

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н. Н. Блохина» Минздрава России**

На правах рукописи

ВОЛКОВ АЛЕКСАНДР ЮРЬЕВИЧ

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

14.01.12 — Онкология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук

Неред Сергей Николаевич

кандидат медицинских наук

Козлов Николай Александрович

Москва - 2021 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1 Анатомия забрюшинного пространства	11
1.2 Эпидемиология.....	11
1.3 Морфологическая классификация и стадирование забрюшинных липосарком.....	12
1.3.1 Классификация липосарком ВОЗ	12
1.3.2 Стадирование сарком забрюшинного пространства по TNM – классификации	13
1.4 Клинико-морфологические и молекулярно-генетические характеристики липосарком, факторы прогноза	15
1.4.1 Высокодифференцированная липосаркома	16
1.4.2 Дедифференцированная липосаркома	18
1.4.3 Миксоидная липосаркома	19
1.4.4 Плеоморфная липосаркома	20
1.4.5 Генетическая гетерогенность липосарком	20
1.5 Диагностика забрюшинных липосарком.....	22
1.6 Лечение больных с забрюшинными липосаркомами.....	24
1.6.1 Хирургическое лечение	24
1.6.2 Лучевая терапия	26
1.6.3 Системная терапия	27
ГЛАВА 2. АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	32
2.1 Общая характеристика больных.....	32
2.2 Обследование больных.....	36
2.3 Методы морфологического исследования	37
2.3.1 Методика проведения флуоресцентной in situ	

гибридизации (FISH) на парафиновом срезе с использованием высокого давления	38
2.3.2 Полуколичественный метод подсчета доли компонентов забрюшинных липосарком	41
2.4 Морфологическая характеристика забрюшинных липосарком.....	42
2.4.1 Высокодифференцированная забрюшинная липосаркома.	42
2.4.2 Дедифференцированная забрюшинная липосаркома	44
2.4.3 Миксоидная забрюшинная липосаркома.....	47
2.4.4 Плеоморфная забрюшинная липосаркома	48
2.5 Методы статистического анализа данных.....	49
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ	51
ГЛАВА 3. ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ TNM-КЛАССИФИКАЦИИ 8-ГО ИЗДАНИЯ И НОВЫЕ КРИТЕРИИ СТАДИРОВАНИЯ ПРИ ЗАБРЮШИННЫХ ЛИПОСАРКОМАХ.....	51
Обсуждение.....	65
ГЛАВА 4. АГРЕССИВНЫЙ ПОДХОД В ХИРУРГИИ ЗАБРЮШИННЫХ ЛИПОСАРКОМ.....	68
4.1 Показания к комбинированным вмешательствам в зависимости от степени злокачественности ЗЛПС	68
4.2 Нефрэктомия или нефросохраняющая операция?.....	72
4.3 Декапсуляция почки (удаление фиброзной капсулы почки).	75
4.4 Роль активной хирургической тактики при рецидиве ЗЛПС	77
4.5 Сравнение отдаленных результатов хирургического лечения больных ЗЛПС в двух временных периодах (до 2004 года и после).....	79
Обсуждение.....	83
ГЛАВА 5. КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЗЛПС	85
Обсуждение.....	86

ГЛАВА 6. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ	
ПРОГНОЗА.....	87
6.1 Прогностическое значение доли склерозирующего	
компонента в забрюшинных высокодифференцированных	
липосаркомах.....	87
Обсуждение.....	91
6.2 Инвазивные свойства забрюшинных	
высокодифференцированных липосарком	91
Обсуждение.....	94
6.3 Прогностическое значение миксоидного матрикса	
в забрюшинных высокодифференцированных	
липосаркомах	95
Обсуждение.....	96
6.4 Забрюшинные дедифференцированные липосаркомы:	
полуколичественная оценка дедифференцированного	
компонента и прогноз.....	97
Обсуждение.....	102
ГЛАВА 7. ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ГРУППЫ ПРИ	
ЗАБРЮШИННЫХ ВЫСОКО-/ДЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ	
ЛИПОСАРКОМАХ.....	105
7.1 Анализ общей и безрецидивной выживаемости	
в зависимости от гистологического типа ЗЛПС	105
7.2 Прогностические группы	106
Обсуждение.....	112
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	113
ВЫВОДЫ	119
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	121
СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ	122
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	123
ПРИЛОЖЕНИЕ 1.	139

ВВЕДЕНИЕ

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. Несмотря на широкий спектр гистологических вариантов внутри каждого типа забрюшинных липосарком (ЗЛПС), описанных в классификации ВОЗ (2013), ни один из них, по мнению экспертов не влияет на течение заболевания. Тем не менее, 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 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 актуальной классификации - 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. Стоит отметить, что при неоспоримой разнице в прогнозе больных с ЗЛПС разной степени злокачественности оптимальные сроки наблюдения не определены, а план контрольных обследований после радикального лечения един и не зависит от морфологии опухоли. Учитывая вышеизложенное необходимо создание соответствующих рекомендаций.

В настоящее время в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина накоплен большой опыт лечения больных ЗЛПС, что позволяет более подробно изучить данную проблему и дать ответы на ряд малоизученных и спорных вопросов.

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.

Научная новизна

На большом клиническом материале при разной степени злокачественности ЗЛПС продемонстрировано влияние на отдаленные результаты хирургического лечения следующих факторов: возраст, размер первичной ЗЛПС, комбинированное лечение, количество отдельно расположенных опухолевых узлов как при первичной ЗЛПС, так и при первом рецидиве; вовлечение прилежащих органов опухолью, комбинированные операции.

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.

В исследовании продемонстрировано влияние степени злокачественности на частоту гистологически подтвержденного врастания ЗЛПС в прилежащие органы: при low grade (G1) – 23% случаев, при high grade (G2-3) – 53% случаев. Общая (ОВ) и безрецидивная (БРВ) выживаемость статистически значимо хуже при висцеральной инвазии вне зависимости от степени злокачественности опухоли.

Работа доказывает факт, что метастатическое поражение лимфатических узлов при ЗЛПС является казуистикой, описанной в научной литературе единичными наблюдениями. В настоящем исследовании метастатическое поражение лимфатических узлов не было выявлено ни в одном случае (статус N0 в 100% случаев).

Впервые в России разработан алгоритм хирургического лечения больных ЗЛПС в зависимости от степени злокачественности опухоли. При этом отдельное внимание уделено целесообразности нефросохраняющих операций и

нефрэктомии при ЗЛПС разной степени злокачественности. 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.

Основываясь на сравнительной оценке отдаленных результатов хирургического лечения больных ЗЛПС в двух временных периодах (до 2004 года и после), 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 высокодифференцированных липосаркомах (ВДЛПС) и дедифференцированного компонента в дедифференцированных липосаркомах (ДДЛПС) может служить дополнительным морфологическим фактором прогноза у больных ЗЛПС. Продемонстрировано более агрессивное течение ДДЛПС с укорочением ОБ и БРВ 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 ОБ и БРВ. Также, показано, что ОБ и БРВ у пациентов с ВДЛПС без миксоидного матрикса достоверно выше, чем у больных ВДЛПС с наличием миксоидного матрикса в опухоли.

Показано, что комбинированное лечение (операция+послеоперационная химиотерапия) не улучшает БРВ больных при сравнении с только хирургическим лечением как при ЗЛПС low grade, так и при ЗЛПС high grade.

На основании полученных данных разработана методика стратификации больных на прогностические группы при самых часто встречаемых гистологических типах ЗЛПС (высоко-/дедифференцированные липосаркомы).

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 при ВДЛПС и ДДЛПС могут быть применены для отбора больных на комбинированное лечение и для оптимизации динамического наблюдения после проведенного лечения.

Методология и методы исследования

В работе проведен анализ данных обследования и лечения 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 опухолей костей и мягких тканей 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. В процессе исследования 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 стандартной программы Microsoft Excel и программы IBM SPSS Statistics v23.

Положения, выносимые на защиту

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. При рецидивах ЗЛПС обоснована необходимость активной хирургической тактики. Выбор объема хирургического вмешательства при рецидиве необходимо осуществлять с учетом степени злокачественности ЗЛПС. 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. 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.

Степень достоверности и апробация результатов

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

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Анатомия забрюшинного пространства

Забрюшинное пространство (ретроперитонеальное пространство, лат. *spatium retroperitoneale*) — клетчаточное пространство, ограниченное задней частью париетальной брюшины и внутрибрюшной фасцией; распространяется от диафрагмы до малого таза.

Забрюшинное пространство содержит почки, надпочечники, мочеточники и поджелудочную железу, нисходящую и горизонтальную части двенадцатиперстной кишки, восходящий и нисходящий отделы ободочной кишки, нижнюю полую вену, брюшную часть аорты и ее ветви, отделы непарной и полунепарной вен, симпатические стволы, вегетативные нервные сплетения и ветви поясничного сплетения, лимфатические узлы, брюшной отдел грудного лимфатического протока. Органы забрюшинного пространства окружены жировой клетчаткой. Фасциальные пластинки разделяют забрюшинное пространство на отделы. У наружного края почки забрюшинная фасция делится на пред- и позадипочечную фасции. Предпочечная фасция огибает почку спереди и соединяется с фасциальными футлярами аорты и нижней полой вены, распространяясь на противоположную сторону; позадипочечная фасция сливается с внутрибрюшной фасцией, покрывающей ножку диафрагмы и большую поясничную мышцу. Жировая капсула почки (паранефральная клетчатка) располагается между листками забрюшинной фасции, распространяясь по ходу мочеточника. Параинтестинальная клетчатка лежит между ретроперитонеальной фасцией и задними поверхностями восходящей и нисходящей ободочных кишок. Непарное срединное пространство содержит магистральные сосуды — брюшную часть аорты и нижнюю полую вену с их ветвями, расположенными рядом нервами и лимфатическими узлами [1].

1.2 Эпидемиология

Саркомы мягких тканей (СМТ) являются неоднородной группой сравнительно редких мезенхимальных новообразований с вариабельным

потенциалом злокачественности. Ежегодно в России регистрируется около 3,5 тысяч новых случаев, что составляет менее 1% от всех онкологических заболеваний [2]. По статистическим данным, в США под наблюдением находятся около 10 700 пациентов с саркомами мягких тканей, при этом смертность составляет 3 800 случаев в год [3].

Ретроперитонеальная локализация СМТ отмечается в 10–15% случаев [4]. Наиболее часто встречающейся забрюшинной мезенхимальной опухолью является липосаркома, доля которой превышает 50% от общего числа сарком [5].

1.3 Морфологическая классификация и стадирование забрюшинных липосарком

1.3.1 Классификация липосарком ВОЗ

Липосаркомы подразделяются на промежуточные (местно-агрессивные) и злокачественные опухоли.

Одним из ведущих прогностических факторов сарком является гистологическая степень злокачественности. Определение степени злокачественности (grade) липосаркомы рекомендуется проводить по системе FNCLCC (French Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer). В основу данной системы включены три независимых прогностических фактора, каждый из которых имеет балльное значение: линия дифференцировки опухоли (1 балл – саркомы, весьма схожие с нормальной мезенхимальной тканью зрелого типа, 2 балла – саркомы с четко определенным гистологическим типом, 3 балла – эмбриональные и недифференцированные саркомы, саркомы с неизвестной линией дифференцировки); количество митозов в 10 полях зрения; относительный объем некроза в опухоли (в процентах). Степень злокачественности устанавливается согласно сумме баллов по трем параметрам [6].

Эти рекомендации выглядят следующим образом:

- **гистологический тип опухоли**
 - высокодифференцированная липосаркома – 1 балл;
 - дедифференцированная липосаркома – 3 балла;

- миксоидная липосаркома – 2 балла;
- высокозлокачественная миксоидная липосаркома – 3 балла;
- плеоморфная липосаркома – 3 балла.

- **число митозов** (определяется на 10 полей зрения большого увеличения микроскопа) - 1 балл – 0-9 митозов;

- 2 балла – 10-19 митозов;
- 3 балла – > 19 митозов.

- **объем некроза в опухоли**

- 0 баллов – нет зон некроза;
- 1 балл – < 50 %;
- 2 балла – \geq 50 %.

- **гистологическая степень злокачественности (G)**

- G1 – сумма баллов 2-3;
- G2 – сумма баллов 4-5;
- G3 – сумма баллов 6-8.

1.3.2 Стадирование сарком забрюшинного пространства по TNM - классификации

До 2017 г. в TNM-классификации Международного противоракового союза не было предусмотрено специального раздела для стадирования неорганных забрюшинных опухолей (НЗО). Определение стадии НЗО осуществлялось в соответствии с TNM-классификацией, предназначенной для всех сарком мягких тканей (таблица 1). В этой классификации (6 и 7 изданий) [7,8] одним из основных прогностических факторов является размер новообразования, который имеет всего два значения – более или менее 5 см. Поскольку в большинстве случаев размеры НЗО превышают 15 см, а опухоли менее 5 см отмечены лишь у 1,5-6,0% больных [4,9,10,11,12,13,14], влияние реальных размеров новообразования на стадию и прогноз практически не учитывается. Другой критерий, определяющий символ Т (а - глубокая, b - поверхностная опухоль), не демонстрирует заметной значимости, так как все НЗО относятся к глубоко расположенным опухолям. В итоге подавляющее

большинство НЗО классифицировались как T2b-опухоли. В связи с тем, что метастатическое поражение лимфатических узлов и отдаленные метастазы при НЗО – событие весьма редкое, состояние регионарных лимфатических узлов и наличие отдаленных метастазов имеют прогностическое значение у крайне ограниченной группы больных. Следовательно, лишь степень злокачественности опухоли (G1 - низкая, G2/G3 - высокая) играет в этой классификации основную прогностическую роль и позволяет различить большинство ретроперитонеальных сарком между IB и III стадиями.

Таблица 1 - Стадирование сарком мягких тканей (TNM, 7-е издание)

IA	T1a, T1b	N0	M0	G1 Low Grade
IB	T2a, T2b	N0	M0	G1 Low Grade
IIA	T1a, T1b	N0	M0	G2, G3 High Grade
IIB	T2a	N0	M0	G2, G3 High Grade
III	T2b	N0	M0	G2, G3 High Grade
	Any T	N1	M0	Any G
IV	Any T	Any N	M1	Any G

Прогностическое значение классификации TNM 7-го издания при забрюшинных саркомах неоднократно подвергалось критике со стороны исследователей из разных стран [15,16,17].

В 2017 году опубликовано восьмое издание «TNM: Классификация злокачественных опухолей» [18], в котором забрюшинные саркомы впервые выделены в отдельную рубрику (таблица 2). В данной классификации отменено деление на поверхностные и глубокие опухоли, введена новая градация размеров первичной опухоли (в наибольшем измерении): T1 – опухоль ≤ 5 см; T2 – опухоль > 5 см, но ≤ 10 см, T3 - опухоль >10 см, но ≤ 15 см, T4 – опухоль >15 см. Символы «N – региональные лимфатические узлы», «M - отдаленные метастазы» и «G – grade» остались неизменными в сравнении с TNM-7 [8]. По степени

злокачественности опухоли подразделены на две группы: low grade, включающий в себя G1, и новообразования high grade – G2 и G3.

Объединенный американский протопораковый комитет (AJCC) предлагает использовать в 8-й редакции TNM классификации в качестве дополнительного прогностического инструмента номограммы Gronchi [16], позволяющие составлять 7-летний прогноз общей и безрецидивной выживаемости у больных забрюшинной саркомой, однако это не решает проблему стадирования.

Согласно TNM-8, при стадировании забрюшинных сарком, размер новообразования, прогностически более значим при high grade опухолях (G2-3), чем при G1 [18].

Таблица 2 - Стадирование забрюшинных сарком (TNM, 8 издание)

IA	T1	N0	M0	G1,GX Low Grade
IB	T2,T3,T4	N0	M0	G1,GX Low Grade
II	T1	N0	M0	G2,G3 High Grade
IIIA	T2	N0	M0	G2,G3 High Grade
IIIB	T3,T4	N0	M0	G2,G3 High Grade
IIIV	Any T	N1	M0	Any G
IV	Any T	Any N	M1	Any G

1.4 Клинико-морфологические и молекулярно-генетические характеристики липосарком, факторы прогноза

Липосаркома была впервые описана Вирховым в 1857г. В 1944г. Arthur Purdy Stout писал «...одна из самых загадочных и удивительных страниц в онкологии рассказывает об опухоли из жировых клеток, в которой они растут странным образом и имеют поразительный размер...».

Липосаркомы подразделяются на четыре гистологических типа (высокодифференцированная липосаркома, недифференцированная липосаркома, миксоидная липосаркома, плеоморфная липосаркома), каждый из которых имеет особенности в клиническом течении и разный прогноз. Пятый тип, так называемая «смешанная (комбинированная) липосаркома», который ранее являлся отдельной

единицей, был удален из последней классификации ВОЗ в 2012 году на основе консенсусного мнения о том, что эти редкие случаи - варианты дедифференцированной липосаркомы. Стоит отметить, что морфология и генетика при забрюшинной локализации липосарком не отличается от липосарком других локализаций. [6,19].

Риск развития ЗЛПС увеличивается после 40 лет и достигает пика в возрасте от 50 до 60 лет. Преобладание больных по половому признаку не выявлено. В большинстве случаев размеры НЗО составляют более 15 см, а опухоли менее 5 см отмечены лишь у 1,5-6,0% больных [4, 10,11,12,15]. ЗЛПС чаще локализуется в левой половине забрюшинного пространства (52.3%), чем в правой - 33.3%. В большинстве случаев (78,1%) ЗЛПС занимает более чем одну анатомическую зону забрюшинного пространства (по классификации В.В. Цвиркуна). Данные предоперационной лучевой диагностики и операционной ревизии позволяют считать, что ЗЛПС исходит из жировой капсулы почки в 50,7% случаев, из жировой клетчатки других отделов забрюшинного пространства — в 49,3%. Соотношение гистологических типов ЗЛПС, исходящих и не исходящих из жировой капсулы почки, не различаются. У впервые выявленных больных ЗЛПС имеет вид одноузловой гомогенной опухоли в 53,4% случаев, единой опухоли, состоящей из нескольких узлов разной плотности, - в 35,6%, множественных опухолей, отдельно расположенных в забрюшинном пространстве в 10,9%. Рецидив заболевания проявляется множественными, отдельно расположенными узлами в 24,2% случаев, причем количество узлов нарастает с каждым новым рецидивом, что может указывать на имплантационный механизм возникновения рецидива ЗЛПС [10, 20]. Наиболее важными факторами прогноза являются: размер опухоли, радикальность хирургического вмешательства, гистологический тип липосаркомы, степень злокачественности опухоли и возраст пациента [10,11,13,15,16,21,22,23].

1.4.1 Высокодифференцированная липосаркома

Высокодифференцированная липосаркома/атипичная липоматозная опухоль (ВДЛПС/АЛО) является самым распространённым гистологическим

типом липосарком и составляет 40–45% случаев данной группы опухолей. ВДЛПС/АЛО чаще всего возникают в глубоких мягких тканях конечностей, преимущественно на бедре. Забрюшинное пространство является вторым наиболее распространенным местом возникновения новообразования, что составляет 15–20% случаев. В классификации ВОЗ (2013 г.) ВДЛПС была переименована в атипичную липоматозную опухоль ввиду того, что данный гистологический тип липосаркомы относится к местно агрессивным новообразованиям с низкой степенью злокачественности и отсутствием метастатического потенциала [6,24,25,26]. Кроме того, изменение терминологии связано с локализацией опухоли и, как следствие, с особенностями клинического течения и прогнозом. Так, термин «атипичная липоматозная опухоль» относится к резектабельным опухолям конечностей, когда возможно выполнение широкого иссечения новообразования с местно агрессивным биологическим потенциалом и благоприятным прогнозом. В то время как термин «высокодифференцированная липосаркома» применим исключительно для забрюшинной и медиастинальной локализации, где затруднено или невозможно выполнение широкого иссечения, а частота локального рецидива наиболее высока [6,24,27].

Согласно классификации опухолей костей и мягких тканей ВОЗ (2013) ВДЛПС подразделяются на 3 гистологических варианта: 1) липомоподобный - опухоль преимущественно или полностью представлена жировой тканью, гистологически сходной с неизменной жировой тканью или липомой. 2) склерозирующий - значимая часть липогенной опухоли представлена полями коллагена с низким содержанием стромальных клеток без признаков липогенной дифференцировки. Данный вариант ВДЛПС наиболее характерен для забрюшинной локализации и семенного канатика. 3) воспалительный – независимо от доли жирового или склеротического компонентов опухоль отличается высоким содержанием воспалительных клеток (нейтрофилы, лимфоциты, плазмциты). Данный вариант ВДЛПС чаще всего встречается при забрюшинной локализации опухоли. В последние 15 лет был описан сравнительно редкий веретенчатый вариант ВДЛПС, представленный

характерными веретеновидными клетками с патогномоничными мутациями генов RB1, RCBTB2, DLEU1 и ITM2B (при отсутствии характерной для ВДЛПС амплификации генов MDM2 и CDK4) и локализацией почти исключительно в мягких тканях конечностях. Несмотря на нередкое появления у ВДЛПС миксоидных изменений различной выраженности, микроскопически имитирующих миксоидную липосаркому, эксперты ВОЗ не сочли необходимым выделение миксоидного варианта ВДЛПС/АЛО [6,24].

ВДЛПС/АЛО характеризуются хромосомными абберациями, содержащими амплифицированные сегменты на участке 12q13-15, с гиперэкспрессированными онкогенами MDM2 и CDK4. Показано, что MDM2 и CDK4 являются наиболее часто амплифицированными генами, встречаясь почти в 100% и 90% случаев ВДЛПС/АЛО [6,19,28,29,30,31,32,33].

Несмотря на широкий спектр гистологических вариантов ВДЛПС, описанных в классификации ВОЗ (2013), ни один из них, по мнению экспертов не ассоциирован с течением и прогнозом заболевания [6,34,35].

1.4.2 Дедифференцированная липосаркома

Частота встречаемости дедифференцированной липосаркомы (ДДЛПС) в забрюшинном пространстве значительно превышает иные локализации (соотношение 5:1) [6]. Более чем в 90% случаев ДДЛПС диагностируется «de novo», тогда как оставшаяся часть случаев возникновения ДДЛПС отмечается при рецидивах высокодифференцированной липосаркомы (ВДЛПС) [6,36,37]. Сравнительные морфологические и молекулярно-генетические исследования показывают, что ВДЛПС и ДДЛПС являются разными проявлениями единого заболевания. Так, ВДЛПС и ДДЛПС характеризуются хромосомными абберациями, содержащими амплифицированные сегменты на участке 12q13-15 с гиперэкспрессированными онкогенами MDM2 и CDK4 [6,19,36,37]. Кроме того, в большинстве узлов ДДЛПС можно обнаружить компонент ВДЛПС. Независимо от анатомической локализации, ДДЛПС отличается от ВДЛПС более агрессивным течением, а также наличием метастатического потенциала:

отдаленные метастазы наблюдаются в 15–20% случаев ДДЛПС, местные рецидивы – в 40 % случаев [6].

Макро- и микроскопически ДДЛПС способны демонстрировать заметную неоднородность. Так, в опухоли присутствуют различные зоны дифференцировки клеток от высокодифференцированных до недифференцированных, находящиеся в переменном соотношении между собой [6,38,39,40,41,42,43,44,45]. В 5–10% случаев недифференцированный компонент включает миогенные, костные и хрящевые элементы [6,45,46,47,48]. Кроме того, описаны редкие случаи очаговой ангиосаркоматозной дифференцировки в ДДЛПС [49].

Несмотря на широкий спектр гистологических особенностей ДДЛПС ни одна из них не ассоциирована с течением и прогнозом заболевания, и как следствие ДДЛПС не подразделены на гистологические подтипы [6].

1.4.3 Миксоидная липосаркома

Миксоидная липосаркома (МЛПС) составляет 15-20% от всех липосарком и около 5% от всех СМТ у взрослого человека. Данный гистологический тип является самым распространенным у детей и подростков. МЛПС чаще встречается в глубоких мягких тканях конечностей и крайне редко возникает ретроперитонеально или в подкожной клетчатке [6]. Клиническое течение и прогноз у больных с МЛПС зависит от наличия круглоклеточного компонента. Так, при доле круглоклеточного компонента в опухоли менее 5% - метастатический потенциал не превышает 10% случаев. Напротив, при наличии круглоклеточного компонента более 5% риск отдаленного метастазирования возрастает до 60% [6,11,50,51,52]. МЛПС метастазирует в нетипичные для сарком локализации – например, мягкие ткани и кости, а не легкие [51]. Частота метастазов в костях выше, чем в легких (17% по сравнению с 14%) [53]. При High-Grade трансформации миксоидной липосаркомы отмечается увеличение количества круглоклеточного компонента [53,54]. Местные рецидивы наблюдаются, примерно, в 30% случаев [52].

МЛПС характеризуется наличием реципрокной транслокации $t(12;16)(q13;p11)$ гена DDIT3, с частотой встречаемости – более 95% случаев.

Выявление данной транслокации с помощью флуоресцентной гибридизация *in situ* (FISH) помогает дифференцировать МЛПС от других гистологических типов липосаркомы [6,55].

1.4.4 Плеоморфная липосаркома

Плеоморфная липосаркома (ПЛПС) является крайне редкой опухолью, составляет менее 5% от всех липосарком. Данный гистологический тип чаще встречается у больных старше 50 лет. В 75% случаев ПЛПС локализуется в глубоких мягких тканях конечностей, и только в 7% случаев - забрюшинно [6,52,56,57]. Как и другие плеоморфные саркомы, ПЛПС имеет высокую степень злокачественности. По сравнению с другими гистологическими типами, ПЛПС имеют наиболее агрессивное течение – высокий темп роста, рецидивируют в 30–50% случаев, частота метастазирования составляет 30–50%. ПЛПС метастазируют преимущественно в легкие [56,57].

В большинстве ПЛПС выявляются увеличение количества хромосом и их комплексная структурная перестройка [58]. Частота встречаемости мутации в гене TP53 по данным различных авторов варьируется от 16% до 60% случаев ПЛПС [2,59]. При этом, в отличие от ВДЛПС/ДДЛПС и МЛПС, ПЛПС не обладает какими-либо патогномичными генетическими или иммуногистохимическими признаками. Так, использование иммуногистохимического анализа при проведении дифференциальной диагностики с другими плеоморфными саркомами обладает довольно скромными возможностями, позволяя лишь исключить миогенные (лейомио-, рабдомиосаркома) или нейрогенные опухоли (злокачественная опухоль оболочек периферических нервов)[56,57].

1.4.5 Генетическая гетерогенность липосарком

Исследования демонстрируют наличие определенных генетических перестроек в липосаркомах, одни из которых влияют на прогноз, общую (ОВ) и безрецидивную (БРВ) выживаемость, а роль других не определена. По мере накопления данных, выявленные изменения, предположительно, могут стать предикторами прогноза, новыми терапевтическими целями, дополнительными критериями для отбора пациентов на комбинированное лечение.

В одном из таких исследований были выявлены мутации в генах FGFR1 и FGFR3 (FGFR1_S125L и FGFR3_K650M) в опухоли у 22.2% больных ДДЛПС. Учитывая данные молекулярно-генетического анализа - наличие мутаций FGFR1/3, пациенты были разделены на две группы. В первую вошли больные с диким типом генов FGFR1/3, во вторую - с мутациями в генах FGFR1_S125L и FGFR3_K650M. Анализ ОВ сравниваемых двух групп, показал, что продолжительность жизни после хирургического лечения у пациентов - носителей мутаций в генах FGFR достоверно ниже ($p=0.022$), чем у пациентов с диким типом генов FGFR [60]. В этой же работе показана частота встречаемости мутаций в гене PIK3CA (H1047R) при МЛПС, которая составила 11% [60].

При проведении молекулярно-генетического исследования ВДЛПС и ДДЛПС была впервые обнаружена миссенс-мутация R108K в гене EGFR, предположительно являющаяся драйверной, которая может быть блокирована низкомолекулярными ингибиторами тирозинкиназы (эрлотиниб и гефитиниб) [61].

