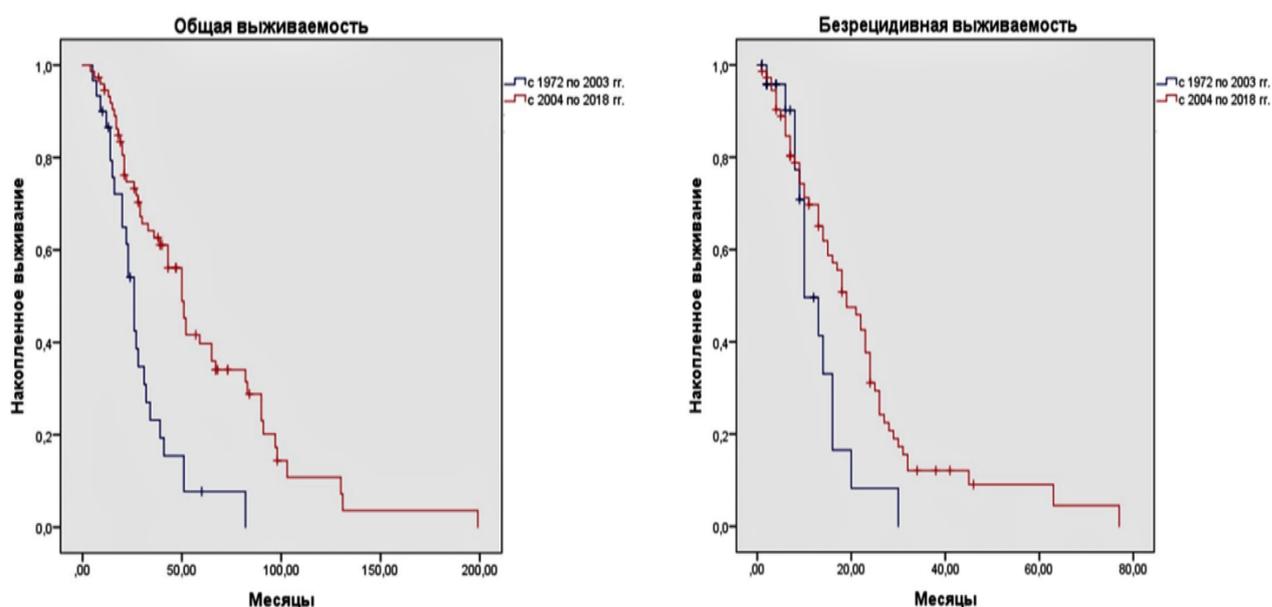


Рисунок 6 — Общая и безрецидивная выживаемость при ЗЛПС high grade в зависимости от временного периода, когда проводилось хирургическое лечение

Комбинированное лечение ЗЛПС

Послеоперационную химиотерапию (ХТ) получили 23 пациента (12%); из них 13 пациентов с ЗЛПС high grade и 10 пациентов с ЗЛПС low grade; количество курсов от 3 до 8, медиана - 6. Схемы терапии были преимущественно в двух вариантах: 1) ифосфомид и доксорубин и 2) монотерапия доксорубицином. В анализ БРВ больных ЗЛПС low grade вошло 108 пациентов. В группу «только операция» 98 (91%) пациентов, в группу «операция + ХТ» 10 (9%) пациентов. Статистически значимой разницы между группами пациентов не было достигнуто ($p=0.072$; log-rank test). Медиана БРВ в группе «только операция» - 54 (95%ДИ, 40, 68) месяцев; в группе «операция + ХТ» - 38 (95%ДИ, 32, 43) месяцев, 2-летняя БРВ - 72% и 70%, соответственно. В анализ БРВ больных ЗЛПС high grade вошло 70 пациентов. В группу «только операция» 57 (81%) пациентов, в группу «операция+ХТ» 13 (19%) пациентов. Статистически значимой разницы между группами пациентов не было достигнуто ($p=0.589$; log-rank test). Медиана БРВ в группе «только операция» - 18 (95%ДИ, 13, 23) месяцев; в группе «операция + ХТ» - 22 (95%ДИ, 7, 42) месяцев, 2-летняя БРВ - 23% и 30%, соответственно.

Морфологические факторы прогноза

Прогностическое значение доли склерозирующего компонента в забрюшинных высокодифференцированных липосарcomaх

Произведено разделение пациентов на 2е группы сравнения. В 1ю группу вошел 41 (38%) пациент с липомоподобным подтипом ВДЛПС, минимальной долей склероза в опухоли (<15%) . Во 2ю группу было включено 67 (62%) пациентов со склерозирующим подтипом ВДЛПС - доля склероза в опухоли составляла >15%. ОВ достоверно хуже во 2ой группе, чем в группе пациентов с липомодобным подтипом ($p=0,000$; log-rank test) (Рисунок 7). Медиана ОВ в 1ой группе - 221 (95%ДИ, 176, 265) месяцев, во 2ой - 115 (95%ДИ, 90, 140) месяцев. 10-летняя ОВ в 1и 2 группах - 50% и 18%, соответственно. БРВ также достоверно хуже во 2ой группе, чем в группе пациентов с липомодобным подтипом ($p= 0,001$; log-rank test). Медиана БРВ в 1ой группе - 83 (95%ДИ, 76, 90) месяцев, во 2ой - 42 (95%ДИ, 35, 49) месяцев. 5-летняя БРВ в 1 и 2 группах - 54% и 21%.

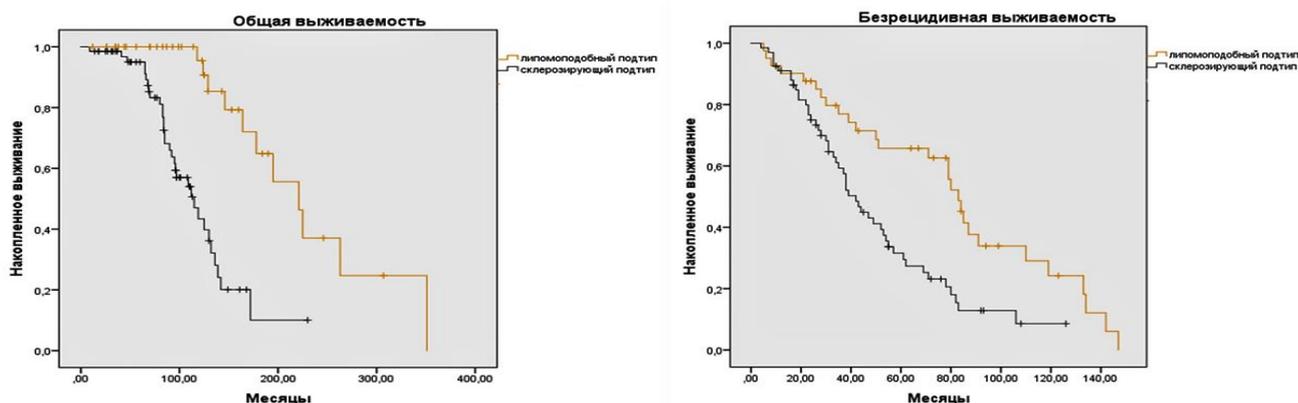


Рисунок 7 — Общая и безрецидивная выживаемость в зависимости от подтипа ВДЛПС.

Частота гистологически подтвержденного врастания ВДЛПС в прилежащие органы в сравниваемых группах была 17% и 31%, соответственно

Вторым этапом проведен анализ зависимости отдаленных результатов от доли склерозирующего компонента в опухоли в четырех группах сравнения с целью подтверждения нашей гипотезы, основанной на том, что при увеличении доли склерозирующего компонента в ВДЛПС сокращается общая и безрецидивная выживаемость. В 1ю группу вошло 32 (30%) больных ВДЛПС с долей склерозирующего компонента в опухоли менее 5%. Во 2ю группу - 21 (19%) больной (от 5 до 20%). 3я группа - 34 (32%) больных (более 20%, но менее 50%). В 4ю группу - 21 (19%) больной (более 50%). ОВ статистически значимо различается между группами с разными значениями доли склерозирующего компонента в опухоли. Наибольшая ОВ достигнута в группе пациентов с ВДЛПС, доля склерозирующего компонента в которых менее 5%, в то время как самая короткая ОВ отмечена в группе больных ВДЛПС с долей склерозирующего компонента более 50% ($p=0,000$; log-rank test). Медиана ОВ в 1ой группе - 221 (95%ДИ, 176, 265) месяцев; во 2ой - 172 (95%ДИ, 104, 240) месяцев; в 3й - 130 (95%ДИ, 107, 153) месяцев; в 4ой - 84 (95%ДИ, 81, 87) месяцев; 10-летняя ОВ в 1,2,3 и 4 группах - 52%, 45%, 18% и 5%, соответственно. Также наибольшая БРВ выживаемость достигнута в группе пациентов с ВДЛПС, доля склерозирующего компонента в которых менее 5%, в то время как самая короткая выживаемость в группе больных ВДЛПС с долей склерозирующего компонента более 50% ($p=0,000$; log-rank test). Статистически значимая разница достигнута между 1ой, 3й и 4ой группами ($p=0,000$; log-rank test); 2ой и 3ей ($p=0,008$; log-rank test); 2ой и 4ой ($p=0,003$; log-rank test). Статистически значимая разница не достигнута между 1ой и 2ой; и между 3й и 4й группами. Медиана БРВ в 1ой группе - 87 (95%ДИ, 75, 98) месяцев; во 2ой группе - 62 (95%ДИ, 35, 89) месяцев; в 3й - 42 (95%ДИ, 33, 51) месяцев; в 4ой - 23 (95%ДИ, 14, 32) месяцев; 5-летняя БРВ в 1,2,3 и 4 группах - 68%, 40%, 9% и 5%, соответственно. Частота гистологически подтвержденной инвазии в прилежащие органы в сравниваемых группах была 9%, 20%, 25% и 56%, соответственно.