При генотипировании образцов ВДЛПС и МЛПС были выявлены мутации в гене cMET. В этой же работе были выявлены мутации в гене PIK3CA в МЛПС в 23.5% случаев [62].

Следующая работа показала наличие мутаций PIK3CA в 18.3% случаев миксоидных/круглоклеточных липосарком. Мутации расположены в двух доменах, спиральном домене (E542K и E545K) и киназном домене (H1047L и H1047R). Пациенты с PIK3-ассоциированными липосаркомами имели более короткую ОВ, чем пациенты с диким типом гена PIK3CA в опухоли ($p=0.036$) [2].

Kim JR с соавт. оценил влияние экспрессии PD-1 и PD-L1 на ОВ при СМТ, включая липосаркомы. В работе было сформировано три группы больных: 1) PD-1-/PDL1-, 2) PD-1+/PD-L1- или PD-1-/PD-L1+, 3) PD-1+/PD-L1+. Проведен сравнительный межгрупповой анализ, по данным которого 5-летняя ОВ составила: 90%, 74% и 13%, соответственно. В зависимости от стадий заболевания (I-II стадии и III-IV стадии) ОВ и БРВ также ассоциировалась с плохим прогнозом при наличии экспрессии PD-1/PD-L1 [63].

Следующее исследование продемонстрировало высокую частоту экспрессии PD-L1 в ДДЛПС, достигающую 22% и ассоциированную с ОБ и БРВ. Пациенты были разделены на две группы: первая группа - PD-L1 положительные (экспрессия $\geq 1\%$), вторая группа - PD-L1 отрицательные. ОБ и БРВ были статистически значимо хуже в группе больных с экспрессией PD-L1 ≥ 1 ($p=0.027$; $p=0.017$). Также проведен анализ данных, нацеленный на выявление зависимости PD-L1 экспрессии от возраста пациента, пола, размера опухоли, химиотерапии/лучевой терапии в анамнезе – статистически значимых различий не получено [64].

В плеоморфных липосаркомах продемонстрирована генетическая гетерогенность – наличие соматических мутаций в генах PIK3 (14%), TP53 (36%), ALK (10%), клиническая значимость которых не оценена [2,59].

1.5 Диагностика забрюшинных липосарком

Для забрюшинных неорганных липосарком характерны большие размеры на момент первичного обращения пациентов за медицинской помощью ввиду отсутствия выраженных клинических проявлений в течение длительного времени. Диаметр опухоли более чем у половины больных превышает 20 см. Корреляции между гистологическим типом опухоли и ее размерами не выявлено [4,10,11,12,16,15].

Ультразвуковое исследование брюшной полости и забрюшинного пространства, в том числе как метод скрининг-диагностики, помогает выявить объемное образование, непосредственную локализацию, структуру и консистенцию, размер опухоли. Допплерография / дуплексное ультразвуковое исследование может предоставить дополнительную информацию о локализации магистральных кровеносных сосудов и, в ряде случаев, связь опухоли с ними. Также данный метод может способствовать определению особенности кровотока объемного образования. Ультразвуковое наведение с применением доплерографии дает возможность для проведения более точной пункции и трепан-биопсии опухоли, снижая частоту осложнений связанных с

манипуляциями, таких как повреждение крупных кровеносных сосудов, кровотечения, гематомы [65].

Диагностическое исследование выбора для оценки ЗЛПС является контрастно-усиленное КТ-сканирование и/или МРТ брюшной полости, таза и грудной полости [66,67]. С помощью данных исследований определяются анатомическое расположение опухоли, ее размер, вероятное происхождение (гистологический тип опухоли), взаимосвязь новообразования с соседними висцеральными и нейрососудистыми структурами, возможное сдавление или инвазия, а также наличие или отсутствие трансперитонеального распространения или метастазов [67,68]. Липосаркомы имеют характерный вид при КТ и МРТ, демонстрируя жировой компонент [67]. ВДЛПС наиболее часто выглядит как большой узел жировой плотности в толстой псевдокапсуле с наличием внутриопухолевых перегородок – септ и иногда зон, отличающихся по плотности от жировой ткани. Зоны нежировой плотности размером более 1 см с большой вероятностью состоят из дедифференцированного компонента и должны являться мишенью при выполнении биопсии. В МЛПС находится большое количество жидкости, что патогномично проявляется низким МРТ-сигналом в T1 и высоким – в T2-режимах. МЛПС, как правило, больших размеров, с четкими краями, располагающиеся в толще мышечной ткани с жировыми вкраплениями [69]. Компьютерная томография с ангиографией позволяет получить подробное изображение кровеносных сосудов и оценить характер кровотока, непосредственное кровоснабжение опухоли, возможную инвазию магистральных сосудов, определить наличие тромбоза, что в свою очередь дает оценку резектабельности липосаркомы на дооперационном этапе.

Также в план обследования при МЛПС необходимо включать радиоизотопное исследование костей скелета [65].

Выполнение ПЭТ с целью первичного обследования и уточнения стадии не рекомендуется [65].

Диагноз устанавливается на основании гистологического исследования ткани опухоли, полученной путём толстоигольной или открытой биопсии.

Преимуществом открытой биопсии является возможность получения большего количества опухолевого материала для качественного морфологического исследования. Выполнение толстоигольной биопсии оправдано малым количеством осложнений и возможностью навигации при помощи КТ и УЗИ, однако в 20% требуется повторное выполнение процедуры в связи с малым количеством получаемого материала [65].

Важную роль в дифференциальной диагностике сарком мягких тканей играет иммуногистохимический метод, который должен выполняться во всех случаях, когда заподозрена мезенхимальная опухоль. Цитологическое исследование не используется рутинно для определения гистологического подтипа сарком мягких тканей. Во многих саркомах описаны хромосомные изменения. В настоящее время их идентификация используется только для более тщательной диагностики того или иного гистологического типа. Клинического применения эти данные пока не получили [65].

1.6 Лечение больных с забрюшинными липосаркомами

Рекомендуется определять тактику лечения в зависимости от возраста пациента, стадии заболевания, размера и локализации опухоли, морфологии и степени дифференцировки опухоли. Лечение пациентов с СМТ осуществлять междисциплинарной командой с привлечением ряда специалистов: хирурга, радиолога, лучевого диагноста, морфолога, химиотерапевта, и, если необходимо, детского онколога, в крупных медицинских организациях, специализирующихся на данном заболевании, для обеспечения комплексного подхода [65,70,71,72].

1.6.1 Хирургическое лечение

Единственным потенциально радикальным методом лечения больных с ЗЛПС по-прежнему остается - хирургия. ЗЛПС развиваются в псевдокапсуле и в процессе роста оттесняют окружающие ткани. Псевдокапсула является не истинной оболочкой, так как инфильтрирована опухолевыми клетками. В ходе оперативного вмешательства необходимо выполнять удаление опухоли согласно онкологическим принципам, т.е. вместе с псевдокапсулой, не вскрывая её, в противном случае резко возрастает риск развития рецидива. Важен тщательный

гемостаз, поскольку распространение опухолевых клеток в пределах послеоперационной гематомы происходит быстро, и вероятность рецидива в этой ситуации очень велика. Удаление опухоли должно быть выполнено единым блоком (*en bloc*). [65]. В части случаев ЗЛПС демонстрирует инвазию соседних органов и структур. Ввиду анатомических особенностей расположения ЗЛПС затруднено или невозможно выполнение широкого иссечения опухоли, и как следствие - частота локального рецидива наиболее высока [4,6,9,10,11,14,27,73].

До сих пор вопрос о необходимом объеме операции при ЗЛПС окончательно не решен и представляет особый интерес. Литературные данные противоречивы. Одни исследования демонстрируют необходимость комбинированных операций с удалением прилежащих органов с целью достижения максимального радикализма и улучшения отдаленных результатов [13,74,75,76,77,78,79]. Другие работы показывают, что комбинированные операции на фоне возможного увеличения послеоперационных осложнений не улучшают выживаемость [14,80,81]. Ряд исследователей при определении хирургической стратегии акцентируют внимание на биологии опухоли, увязывая эффективность комбинированных вмешательств со степенью злокачественности или гистологическим типом СМТ. Так, Gronchi A. с соавт. сообщают об улучшении ОВ после применения расширенного хирургического лечения у пациентов с низкой и средней степенью злокачественности СМТ [82]. Вместе с тем, многие исследования показали, что при менее агрессивных гистологических типах СМТ, при технических возможностях, целесообразно выполнение радикальных органосохраняющих операций [5,27,83,84,85,86,87,88,89,90,91].

У больных с IV стадией заболевания хирургический метод может быть также использован в случае операбельных лёгочных метастазов. У отдельных больных оперативное удаление метастазов обеспечивает длительную БРВ. Чаще всего это бывает при изолированных лёгочных метастазах. При оценке возможности резекции в случае метастатической болезни важными факторами являются: а). наличие экстраторакальных проявлений, плеврального выпота; б). излеченность или перспектива излечения первичной опухоли; в). наличие

противопоказаний для торакотомии и резекции метастазов; г). возможность радикальной резекции. Резекция метастазов может быть выполнена путём торакотомии или видеоторакоскопии. Благоприятными прогностическими факторами являются длительный безрецидивный интервал ($>2,5$ года), Grade 1–2, а также размеры (<10 см). При благоприятных факторах прогноза 5-летняя выживаемость составляет 60%. Описаны случаи повторных метастазэктомий при рецидивах метастазов в лёгких [65].

Рекомендуется всем пациентам выполнять предоперационное планирование объема предстоящего хирургического вмешательства. В частности, границы удаляемых тканей, уровни резекции мышц, костей, сосудов, нервов. Это позволяет увеличить частоту радикальных вмешательств, запланировать объем пластического этапа реконструкции опорных, покровных тканей.

Несмотря на высокий уровень хирургии, реанимационно-анестезиологического сопровождения, на то, что за последнее время расширены показания к комбинированным операциям, направленным на максимальный радикализм при удалении опухоли, у большинства пациентов возникают рецидивы, являющиеся причиной смерти. В связи с этим в разных клиниках изучаются дополнительные методы воздействия на ЗЛПС.

1.6.2 Лучевая терапия

Предоперационная лучевая терапия рассматривается как метод выбора в последовательности лечения. Во-первых, предоперационное излучение помогает избежать повреждения чувствительных к радиации структур и органов, которые обычно заполняют полость после удаления крупных опухолей. Во-вторых, в предоперационном варианте соблюдение режима лечения обычно лучше, а связанная с ним токсичность меньше. Кроме того, биологические эффекты лучевой терапии усиливаются в «нетронутый», хорошо кровоснабжаемой и насыщенной кислородом ткани. Предоперационная лучевая терапия направлена на уменьшение размеров опухоли, уменьшение поля облучения (опухоль + края резекции по сравнению с ложе удалённой опухоли + края резекции) и дозы облучения (обычно 50–54 Гр). Основным отрицательным моментом является

высокая частота послеоперационных осложнений инфекционного характера. Предоперационная лучевая терапия или химиотерапия могут быть использованы с целью выполнения радикальной органосохраняющей операции. Рутинное использование предоперационной лучевой терапии при первичных забрюшинных саркомах не рекомендуется [65].

Адьювантная лучевая терапия может представлять собой ценный метод лечения, для улучшения местного контроля. Рандомизированные исследования показали, что послеоперационная дистанционная лучевая терапия или брахитерапия у пациентов с саркомой мягких тканей конечностей улучшают местный контроль, но не влияют на общую выживаемость [91,93,94]. Опубликовано множество исследований, которые показали различные варианты фракционирования, методов подведения лучевого воздействия (дистанционное и внутритканевое), одновременное использование химиотерапии, сроки проведения (предоперационно, интраоперационно или послеоперационно), с различными видами воздействия с помощью фотонов, электронов, протонов или ионов углерода при лечении ретроперитонеальных сарком [95, 96,97,98,99,100,101,102,103,104,105,106,107,108,109,110,111,112,113,114,115]. При этом ни один метод, на сегодняшний день, не вошел в «золотой стандарт», обоснованно рекомендуемый пациентам с ЗЛПС. Рандомизированные исследования не доказали роль лучевой терапии, сравнивая только хирургическое удаление опухоли с комбинированием хирургического лечения и лучевой терапии.

1.6.3 Системная терапия

Химиотерапия имеет установленную роль в паллиативном лечении распространенных или метастатических форм СМТ. Препаратами выбора для данной категории больных являются антрациклины (доксорубицин и эпирубицин) и алкилирующий компонент терапии - ифосфамид [116]. Для пациентов с резистентным формами СМТ были установлены следующие эффективные препараты второй или третьей линии терапии: гемцитабин, доцетаксел, трабектидин и пазопаниб. СМТ - гетерогенная группа опухолей, а

химиочувствительность определяется гистологическим типом. Примеры включают ответ ангиосаркомы на паклитаксел и пегилированный липосомальный доксорубин, ответ лейомиосаркомы на гемцитабин и доцетаксел и ответ десмоидных опухолей на липосомальный доксорубин [117]. Аналогично, ответ липосаркомы на химиотерапию отличается в зависимости от гистологического типа. Исследователи изучили ответ на химиотерапию у 88 пациентов с липосаркомами (в 43% ретроперитонеальное расположение опухоли). Выявлена значительно более высокая частота ответа при МЛПС по сравнению с другими гистологическими типами липосарком (48% против 18%, $P = 0,012$). При ДДЛПС частота ответа составляла 25%. При ВДЛПС эффект отсутствовал во всех случаях. Кроме того, работа демонстрирует достоверно лучшую эффективность химиотерапии у пациентов с липосаркомой верхних конечностей (75%) и нижних конечностей (36%) по сравнению с другими локализациями (18%) [118]. Italiano A и соавт. на основе ретроспективного анализа данных из 11 онкологических центров продемонстрировали роль химиотерапии при ВДЛПС и ДДЛПС, 77% из которых располагались забрюшинно. По критериям RECIST полный ответ был в 1% случаев; частичный в 11%. Стабилизация заболевания и прогрессирование наблюдались у 48% и 39% соответственно. Достоверных различий в частоте объективных ответов между ВДЛПС и ДДЛПС не наблюдалось [119].

Многоцентровое рандомизированное открытое исследование III фазы по сравнению монотерапии эрибулином и дакарбазином с включением 452 пациентов с гистологически верифицированными местно-распространенными или диссеминированными липосаркомами или лейомиосаркомами, получившими не менее 2 линий химиотерапии, продемонстрировало статистически достоверное преимущество эрибулина по показателю ОВ по сравнению с дакарбазином в общей популяции пациентов ($p=0,0169$): показатели составили 13,5 (95% ДИ 10,9–15,6) месяцев и 11,5 (9,6–13,0) месяцев, соответственно. При подгрупповом анализе наибольшее преимущество эрибулина в виде увеличения ОВ и выживаемости без прогрессирования было получено у пациентов с липосаркомами. Медиана ОВ в подгруппе эрибулина составила 15,6 мес (95% ДИ

10,2–18,6), в подгруппе дакарбазина – 8,4 мес (5,2–10,1) $p=0,0006$. Медиана выживаемости без прогрессирования – 2,9 мес и 1,7 мес соответственно (95% ДИ 0,346–0,784; $p=0,0015$). В группу липосарком вошли 65 пациентов (45,4%) с ДДЛПС, 55 пациентов (38,5%) с МЛПС G2-G3 и 23 пациента (16,1%) с ПЛПС. Эрибулин продемонстрировал значимую разницу в виде увеличения ОВ по сравнению с дакарбазином при всех гистологических типах; наибольшее преимущество было получено у пациентов с ДДЛПС (18,0 и 8,1 месяцев, соответственно) и ПЛПС (22,2 и 6,7 месяцев, соответственно). Группы эрибулина и дакарбазина не отличались по качеству жизни [120]. На основании полученных результатов эрибулин был зарегистрирован в США, Европе и России для лечения пациентов с неоперабельными липосаркомами.

В последнее десятилетие результаты клинических испытаний выявили несколько новых системных методов лечения СМТ, многие из которых имеют потенциальную эффективность при липосаркоме. В отличие от цитотоксической химиотерапии, которая неспецифична, большинство новых методов лечения основаны на понимании биологии болезни, присущей каждому гистологическому типу саркомы, во многих случаях нацелены на специфический, аберрантный генетический или молекулярный пути.

Ориентация на MDM2 или CDK4 (антагонисты MDM2 и CDK4) при ВДЛПС и ДДЛПС представляет интерес и может являться перспективным направлением [116,117,118,121,122,123,124]. Класс имидазолиновых соединений, был идентифицирован как мощный и селективный низкомолекулярный ингибитор MDM2. RG7112 (Hoffmann-La Roche) – первый клинически подтвержденный антагонист MDM2. RG7112 является мощным ингибитором связывания p53-MDM2, который эффективно стабилизирует p53-белок, активирует сигнализацию p53 и ингибирует рост опухолевых клеток [121,122]. Ингибитор Flavopiridol-CDK4 и ингибитор PD0332991-CDK4 / CDK6 (Pfizer) являются ингибиторами CDK4, предотвращая последующее фосфорилирование белка ретинобластомы (Rb1). Таким образом, ингибирование CDK4

восстанавливает регуляцию клеточного цикла и предотвращает неконтролируемую пролиферацию опухолевых клеток [121,122,123,124].

В клинических исследованиях [121,124] сообщается о нескольких других интересных объектах-кандидатах для новых видов системной терапии, включая семейство с-Jun N-концевых протеинкиназ (JNK) и другие. PPAR-протеины являются критическими регуляторами нормальной дифференциации адипоцитов. PPAR- γ является одной из трех изоформ, которая образует гетеродимерный комплекс с рецептором ретиноида X для регулирования транскрипции генов, участвующих в развитии адипоцитов. Активация γ -PPAR γ -агонистами PPAR (троглитазоном, розиглитазоном, эфатутазоном), представляет собой терапевтически привлекательную мишень в ДДЛПС, МЛПС и ПЛПС [125,126].

Рекомендуемые режимы лекарственной терапии липосарком представлены в таблице 3 [65].

Таблица 3 - Режимы лекарственной терапии применяемые при липосаркомах

Название	Режим введения препаратов
Монотерапия	
Доксорубицин	30 мг/м ² в/в с 1-го по 3-й день
Доксорубицин	60–75 мг/м ² в/в 1 раз в 3 нед.
Ифосфамид	1,6–2,5 г/м ² /сут. в/в в 1–5-й дни (+ месна 100–120% дозы ифосфамида)
Трабектидин	1,5 мг/м ² в/в 24-часовая инфузия 1 раз в 3 нед. (II линия лечения липосарком)
Эрибулин	1,4 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед.
Полихимиотерапия	
AI	Доксорубицин 75 мг/м ² в/в 72-часовая инфузия + ифосфамид 2500 мг/м ² /сут. в/в 3-часовая инфузия в 1–4-й дни (+ месна 100–120% дозы ифосфамида) каждые 3 нед. (+ филграстим 5 мкг/кг п/к в 5–15-й дни или до восстановления АЧН >5,0 × 10 ⁹ /л)
MAID	Ифосфамид 6000 мг/м ² в/в 72-часовая инфузия или 2000 мг/м ² /сут. в/в 4-часовая инфузия в 1–3-й дни (+ месна 100–120% дозы ифосфамида) + доксорубицин 60 мг/м ² в/в 72-часовая

	инфузия + дакарбазин 900 мг/м ² (растворённый вместе с доксорубицином) в/в 72-часовая инфузия каждые 3 нед.
ADIC	Доксорубицин 90 мг/м ² + дакарбазин 900 мг/м ² (растворённый вместе с доксорубицином) в/в 96-часовая инфузия каждые 4 нед.

В настоящее время отсутствуют подтвержденные, убедительные данные об эффективности таргетной терапии и терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, направленных на молекулярно-генетические нарушения липосарком.

ГЛАВА 2. АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика больных

В работе проведен анализ данных обследования и лечения 265 пациентов, оперированных по поводу первичной ЗЛПС в период с 1972 по 2018 гг. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. 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 оценка 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 с использованием архива ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Морфологическими критериями отбора пациентов являлись гистологически подтвержденный диагноз липосаркомы и забрюшинная локализация опухоли. Окончательный диагноз устанавливался после пересмотра гистологических препаратов операционного материала патоморфологом в соответствии с требованиями классификации опухолей костей и мягких тканей ВОЗ [6] 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. В процессе исследования были изучены и выделены клинические и морфологические критерии, влияющие на отдаленные результаты и прогноз после хирургического лечения больных с ЗЛПС. Отдаленные результаты оценивались по продолжительности жизни после проведенного лечения ЗЛПС. Исход заболевания анализирован на январь 2020 года.

В основной анализ вошло 192 пациента. Из них 190 больным была выполнена операция в объеме радикального удаления первичной опухоли. В двух случаях выполнена эксплоративная лапаротомия, биопсия опухоли; случаи признаны неоперабельными (один случай с ЗЛПС G1, второй – ЗЛПС G3).

Возраст пациентов варьировал от 17 до 80 лет: 31 (16%) человек до 40 лет, 128 (67%) человек от 41 до 60 лет, 33 (17%) человека старше 61 года (рисунок 1).

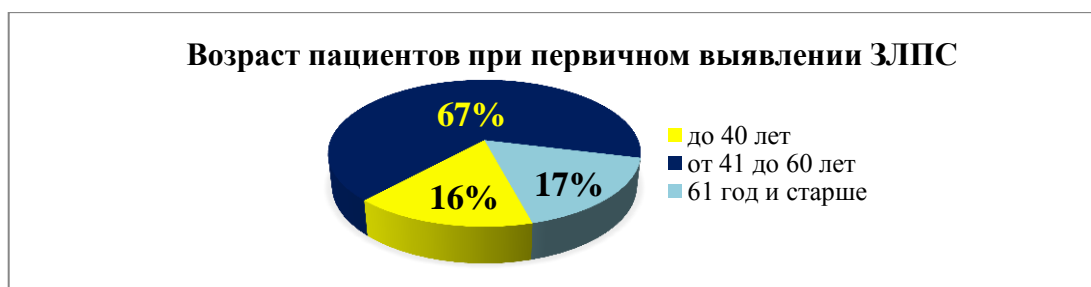


Рисунок 1 - Процентное соотношение возрастных групп пациентов при первичном выявлении ЗЛПС

Количество мужчин – 65 (34%), женщин – 127 (66%) при выявлении первичной ЗЛПС (рисунок 2).



Рисунок 2 - Соотношение мужчин и женщин среди пациентов с первичной ЗЛПС

Первичная опухоль исходила из жировой ткани забрюшинного пространства слева относительно позвоночного столба в 103 (54%) случаях; в 70 (37%) случаях справа; в 17 (9%) случаях из жировой ткани малого таза. При этом в 174 (92%) случаях опухоль занимала более одной анатомической зоны забрюшинного пространства по В.В. Цвиркуну [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

Размер первичной low grade (G1) опухоли в наибольшем измерении варьировал от 5 до 65 см, медиана – 27 см. Размер первичной high grade (G2-3) опухоли в наибольшем измерении варьировал от 15 до 60 см, медиана – 28 см.

Первичная опухоль была представлена одним узлом в 179 случаях (94%); двумя и более отдельно расположенными узлами в 13 (6%) случаях (10 (77%) пациентов с ЗЛПС high grade (G2-3) и 3 (13%) пациента с ЗЛПС low grade (G1)).

Комбинированные операции по поводу первичной ЗЛПС low grade были выполнены в 59 (53%) случаях; удаление только опухоли в 52 (47%) случаях. Комбинированные операции по поводу первичной ЗЛПС high grade были выполнены в 57 (72%) случаях; удаление только опухоли в 22 (28%) случаях.

При ЗЛПС low grade (G1) в 86 (77%) случаях по данным гистологического заключения висцеральная инвазия отсутствовала; в 25 (23%) случаях морфологом подтверждено врастание ЗЛПС в прилежащие органы (рисунок 3)

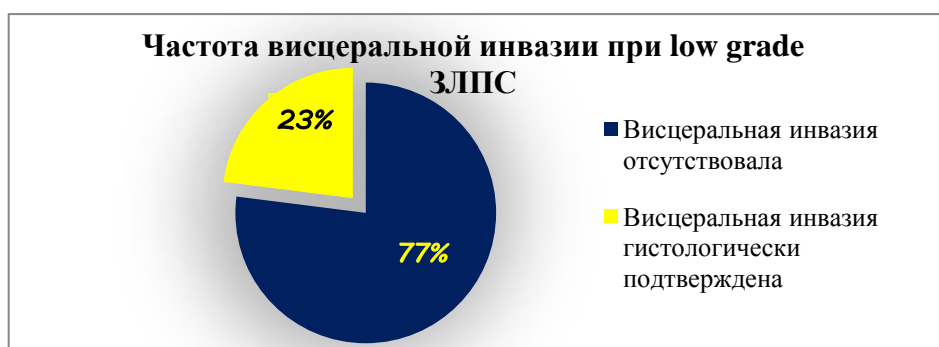


Рисунок 3 - Частота врастания ЗЛПС low grade в прилежащие органы

При ЗЛПС high grade (G2-3) в 37 (47%) случаях висцеральная инвазия отсутствовала; в 42 (53%) случаях подтверждено врастание ЗЛПС в прилежащие органы (рисунок 4).

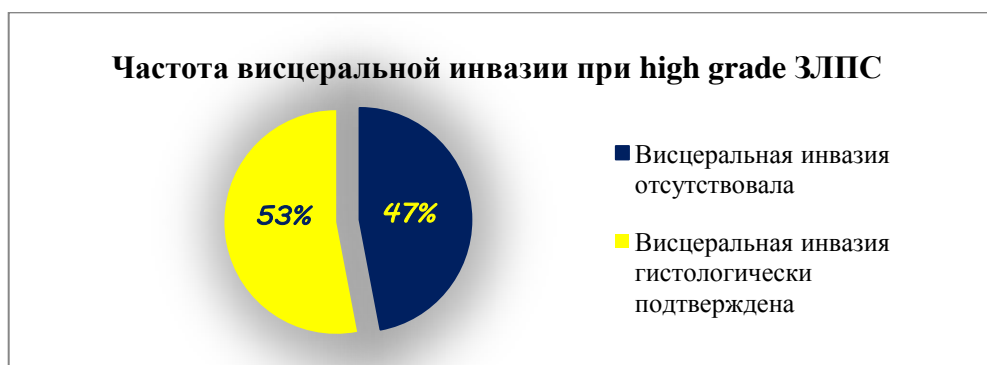


Рисунок 4 - Частота врастания ЗЛПС high grade в прилежащие органы

ЗЛПС high grade (G2-3) достоверно чаще врастала в прилежащие органы, чем ЗЛПС low grade (G1) (23% против 53%, $p=0,000$).

Комбинированное лечение по поводу первичной опухоли получили 37 (19%) пациентов. Из них предоперационную химиотерапию прошло 3 (8%) пациента с high grade опухолями по схеме ифосфомид и доксорубицин. Количество курсов варьировало от 1 до 6. Периоперационную химиотерапию прошли 3 пациента (8%) с high grade опухолями по схеме ифосфомид и доксорубицин, 4 курса до операции и 4 курса после. Послеоперационную химиотерапию получили 23 пациента (62%); из них 13 пациентов с high grade опухолями и 10 пациентов с low grade ЗЛПС; количество курсов - от 3 до 8 (медиана – 6). Схемы терапии были преимущественно в двух вариантах: 1) ифосфомид и доксорубицин; 2) монотерапия доксорубицином. Также различались последующие дозы препаратов ввиду различной индивидуальной переносимости. Дистанционную лучевую терапию до операции получил 1 (3%) пациент с high grade опухолью; СОД 47 Гр. Дистанционную лучевую терапию после операции получили 5 (14%) пациентов; из них 2 пациента с high grade ЗЛПС и 3 пациента с low grade ЗЛПС (СОД 50 Гр).

Первый рецидив заболевания был выявлен у 138 (73%) больных (78 (57%) пациентов с ЗЛПС low grade (G1) и 60 (43%) пациентов с ЗЛПС high grade (G2-3)), локализованный в локорегионарной зоне первичной опухоли и представлен единой опухолью в 105 (76%) случаях (60 (57%) пациентов с ЗЛПС low grade (G1) и 45 (43%) пациентов с ЗЛПС high grade (G2-3)); двумя и более отдельно расположенными узлами в 33 (24%) случаях (18 (55%) пациентов с ЗЛПС low grade (G1) и 15 (45%) пациентов с ЗЛПС high grade (G2-3)).