Прогностическое значение миксоидного матрикса в забрюшинных высококодифференцированных липосаркомах

Больные были поделены на две группы сравнения. В 1ю группу вошло 102 (92%) пациента с ВДЛПС без миксоидного матрикса. Во 2ю группу включено 9 (8%) пациентов с ВДЛПС с миксоидным матриксом – доля миксоидного компонента в опухоли не менее 5%. ОВ и БРВ (Рисунок 8). ОВ достоверно хуже в группе больных ВДЛПС с миксоидным матриксом, чем в группе пациентов с ВДЛПС без миксоидного матрикса ($p=0,002$; log-rank test). Медиана ОВ в группе ВДЛПС без миксоидного матрикса - 142 (95% ДИ, 108, 176) месяцев, в группе ВДЛПС с миксоидным матриксом - 84 (95% ДИ, 29, 139) месяцев. 5-летняя ОВ в 1 и 2 группах -

79% и 44%, соответственно. БРВ больных также достоверно хуже в группе ВДЛПС с миксоидным матриксом, чем в группе пациентов с ВДЛПС без миксоидного матрикса ($p=0,006$; log-rank test). Медиана БРВ в 1ой группе - 55 (95% ДИ, 38, 72) месяцев, во 2ой - 31 (95% ДИ, 15, 47) месяцев. 2-летняя БРВ 1 и 2 группах - 75% и 44%, соответственно.

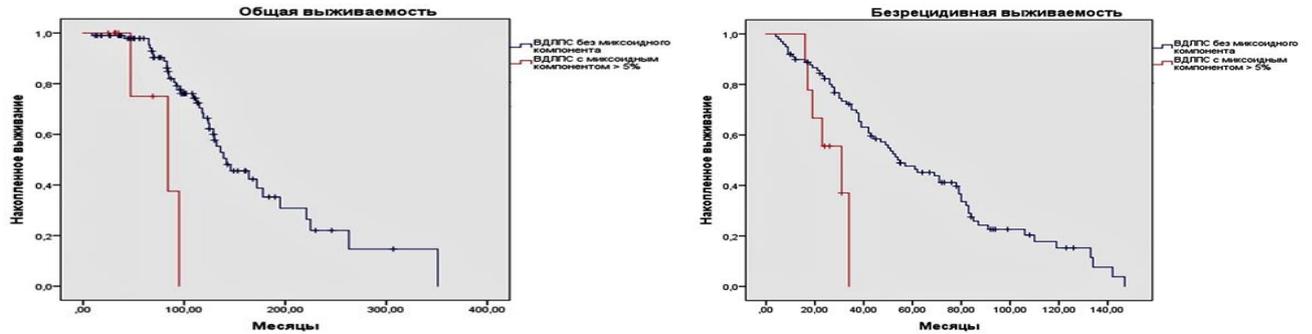


Рисунок 8 — Общая и безрецидивная выживаемость в зависимости от наличия или отсутствия миксоидного компонента ВДЛПС

Забрюшинные дедифференцированные липосаркомы: полуколичественная оценка дедифференцированного компонента и прогноз