Распределение пациентов по количеству рецидивов ЗЛПС после радикального хирургического лечения было следующим: 54 (39%) пациента имели один рецидив; 39 (28%) - два рецидива; 27 (20%) - три рецидива; 5 (4%) - четыре рецидива; 9 (6,5%) - пять рецидивов; 3 (2%) - шесть рецидивов; 1 (0,5%) - восемь рецидивов (рисунок 5).

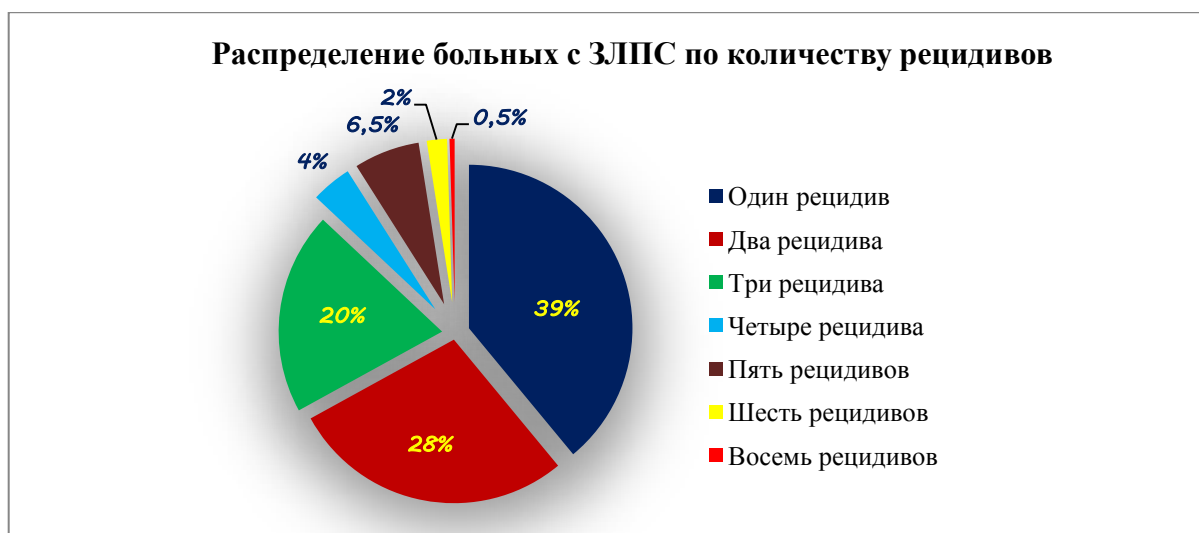


Рисунок 5 - Распределение больных по количеству рецидивов ЗЛПС

В последующем отдаленные метастазы выявлены у 4 (2%) человек, из которых в трех случаях опухоль была представлена ДДЛПС G3; метастазы во всех случаях были выявлены в легких (в двух случаях после диагностирования первого рецидива, в одном – после второго рецидива). В одном случае ЗЛПС была представлена МЛПС G3 – метастазы в мягких тканях передней брюшной стенки после первого рецидива.

Дополнительно включенные 73 пациента, радикально оперированные по поводу первичной ЗЛПС 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%) человек в возрасте от 41 до 60 лет, 8 (11%) человек старше 61 года; количество мужчин – 29 (40%), женщин – 44 (60%); первичная ЗЛПС была представлена low grade ЗЛПС у 43 (59%) пациентов, high grade ЗЛПС – у 30 (41%) пациентов. Размер первичной low grade (G1) опухоли в наибольшем измерении варьировал от 4 до 55 см (медиана – 22 см), первичной high grade (G2-3) опухоли - от 16 до 50 см (медиана – 24 см).

2.2 Обследование больных

Все больные были обследованы в соответствии с основными принципами диагностики забрюшинных опухолей. Стандартный план обследования включал:

1. Объективное обследование больного – осмотр и пальпация брюшной полости, ректальное, вагинальное исследование.
2. Общеклиническое обследование - клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, ЭКГ, спирометрия, рентгеновское исследование грудной клетки.
3. Ультразвуковая томография на аппарате УЗТ «ELEGRA» (фирма SIEMENS, Германия), работающих в режиме реального времени, с частотой ультразвуковых колебаний 3,5 МГц.
4. Рентгеновская компьютерная томография на томографах SOMATOM AR STAR, SOMATOM PLUS 4 (фирма SIEMENS, Германия), по необходимости - МСКТ-ангиография.
5. Ангиография (абдоминальная аортография, тазовая ангиография, нижняя мезентерикография, нижняя каваграфия, флебография подвздошных вен, выделительная урография).
6. Магнито-резонансная томография на томографе «MAGNETOM – HARMONY (фирма SIEMENS, Германия)
7. Диагностическая пункционная биопсия опухоли под УЗТ – контролем, по необходимости – под МСКТ - контролем.
8. Эндоскопическое исследование по показаниям.

2.3 Методы морфологического исследования

В исследовании были использованы архивные гистологические препараты операционного материала, изготовленные стандартным методом и окрашенные гематоксилином и эозином. Вырезка сарком проводилась согласно рекомендациям экспертов College of American Pathologists (CAP) [127].

Для постановки окончательного диагноза, определения частоты врастания ЗЛПС в прилежащие органы, а также выявления особенностей морфологического строения опухолей выполнен пересмотр и реклассификация гистологических препаратов операционного материала всех случаев ЗЛПС в соответствии с критериями ВОЗ [6]. В диагностически спорных случаях с помощью флуоресцентной гибридизация in situ (FISH) была проведена оценка

наличия амплификации гена MDM2, транслокации гена DDIT3. Для каждой опухоли была определена гистологическая степень злокачественности в соответствии с критериями FNCLCC/ВОЗ [6].

Факт врастания в соседние органы устанавливался с учетом объема выполненного хирургического вмешательства и результатов морфологического исследования операционного материала.

2.3.1 Методика проведения флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) на парафиновом срезе с использованием высокого давления

В работе были использованы следующие флуоресцентно меченые зонды для проведения FISH-реакции:

1. ON DDIT3 (CHOP) (12q13) Break, Kreatech

Двухцветный зонд оптимизирован для использования на фиксированных в формалине и залитых в парафин образцах тканей и клеток и предназначен для выявления транслокации в гене DDIT3 (CHOP) 12q13. Конструкция зонда: маркировка проксимальной и дистальной области до точки разрыва двумя разными цветами, зеленым и красным (рисунок 6).

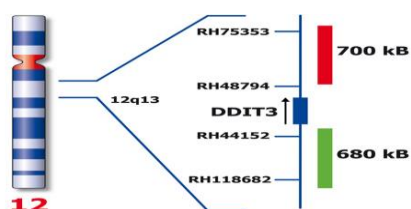


Рисунок 6 - Схема строения зонда ON DDIT3 (CHOP) (12q13) Break, Kreatech

2. ON MDM2 (12q15)/SE12, Kreatech

Предназначен для анализа числа копий гена MDM2 (красный флуорофор). Центромерный зонд (SE12 зеленый флуорофор) используется в качестве контроля (рисунок 7).

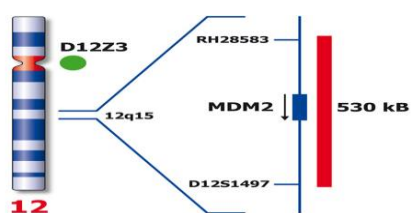


Рисунок 7 - Схема строения зонда ON MDM2 (12q15)/SE12, Kreatech

Для уменьшения фоновой окраски был применен метод обработки срезов высоким давлением. Время воздействия давления составило 5 минут. При такой обработке нам удалось достичь высокой четкости изображения, уменьшения фонового свечения.

Техника приготовления срезов:

1. Парафиновые срезы (4 мкм) депарафинировали в ксилоле 3 раза по 5 мин, затем отмывали в 96% этаноле 2 мин и дегидратировали в серии спиртов 70%, 85%, 96% по 2 мин. Переносили стекла в дистиллированную воду на 1 мин.

2. Предварительно 0.1 мМ раствор ЕДТА рН 8.0 нагревали в скороварке (Tefal, Франция) до кипения. Погружали стекла в кипящий раствор, герметично закрыв крышку, кипятили 5 мин при максимальном давлении 0,7 бар (время засекали с момента поднятия клапана). Затем переносили стекла в дистиллированную воду на 2 мин.

3. Обработка протеазой

Предварительно приготовили 0,15 мг/мл раствор протеазы рН 2,0 в 0,9% растворе NaCl и нагрели до 37 °С. Стекла погружали в раствор протеазы на 30 мин. После этого отмывали в дистиллированной воде 1 мин. Дегидратировали по 2 мин в серии охлажденных спиртов 70%, 85%, 96%.

4. Нанесение FISH пробы и гибридизация

Готовили FISH пробу по протоколу фирмы изготовителя.

Наносили 1,5 мкл пробы на интересующую область среза, накрывали покровным стеклом и денатурировали при 78 °С в течение 8 мин, заливали резиновым клеем, гибридизацию проводили во влажной камере при 37 °С в течение ночи (14-16 ч).

5. Отмывка после гибридизации

После инкубации стекла отмывали 2 мин в 0,4 кратном цитратном буфере 0,4xSSC/0,3% NP-40 предварительно нагретым до 73°C и 2 мин в двухкратном цитратном буфере 2xSSC/0,1% NP-40 при комнатной температуре. Затем наносили на стекло раствор, содержащий антифейд и контркраситель DAPI (4,6-диамидино-2-фенилиндол) для визуализации ядер.

Оценка результатов FISH-реакции:

Результаты FISH-реакции оценивали с помощью флуоресцентного микроскопа (Axioskop2 mot plus, Zeiss) и программы Isis. Визуализация сигналов осуществлялась с использованием фильтров: DAPI, Spectrum Green, Spectrum Orange, соответствующие спектрам испускания флуорофоров, которыми мечены пробы.

FISH-реакция расценивалась как положительная:

1. При использовании зонда ON MDM2 (12q15)/SE12– наличие многочисленных сигналов красного цвета в ядрах опухолевых клеток, соответствующих гену MDM2 (рисунок 8).

2. При использовании зонда ON DDIT3 (CHOP) (12q13) Break – наличие разрыва между проксимальным и дистальным участками гена (разрыв между зелеными и красными сигналами в ядрах опухолевых клеток) (рисунок 9).

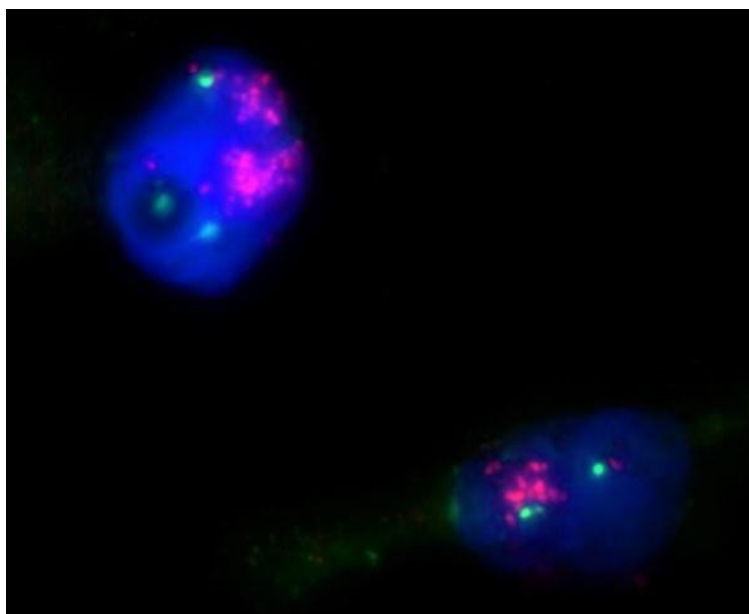


Рисунок 8 - MDM2 амплификация, выявленная методом FISH. Увеличение x1000. Визуализированы многочисленные сигналы красного цвета в ядрах опухолевых клеток

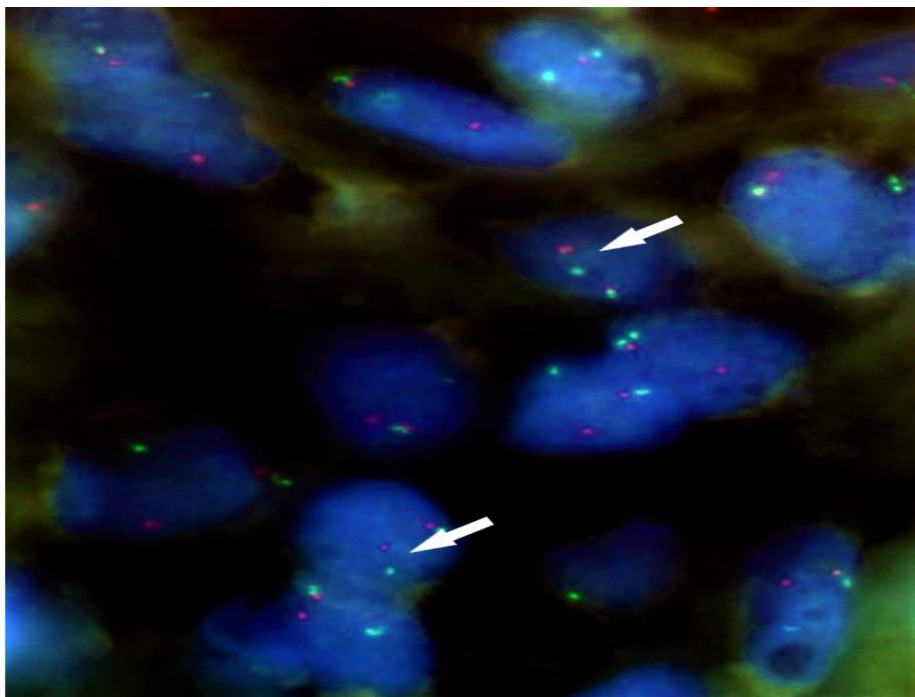


Рисунок 9 - Транслокация гена DDIT3, выявленная методом FISH. Увеличение x1000. Визуализированы разрывы между проксимальными и дистальными участками гена (разрыв между зелеными и красными сигналами в ядрах опухолевых клеток)

2.3.2 Полуколичественный метод подсчета доли компонентов забрюшинных липосарком

В ходе пересмотра гистологических препаратов операционного материала забрюшинных липосарком 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.

2.4 Морфологическая характеристика забрюшинных липосарком

По результатам проведенного пересмотра в соответствии с критериями Классификации ВОЗ [6] первичные ЗЛПС были представлены следующими гистологическими типами (рисунок 10): 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 (FNCLCC), в 26 (34%) случаях - grade 3 (FNCLCC); миксоидная липосаркома (МЛПС) high grade (G2-3) в 4 случаях (2%) при этом в 3 случаях соответствовали grade 2 (FNCLCC), в одном случае - grade 3 (FNCLCC); плеоморфная липосаркома (ПЛПС) grade 3 (FNCLCC) выявлена в одном случае (0.5%). Частота встречаемости каждого гистологического типа ЗЛПС была сопоставима с мировыми статистическими данными [4,6,11,12].

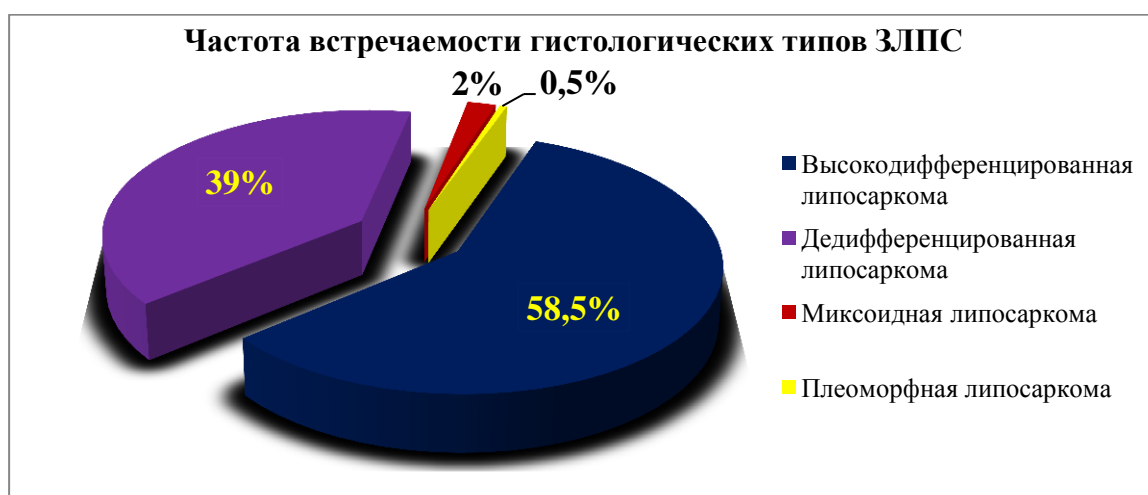


Рисунок 10 - Частота встречаемости гистологических типов липосаркомы при ретроперитонеальной локализации первичной опухоли

2.4.1 Высокодифференцированная забрюшинная липосаркома

Макроскопически (рисунок 11) ВДЛПС представляет собой больших размеров, четко очерченную, дольчатый узел. Цвет опухоли варьирует от желтого до белесого в зависимости от доли жировых, фиброзных и миксоидных участков. Очаги организующегося некроза часто встречаются при больших размерах опухоли.



Рисунок 11 - Вид высокодифференцированной липосаркомы на разрезе

Микроскопически в ВДЛПС отмечается переменное соотношение долей различных компонентов. Склерозирующий компонент ВДЛПС определялся как нелипогенные коллагенизированные зоны с низкой клеточностью (рисунок 12); липомоподобный – участки опухоли, гистологически сходные с жировой тканью зрелого вида (рисунок 13); воспалительный – различимые на малом и среднем увеличении (x40 – x200) зоны с высоким содержанием воспалительных клеток (рисунок 14А-Б); миксоидный – участки опухоли с типичными миксоматозными изменениями матрикса опухоли и низкой клеточностью (рисунок 15А-Б).

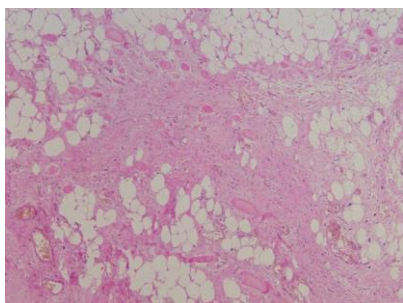


Рисунок 12 - Высокодифференцированная липосаркома. Склерозирующий компонент. Увеличение x40. Окраска гематоксилином-эозином

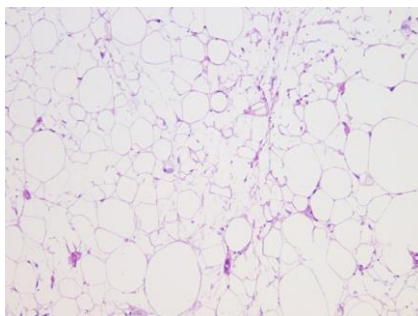
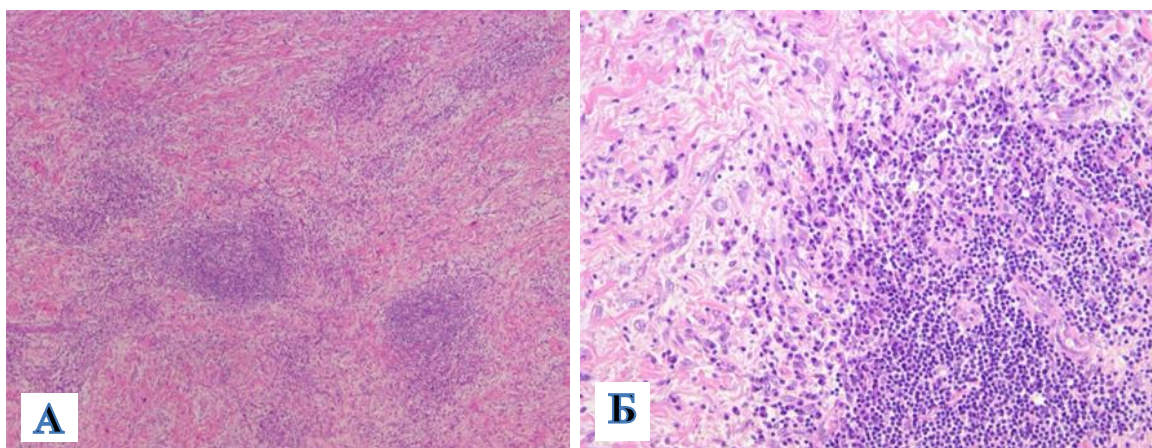


Рисунок 13 - Высокодифференцированная липосаркома. Липомоподобный компонент. Увеличение x100. Окраска гематоксилином-эозином



Рисунки 14 А, Б - Высокодифференцированная липосаркома. Воспалительный компонент среди склерозированного матрикса. **А** - Увеличение x40, **Б** – увеличение x200. Окраска гематоксилином-эозином

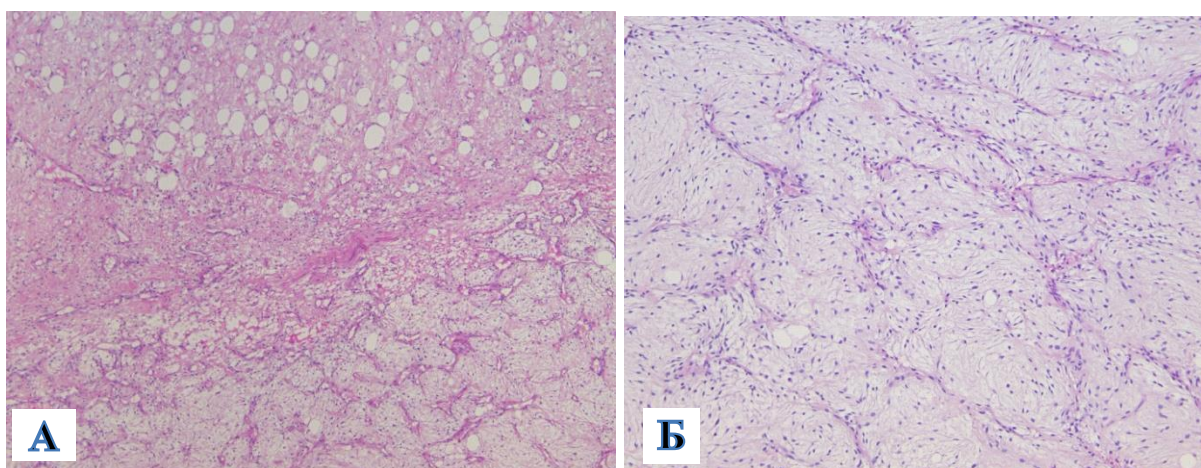


Рисунок 15 А, Б - Высокодифференцированная липосаркома. Миксоидный матрикс. **А** - увеличение x40; **Б** - увеличение x100. Окраска гематоксилином-эозином

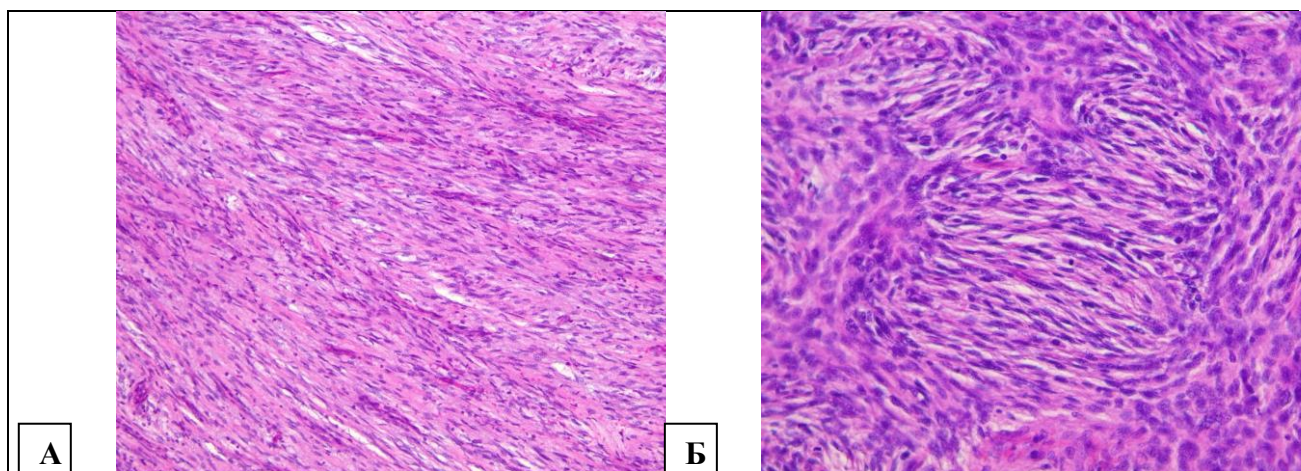
2.4.2 Дедифференцированная забрюшинная липосаркома

Макроскопически (рисунок 16) ДДЛПС представляет собой многоузловую желтого цвета опухоль большого размера, содержащую отграниченные твердые, чаще коричневато-серые нелипоматозные (дедифференцированные) участки. В дедифференцированных зонах нередко наблюдается обширный некроз. Переход между липоматозными (grade 1) и дедифференцированными (grade 2-3) областями может быть постепенным или, напротив, четко отграниченным.



Рисунок 16 - Вид дедифференцированной липосаркомы на разрезе

Микроскопически в ДДЛПС отмечается переменное соотношение долей компонентов – как дедифференцированного компонента, так и других, наблюдаемых при ВДЛПС (склерозирующий; липомоподобный; воспалительный; миксоидный). В соответствии с критериями ВОЗ, дедифференцированный компонент ДДЛПС определялся как нелипогенные клеточные участки липосаркомы, независимо от гистоархитектоники опухоли, клеточного и ядерного полиморфизма, а также митотической активности. Сравнительно редкие гистологические варианты строения ДДЛПС представлены на рисунке 17.



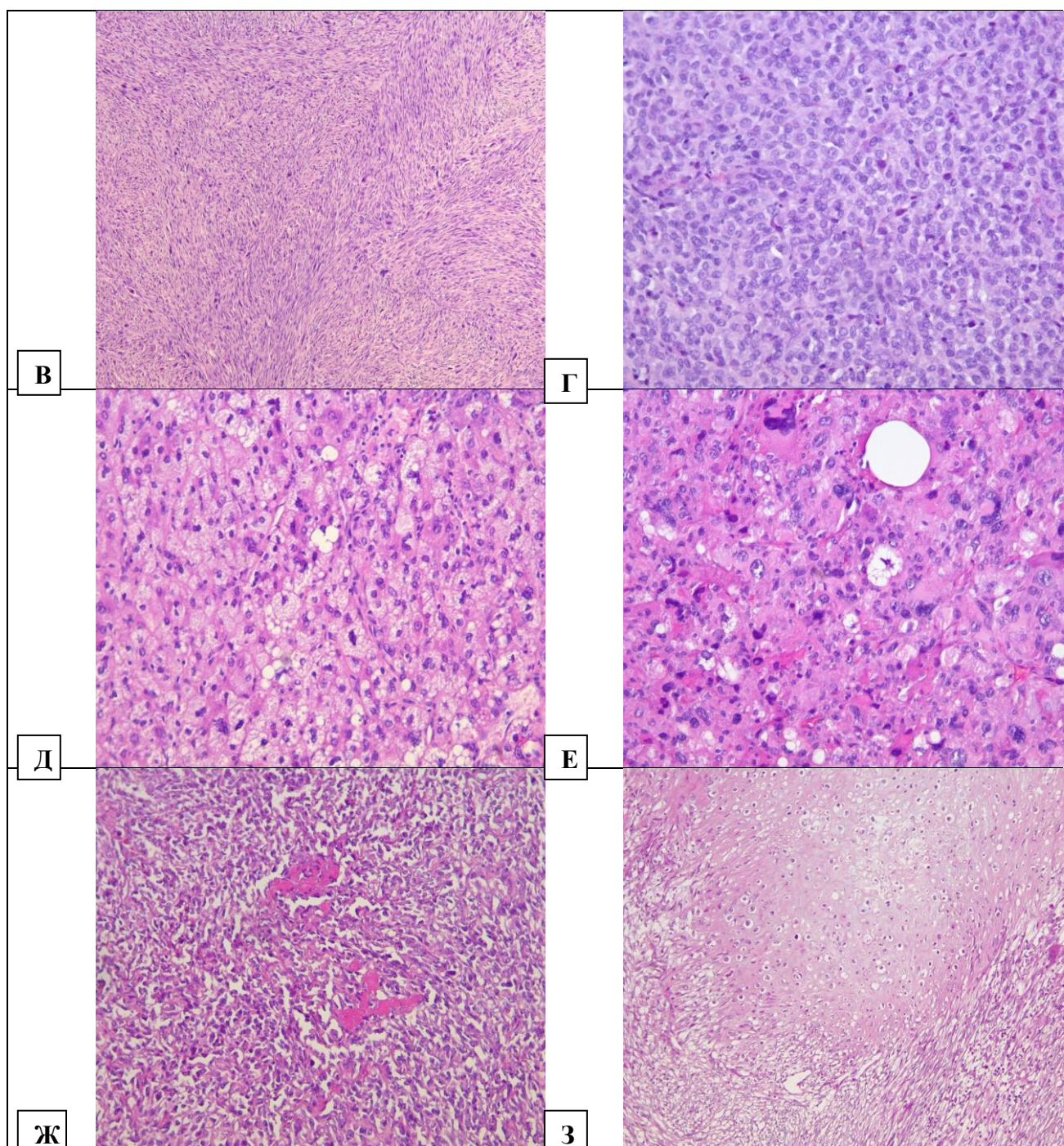


Рисунок 17 - Сравнительно редкие гистологические варианты строения дедифференцированной липосаркомы: **А** – участок опухоли пучкового строения со слабой ядерной атипией веретеновидных клеток, гистологически сходный с фиброматозом десмоидного типа, $\times 100$; **Б** – множественные лучистые (storiform) структуры из веретеновидных клеток с умеренной атипией, гистологически сходные с нейрогенными опухолями, $\times 200$; **В** – ДДЛПС формирует длинные перпендикулярные пучки по типу фибросаркомы, $\times 40$; **Г** – солидные зоны из примитивных округлых клеток ДДЛПС, напоминающих круглоклеточные

саркомы, x200; Д – участок ДДЛПС, представленный клетками со слабой атипией и обильной вакуолизированной цитоплазмой, напоминающих гиберному, x200; Е – гомологичная липобластная дифференцировка в ДДЛПС по типу «плеоморфной липосаркомы», x200; Ж - гетерологичная остеосаркоматозная дифференцировка, x200; З – очаг гетерологичной хондросаркоматозной дифференцировки, x100. Окраска гематоксилином-эозином

2.4.3 Миксоидная забрюшинная липосаркома

Макроскопически МЛПС представляет собой четко очерченное, многоузловое желтоватого цвета образование с блестящей, студенистой поверхностью среза. High-grade зоны представлены темно-бурой/серой плотной тканью. Явные признаки некроза в ткани опухоли встречаются редко.

Микроскопически МЛПС имеет характерный ячеистый характер строения с повышенной клеточностью по периферии узлов-ячеек. Микроскопическая картина представлена присутствием однородных круглых и овальных нелипогенных клеток, а также моновакуольных липобластов в миксоидной строме, богатой капиллярной сосудистой сетью, напоминающей металлическую сетку- рабицу («chicken-wire» pattern). Часто внеклеточный муцин образует большие сливающиеся зоны, создавая микроскопически лимфангиомоподобный вид или имитирует гистологическую картину «отека легкого» (рисунки 18А-Б). Как правило, в МЛПС отсутствуют ядерный плеоморфизм, гигантские опухолевые клетки, веретенообразные участки и высокая митотическая активность. Подгруппа МЛПС (выскозлокачественные «круглоклеточные» миксоидные липосаркомы) демонстрирует гистологическое прогрессирование до гиперклеточной или круглоклеточной морфологии, что ассоциируется с плохим прогнозом. High-grade зоны (круглоклеточный компонент) характеризуются максимально близко прилежащими друг к другу примитивными круглыми клетками с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, лежащих среди скудной миксоидной стромы (рисунок 19).

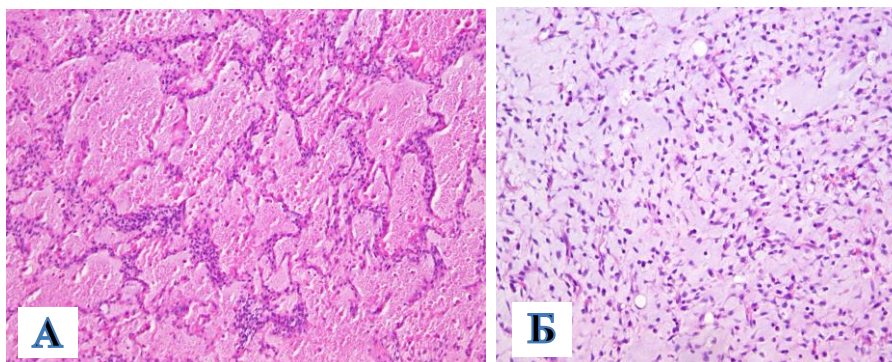


Рисунок 18 А, Б - Миксоидная липосаркома. **А** - увеличение x100; **Б** – увеличение x200. Окраска гематоксилином-эозином

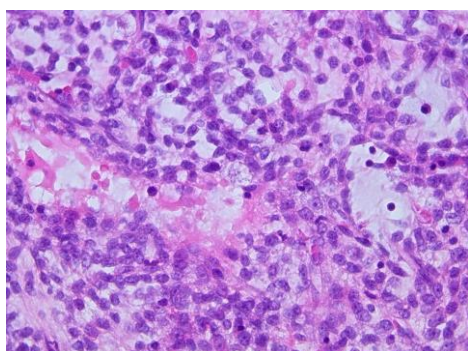


Рисунок 19 Миксоидная липосаркома. Круглоклеточный компонент. Увеличение x400. Окраска гематоксилином-эозином

2.4.4 Плеоморфная забрюшинная липосаркома

В наше исследование ПЛПС представлена единичным наблюдением. Макроскопически ПЛПС это многоузловая опухоль с инфильтративным типом роста. На разрезе узлы от белого, желтого до темно-бурого цвета с множественными очагами некроза.

Микроскопически структуру ПЛПС составляют плеоморфные липобласты в различном соотношении с нелипогенным компонентом. High-grade (нелипогенные) зоны схожи с недифференцированной плеоморфной саркомой с веретеновидноклеточными и многоядерными гигантоклеточными элементами, расположенными в коротких пучках со следующими особенностями: чрезвычайно крупные опухолевые клетки демонстрируют прозрачную или вакуолизированную цитоплазму, а также имеет место наличие внеклеточных и внутриклеточных эозинофильных гиалиновых капель (рисунок 20). Объем внеклеточного матрикса отличается значительной вариабельностью.

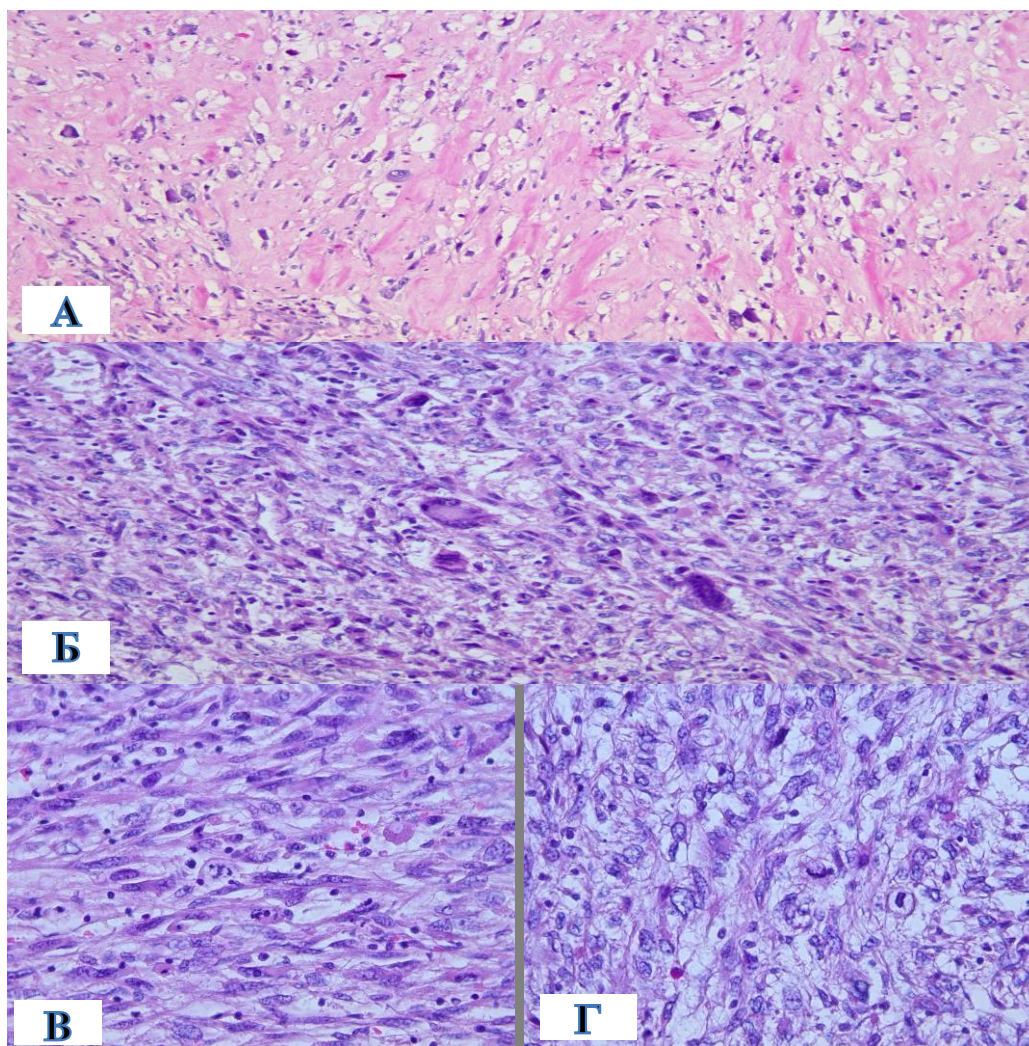


Рисунок 20 А, Б, В, Г - Плеоморфная липосаркома. А - увеличение x100; Б - увеличение x200; В, Г - увеличение x400; Окраска гематоксилином-эозином.

2.5 Методы статистического анализа данных

Статистические расчёты и графические построения выполнены с помощью стандартной программы Microsoft Excel и программы IBM SPSS Statistics v23. Оценка статистической значимости результатов исследований проводилась с помощью ряда параметрических и непараметрических методов с 5% уровнем значимости. Непараметрические методы: критерий χ^2 для таблиц сопряжённости, если ожидаемые значения в любой из клеток не меньше 5, при малом числе наблюдений – точный критерий Фишера для таблиц сопряжённости 2x2. Графики общей и безрецидивной выживаемости построены по методу Kaplan-Meier. Достоверность различий между группами определялась по логарифмическому ранговому (log-rank) критерию. Различия считались

статистически значимыми при $p < 0.05$. С помощью однофакторного статистического анализа прогностической значимости, проведённого с учетом основных клинико-морфологических признаков были отобраны наиболее значимые факторы прогноза. На основе данных однофакторного анализа проведён многофакторный анализ прогностической значимости комплекса клинико-морфологических факторов методом регрессионного анализа пропорциональных рисков по Сох (Proportional hazard regression model) Также выполнялась проверка необходимых условий проведения регрессионного анализа Кокса. Согласно корреляционному матриксу регрессионных коэффициентов при выявлении корреляции очень слабой (до 0,2), слабой (0,2-0,5) и средней (0,5-0,7) силы позволяло сделать вывод о возможности применения модели.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

ГЛАВА 3. ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ TNM-КЛАССИФИКАЦИИ 8-ГО ИЗДАНИЯ И НОВЫЕ КРИТЕРИИ СТАДИРОВАНИЯ ПРИ ЗАБРЮШИННЫХ ЛИПОСАРКОМАХ

190 пациентам была выполнена операция в объеме радикального удаления опухоли. В двух случаях выполнена эксплоративная лапаротомия, биопсия опухоли; случаи признаны неоперабельными (один случай с ЗЛПС G1, второй – ЗЛПС G3).

Согласно Классификации TNM 8-го издания [18] статус «Т» первичной опухоли был следующий: Т1 в 1 случае (0.5%), Т2 в 5 (2.5%), Т3 в 8 (4%), Т4 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%) [6].

Проведено стадирование заболевания по TNM-классификации 8-го издания: IA стадия выявлена в 1 случае (0.5%), IB стадия в 111 (58%), IIIВ стадия в 80 случаях (41.5%) [18].

На первом этапе изучено влияние размеров опухоли на отдаленные результаты. Поскольку в TNM-8 при стадировании забрюшинных сарком размер новообразования прогностически более значим при high grade опухолях (G2-3), чем при G1, влияние категории «Т» на ОВ и БРВ было оправдано изучить отдельно в группах больных с ЗЛПС low grade (G1) и high grade (G2-3).

В первую группу включены 112 пациентов с ЗЛПС low grade (G1). Статус «Т» был следующий: Т1 в 1 случаев (1%), Т2 в 5 (4.5%), Т3 в 6 (5,5%), Т4 в 100 случаях (89%). При анализе выживаемости Т1 и Т2 подгруппы были объединены ввиду недостаточного количества случаев. Результаты сравнительного межгруппового анализа ОВ и БРВ выживаемости представлены на рисунках 21-22. Статистически значимая разница в ОВ достигнута между Т1-2

и T4 ($p=0,005$; log-rank test); T3 и T4 ($p=0,008$; log-rank test). Различия между группами T1-2 и T3 статистически незначимы ($p=0,695$; log-rank test); Показатели 10-летней ОВ группах с T1-2, T3 и T4 составили 67%, 67% и 25%, соответственно.

При сравнении БРВ пациентов, статистически значимая разница достигнута между T1-2 и T4 ($p=0,007$; log-rank test); T3 и T4 ($p=0,002$; log-rank test). Различия между группами T1-2 и T3 статистически незначимы ($p=0,478$; log-rank test) Показатели 5-летней БРВ группах с T1-2, T3 и T4 составили 67%, 67% и 30%.

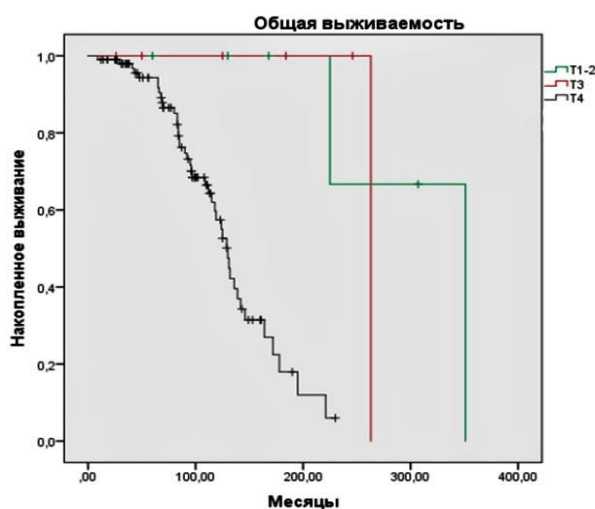


Рисунок 21 - Сравнение общей выживаемости пациентов в зависимости от статуса «Т» (TNM-8го издания) при ЗЛПС low grade (G1); (метод Kaplan-Meier)

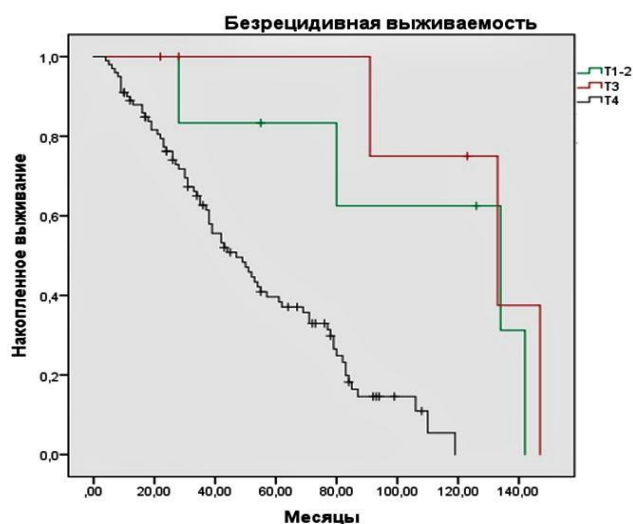


Рисунок 22 - Сравнение безрецидивной выживаемости пациентов в зависимости от статуса «Т» (TNM-8го издания) при ЗЛПС low grade (G1); (метод Kaplan-Meier)

Во вторую группу пациентов с ЗЛПС high grade (G2-3) вошли 80 пациентов. Статус «Т» был следующий: опухолей с T1 и T2 не было, T3 в 2 случаях (2.5%), T4 в 78 случаях (97.5%). Ввиду недостаточного для анализа количества пациентов с ЗЛПС T3, отсутствия больных с опухолями T1 и T2 – провести сравнительную оценку выживаемости в зависимости от критерия «Т» (TNM-8го издания) не представлялось возможным.

Следующим этапом 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 low grade (G1); ($p=0,000$; log-rank test). Результаты представлены на рисунках 23,24. 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.

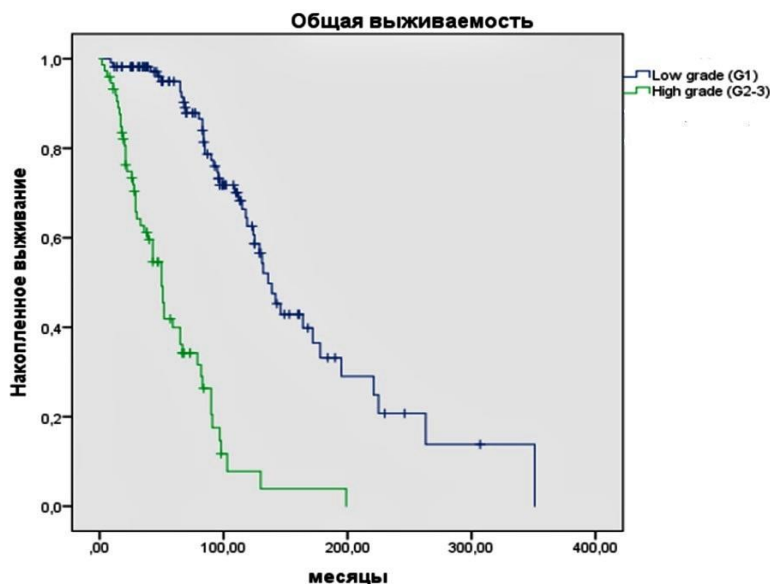


Рисунок 23 - Сравнение общей выживаемости пациентов с ЗЛПС high grade (G2-3) и low grade (G1). Метод Kaplan-Meier

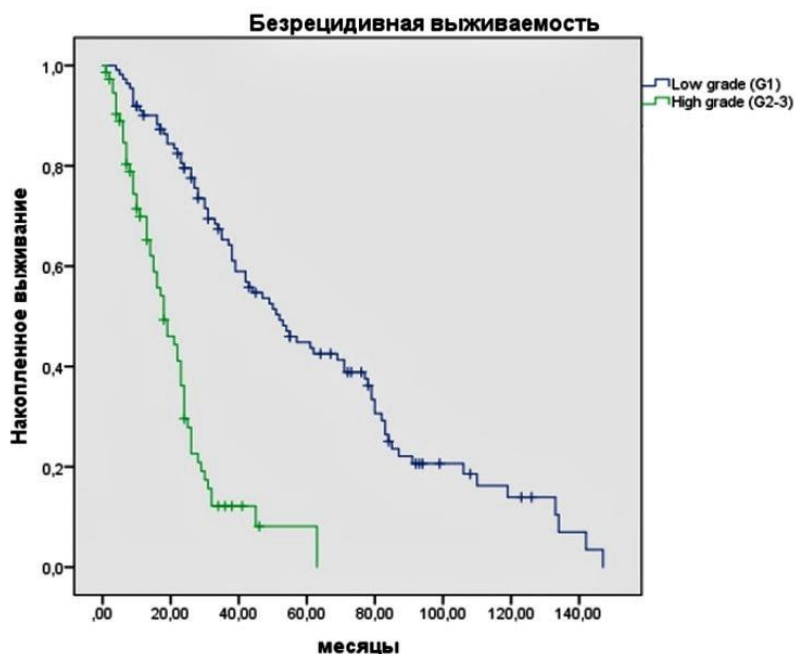


Рисунок 24 - Сравнение безрецидивной выживаемости пациентов с ЗЛПС high grade (G2-3) и low grade (G1). Метод Kaplan-Meier

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).

Далее проведен анализ ОВ и БРВ больных в зависимости от стадии заболевания по TNM8. При анализе выживаемости больные с IA и IB стадиями были объединены ввиду недостаточного количества случаев.

ОВ и БРВ статистически значимо хуже при ЗЛПС IIIВ стадии в сравнении с IA- IB стадиями ($p=0.0001$; log-rank test). Результаты представлены на рисунках 25,26. Медиана ОВ в группе IA- IB составила 136 (95%ДИ, 120, 152) месяцев; в группе IIIВ - 50 (95%ДИ, 41, 59) месяцев, показатели 5-летней ОВ 73% и 28%, соответственно. Медиана БРВ в группе IA- IB составила 52 (95%ДИ, 39,

65) месяца; в группе ШВ - 18 (95%ДИ, 13, 23) месяцев, показатели 2-летней БРВ 73% и 23%, соответственно.

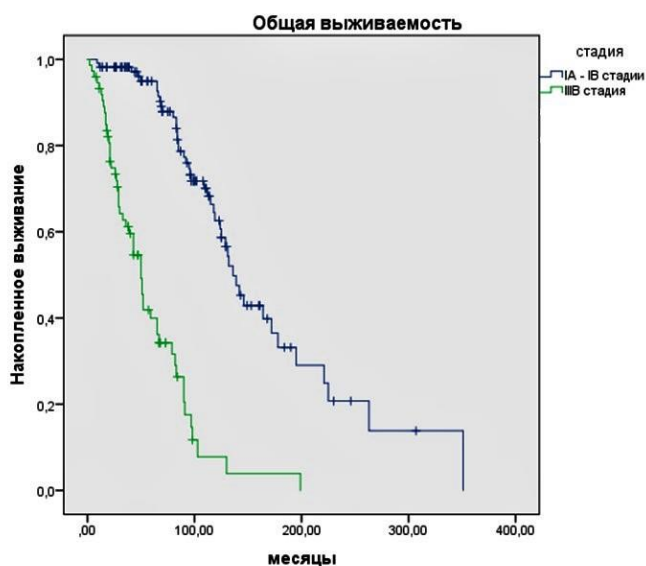


Рисунок 25 - Общая выживаемость пациентов в зависимости от стадии заболевания при ЗЛПС. Метод Kaplan-Meier

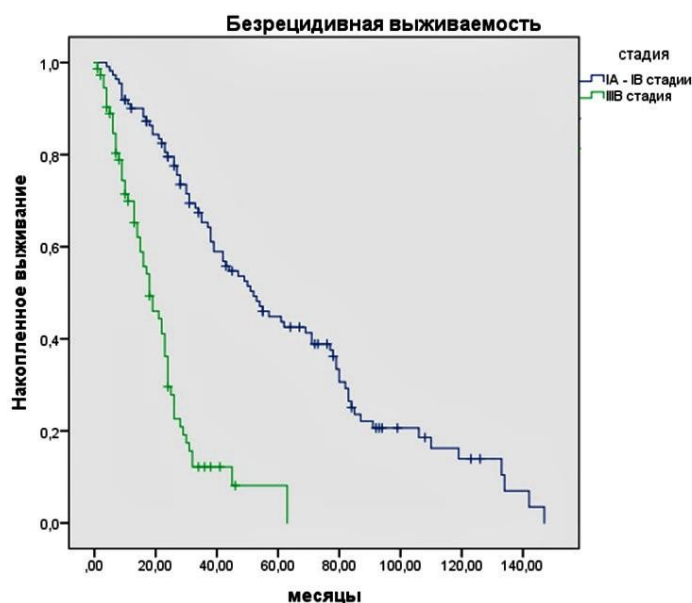


Рисунок 26 - Безрецидивная выживаемость пациентов в зависимости от стадии заболевания при ЗЛПС. Метод Kaplan-Meier

Следующим этапом проведен поиск новых критериев для улучшения прогностической точности TNM-классификации. Предложены новые значения категории «Т» и изучено влияние инвазии ЗЛПС прилежащих органов на отдаленные результаты. Факт врастания в соседние органы устанавливался с

учетом объема выполненного хирургического вмешательства и результатов морфологического исследования операционного материала. Также, оценено влияние на отдаленные результаты хирургического лечения количества отдельно расположенных опухолевых узлов как при первичной ЗЛПС, так и при первом рецидиве.

В анализ выживаемости при оценке нового критерия «врастание липосаркомы в органы и объем операции» вошли 190 больных ЗЛПС. Два пациента (1-ВДЛПС и 1-ДДЛПС) были исключены, ввиду нерадикального характера операции по причине нерезектабельности опухоли (эксплоративная лапаротомия, биопсия) и невозможности микроскопической оценки факта врастания в органы. Самым частым удаленным органом при первичной ЗЛПС была почка (в 52% случаев), другие органы и жизненно важные структуры удалялись/резецировались значительно реже (резекция кишки, поджелудочной железы, печени, диафрагмы, желудка, легкого, аорты, нижней полой вены, подвздошных сосудов и др.)

В первую подгруппу «операция без удаления органов» вошли 75 (40%) больных; во вторую подгруппу «комбинированная операция без гистологически подтвержденного врастания липосаркомы в органы» - 48 (25%) больных; в третью подгруппу «комбинированная операция с гистологически доказанным врастанием липосаркомы в органы» - 67 (35%) больных. Результаты сравнительного межгруппового анализа ОВ и БРВ представлены на рисунках 27-28. Наибольшая ОВ достигнута в группе пациентов, которым выполнялось радикальное удаление опухоли без резекции/удаления соседних органов ввиду их интактности, в то время как самая короткая ОВ отмечена в группе больных с гистологически подтвержденной инвазией в прилежащие органы ($p=0,000$; log-rank test). Статистически значимая разница достигнута между 1-й и 3-й, 2-й и 3-й группами ($p=0,000$; log-rank test). Между 1-й и 2-й группами достоверная разница в ОВ не выявлена ($p=0,789$; log-rank test). Медиана ОВ в первой группе составила 119 (95%ДИ, 87, 151) месяцев; во второй группе 130 (95%ДИ, 118, 142) месяцев; в третьей - 51 (95%ДИ, 13, 89) месяцев. Показатели 5-летней ОВ в 1-й, 2-й и 3-й

группах составили 65%, 82% и 23%; 10-летней ОВ - 21%, 38% и 2%, соответственно.

Показатель БРВ после комбинированной операции без гистологически подтвержденной инвазией в прилежащие органы оказался лучше по сравнению с операцией без резекции органов, а самая короткая БРВ отмечена в группе больных с гистологически подтвержденной инвазией в прилежащие органы ($p=0,0001$; log-rank test). Статистически значимая разница достигнута между каждой группой ($p=$ от 0,000 до 0,011; log-rank test). Медиана БРВ в первой группе составила 32 (95%ДИ, 24, 40) месяцев; во второй группе 69 (95%ДИ, 52, 85) месяцев; в третьей - 18 (95%ДИ, 12, 24) месяцев. Показатели 2-летней БРВ в 1-й, 2-й и 3-й группах составили 61%, 89% и 20%; 5-летней БРВ - 22%, 47% и 2%, соответственно.