Для оценки влияния доли дедифференцированного компонента в опухоли на отдаленные результаты, больные были поделены на две группы сравнения. В 1ю группу вошло 28 (38%) пациентов с ДДЛПС с долей дедифференцированного компонента в опухоли 15% и менее. 2я группа включала 46 (62%) пациентов с долей дедифференцированного компонента более 15%. ОВ и БРВ (Рисунок 9). ОВ достоверно хуже в группе больных ДДЛПС с долей дедифференцированного компонента более 15%, чем в группе пациентов с долей дедифференцированного компонента <15% ($p=0,000$; log-rank test). Медиана ОВ в сравниваемых группах - 91 (95% ДИ, 82, 100) и 29 (95% ДИ, 17, 41) месяцев, 5-летняя ОВ - 69% и 2%, соответственно. БРВ больных также достоверно хуже в группе ДДЛПС с долей дедифференцированного компонента более 15%, чем в группе с долей дедифференцированного компонента <15% ($p=0,000$; log-rank test). Медиана БРВ в сравниваемых группах - 25 (95% ДИ, 23, 27) и 13 (95% ДИ, 8, 18) месяцев, показатели 2-летней БРВ 50% и 9%, соответственно.

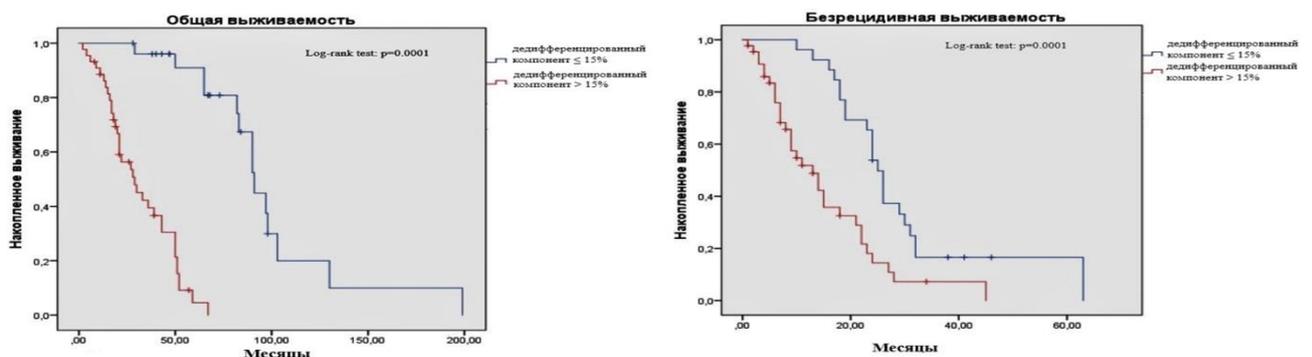


Рисунок 9 — Общая и безрецидивная выживаемость в зависимости от доли дедифференцированного компонента в ДДЛПС.

Частота гистологически подтвержденного врастания опухоли в прилежащие органы в сравниваемых группах была 32% и 63%, соответственно.

Вторым этапом проведен анализ зависимости отдаленных результатов лечения от доли дедифференцированного компонента в опухоли в четырех группах сравнения с целью подтверждения нашей гипотезы, основанной на предположении, что при увеличении доли дедифференцированного компонента в ДДЛПС сокращается ОВ и БРВ. В 1ю группу вошло 10 (14%) больных ДДЛПС с долей дедифференцированного компонента в опухоли до 5% включительно. Во 2ю - 24 (32%) пациента (более 5%, до 20% включительно). 3я группа - 17 (23%) больных (более 20%, до 50% включительно). В 4ю - 23 (31%) пациента (более 50%). Наибольшая ОВ достигнута в группе пациентов с ДДЛПС, доля дедифференцированного компонента в которых до 5%, в то время как самая короткая ОВ отмечена в группе больных ДДЛПС с долей дедифференцированного компонента более 50% ($p=0,000$; log-rank test). Медиана ОВ в 1ой группе - 103 (95%ДИ, 92, 114) месяцев; во 2ой - 82 (95%ДИ, 55, 109) месяцев; в 3й - 33 (95%ДИ, 10, 55) месяцев; в 4ой - 21 (95%ДИ, 18, 24) месяцев; 5-летняя ОВ в 1-й, 2-й, 3-й и 4-й группах - 67%, 52%, 6% и 0%, соответственно. Также наибольшая БРВ отмечена при доле дедифференцированного компонента до 5% включительно, в то время как самая короткий показатель БРВ наблюдался у больных ДДЛПС с долей дедифференцированного компонента более 50% ($p=0,000$; log-rank test). Статтически значимая разница достигнута между 1ой и 2ой группами ($p=0,046$; log-rank test); 1ой и 3ей ($p=0,001$; log-rank test); 2ой и 3ей ($p=0,000$; log-rank test); 2ой и 4ой ($p=0,0001$; log-rank test). Между 3ей и 4ой группами статистически значимая разница не достигнута ($p=0,088$; log-rank test). Медиана БРВ в 1ой группе - 31 (95%ДИ, 25, 37) месяцев; во 2ой - 26 (95%ДИ, 24, 28) месяцев; в 3й - 14 (95%ДИ, 6, 22) месяцев; в 4й - 9 (95%ДИ, 5, 13) месяцев; 2-летняя БРВ в 1-й, 2-й, 3-й и 4-й группах - 67%, 48%, 0% и 0%, соответственно. Частота гистологически подтвержденного врастания опухоли в прилежащие органы в сравниваемых группах была 20%, 33%, 59% и 78%, соответственно.