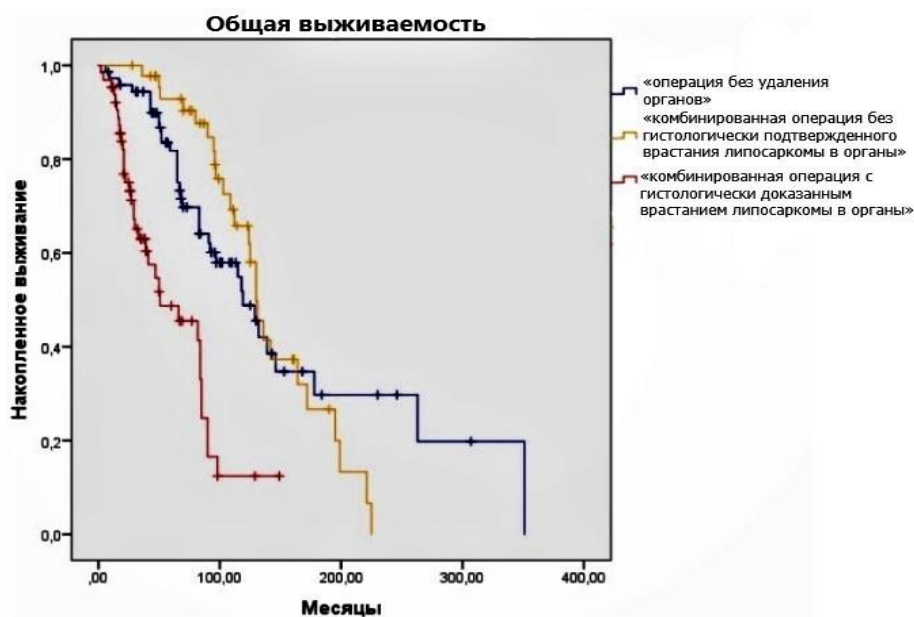


Рисунок 27 - Общая выживаемость пациентов в зависимости от объема операции и наличия или отсутствия органной инвазии при ЗЛПС. Метод Kaplan-Meier

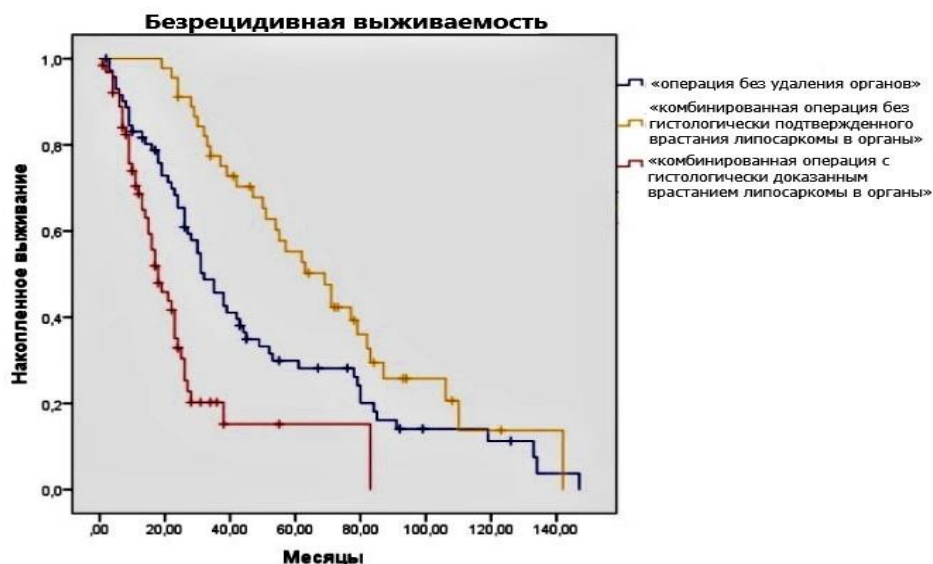


Рисунок 28 - Безрецидивная выживаемость пациентов в зависимости от объема операции и наличия или отсутствия органной инвазии при ЗЛПС. Метод Kaplan-Meier

Далее, 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 T.

Больные были разделены на группы сравнения, включающие следующую градацию ЗЛПС по критерию «Т»: $T1 \leq 20\text{см}$; $T2 > 20\text{см}$; T3 – гистологически подтвержденное врастание опухоли в прилежащие органы.

С учетом предложенной градации критерия «Т» проанализирована ОВ и БРВ пациентов отдельно при ЗЛПС low grade (G1) и ЗЛПС high grade (G2-3).

В группу ЗЛПС low grade (G1) вошли 112 пациентов. T1 в 24 (21%) случаях, T2 в 62 (55%), T3 в 26 (24%). Результаты сравнительного межгруппового

анализа ОВ и БРВ представлены на рисунках 29,30. ОВ статистически значимо различается между группами с предложенной нами градацией по критерию «Т». Наибольшая ОВ достигнута в группе с Т1, в то время как самая короткая в группе Т3 ($p= 0,000$; log-rank test). Статистически значимая разница также достигнута между Т1 и Т2 ($p= 0.001$; log-rank test); Т2 и Т3 ($p=0.002$; log-rank test). Медиана ОВ в группе Т1 составила 225 (95%ДИ, 159, 290) месяцев; в группе Т2 - 130 (95%ДИ, 117, 143) месяцев; при Т3 - 84 (95%ДИ, 67, 101) месяцев. Показатели 5-летней ОВ в группах с Т1, Т2 и Т3 составили 96%, 83% и 32%, соответственно. Показатели 10-летней ОВ в группах с Т1, Т2 и Т3 составили 61%, 28% и 3%, соответственно.

Также различается БРВ между группами. Наибольшая БРВ достигнута в группе с Т1, в то время как самая короткая в группе с Т3 ($p= 0,001$; log-rank test). Статистически значимая разница также достигнута между Т1 и Т2 ($p=0.029$; log-rank test); Т2 и Т3 ($p=0.0001$; log-rank test). Медиана БРВ в группе Т1 составила 80 (95%ДИ, 67, 93) месяцев; в группе Т2 - 53 (95%ДИ, 39, 67) месяцев; при Т3 - 26 (95%ДИ, 20, 32) месяцев; Показатели 2-летней БРВ в группах с Т1,Т2 и Т3 составили 88%, 80% и 31%; 5-летней БРВ - 64%, 40% и 0%, соответственно.

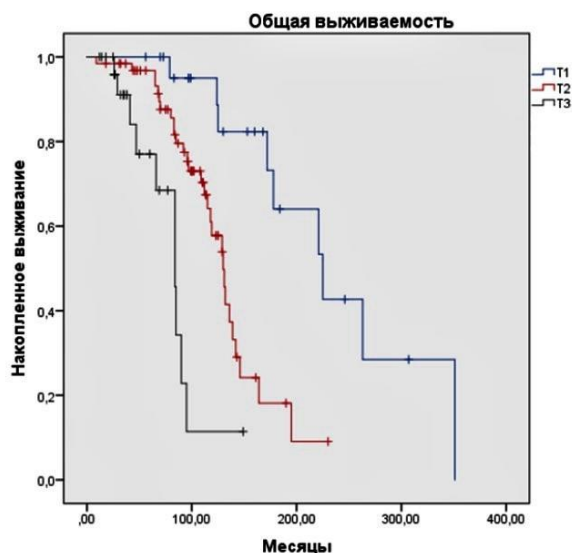


Рисунок 29 - Сравнение общей выживаемости пациентов в зависимости от предложенного нами статуса «Т» при ЗЛПС low grade (G1); (метод Kaplan-Meier)

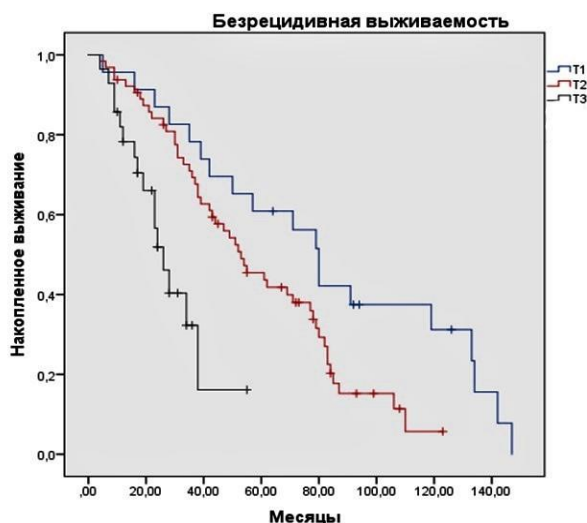


Рисунок 30 - Сравнение безрецидивной выживаемости пациентов в зависимости от предложенного нами статуса «Т» при ЗЛПС low grade (G1); (метод Kaplan-Meier)

В следующий анализ выживаемости включено 80 пациента с ЗЛПС high grade (G2-3). Опухоли с T1 в 10 (13%) случаях, T2 в 27 (34%), T3 в 43 (53%). Результаты сравнительного межгруппового анализа ОВ и БРВ представлены на рисунках 31,32. Наибольшая ОВ достигнута в группе с T1, в то время как самая короткая ОВ в группе с T3 ($p=0,001$; log-rank test). Статистически значимая разница также достигнута между T1 и T2 ($p=0,016$; log-rank test); T2 и T3 ($p=0,006$; 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). Статистически значимая разница также достигнута между T2 и T3 ($p=0,0001$; 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.

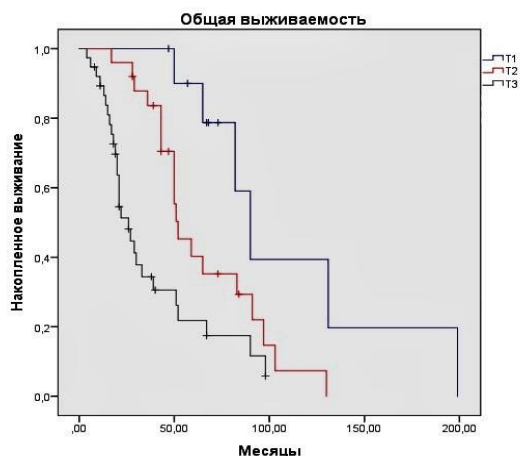


Рисунок 31 - Сравнение общей выживаемости пациентов в зависимости от предложенного нами статуса «Т» при ЗЛПС high grade. Метод Kaplan-Meier

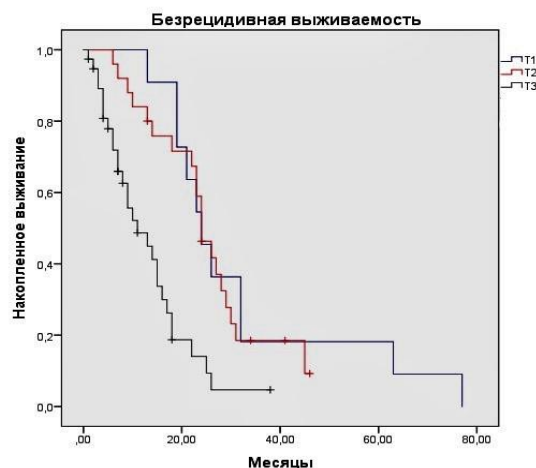


Рисунок 32 - Сравнение безрецидивной выживаемости пациентов в зависимости от предложенного нами статуса «Т» при ЗЛПС high grade. Метод Kaplan-Meier

Затем, пациенты с ЗЛПС были разделены на группы сравнения по количеству отдельно расположенных опухолевых узлов при первичном выявлении заболевания. В первую группу вошло 178(94%) пациентов, у которых первичная опухоль была представлена одним узлом. Вторая группа включала 12(6%) пациентов, у которых первичная опухоль представлена двумя и более отдельно расположенными узлами (9 (75%) пациентов с ЗЛПС high grade (G2-3) и 3(15%) пациента с ЗЛПС low grade (G1)). С учетом групповой принадлежности,

выполнен анализ ОВ и БРВ, по данным которого статистически значимой разницы между группами пациентов не было достигнуто ($p=0,869$; $p=0,607$ log-rank test).

С целью оценки влияния количества отдельно расположенных узлов ЗЛПС при первом рецидиве на БРВ проведен анализ отдельно при ЗЛПС low grade и high grade.

При этом, оценка БРВ (время от первого рецидива до второго) возможна у 122 пациентов, так как из анализа исключены больные, у которых первичная опухоль была представлена двумя и более отдельно расположенными узлами, а также четыре пациента, умершие в стационаре после операции по поводу 1го рецидива. Причинами смерти явились: в 1ом случае интраоперационное массивное кровотечение; в 1ом случае ТЭЛА; в 2х случаях – полиорганная недостаточность.

В анализ БРВ при low grade ЗЛПС включено 75 пациентов. В первую группу вошло 58 (77%) пациентов, ЗЛПС у которых первый рецидив был представлен единой опухолью; во вторую группу вошло 17 (23%) пациентов, у которых первый рецидив был представлен двумя и более отдельно расположенными узлами. С учетом групповой принадлежности, выполнен анализ БРВ, по данным которого статистически значимой разницы между группами пациентов не было достигнуто ($p=0,158$; log-rank test).

В анализ БРВ при high grade ЗЛПС вошло 47 пациентов. В первую группу вошло 36 (77%) пациентов, ЗЛПС у которых первый рецидив был представлен единой опухолью; во вторую группу вошло 11(23%) пациентов, у которых первый рецидив был представлен двумя и более отдельно расположенными узлами. С учетом групповой принадлежности, выполнен анализ БРВ, по данным которого статистически значимой разницы между группами пациентов не было достигнуто ($p=0,985$; log-rank test).

Учитывая показатели выживаемости при различных сочетаниях предложенных нами новых значений категории Т с другим прогностически значимым фактором – степенью злокачественности опухоли, был разработан

проект TNM классификации ЗЛПС (таблица 4), в соответствие с которой проведена группировка больных по стадиям заболевания, затем построены кривые общей и безрецидивной выживаемости при каждой стадии опухоли (рис.33,34) и оценена достоверность межгрупповых различий.

Таблица 4 - TNM классификация забрюшинных неорганных липосарком (с внесенными нами изменениями)

Стадия	T*	G	N	M	Медиана ОБ, месяцы	Медиана БРВ, месяцы
IA	T1	G1	N0	M0	225	80
IB	T2	G1	N0	M0	130	53
II	T3	G1	N0	M0	84-90	24-26
	T1	G2-3				
IIIA	T2	G2-3	N0	M0	52	24
IIIB	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 ≤ 20 см; 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%) больных; II – 40 (21%); IIIA – 28 (15%); IIIB - 41 (21%). Отсутствовали пациенты с M1 (IV) и N1 стадией болезни.

ОБ статистически значимо различается между всеми группами пациентов. Наибольшая ОБ достигнута в группе с IA, в то время как самая короткая ОБ в группе с IIIB ($p=0,0001$; log-rank test). Статистически значимая разница достигнута между IA и IB стадиями ($p=0,001$; log-rank test); IA и II, IIIA, IIIB ($p=0,0001$; log-rank test); IB и II ($p=0,009$; log-rank test); IB и IIIA, IIIB ($p=0,0001$; log-rank test); II и IIIA ($p=0,030$; log-rank test); II и IIIB ($p=0,0001$; log-rank test); IIIA и IIIB ($p=0,006$; log-rank test). Медиана ОБ в группе IA составила 225 (95%ДИ, 159, 291) месяцев; в группе IB - 130 (95%ДИ, 117, 143) месяцев; при II - 85 (95%ДИ, 82, 88) месяцев; при IIIA - 52 (95%ДИ, 39, 65) месяцев; при IIIB - 26 (95%ДИ, 19, 32) месяцев. Показатели 5-летней ОБ в группах с IA, IB, II, IIIA и IIIB составили 100%, 84%, 44%, 32% и 11%; 10-летней ОБ - 61%, 28%, 5%, 4% и 0%, соответственно.

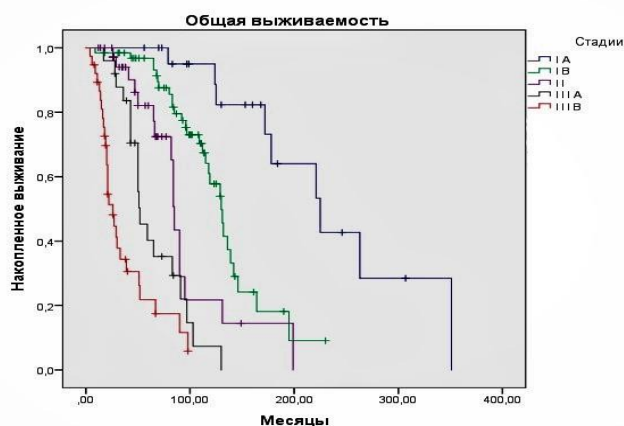


Рисунок 33 - Общая выживаемость пациентов в соответствии с предложенной TNM классификацией ЗЛПС. Метод Kaplan-Meier

Наибольшая БРВ достигнута в группе с IA, в то время как самая короткая ОВ в группе с IIIB ($p=0,0001$; log-rank test). Статистически значимая разница также достигнута между IA и IB стадиями ($p=0,029$; log-rank test); IA и II, IIIA, IIIB ($p=0,0001$; log-rank test); IB и II, IIIA, IIIB ($p=0,0001$; log-rank test), II и IIIB ($p=0,0001$; log-rank test); IIIA и IIIB ($p=0,0001$; log-rank test). Медиана БРВ в группе IA составила 80 (95%ДИ, 67, 93) месяцев; в группе IB - 53 (95%ДИ, 39, 67) месяцев; при II - 24 (95%ДИ, 20, 28) месяцев; при IIIA - 24 (95%ДИ, 21, 27) месяцев; при IIIB - 11 (95%ДИ, 5, 18) месяцев. Показатели 2-летней БРВ в группах с IA, IB, II, IIIA и IIIB составили 87%, 81%, 36%, 35% и 5%; 5-летней БРВ - 57%, 38%, 4%, 0% и 0%, соответственно.

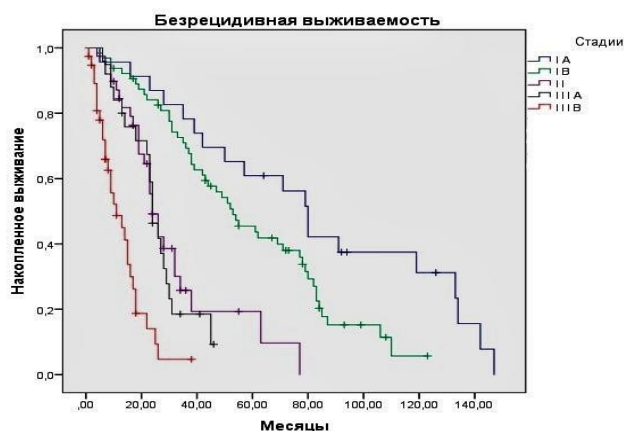


Рисунок 34 – Безрецидивная выживаемость пациентов в соответствии с предложенной TNM классификацией ЗЛПС. Метод Kaplan-Meier

Обсуждение

Нами проведено исследование с целью оценки прогностической значимости TNM классификации забрюшинных сарком восьмого издания и поиска новых критериев для оптимизации классификации на примере самых часто встречаемых забрюшинных опухолей - липосарком.

Данная работа демонстрирует, что критерий «Т», предлагаемый TNM-классификацией 8-го издания, является нерелевантным при описании ЗЛПС, поскольку вследствие длительного бессимптомного течения болезни опухоль достигает больших размеров и в 93% случаев расценивается как Т4. Об этом также свидетельствуют большинство исследовательских работ, посвященных забрюшинным опухолям, в частности липосарномам [4,9,10,11.12,13,14]. В нашем исследовании, на графиках выживаемости отчетливо видно отсутствие статистически значимой разницы в общей и безрецидивной выживаемости пациентов с ЗЛПС low grade (G1) при сравнении Т1-2 и Т3. Достоверная разница достигнута лишь между Т1-3 и Т4, а в группе пациентов с ЗЛПС high grade (G2-3) проведение межгруппового анализа выживаемости вообще не представляется возможным ввиду того, что в 97% случаев ЗЛПС имеет размер более 15см. Исходя из вышеизложенного, критерий «Т» по классификации TNM8-го издания не коррелирует с прогнозом у пациентов с ЗЛПС. Несоответствие значений категории Т реальным размерам ЗЛПС приводит к неадекватному стадированию опухоли. В нашем исследовании среди 192 пациентов, прошедших хирургическое лечение по поводу первичной ЗЛПС, не было ни одного случая со II, IIIA стадиями, т.е. две из 6 прогностических групп (IA,IB,II,IIIA,IIIB,IV) не нашли своего применения в течение 15-летнего периода, а показатель выживаемости удалось оценить лишь у больных I и IIIB стадий.

При этом необходимо отметить, отсутствие достоверно значимой разницы в ОВ и БРВ в зависимости от степени злокачественности при ЗЛПС grade2 и grade3. Данный факт согласуется с TNM-классификацией восьмого издания при стадировании забрюшинных сарком, объединяющей саркомы G2 и G3 в единую группу опухолей высокой степени злокачественности.

Особого внимания заслуживает факт отсутствия метастатического поражения лимфатических узлов у больных ЗЛПС в нашем исследовании. Редкая встречаемость лимфогенных метастазов при ЗЛПС подтверждается опытом зарубежных исследователей. С 1987 года в печати зафиксировано лишь 10 случаев метастатического поражения лимфатических узлов при липосаркомах с преимущественной локализацией первичных опухолей в мягких тканях туловища и конечностей [128,129,130,131,132,133]. Таким образом, состояние лимфатических узлов имеет при ЗЛПС крайне ограниченное прогностическое значение. Однако мы не могли отказаться от использования в системе стадирования TNM-аббревиатуры, так как лимфогенные метастазы по данным литературы при этой опухоли все-таки встречаются, а частота отдаленных метастазов при дедифференцированной, плеоморфной и миксоидной круглоклеточной липосаркоме достаточно высокая. Не имея собственных данных о выживаемости больных с N+ или M1, сочли возможным оставить N и M стадирование таковым, как оно было в 8-й TNM классификации, полагаясь на авторитетное мнение AJCC/UICC. Выбранная нами стратегия заключается в том, что случаи с N+ и M1 в предложенной нами классификации отнесены в «терминальные» стадии по аналогии с классификацией TNM AJCC/UICC 8th ed.

Основываясь на результаты работы, необходимо отметить, что мультифокальный рост первичной ЗЛПС ($p=0,869$; $p=0,607$ log-rank test) и множественные (более одного) отдельно расположенные узлы в брюшной полости и забрюшинном пространстве при первом рецидиве статистически значимо не ухудшают прогноз заболевания после радикального хирургического лечения при всех типах ЗЛПС вне зависимости от степени злокачественности ($p=$ от 0.158 до 0.985; log-rank test). Однако отсутствие различий может быть обусловлено малым количеством наблюдений, что не позволяет сделать окончательный вывод.

Поиск новых критериев для повышения точности прогноза показал, что применительно к ЗЛПС лишь степень злокачественности имеет в TNM классификации 8 издания прогностическое значение, а категория T нуждается в

приведении в соответствие с реальными размерами ЗЛПС. Для этого нами было изменено пороговое значение размеров опухоли с 15 до 20см, что позволило, во-первых, более адекватно распределить пациентов. Во-вторых, достичь достоверных различий в показателе ОВ между T подгруппами независимо от степени злокачественности ЗЛПС. Как при G1, так и G2-3 опухолях, ОВ оказалась достоверно хуже у больных с ЗЛПС, размер которых превышал 20см, по сравнению с теми, у кого новообразование было менее 20см. Другим признаком, способным повысить точность прогноза при многих новообразованиях является врастание опухоли в прилежащие органы. Наше исследование показало, что гистологически подтвержденное врастание ЗЛПС в соседние органы приводит к статистически достоверному ухудшению выживаемости и этот фактор может быть использован в качестве значения категории T, указывающего на плохой прогноз. Предложенные нами значения категории T (T1<20см; T2>20см; T3 – гистологически подтвержденное врастание опухоли в прилежащие органы) демонстрировали статистически значимые различия в показателях ОВ между T-подгруппами. Их использование в TNM классификации позволило достичь достоверных различий в показателях ОВ практически между всем группами больных, сформированными по стадиям опухоли. БРВ также достоверно различалась почти во всех группах (за исключением различия между II и IIIA стадией).

ГЛАВА 4. АГРЕССИВНЫЙ ПОДХОД В ХИРУРГИИ ЗАБРЮШИННЫХ ЛИПОСАРКОМ

4.1 Показания к комбинированным вмешательствам в зависимости от степени злокачественности ЗЛПС

190 пациентов, радикально оперированных по поводу первичной ЗЛПС в период с 2004 по 2018гг вошли в основной анализ.

Ввиду неоспоримого влияния степени злокачественности ЗЛПС на отдаленные результаты, исследования проводились отдельно при ЗЛПС low grade (G1) и high grade (G2-3).

Изучено влияние на отдаленные результаты факта врастания опухоли в прилежащие органы и объема операции отдельно при опухолях low grade (G1) и high grade (G2-3).

Послеоперационная летальность отсутствовала, все пациенты пережили 90 дней после хирургического вмешательства.

111 больных с low grade опухолями были поделены на группы сравнения. В первую группу «операция без удаления органов» вошли 52 (47%) больных; во вторую группу «комбинированная операция без гистологически подтвержденного врастания липосаркомы в органы» - 34 (31%) больных; в третью подгруппу «комбинированная операция с гистологически доказанным врастанием липосаркомы в органы» - 25 (22%) больных. Выраженность сопутствующей патологии и функциональное состояние пациентов по классификации ASA, а также размеры опухоли в сравниваемых группах не различались. Результаты сравнительного межгруппового анализа ОВ и БРВ представлены на рисунках 35-36. 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 первой и третьей ($p=0,010$; log-rank test), второй и третьей ($p=0,002$; log-rank test). Статистически значимая разница между первой и второй группой не достигнута ($p=0,222$; log-rank test).

Медиана ОВ в первой группе составила 146 (95%ДИ, 92, 200) месяцев; во второй группе 136 (95%ДИ, 120, 152) месяцев; в третьей группе 85 (95%ДИ, 84, 86) месяцев; Показатели 10-летней ОВ в 1,2 и 3 группах составили 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 первой и третьей ($p=0,047$; log-rank test), второй и третьей ($p=0,000$; log-rank test). Статистически значимая разница между первой и второй группой не достигнута ($p=0,080$; log-rank test). Медиана БРВ в первой группе составила 44 (95%ДИ, 29, 59) месяцев; во второй группе 77 (95%ДИ, 65, 89) месяцев; в третьей группе 26 (95%ДИ, 20, 32) месяцев. Показатели 5-летней БРВ в 1,2 и 3 группах составили 31%, 66% и 4%.

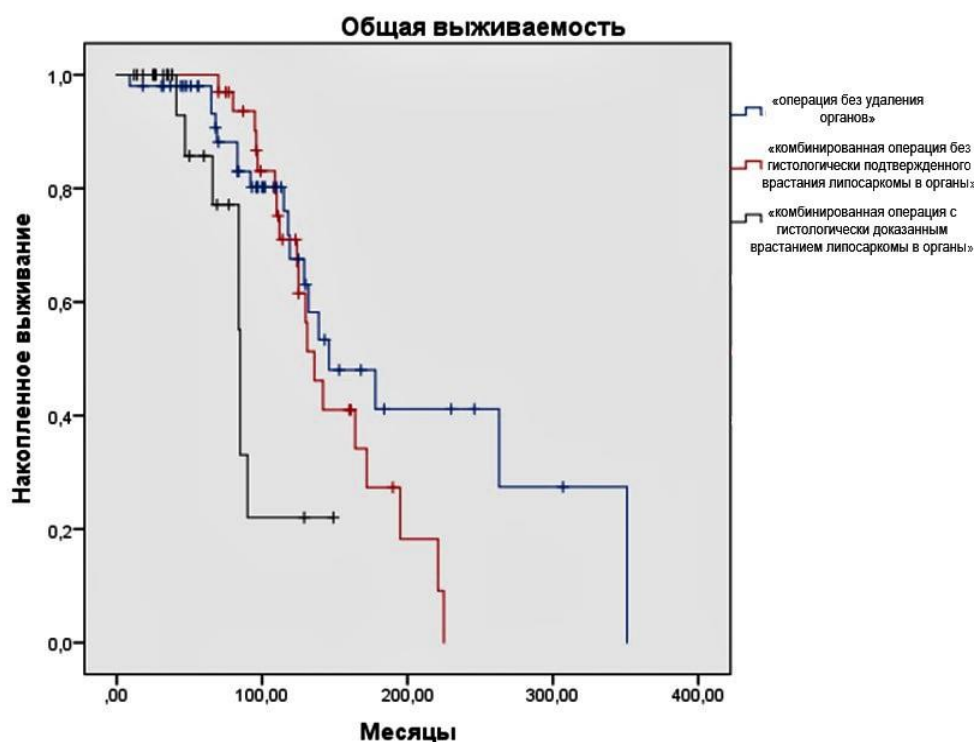


Рисунок 35 - Общая выживаемость пациентов в зависимости от вида операции и наличия или отсутствия врастания в прилежащие органы при ЗЛПС low grade. Метод Kaplan-Meier

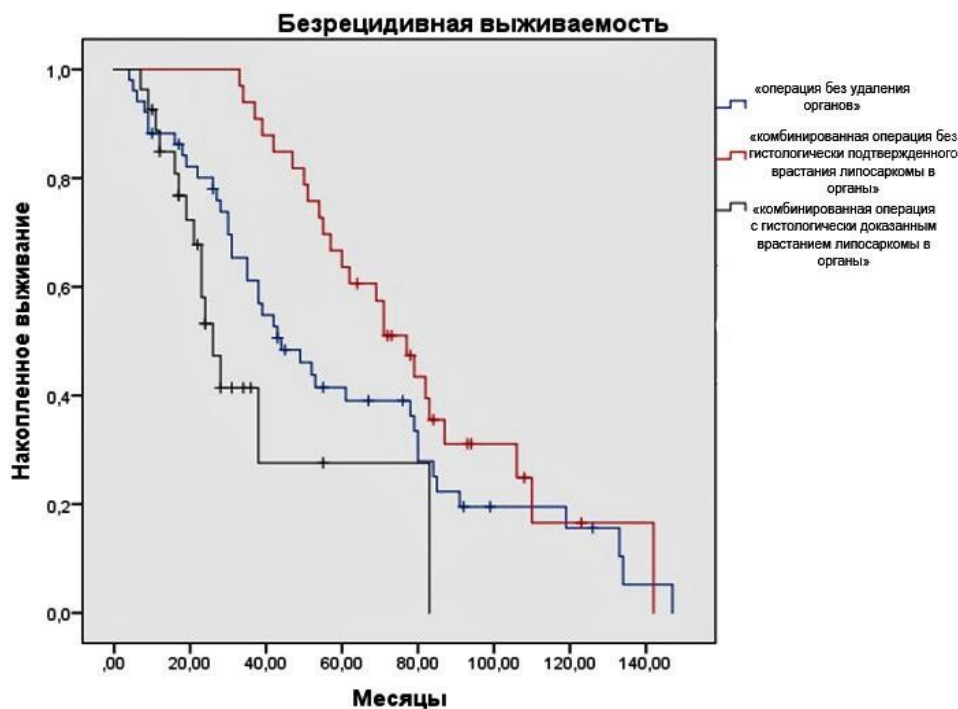


Рисунок 36 - Безрецидивная выживаемость пациентов в зависимости от вида операции и наличия или отсутствия врастания в прилежащие органы при ЗЛПС low grade. Метод Kaplan-Meier

Затем, 79 пациентов со ЗЛПС high grade (G2-3) были поделены на группы сравнения. В первую группу «операция без удаления органов» вошли 22 (28%) больных; во вторую группу «комбинированная операция без гистологически подтвержденного врастания липосаркомы в органы» - 15 (19%) больных; в третью подгруппу «комбинированная операция с гистологически доказанным врастанием липосаркомы в органы» - 42 (53%) больных. Выраженность сопутствующей патологии и функциональное состояние пациентов по классификации ASA, а также размеры опухоли в сравниваемых группах не различались. Результаты сравнительного межгруппового анализа ОВ и БРВ представлены на рисунках 37-38. ОВ статистически хуже в группе пациентов, у которых при морфологическом исследовании выявлено врастание ЗЛПС в прилежащие органы, чем в группах без врастания. ($p=0,0001$; 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 первой и третьей группами ($p=0,017$; log-rank test); второй и третьей ($p=0,0001$; log-rank test). Медиана ОВ в первой группе составила 59 (95%ДИ, 46, 72) месяцев; во второй группе 103 (95%ДИ, 76, 130) месяцев; в третьей группе 29 (95%ДИ, 6, 40) месяцев; Показатели 5-летней ОВ в 1,2 и 3 группах составили 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. ($p=0,0001$; 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 группами второй и третьей ($p=0,0001$; log-rank test). Статистически значимая разница между первой и третьей группой не достигнута ($p=0,108$; log-rank test). Медиана БРВ в первой группе составила 21 (95%ДИ, 14, 28) месяцев; во второй группе 28 (95%ДИ, 20, 36) месяцев; в третьей группе 14 (95%ДИ, 11, 17) месяцев. Показатели 2-летней БРВ в 1,2 и 3 группах составили 29%, 54% и 8%.

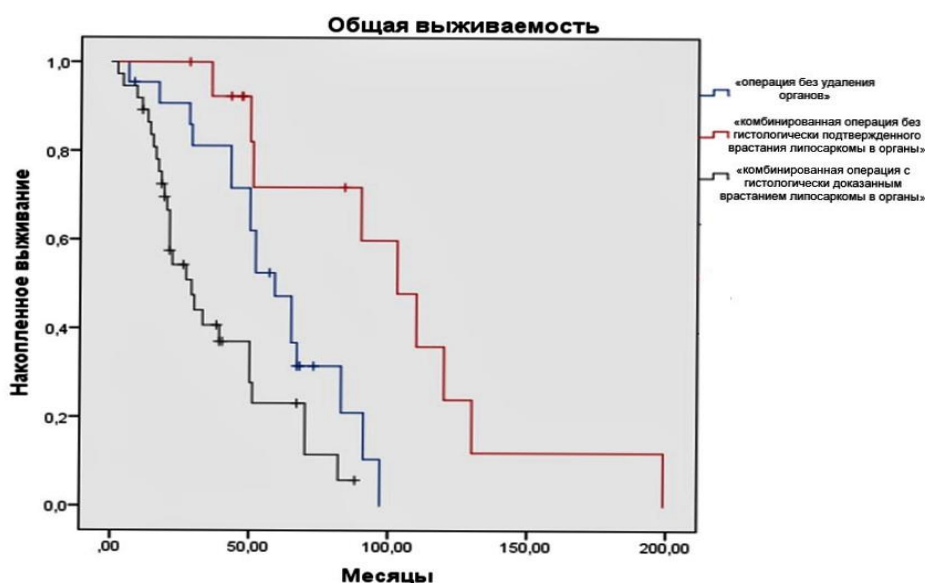


Рисунок 37 - Общая выживаемость пациентов в зависимости от вида операции и наличия или отсутствия врастания в прилежащие органы при ЗЛПС high grade. Метод Kaplan-Meier

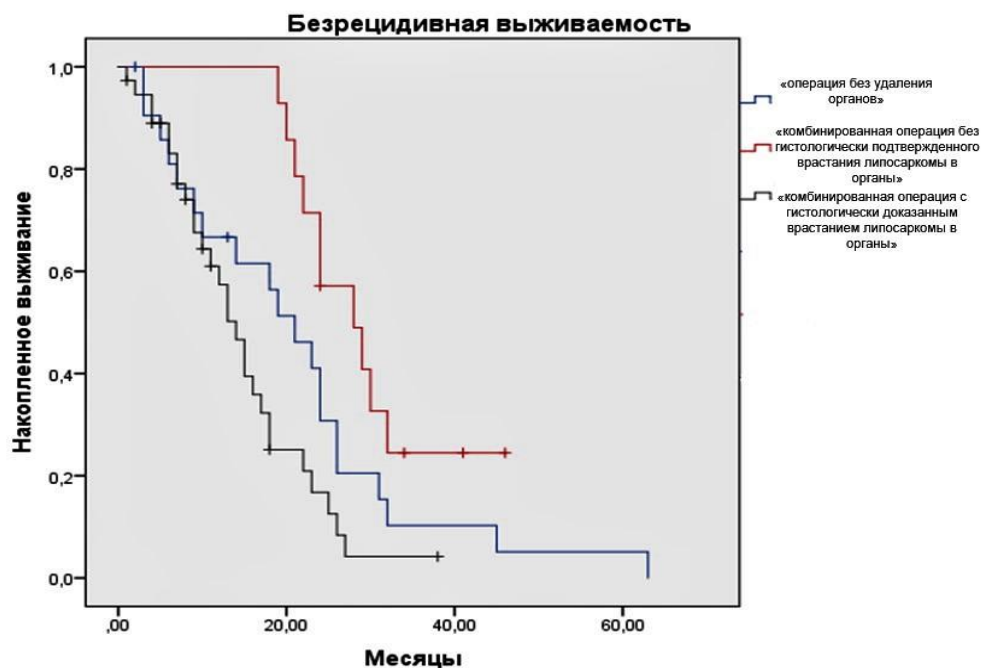


Рисунок 38 - Безрецидивная выживаемость пациентов в зависимости от вида операции и наличия или отсутствия врастания в прилежащие органы при ЗЛПС high grade. Метод Kaplan-Meier

4.2 Нефрэктомия или нефросохраняющая операция?

С целью рассмотрения вопроса о целесообразности нефрэктомии при технически возможном выполнении нефросохраняющей операции проведен сравнительный межгрупповой анализ БРВ отдельно при опухолях low grade (G1) и high grade (G2-3). В данный анализ вошли пациенты, у которых по данным предоперационной оценки распространенности опухолевого процесса с использованием спиральной компьютерной томографии с болюсным усилением, прямой ангиографии и магнитно-резонансной томографии по показаниям выявлено муфтообразное (опухоль охватывает почку со всех сторон (рисунок 39)) или зональное (только полюс(ы) почки с почечной ножкой или без нее (рисунок 40)) вовлечение почки в ЗЛПС. В первую группу - «нефросохраняющая» операция вошли пациенты, радикально оперированные без удаления прилежащих 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.



Рисунок 39 - Муфтаобразное вовлечение правой почки в ЗЛПС



Рисунок 40 - Зональное вовлечение правой почки (задняя поверхность) в ЗЛПС

56 больных с low grade ЗЛПС были поделены на группы сравнения. В первую группу «нефросохраняющая» операция вошли 38 (68%) больных; во вторую группу «удаление опухоли с нефрэктомией» - 18 (32%) больных. Выраженность сопутствующей патологии и функциональное состояние пациентов по классификации ASA, а также размеры опухоли в сравниваемых группах не различались. Результат сравнительного межгруппового анализа БРВ представлен на рисунке 41. Статистически значимая разница между первой и второй группой не достигнута ($p=0,456$; log-rank test). Медиана БРВ в первой группе составила 49 (95%ДИ, 29, 69) месяцев; во второй группе 57 (95%ДИ, 42, 71) месяцев. Показатели 5-летней БРВ в 1 и 2 группах составили 32% и 44%, соответственно

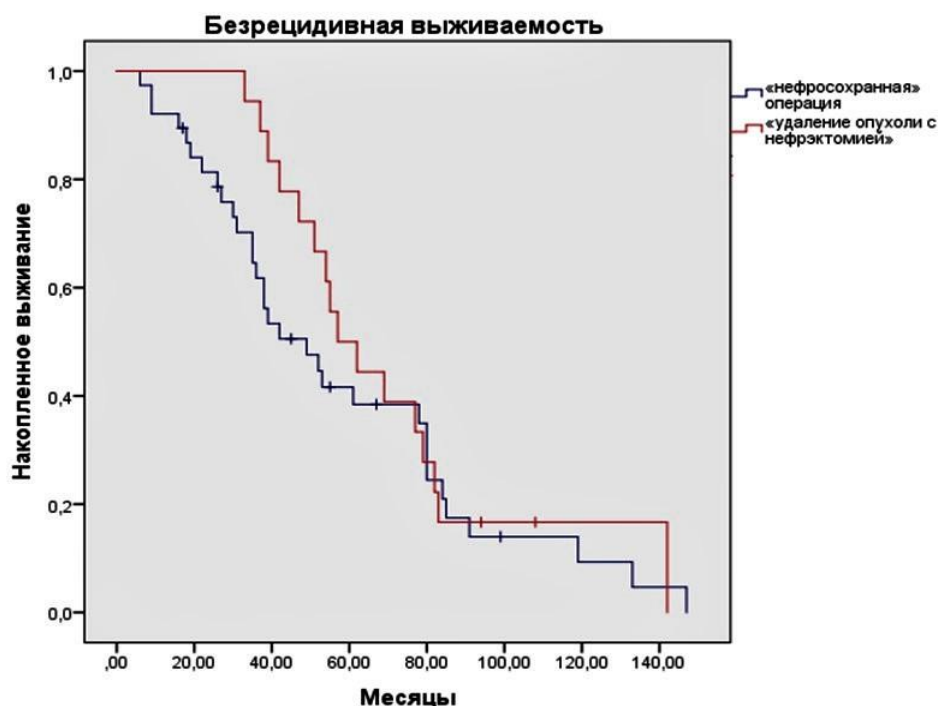


Рисунок 41 - Безрецидивная выживаемость пациентов в зависимости от объема операции при ЗЛПС low grade. Метод Kaplan-Meier

Затем, 24 пациента с high grade ЗЛПС были поделены на группы сравнения. В первую группу «нефросохраняющая» операция вошли 16 (67%) больных; во вторую группу «удаление опухоли с нефрэктомией» - 8 (33%) больных. Выраженность сопутствующей патологии и функциональное состояние пациентов по классификации ASA, а также размеры опухоли в сравниваемых группах не различались. Результат сравнительного межгруппового анализа БРВ представлен на рисунке 42. БРВ статистически значимо хуже в первой группе пациентов - «нефросохраняющая» операция, чем в группе «удаление опухоли с нефрэктомией» ($p = 0,039$; log-rank test). Медиана БРВ в первой группе составила 21 (95%ДИ, 11, 31) месяцев; во второй группе 24 (95%ДИ, 16, 32) месяцев. Показатели 2-летней БРВ в 1 и 2 группах составили 19% и 50%, соответственно

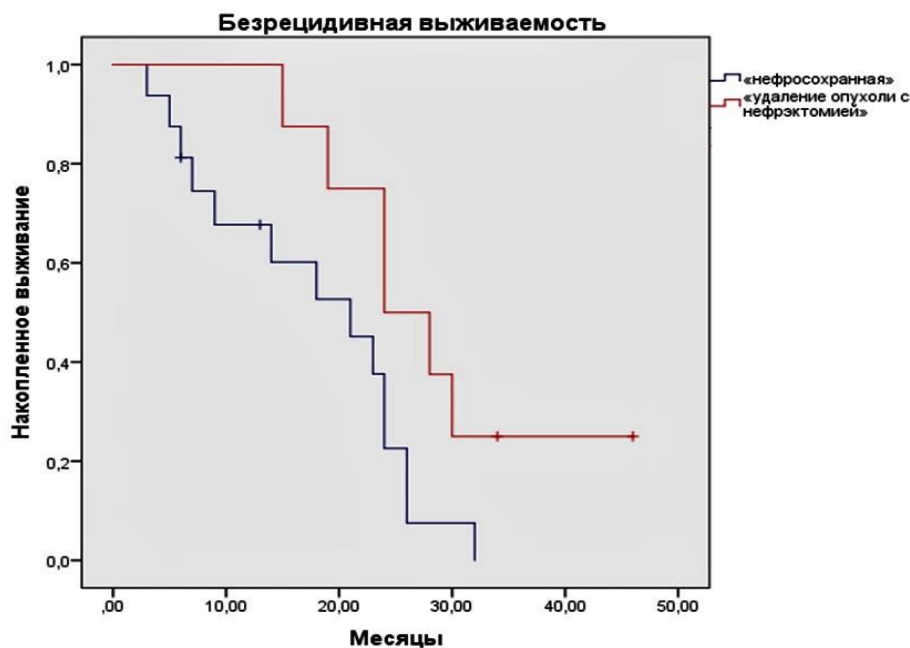


Рисунок 42 - Безрецидивная выживаемость пациентов в зависимости от объема операции при ЗЛПС high grade. Метод Kaplan-Meier

4.3 Декапсуляция почки (удаление фиброзной капсулы почки)

Также, с целью оценки целесообразности непосредственно декапсуляции почки (удаление фиброзной капсулы) проанализирована БРВ в трех группах при ЗЛПС low grade. Случаев с гистологически подтвержденной инвазией ЗЛПС удаленной фиброзной капсулы почки не было. Провести подобный анализ при ЗЛПС high grade не представляется возможным, поскольку декапсуляция была выполнена в одном случае.

В анализ вошло 56 больных с ЗЛПС low grade. В первую группу «нефросохраняющая» операция с удалением околопочечной жировой клетчатки, но с сохранением фиброзной капсулы почки включен 31 (55%) больной; во вторую группу «удаление опухоли с нефрэктомией» - 18 (32%) больных; в третью группу «нефросохраняющая» операция с удалением околопочечной жировой клетчатки и с удалением фиброзной капсулы почки (рисунки 43-44) вошло 7 (13%) больных. Выраженность сопутствующей патологии и функциональное состояние пациентов по классификации ASA, а также размеры опухоли в сравниваемых группах не различались. Результат сравнительного межгруппового анализа БРВ представлен на рисунке 45. Статистически значимая разница между

группами не достигнута ($p=$ от 0,124 до 0,417; log-rank test). Показатели 5-летней БРВ в 1й, 2й и 3й группах составили 37%,44% и 29%, соответственно.

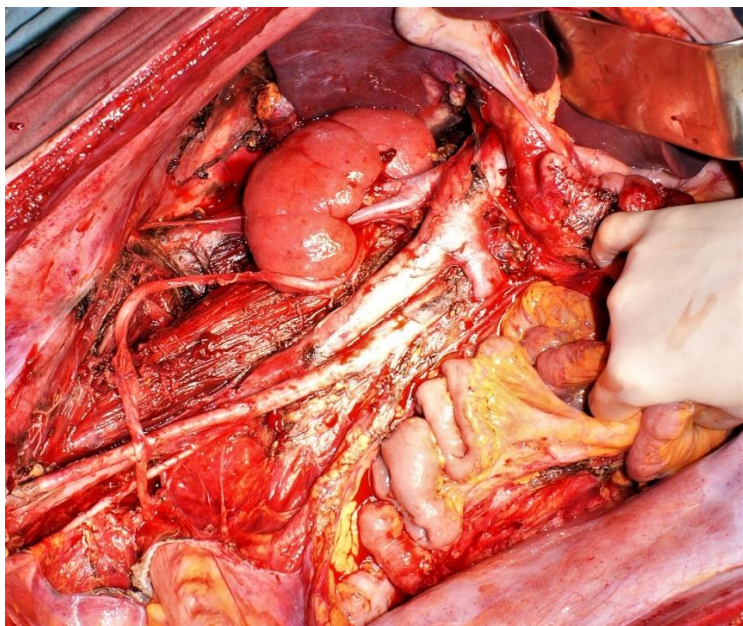


Рисунок 43 - Завершенный вид нефросохранной операции. ЗЛПС удалена с фиброзной капсулой почки, мобилизованы аорта, нижняя полая вена, мочеточник, ножка почки

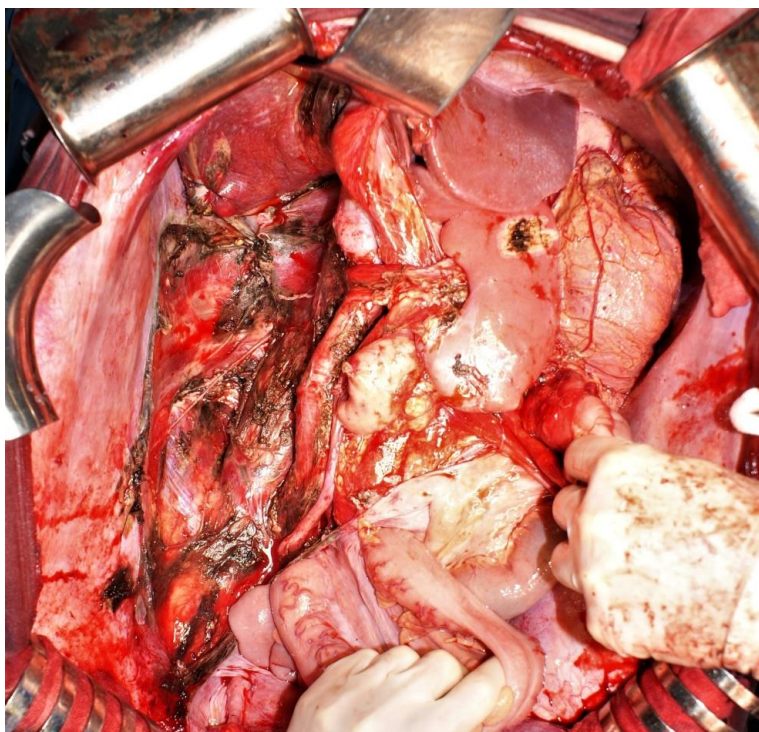


Рисунок 44 - Ложе удаленной ЗЛПС, правая почка отведена влево

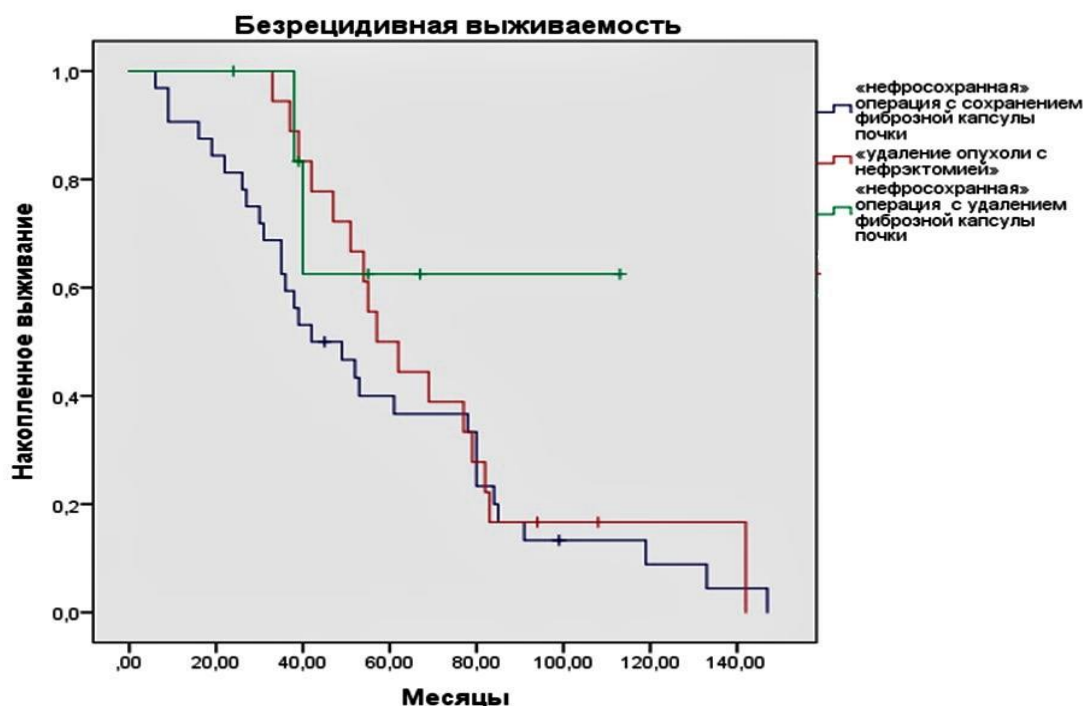


Рисунок 45 - Безрецидивная выживаемость пациентов в зависимости от объема операции при ЗЛПС low grade. Метод Kaplan-Meier

4.4 Роль активной хирургической тактики при рецидиве ЗЛПС

С целью определения роли активной хирургической тактики при ЗЛПС проведен анализ влияния количества выполненных радикальных операций на ОВ отдельно при ЗЛПС low grade (G1) и high grade (G2-3).

78 больных с low grade ЗЛПС были поделены на группы сравнения в зависимости от количества перенесенных радикальных операций. В первую группу «одна радикальная операция» вошло 26 (33%) больных; во вторую группу «две радикальные операции» - 24 (31%) больных; в третью группу «три радикальные операции» - 16 (21%) больных; в четвертую группу «четыре и более радикальных операций» - 12 (15%) больных. Выраженность сопутствующей патологии и функциональное состояние пациентов по классификации ASA, а также размеры первичной опухоли в сравниваемых группах не различались. Результат сравнительного межгруппового анализа ОВ представлен на рисунке 46. ОВ достоверно выше в группе больных, которым выполнялось четыре и более радикальных операций, чем в группе пациентов, прошедших одно радикальное хирургическое лечение ($p=0,0001$; log-rank test). Также статистически значимая

разница достигнута между 1ой и 2ой группой ($p= 0.029$; log-rank test); 1ой и 3ей группой ($p 0.016$; log-rank test); 2ой и 4ой ($p= 0.040$; log-rank test); 3ей и 4ой ($p= 0.050$; log-rank test). Статистически значимая разница между 2ой и 3ей группами не была достигнута ($p= 0.665$; log-rank test). Медиана ОВ в первой группе составила 90 (95%ДИ, 65, 116) месяцев; во второй группе 130 (95%ДИ, 105, 155) месяцев; в третьей группе 140 (95%ДИ, 101, 179) месяцев; в четвертой группе 200 (95%ДИ, 132, 269) месяцев. Показатели 5-летней ОВ в 1ой, 2ой, 3ей и 4ой группах составили 50%, 88%, 94% и 100%, соответственно. Показатели 10-летней ОВ в 1ой, 2ой, 3ей и 4ой группах составили 4%, 46%, 31% и 66%, соответственно.

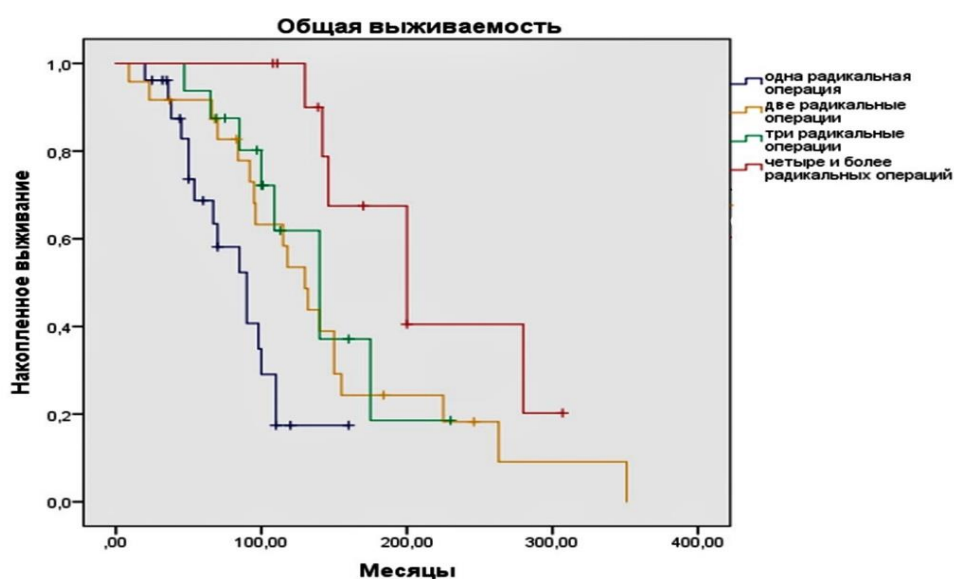


Рисунок 46 - Общая выживаемость пациентов с ЗЛПС low grade в зависимости от количества перенесенных радикальных операций. Метод Kaplan-Meier

60 больных с high grade ЗЛПС были поделены на группы сравнения в зависимости от количества перенесенных радикальных операций. В первую группу «одна радикальная операция» вошло 28 (47%) больных; во вторую группу «две радикальные операции» - 15 (25%) больных; в третью группу «три радикальные операции» - 11 (18%) больных; в четвертую группу «четыре и более радикальных операций» - 6 (10%) больных. Выраженность сопутствующей патологии и функциональное состояние пациентов по классификации ASA, а также размеры первичной опухоли в сравниваемых группах не различались.