Прогностические группы при высоко-/дедифференцированных липосарcomaх

Для оценки влияния возраста на ОВ проведен сравнительный межгрупповой анализ отдельно при ВДЛПС и ДДЛПС. В анализ ОВ больных с ВДЛПС вошло 111 пациентов. В группу «до 40 лет» вошло 16 (14%) пациентов; в группу «от 41 до 60 лет» - 81 (73%) пациентов; в группу «61 год и старше» - 14 (13%) пациентов. ОВ статистически значимо хуже в группе «61 год и старше», чем в группах сравнения. Статистически значимая разница достигнута между группами 1ой и 3ей ($p=0,008$; log-rank test), 2ой и 3ей ($p=0,009$; log-rank test). Статистически значимая разница между 1ой и 2ой группой не достигнута ($p=0,101$; log-rank test). Медиана ОВ в 1ой группе составила 140 (95%ДИ, 116, 164) месяцев; во 2ой группе 131 (95%ДИ, 122, 139)

месяцев; в 3ей группе 95 (95%ДИ, 76, 114) месяцев; 10-летняя ОВ в 1, 2 и 3 группах - 35%, 31% и 7%. В анализ ОВ больных с ДДЛПС вошло 74 пациента. В группу «до 40 лет» вошло 13 (18%) пациентов; в группу «от 41 до 60 лет» - 43 (58%) пациентов; в группу «61 год и старше» - 18 (24%) пациентов. ОВ статистически значимо хуже в группе «61 год и старше», чем в группах сравнения. Статистически значимая разница достигнута между группами 1ой и 3ей ($p=0,026$; log-rank test), 2ой и 3ей ($p=0,0001$; log-rank test). Статистически значимая разница между 1ой и 2ой группой не достигнута ($p=0,779$; log-rank test). Медиана ОВ в 1ой группе составила 51 (95%ДИ, 7, 95) месяцев; во 2ой - 59 (95%ДИ, 44, 74) месяцев; в 3й - 21 (95%ДИ, 14, 28) месяцев; Показатели 5-летней ОВ в 1, 2 и 3 группах составили 31%, 35% и 11%.

Затем проведены многофакторные регрессионные анализы для оценки независимых факторов, влияющих на прогноз пациентов. Результаты представлены в таблицах 2-3.

Таблица 2 - Результаты многофакторного регрессионного анализа для оценки факторов влияющих на выживаемость при высокодифференцированной забрюшинной липосаркоме

Показатель	Многофакторный анализ Кокса					
	Общая выживаемость			Безрецидивная выживаемость		
	<i>HR</i>	<i>95% CI</i>	<i>P</i>	<i>HR</i>	<i>95% CI</i>	<i>P</i>
Доля склерозирующего компонента и/или миксоидного*	0,262	0,112 - 0,611	0,002	0,497	0,293 - 0,843	0,009
Критерий рТ** (нами созданный)	0,186	0,055 - 0,631	0,026	0,189	0,078 - 0,457	0,001
Возраст пациента***	0,409	0,172 - 0,971	0,043	—	—	—

*Доля склерозирующего компонента и/или миксоидного до 15% включительно и более 15%
 **Критерий рТ - нами созданная стратификация больных с ЗЛПС, где Т1 - опухоль до 20 см в наибольшем измерении; Т2- более 20 см;
 Т3 - гистологически подтвержденное врастание липосаркомы в прилежащие органы.
 ***Возраст пациента до 60 лет включительно и старше

Таблица 3 - Результаты многофакторного регрессионного анализа для оценки факторов влияющих на выживаемость при дедифференцированной забрюшинной липосаркоме

Показатель	Многофакторный анализ Кокса					
	Общая выживаемость			Безрецидивная выживаемость		
	<i>HR</i>	<i>95% CI</i>	<i>P</i>	<i>HR</i>	<i>95% CI</i>	<i>P</i>
Доля дедифференцированного компонента*	0,151	0,067 - 0,343	0,000	0,341	0,176 - 0,663	0,001
Критерий рТ** (нами созданный)	0,199	0,059 - 0,667	0,009	0,278	0,143 - 0,538	0,001
Возраст пациента***	0,376	0,197 - 0,716	0,003	—	—	—

*Доля дедифференцированного компонента до 15% включительно и более 15%
 **Критерий рТ - нами созданная стратификация больных с ЗЛПС, где Т1 - опухоль до 20 см в наибольшем измерении; Т2- более 20 см;
 Т3 - гистологически подтвержденное врастание липосаркомы в прилежащие органы.
 ***Возраст пациента до 60 лет включительно и старше

Прогностическая группа определяется согласно сумме, полученной при сложении баллов, соответствующих каждому из следующих критериев:

1. Доли компонентов в опухоли - для ВДЛПС доля склерозирующего компонента и/или миксоидного $\leq 15\%$ – 1 балл; доля склерозирующего компонента и/или миксоидного $> 15\%$ - 2 балла; - для ДДЛПС доля дедифференцированного компонента $\leq 15\%$ - 3 балла; доля дедифференцированного компонента $> 15\%$ - 4 балла.

2. Независимый фактор - возраст ≤ 60 лет - 1 балл; возраст > 60 лет - 2 балла.

3. TNM классификация (с внесенными нами изменениями) - стадия IA 1 балл; стадия IB 2 балла; стадия II 3 балла; стадия IIIA 4 балла; стадия IIIB 5 баллов; стадия IV 6 баллов;

Прогностические группы при забрюшинных ВДЛПС и ДДЛПС: группа благоприятного прогноза 3 балла; группа промежуточного прогноза 4-6 баллов; группа неблагоприятного прогноза 7-9 баллов; группа крайне неблагоприятного прогноза ≥ 10 баллов.

С целью подтверждения корректности предложенного распределения пациентов с забрюшинными ВДЛПС/ДДЛПС на прогностические группы проведен сравнительный межгрупповой анализ ОВ и БРВ (Рисунок 10). В 1-ю группу «благоприятного прогноза» вошло 16 (9%) больных; во 2-ю группу «промежуточного прогноза» 92 (50%) больных; в 3-ю «неблагоприятного прогноза» - 39 (21%); в 4-ю «крайне неблагоприятного прогноза» - 38 (20%). ОВ статистически значимо различается между всеми группами пациентов ($p=0,000$; log-rank test).

Наибольшая ОВ достигнута в группе с «благоприятным прогнозом», в то время как самая короткая ОВ в группе с «крайне неблагоприятным прогнозом» ($p=0,000$; log-rank test). Медиана ОВ в 1-ой группе - 225 (95%ДИ, 174, 276) месяцев; 2-ой - 130 (95%ДИ, 115, 145) месяцев; 3-й - 90 (95%ДИ, 79, 101) месяцев; 4й - 22 (95%ДИ, 15, 29) месяцев. 5-летняя ОВ в 1-й, 2-й, 3-й и 4-й группах - 100%, 73%, 51% и 6%; 10-летняя ОВ - 80%, 23%, 5%, и 0%, соответственно.

БРВ также статистически значимо различается между всеми группами пациентов ($p=0,000$; log-rank test). Наибольшая БРВ достигнута в группе с «благоприятным прогнозом», в то время как самая короткая БРВ в группе с «крайне неблагоприятным прогнозом» ($p=0,000$; log-rank test). Медиана БРВ в 1-ой группе - 80 (95%ДИ, 65, 95) месяцев; 2-ой - 47 (95%ДИ, 33, 61) месяцев; 3-й - 26 (95%ДИ, 24, 28) месяцев; 4-й - 10 (95%ДИ, 6, 14) месяцев. 2-летняя БРВ в 1-й, 2-й, 3-й и 4-й группах - 100%, 71%, 46% и 3%; 5-летняя БРВ - 73%, 29%, 3%, и 0%, соответственно.