Результат сравнительного межгруппового анализа ОВ представлен на рисунке 47. ОВ достоверно выше в группе больных, которым выполнялось четыре и более радикальных операций, чем в группе пациентов, прошедших одно радикальное хирургическое лечение ($p=0,001$; log-rank test). Также статистически значимая разница достигнута между 1ой и 2ой группой ($p=0,019$; log-rank test); 1ой и 3ей группой ($p=0,023$; log-rank test); 2ой и 4ой ($p=0,023$; log-rank test); 3ей и 4ой ($p=0,038$; log-rank test). Статистически значимая разница между 2ой и 3ей группами не была достигнута ($p=0,703$; log-rank test). Медиана ОВ в первой группе составила 29 (95%ДИ, 24, 34) месяцев; во второй группе 55 (95%ДИ, 22, 88) месяцев; в третьей группе 70 (95%ДИ, 62, 78) месяцев; в четвертой группе 115 (95%ДИ, 87, 143) месяцев. Показатели 2-летней ОВ в 1ой, 2ой, 3ей и 4ой группах составили 57%, 93%, 100% и 100%, соответственно. Показатели 5-летней ОВ в 1ой, 2ой, 3ей и 4ой группах составили 21%, 40%, 55% и 83%, соответственно.

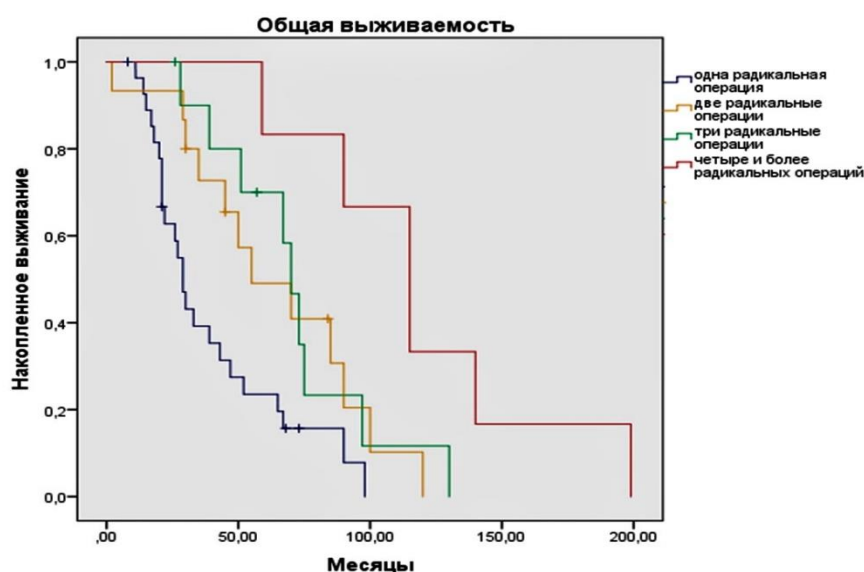


Рисунок 47 - Общая выживаемость пациентов с ЗЛПС high grade в зависимости от количества перенесенных радикальных операций. Метод Kaplan-Meier

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

С 2004 года в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России 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.

Для проведения данного исследования в анализ дополнительно было включено 73 пациента, радикально оперированных по поводу первичной ЗЛПС в период с 1972 по 2003гг в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина».

263 пациента были поделены на группы сравнения. Функциональное состояние пациентов по классификации ASA, а также размеры опухоли в сравниваемых группах достоверно не различались. Анализ ОВ и БРВ проведен отдельно при ЗЛПС low grade (G1) и high grade (G2-3).

154 больных с low grade опухолями были поделены на группы сравнения. В первую группу вошло 43 (28%) пациента, которым выполнялось хирургическое лечение в период с 1972 по 2003гг; во вторую - 111 (72%) больных, которым выполнялось хирургическое лечение в период с 2004 по 2018гг. Результаты сравнительного межгруппового анализа ОВ и БРВ представлены на рисунках 48-49. 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). Медиана ОВ в первой группе составила 110 (95%ДИ, 71, 149) месяцев; во второй группе 136 (95%ДИ, 120, 152) месяцев. Показатели 2-летней ОВ в 1 и 2 группах составили 95% и 96%, соответственно. Показатели 5-летней ОВ в 1 и 2 группах составили 70% и 73%, соответственно. Показатели 10-летней ОВ в 1 и 2 группах составили 34% и 31%, соответственно. Медиана БРВ в первой группе составила 34 (95%ДИ, 24, 45) месяцев; во второй группе 52 (95%ДИ, 39, 65) месяцев. Показатели 2-летней БРВ в 1 и 2 группах составили 44% и 73%, соответственно. Показатели 5-летней БРВ в 1 и 2 группах составили 5% и 34%, соответственно.

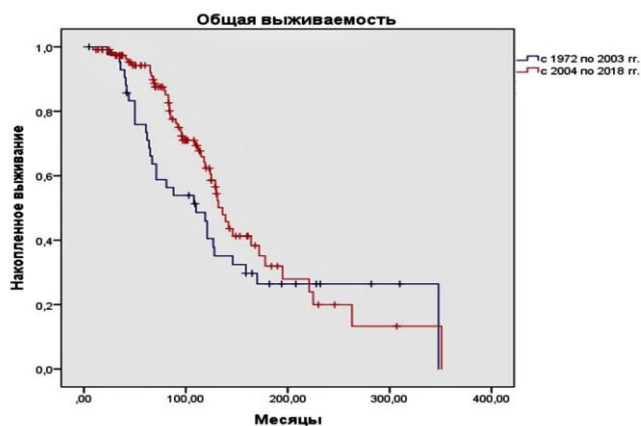


Рисунок 48 - Общая выживаемость пациентов с ЗЛПС low grade в зависимости от временного периода, когда проводилось хирургическое лечение первичной ЗЛПС. Метод Kaplan-Meier

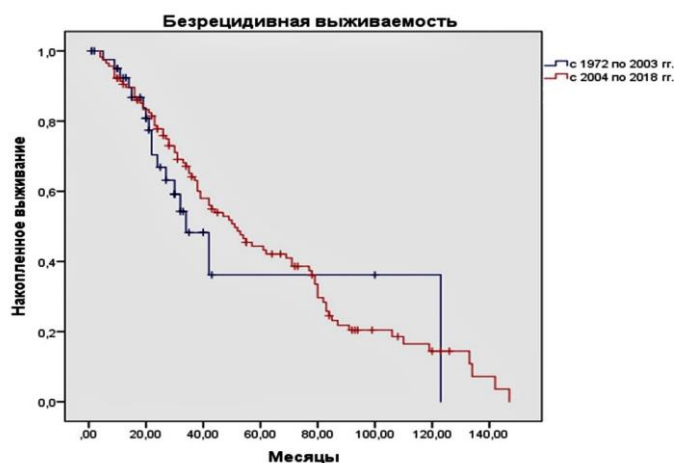


Рисунок 49 - Безрецидивная выживаемость пациентов с ЗЛПС low grade в зависимости от временного периода, когда проводилось хирургическое лечение первичной ЗЛПС. Метод Kaplan-Meier

109 больных с high grade опухолями были поделены на группы сравнения. В первую группу вошло 30 (28%) пациентов, которым выполнялось хирургическое лечение в период с 1972 по 2003гг; во вторую - 79 (72%) больных, которым выполнялось хирургическое лечение в период с 2004 по 2018гг. Результаты сравнительного межгруппового анализа ОВ и БРВ представлены на рисунках 50-51. ОВ статистически значимо хуже в группе пациентов, которым выполнялось хирургическое лечение в период с 1972 по 2003гг, чем в период с 2004 по 2018гг. ($p=0,0001$; log-rank test). Медиана ОВ в первой группе составила 26 (95%ДИ, 22, 30) месяцев; во второй группе 50 (95%ДИ, 41, 59) месяцев. Показатели 2-летней

ОВ в 1 и 2 группах составили 47% и 69%, соответственно. Показатели 5-летней ОВ в 1 и 2 группах составили 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 первой группе составила 10 (95%ДИ, 7, 13) месяцев; во второй группе 18 (95%ДИ, 13, 23) месяцев. Показатели одногодичной БРВ в 1 и 2 группах составили 20% и 61%, соответственно. Показатели 2-летней БРВ в 1 и 2 группах составили 3% и 23%, соответственно.

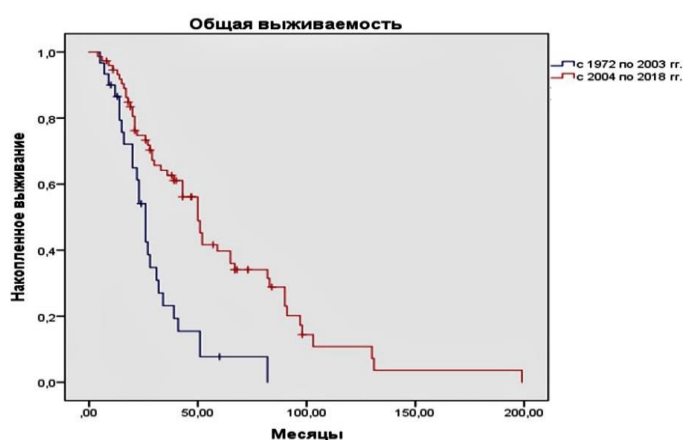


Рисунок 50 - Общая выживаемость пациентов с ЗЛПС high grade в зависимости от временного периода, когда проводилось хирургическое лечение первичной ЗЛПС. Метод Kaplan-Meier

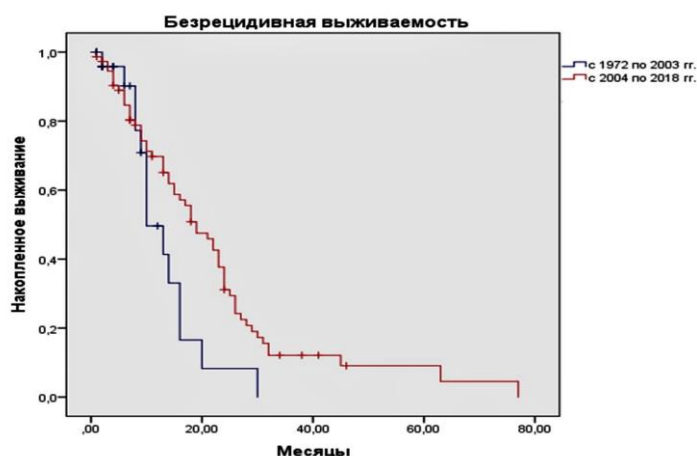


Рисунок 51 - Безрецидивная выживаемость пациентов с ЗЛПС high grade в зависимости от временного периода, когда проводилось хирургическое лечение первичной ЗЛПС. Метод Kaplan-Meier

Обсуждение

Нами проведено ретроспективное исследование с целью определения показаний к комбинированным и органосохранным операциям, а также оценки роли активной хирургической тактики при ЗЛПС.

Анализируя влияние на отдаленные результаты степени вовлечения в опухолевый конгломерат прилежащих органов и объема операции, выяснилось, что ОВ и БРВ статистически значимо хуже при гистологически подтвержденном врастании ЗНЛПС в прилежащие органы как при low grade (G1), так и при high grade (G2-3) опухолях ($p= 0,0001$; log-rank test). При этом отдельное внимание заслуживает отсутствие статистически значимой разницы в ОВ и БРВ при сравнении групп больных с low grade (G1) ЗЛПС, которым была выполнена комбинированная операция и органосохранная.

Напротив, при high grade (G2-3) ЗЛПС достоверно ОВ и БРВ выше в группе больных, перенесших комбинированную операцию без врастания ЗЛПС в органы (по данным гистологического исследования), чем в группе больных, у которых удалена только ЗЛПС ($p= 0,006$; $p= 0,053$; log-rank test). Также, проведя сравнительный анализ целесообразности выполнения нефросохранных операций и нефрэктомии при ЗЛПС, исключив пациентов с гистологически подтвержденным врастанием ЗЛПС в почку, мы получили аналогичные результаты. Так, при ЗЛПС low grade (G1) статистически значимая разница в БРВ между группами «нефросохранная операция» и «нефрэктомия» не достигнута ($p= 0,456$; log-rank test) в том числе и при более углубленном анализе с выделением в отдельную группу больных, которым прецизионно выполнялась декапсуляция почки ($p=$ от 0,124 до 0,417; log-rank test). В то время как при ЗЛПС high grade (G2-3) БРВ статистически значимо хуже в группе пациентов с «нефросохранной» операцией, чем в группе «удаление опухоли с нефрэктомией» ($p= 0,039$; log-rank test). Принимая во внимания полученные результаты, можно сделать вывод о том, что при опухолях low grade (G1) целесообразно выполнение органосохранных операций, в том числе нефросохранных, (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 (при вовлечении в опухоль жировой, а также фиброзной капсулы почки). Данные выводы также подтверждает наше исследование по оценке влияния агрессивной хирургии на ОВ и БРВ при первичных ЗЛПС в разные временные периоды. ОВ и БРВ пациентов при ЗЛПС low grade (G1) в зависимости от временного периода статистически значимо не различались ($p=0,126$; $p=0,404$; log-rank test). В то время как при ЗЛПС high grade (G2-3) ОВ и БРВ достоверно увеличилась в более позднем историческом периоде при увеличении агрессивного хирургического подхода, комбинированных операций ($p=0,0001$; $p=0,037$; log-rank test).

Также, данная работа демонстрирует важную роль активной хирургической тактики при ЗЛПС. Согласно результатам исследования, ОВ достоверно выше в группе больных, которым выполнялось четыре и более радикальных операций, чем в группе пациентов, прошедших одно радикальное хирургическое лечение при всех типах ЗЛПС вне зависимости от степени злокачественности ($p=0,0001$; $p=0,001$; log-rank test). Следовательно, чем раньше диагностируется рецидив заболевания, тем выше вероятность возможности радикальной операции и улучшения прогноза.

ГЛАВА 5. КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЗЛПС

Послеоперационную химиотерапию получили 23 пациента (12%); из них 13 пациентов с high grade опухолями и 10 пациентов с low grade; количество курсов от 3 до 8, медиана - 6. Схемы терапии были преимущественно в двух вариантах: 1) ифосфомид и доксорубицин и 2) монотерапия доксорубицином.

При оценке эффективности дополнительной химиотерапии нас, в первую очередь, интересовал показатель БРВ, поскольку в случае рецидива больные чаще всего повторно оперировались, что, несомненно, сказывалось на ОВ. В анализ БРВ больных с low grade (G1) вошло 108 пациентов. В группу «только операция» 98 (91%) пациентов, в группу «операция + ХТ» 10 (9%) пациентов. Кривые БРВ представлены на рисунке 52. Статистически значимой разницы между группами пациентов не было достигнуто ($p=0.072$; log-rank test). Медиана БРВ в группе «только операция» составила 54 (95%ДИ, 40, 68) месяцев; в группе «операция + ХТ» - 38 (95%ДИ, 32, 43) месяцев, показатели 2-летней БРВ 72% и 70%, соответственно.

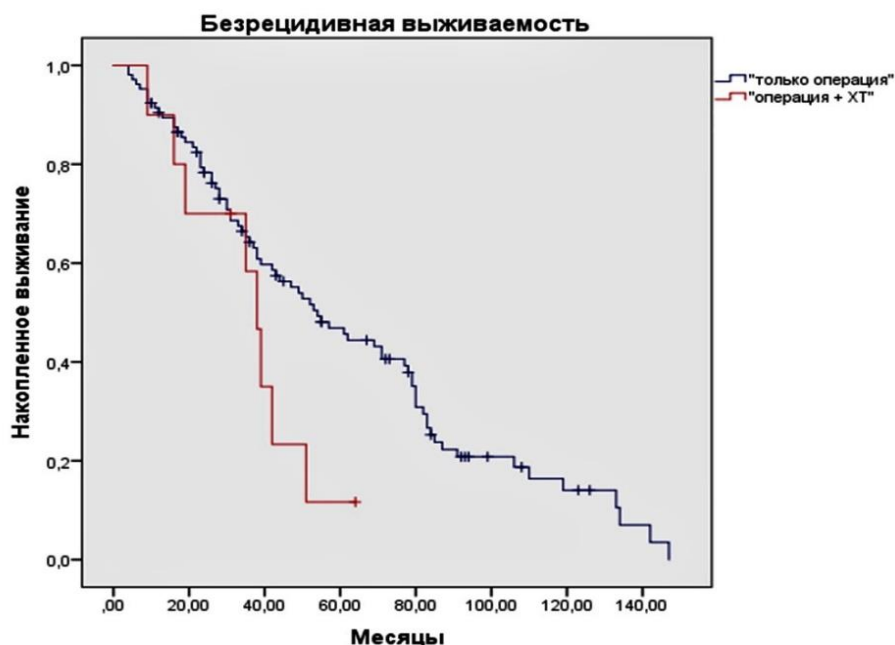


Рисунок 52 - Сравнение безрецидивной выживаемости пациентов с ЗЛПС low grade (G1) в зависимости от лечения («только операция» или «операция + ХТ»). Метод Kaplan-Meier

В анализ БРВ больных с high grade (G2-3) вошло 70 пациентов (рисунок 53). 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» составила 18 (95%ДИ, 13, 23) месяцев; в группе «операция + ХТ» - 22 (95%ДИ, 7, 42) месяцев, показатели 2-летней БРВ 23% и 30%, соответственно.

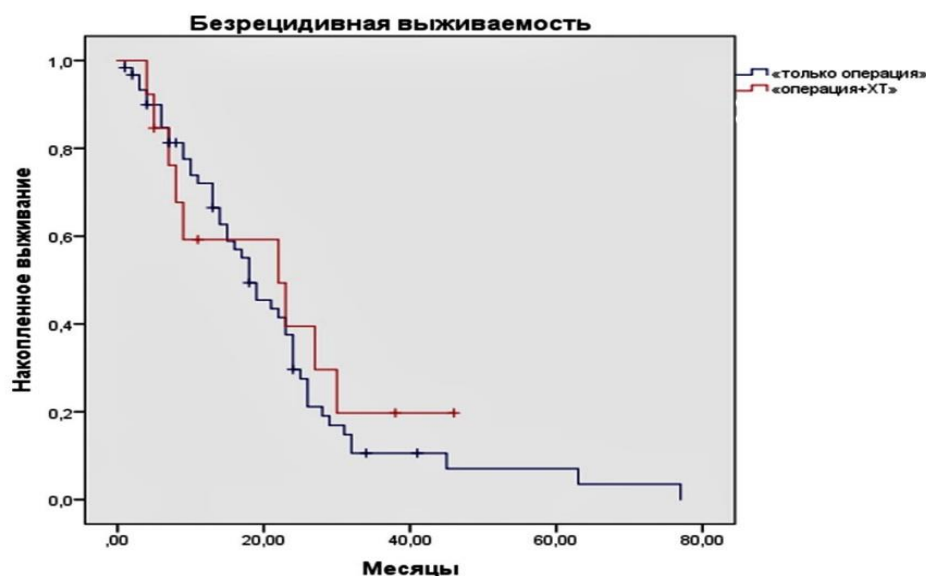


Рисунок 53 - Сравнение безрецидивной выживаемости пациентов с ЗЛПС high grade (G2-3) в зависимости от лечения («только операция» или «операция + ХТ»). Метод Kaplan-Meier

Обсуждение

По данным литературы эффективность предоперационной, послеоперационной, периоперационной ХТ, ЛТ, ХЛТ при ЗЛПС не доказана [95,96,97,98,99,100,101,102,103,104,105,106,107,108,109,110,111,112,113,114,115,118,119]. В настоящем исследовании показано, что комбинированное лечение (операция+послеоперационная химиотерапия) не улучшает БРВ больных ЗЛПС при сравнении с только хирургическим лечением как при low grade ($p=0.072$; log-rank test), так и при high grade ($p=0.589$; log-rank test).

ГЛАВА 6. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА

6.1 Прогностическое значение доли склерозирующего компонента в забрюшинных высокодифференцированных липосарcomaх

В исследование было включено 111 пациентов с первичными забрюшинными ВДЛПС, которым выполнялось радикальное хирургическое лечение. По результатам гистологического пересмотра в исследование вошло 108 пациентов с липомоподобным и склерозирующим подтипами липосарком. Три пациента с ВДЛПС, в опухоли у которых отмечено более 10% миксоидного матрикса и/или более 10% зон с высоким содержанием воспалительных клеток не вошли в межгрупповой сравнительный анализ ввиду недостаточного количества случаев.

Первым этапом было произведено разделение пациентов на две группы сравнения. В первую группу вошел 41 (38%) пациент с липомоподобным подтипом ВДЛПС, минимальной долей склероза в опухоли ($\leq 15\%$). Во вторую группу было включено 67 (62%) пациентов со склерозирующим подтипом ВДЛПС - доля склероза в опухоли составляла $>15\%$. Проведен сравнительный межгрупповой анализ ОВ и БРВ, результаты которого представлены на рисунках 54-55.

ОВ достоверно хуже в группе больных со склерозирующим подтипом ВДЛПС, чем в группе пациентов с липомоподобным подтипом ($p=0,0001$; log-rank test). Медиана ОВ в группе липомоподобного подтипа составила 221 (95%ДИ, 176, 265) месяцев, а в группе склерозирующего 115 (95%ДИ, 90, 140) месяцев. Показатели 10-летней выживаемости в группах липомоподобного и склерозирующего подтипов ВДЛПС были 50% и 18%, соответственно.

БРВ также достоверно хуже в группе больных со склерозирующим подтипом ВДЛПС, чем в группе пациентов с липомоподобным подтипом ($p=0,001$; log-rank test). Медиана БРВ в группе липомоподобного подтипа составила 83 (95%ДИ, 76, 90) месяцев, а в группе склерозирующего 42 (95%ДИ, 35, 49) месяцев.

Показатели 5-летней БРВ в группах липомоподобного и склерозирующего подтипов были 54% и 21%, соответственно.

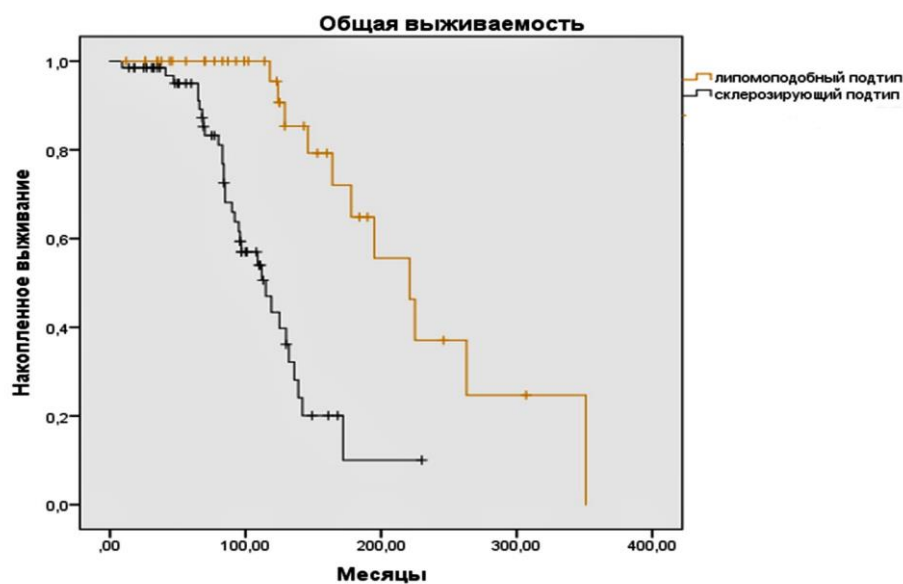


Рисунок 54 - Сравнение общей выживаемости пациентов в зависимости от подтипа ВДЛПС (метод Kaplan-Meier)

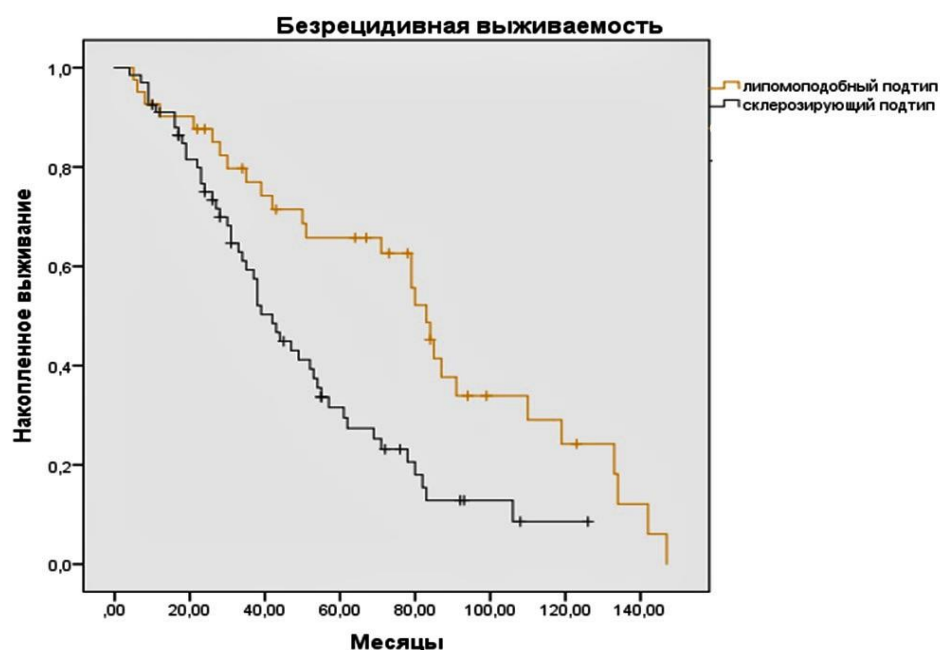


Рисунок 55 - Сравнение безрецидивной выживаемости пациентов в зависимости от подтипа ВДЛПС (метод Kaplan-Meier)

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 первую группу вошло 32 (30%) больных ВДЛПС с долей склерозирующего компонента в опухоли менее 5%. Во вторую группу был включен 21 (19%) пациент с долей склерозирующего компонента от 5 до 20%. Третья группа включала 34 (32%) больных с долей склерозирующего компонента более 20%, но менее 50%. В четвертую группу вошел 21 (19%) пациент с долей склерозирующего компонента более 50%. Результаты сравнительного межгруппового анализа ОВ и БРВ на рисунках 56-57.

ОВ статистически значимо различается между группами с разными значениями доли склерозирующего компонента в опухоли. Наибольшая ОВ достигнута в группе пациентов с опухолями, 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% ($p=0,0001$; log-rank test). Медиана ОВ в первой группе составила 221 (95%ДИ, 176, 265) месяцев; во второй группе 172 (95%ДИ, 104, 240) месяцев; в третьей - 130 (95%ДИ, 107, 153) месяцев; в четвертой - 84 (95%ДИ, 81, 87) месяцев; Показатели 10-летней выживаемости в 1,2,3 и 4 группах составили 52%, 45%, 18% и 5%, соответственно.

Также наибольшая БРВ выживаемость достигнута в группе пациентов с опухолями, доля склерозирующего компонента в которых менее 5%, в то время как самая короткая выживаемость в группе больных ВДЛПС с долей склерозирующего компонента более 50% ($p=0,0001$; log-rank test). Статистически значимая разница достигнута между первой, третьей и четвертой группами ($p=0,0001$; log-rank test); второй и третьей ($p=0,008$; log-rank test); второй и четвертой ($p=0,003$; log-rank test). Медиана БРВ в первой группе составила 87 (95%ДИ, 75, 98) месяцев; во второй группе 62 (95%ДИ, 35, 89) месяцев; в третьей - 42 (95%ДИ, 33, 51) месяцев; в четвертой - 23 (95%ДИ, 14, 32) месяцев; Показатели 5-летней БРВ в 1,2,3 и 4 группах составили 68%, 40%, 9% и 5%, соответственно.