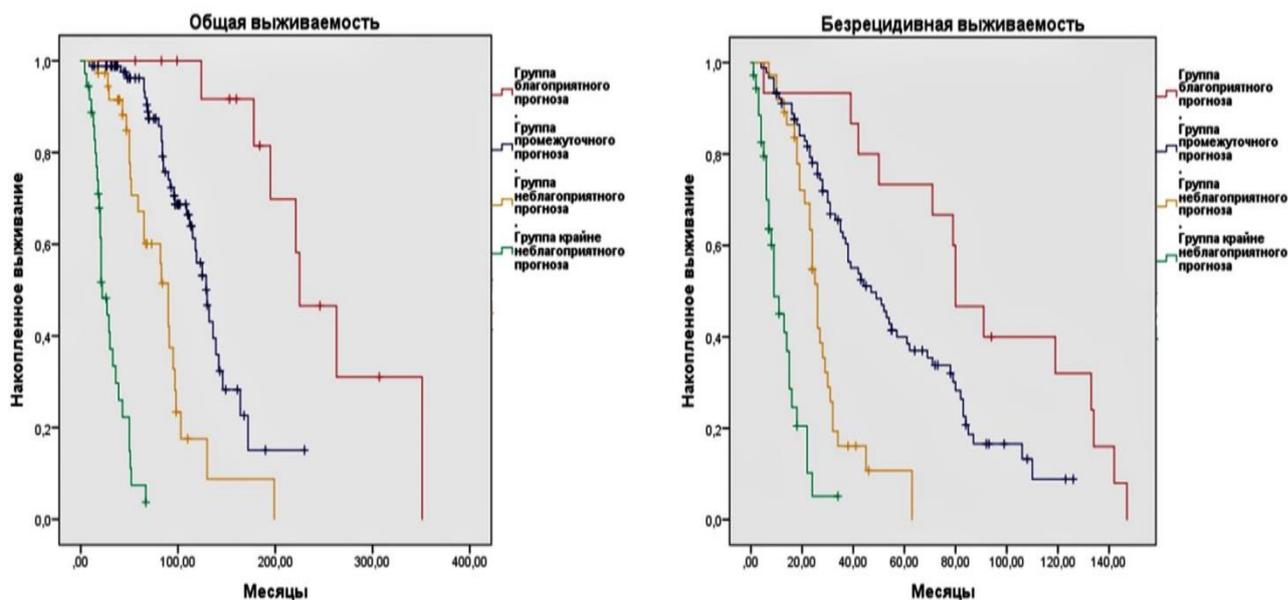


Рисунок 10 — Общая и безрецидивная выживаемость пациентов с ВДЛПС/ДДЛПС в соответствии с предложенной стратификацией больных на прогностические группы

ВЫВОДЫ

1. Оценка степени злокачественности (grade) ЗЛПС по системе FNCLCC не является релевантной, поскольку отсутствует достоверно значимая разница в ОБ и БРВ при ЗЛПС grade2 и grade3 ($p=0,067$; $p=0,103$; log-rank test). Целесообразно бинарное деление ЗЛПС на high grade (G2-3) и low grade (G1) ($p=0,000$; log-rank test).

2. ОБ и БРВ статистически значимо хуже при гистологически подтвержденном врастании ЗЛПС в прилежащие органы как при ЗЛПС low grade (G1), так и при ЗЛПС high grade (G2-3) опухолях ($p=0,000$; log-rank test).

3. Как и предшествующие издания, TNM-классификация злокачественных опухолей 8-й редакции не отражает полноценно распространенность опухоли и прогноз заболевания при ЗЛПС. Ввиду того, что ЗЛПС имеют определенные особенности (размеры больше, чем при других НЗО, крайне редкое лимфогенное метастазирование) и составляют более 50% от общего числа забрюшинных опухолей, целесообразно создание специальной TNM-классификации для ЗЛПС с целью адекватного стадирования и прогнозирования заболевания. Модифицированная в настоящем исследовании TNM-классификация продемонстрировала более адекватное распределение больных по стадиям и достоверность межгрупповых различий показателя выживаемости.

4. Частота гистологически подтвержденного врастания ЗЛПС в прилежащие органы при low grade (G1) – 23% случаев, при high grade (G2-3) – 53% случаев. Выбор объема хирургического вмешательства необходимо осуществлять с учетом степени злокачественности ЗЛПС. При ЗЛПС low grade (G1) целесообразно выполнение органосохраняющих операций, в том числе нефросохраняющих. Напротив, при ЗЛПС high grade (G2-3) органосохраняющие

операции ухудшают отдаленные результаты (ОВ и БРВ). При ЗЛПС high grade (G2-3) оправданы комбинированные операции, в том числе нефрэктомия.

5. Активная хирургическая тактика при рецидивах ЗЛПС позволяет улучшить отдаленные результаты лечения больных. Показатель ОВ нарастает по мере увеличения количества повторных радикальных операций по поводу рецидива, как при ЗЛПС low grade ($p=0,000$; log-rank test), так и при ЗЛПС high grade ($p=0,001$; log-rank test).

6. Доли склерозирующего и миксоидного компонентов в ВДЛПС и доля дедифференцированного компонента в ДДЛПС, оцененные полуколичественным методом, могут служить дополнительными морфологическими факторами прогноза у больных ЗЛПС. Нарастание доли склерозирующего компонента и/или наличие миксоидного матрикса в ВДЛПС приводит к более агрессивному течению заболевания с укорочением ОВ и БРВ, а также увеличению частоты висцеральной инвазии. При ДДЛПС нарастание доли дедифференцированного компонента в опухоли приводит к укорочению ОВ и БРВ, а также увеличению частоты висцеральной инвазии.

7. Разработанная методика стратификации пациентов на прогностические группы при самых часто встречаемых (97,5%) гистологических типах ЗЛПС (ВДЛПС и ДДЛПС) может быть клинически применима для отбора больных на комбинированное лечение и оптимизации динамического наблюдения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При возможности радикального удаления опухоли на первом этапе следует выполнять хирургическое лечение в зависимости от степени злокачественности ЗЛПС (исключение составляют случаи, требующие хирургического вмешательства по жизненным показаниям). При ЗЛПС low grade (G1) целесообразно выполнение органосохраняющих операций, в том числе нефросохраняющих (при технически возможных случаях) т.е. вовлечение в опухолевый процесс почки и ее капсулы (жировой, а также фиброзной) не является абсолютным показанием к нефрэктомии. Напротив, при ЗЛПС high grade (G2-3) оправданы комбинированные операции, в том числе нефрэктомия.

2. При рецидивах ЗЛПС обоснована необходимость активной хирургической тактики. При возможности радикального удаления опухоли на первом этапе следует выполнять хирургическое лечение. Выбор объема хирургического вмешательства при рецидиве необходимо осуществлять с учетом степени злокачественности ЗЛПС (приложение 1).

3. Для более точного прогнозирования течения заболевания у больных с ЗЛПС при морфологическом исследовании операционного материала рекомендуется проводить полуколичественную оценку доли склерозирующего и миксоидного компонентов при ВДЛПС, а также доли дедифференцированного компонента при ДДЛПС.

4. В клинической практике дополнительно может применяться более точное стадирование заболевания по модифицированной TNM – классификации и стратификация пациентов на прогностические группы по предложенной методике с целью отбора больных на комбинированное лечение и оптимизации динамического наблюдения после проведенного лечения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Волков, А.Ю.** Забрюшинные высокодифференцированные липосаркомы: прогностическое значение доли склерозирующего компонента в опухоли / **А.Ю. Волков**, Н.А. Козлов, С.Н. Неред, И.С. Стилиди, А.М. Строганова, П.П. Архири, Е.Ю. Антонова, С.А. Привезенцев // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. - 2020. - Т.12. - №1. - С. 14-23.

2. **Волков, А.Ю.** Инвазивные свойства забрюшинных высокодифференцированных липосарком в зависимости от доли склерозирующего компонента в опухоли / **А.Ю. Волков**, Н.А. Козлов, С.Н. Неред, И.С. Стилиди, А.М. Строганова, П.П. Архири, Е.Ю. Антонова, С.А. Привезенцев // Российский онкологический журнал. - 2020. - Т.25. - №2. - С. 50-55.

3. **Волков, А.Ю.** Забрюшинные дедифференцированные липосаркомы: полуколичественная оценка дедифференцированного компонента и прогноз / **А.Ю. Волков**, Н.А. Козлов, С.Н. Неред, И.С. Стилиди, А.М. Строганова, П.П. Архири, Е.Ю. Антонова, С.А. Привезенцев // Архив патологии. - 2020. - Т.85. - №2. - С. 25-32.

4. **Волков, А.Ю.** Прогностическое значение миксоидного матрикса в забрюшинной высокодифференцированной липосаркоме / **А.Ю. Волков**, Н.А. Козлов, С.Н. Неред, И.С. Стилиди, А.М. Строганова, П.П. Архири, Е.Ю. Антонова, С.А. Привезенцев // Сибирский онкологический журнал. - 2021. - Т.20. - №1. - С. 46-52.

5. Неред, С.Н. Прогностическое значение TNM-классификации 8-го издания и новые критерии стадирования при забрюшинных липосаркомах / С.Н. Неред, **А.Ю. Волков**, Н.А. Козлов, И.С. Стилиди, П.П. Архири // Современная онкология. - 2020. - Т.22. - №3. - С. 120-126.

6. **Волков, А.Ю.** Забрюшинные неорганные липосаркомы: современный взгляд на проблему / **А.Ю. Волков**, С.Н. Неред, Л.Н. Любченко // Сибирский онкологический журнал. - 2019. – Т.18. – №5. – С. 86–96.