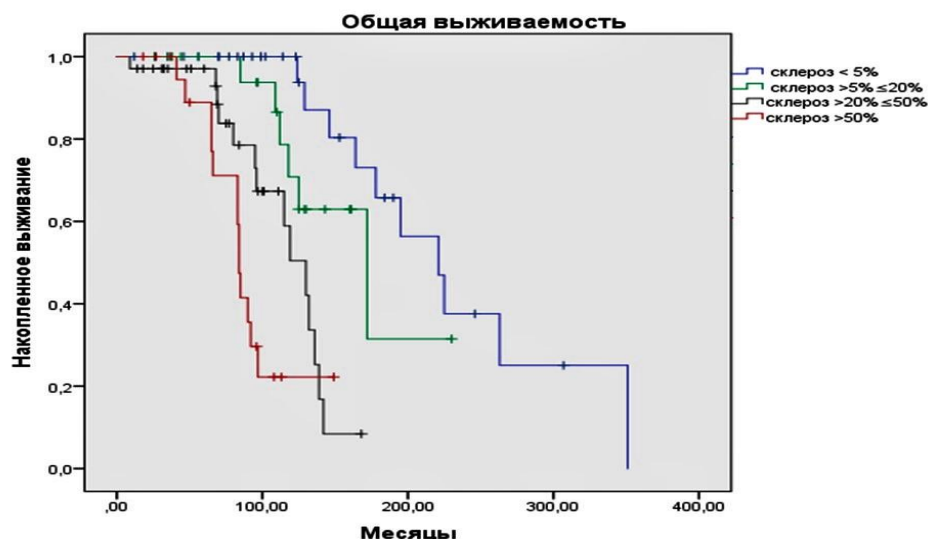


Рисунок 56 - Сравнение общей выживаемости пациентов в зависимости от доли склерозирующего компонента в ВДЛПС (метод Kaplan-Meier)

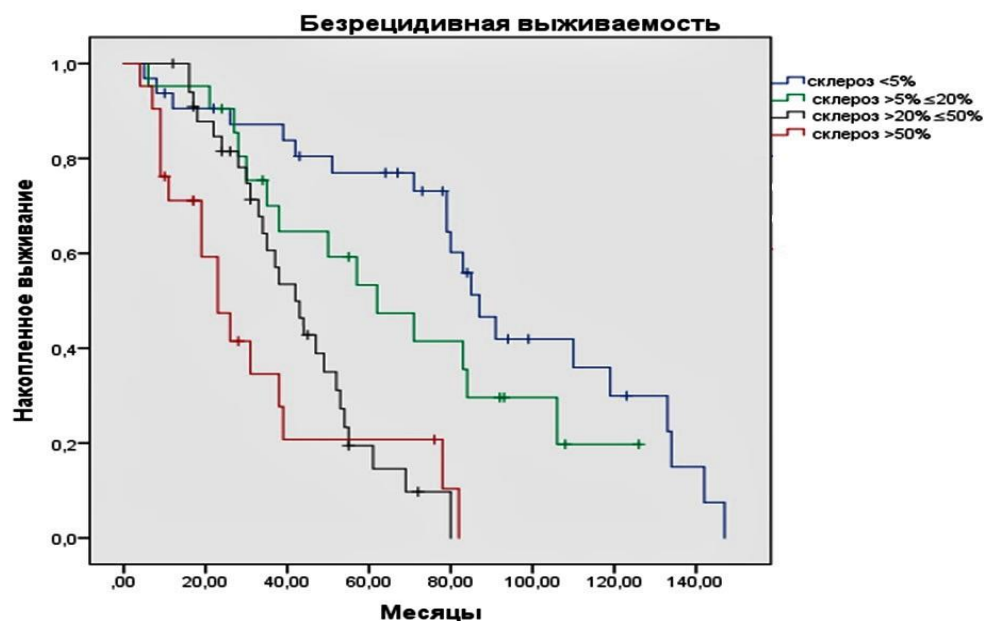


Рисунок 57 - Сравнение безрецидивной выживаемости пациентов в зависимости от доли склерозирующего компонента в ВДЛПС (метод Kaplan-Meier)

Общая и безрецидивная выживаемость троих больных, опухоль которых содержала более 10% миксоидного матрикса и/или более 10% зон с высоким содержанием воспалительных клеток, не вошедших в сравнительный межгрупповой анализ, была следующей: ОВ- 90, 84 и 69 месяцев; БРВ - 23, 16 и 11 месяцев, соответственно.

Обсуждение

В настоящем исследовании продемонстрирована связь объема склерозирующего компонента в ВДЛПС с течением и прогнозом заболевания. ОВ и БРВ у пациентов с липомоподобными ВДЛПС достоверно ($p=0.0001$) выше, чем у больных со склерозирующим подтипом.

Нами также было обнаружено наличие прямой взаимосвязи между увеличением доли склерозирующего компонента в опухоли со снижением общей и безрецидивной выживаемости больных. На наш взгляд это может свидетельствовать о том, что появление и увеличение доли склерозирующего компонента в ВДЛПС может быть связано со снижением клеточной дифференцировки и, как следствие, с увеличением злокачественного потенциала опухоли.

Полученные результаты проанализированы с учетом опыта зарубежных исследователей. За более чем 10-летний период нами было обнаружено единственное исследование, также демонстрирующее взаимосвязь доли склерозирующего компонента в забрюшинных ВДЛПС с прогнозом. Авторы поделили исследуемую когорту пациентов на две группы сравнения в зависимости от доли склерозирующего компонента в опухоли: в первую группу вошли пациенты с долей склерозирующего компонента в ВДЛПС до 10%, во вторую - более 10%. ОВ и БРВ больных статистически значимо была выше в первой группе, где доля склерозирующего компонента была менее 10% [134].

6.2 Инвазивные свойства забрюшинных высокодифференцированных липосарком

В ретроспективное исследование включено 111 пациентов с первичными забрюшинными неорганными ВДЛПС, которым выполнялось радикальное хирургическое лечение.

Для оценки взаимосвязи частоты врастания ВДЛПС в прилежащие органы и доли склерозирующего компонента пациенты были разделены на две группы: в первую группу вошел 41 (37%) пациент с долей склерозирующего компонента опухоли менее 20%, во вторую - 70 (63%) пациентов с долей

склерозирующего компонента 20% и более. Частота гистологически подтвержденного врастания ВДЛПС в прилежащие органы в сравниваемых группах была 17% и 31%, соответственно.

Затем, проведен анализ взаимосвязи частоты органной инвазии ВДЛПС и доли склерозирующего компонента в четырех группах сравнения с целью подтверждения нашей гипотезы, основанной на предположении, что при увеличении доли склероза в ВДЛПС увеличивается частота врастания опухоли в органы (рисунок 58).

В первую группу вошло 32 (29%) больных с долей склерозирующего компонента до 5%. Во вторую группу было включено 20 (18%) пациентов с долей склероза более 5%, но менее 20%. Третья группа включала 36 (32%) больных с долей склероза более 20%, но менее 50%. В четвертую группу вошло 23 (21%) пациента с долей склерозирующего компонента более 50%.

Частота гистологически подтвержденной инвазии в прилежащие органы в сравниваемых группах была 9%, 20%, 25% и 56%, соответственно.

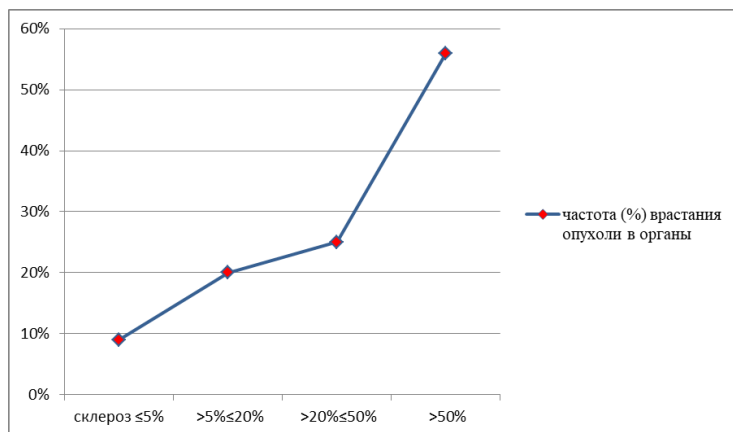


Рисунок 58 - Зависимость частоты врастания ВДЛПС в органы от доли склерозирующего компонента в опухоли

С целью оценки влияния врастания ВДЛПС в прилежащие органы на отдаленные результаты хирургического лечения – ОВ и БРВ больные были разделены на две группы сравнения. В первую группу вошло 29 (26%) оперированных пациентов с гистологически подтвержденной инвазией прилежащих органов; во вторую группу – 82 (74%) пациента, у которых органная

инвазия отсутствовала. Результаты сравнительного межгруппового анализа ОВ и БРВ представлены на рисунках 59-60.

ОВ достоверно хуже в группе больных с гистологически подтвержденным врастанием опухоли в прилежащие органы, чем пациентов с ВДЛПС без органной инвазии ($p= 0,009$; log-rank test). Медиана ОВ в сравниваемых группах составила 85 (95% ДИ, 84, 87) и 142 (95% ДИ, 109, 175) месяцев, показатель общей 5-летней выживаемости 41% и 86%, соответственно.

БРВ также достоверно хуже в группе больных с гистологически подтвержденным врастанием ВДЛПС в органы, чем в группе без органной инвазии ($p= 0,001$; log-rank test). Медиана БРВ в сравниваемых группах составила 26 (95% ДИ, 20, 32) и 57 (95% ДИ, 38, 76) месяцев, показатели 2-летней БРВ 33% и 85%, соответственно.

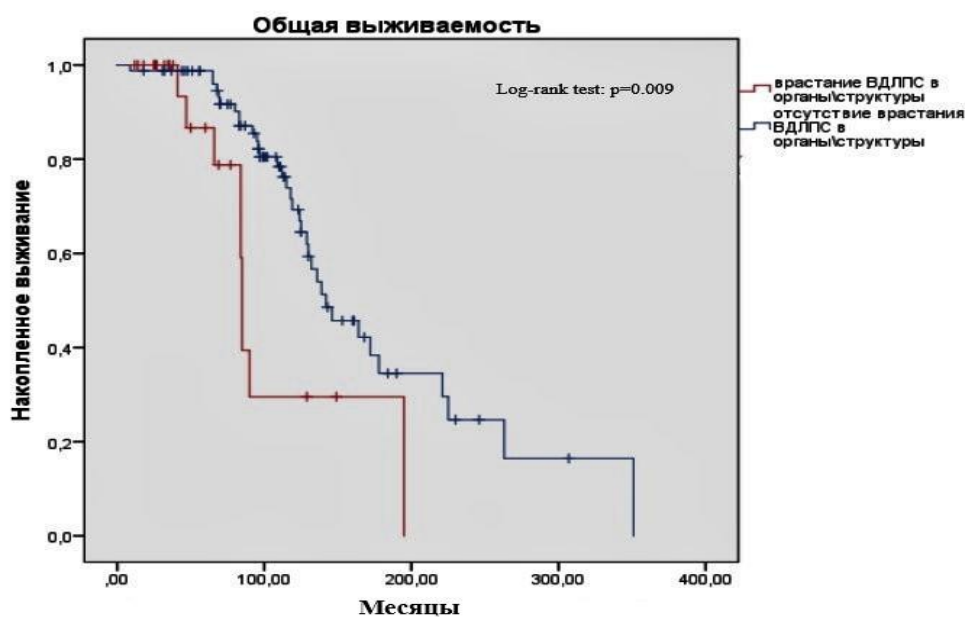


Рисунок 59 - Сравнение общей выживаемости пациентов в зависимости от наличия или отсутствия гистологически подтвержденной инвазии прилежащих органов (метод Kaplan-Meier)

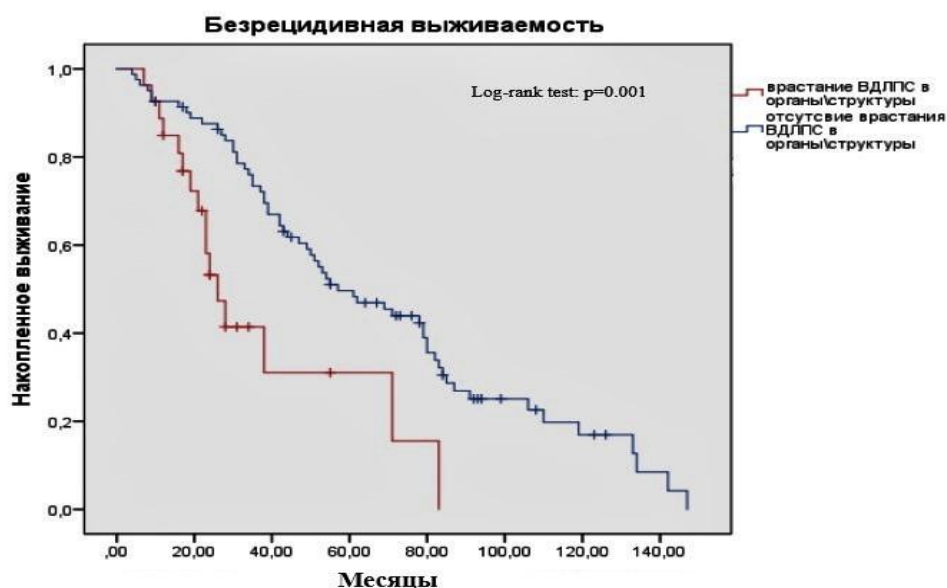


Рисунок 60 - Сравнение безрецидивной выживаемости пациентов в зависимости от наличия или отсутствия гистологически подтвержденной инвазии прилежащих органов (метод Kaplan-Meier)

Обсуждение

В настоящем исследовании продемонстрирована связь доли склерозирующего компонента в ВДЛПС с течением заболевания. Выявлена прямая зависимость между увеличением доли склерозирующего компонента в опухоли и увеличением частоты врастания ВДЛПС в прилежащие органы. Исследование показало, что при доле склероза до 5% - частота органной инвазии ВДЛПС выявляется в 9% случаев, в то время как при доле склерозирующего компонента в опухоли 50% и выше – в 56% случаев имеет место врастание ВДЛПС в прилежащие органы.

Также настоящая работа демонстрирует достоверно более худшую ОВ и БРВ ($p=0.009$; $p=0.001$) больных, у которых гистологически подтверждено врастание опухоли в прилежащие органы.

Принимая во внимание научно-исследовательскую работу других авторов [134], а также данные настоящего исследования, можно сделать вывод о том, что склерозирующий компонент отрицательно влияет на прогноз и течение заболевания при ВДЛПС.

6.3 Прогностическое значение миксоидного матрикса в забрюшинных высококодифференцированных липосаркомах

В ретроспективное исследование было включено 111 пациентов с первичными забрюшинными неорганными ВДЛПС, которым выполнялось радикальное хирургическое лечение

Больные были поделены на две группы сравнения. В первую группу вошло 102 (92%) пациента с ВДЛПС без миксоидного матрикса. Во вторую группу включено 9 (8%) пациентов с ВДЛПС с миксоидным матриксом – доля миксоидного компонента в опухоли не менее 5%. Проведен сравнительный межгрупповой анализ общей и безрецидивной выживаемости, результаты которого представлены на рисунках 61-62. ОВ достоверно хуже в группе больных с 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 составила 142 (95% ДИ, 108, 176) месяцев, в группе ВДЛПС с миксоидным матриксом - 84 (95% ДИ, 29, 139) месяцев. Показатели 5-летней выживаемости в группах с ВДЛПС без миксоидного матрикса и ВДЛПС с миксоидным матриксом были 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 группе ВДЛПС без миксоидного матрикса составила 55 (95% ДИ, 38, 72) месяцев, в группе ВДЛПС с миксоидным матриксом 31 (95% ДИ, 15, 47) месяцев. Показатели 2-летней БРВ в группах без миксоидного матрикса и с миксоидным матриксом составили 75% и 44%, соответственно.

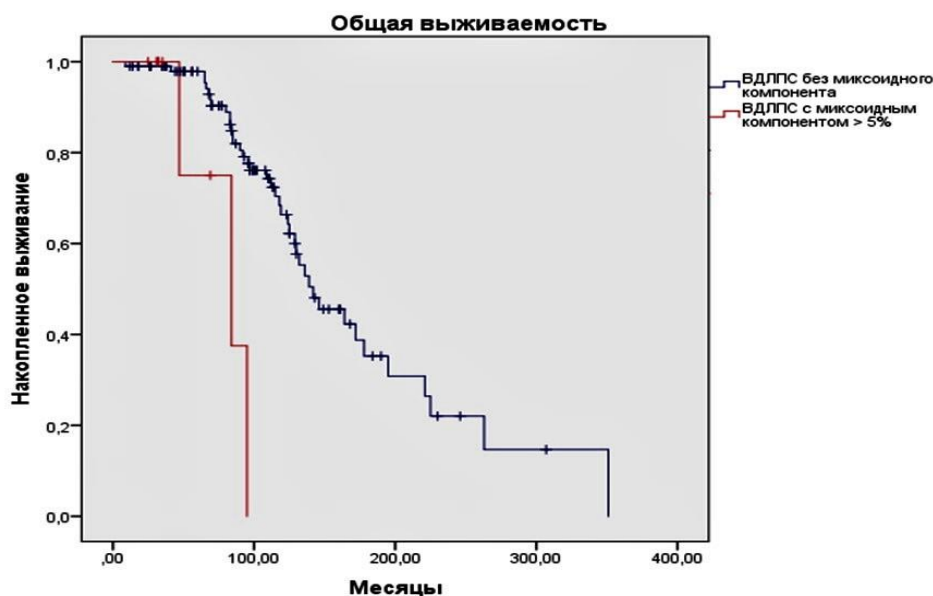


Рисунок 61 - Общая выживаемость пациентов в зависимости от наличия или отсутствия миксоидного компонента ВДЛПС (метод Kaplan-Meier)

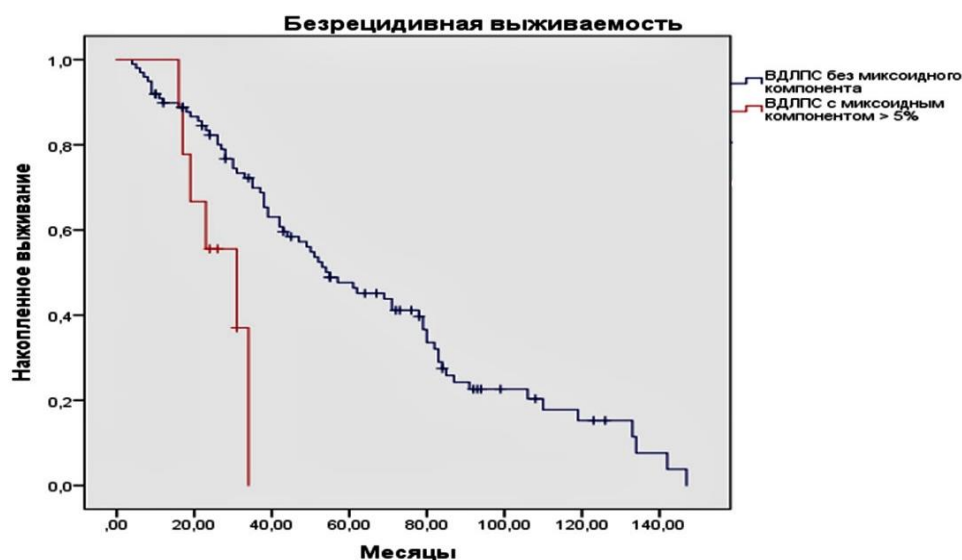


Рисунок 62 - Безрецидивная выживаемость пациентов в зависимости от наличия или отсутствия миксоидного компонента ВДЛПС (метод Kaplan-Meier)

Обсуждение

В настоящем исследовании продемонстрирована связь наличия миксоидного матрикса в ВДЛПС с течением и прогнозом заболевания. ОВ и БРВ у пациентов с ВДЛПС без миксоидного матрикса достоверно выше, чем у больных ВДЛПС с миксоидным матриксом ($p=0.002$; $p=0.006$).

В настоящее время механизм, лежащий в основе нарастания биологической агрессии ВДЛПС с миксоидным компонентом, остается неизвестным. Можно предположить, что исчезновение светооптических признаков липогенной дифференцировки в части опухолевых клеток и появление неспецифических миксоматозных изменений матрикса являются внешними проявлениями процесса дедифференцировки липосаркомы с последующим нарастанием потенциала злокачественности.

За более чем 10-летний период нами не было обнаружено ни одно исследование, также демонстрирующее взаимосвязь доли миксоидного компонента в забрюшинных ВДЛПС с прогнозом.

6.4 Забрюшинные дедифференцированные липосаркомы:

полуколичественная оценка дедифференцированного компонента и прогноз

В ретроспективное исследование включено 74 пациента с первичными забрюшинными неорганными ДДЛПС, которым выполнялось радикальное хирургическое лечение.

Митотический индекс ДДЛПС варьировал от 5 до 58 фигур митозов в 10 репрезентативных полях зрения (РПЗ), медиана составила 8/10 РПЗ. Очаги некроза в ДДЛПС были выявлены в 42 (57%) случаях, занимая площадь от 5% до 55% опухоли, медиана составила 15%. Лишь в одном случае ДДЛПС площадь очагов некроза достигала 55%. В 49 (66%) случаях ДДЛПС соответствовали grade 2 (FNCLCC), в 25 (34%) случаях - grade 3 (FNCLCC).

Микроскопически дедифференцированный компонент ДДЛПС был представлен следующими вариантами строения: веретенклеточная саркома без дополнительного уточнения (БДУ), в т.ч. с костной метаплазией - 23 (31,0%) случая; миксофибросаркома различной степени злокачественности, в т.ч. с костной метаплазией - 22 (29,4%) случая; недифференцированная плеоморфная саркома, в т.ч. с гомологичной липобластной дифференцировкой - 18 (24,3%) случаев; фибросаркома - 4 (5,3%) случая; по типу «нейрогенной опухоли» - 3 (4%) случая; синовиальная саркома - 1 (1,4%) случай; круглоклеточная саркома БДУ - 1 (1,4%) случай; остеосаркома - 1 (1,4%) случай; хондросаркома - 1 (1,4%) случай. В

подавляющем большинстве случаев в пределах одного опухолевого узла встречались участки, соответствующие более чем одному варианту строения. Доля дедифференцированного компонента ДДЛПС составила от 5% до 85%, медиана - 30%.

С целью оценки влияния степени злокачественности ДДЛПС на прогноз, больные были поделены на две группы сравнения. В первую группу вошли 49 (66%) пациентов с ДДЛПС G2, во вторую 25 (34%) с ДДЛПС G3. С учетом групповой принадлежности, выполнен анализ ОВ и БРВ, по данным которого статистически значимой разницы между группами пациентов не было достигнуто ($p=0.069$; $p=0.102$).

Для оценки влияния доли дедифференцированного компонента в опухоли на отдаленные результаты, больные были поделены на две группы сравнения. В первую группу вошло 28 (38%) пациентов с ДДЛПС с долей дедифференцированного компонента в опухоли 15% и менее. Вторая группа включала 46 (62%) пациентов с долей дедифференцированного компонента более 15%. Возрастной состав, выраженность сопутствующей патологии и функциональное состояние пациентов по классификации ASA, а также размеры опухоли в сравниваемых группах не различались. Результаты сравнительного межгруппового анализа ОВ и БРВ представлены на рисунках 63-64.

ОВ достоверно хуже в группе больных ДДЛПС с долей дедифференцированного компонента более 15%, чем в группе пациентов с долей дедифференцированного компонента $\leq 15\%$ ($p=0,0001$; log-rank test). Медиана ОВ в сравниваемых группах составила 91 (95% ДИ, 82, 100) и 29 (95% ДИ, 17, 41) месяцев, показатель общей 5-летней выживаемости 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 $\leq 15\%$ ($p=0,0001$; log-rank test). Медиана БРВ в сравниваемых группах составила 25 (95% ДИ, 23, 27) и 13 (95% ДИ, 8, 18) месяцев, показатели 2-летней БРВ 50% и 9%, соответственно.

Частота встречаемости ДДЛПС G2 и ДДЛПС G3 составила 72% и 28% в группе с долей дедифференцированного компонента $\leq 15\%$; 64% и 36% в группе больных ДДЛПС с долей дедифференцированного компонента более 15%. Достоверных различий в частоте встречаемости G2 и G3 ДДЛПС между двумя группами не выявлено ($p=0,618$).

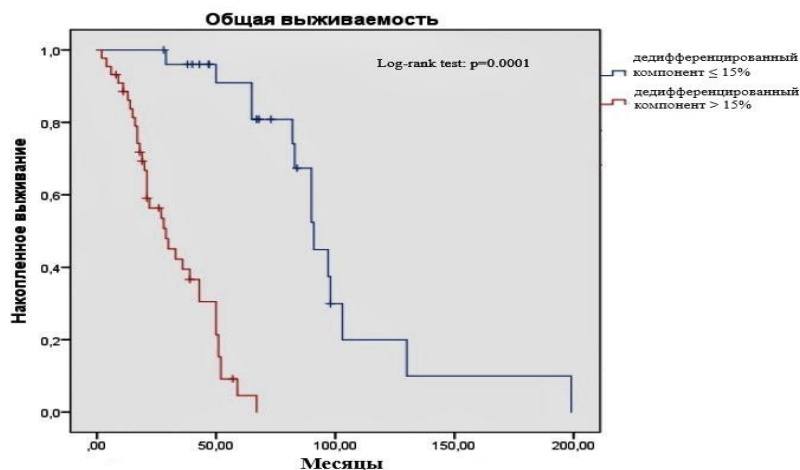


Рисунок 63 - Общая выживаемость пациентов в зависимости от доли дедифференцированного компонента в ДДЛПС (метод Kaplan-Meier)

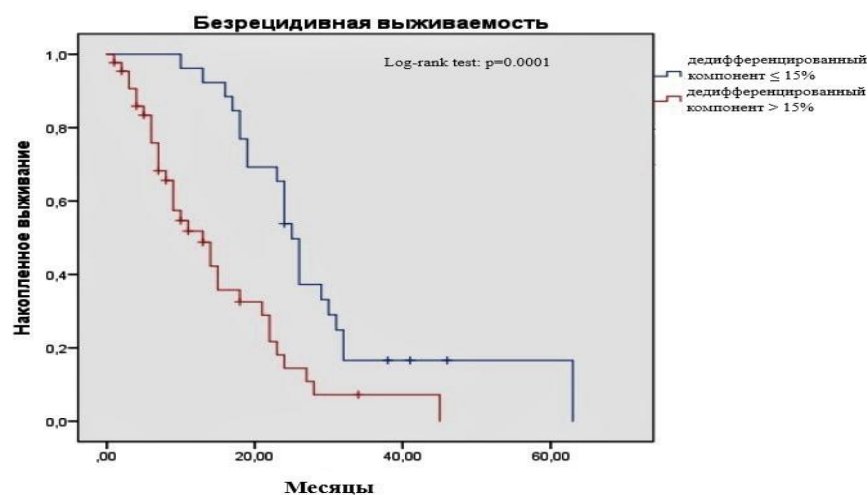


Рисунок 64 - Безрецидивная выживаемость пациентов в зависимости от доли дедифференцированного компонента в ДДЛПС (метод Kaplan-Meier)

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 общая и безрецидивная выживаемость.

В первую группу вошло 10 (14%) больных ДДЛПС с долей дедифференцированного компонента в опухоли до 5% включительно. Во вторую группу вошло 24 (32%) пациента с долей дедифференцированного компонента более 5%, до 20% включительно. Третья группа представлена 17 (23%) больными с долей дедифференцированного компонента более 20%, до 50% включительно. В четвертую группу вошло 23 (31%) пациента с долей дедифференцированного компонента более 50%. Результаты сравнительного межгруппового анализа ОВ и БРВ представлены на рисунках 65-66.

Наибольшая ОВ достигнута в группе пациентов с опухолями, 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% ($p= 0,0001$; log-rank test). Медиана ОВ в первой группе составила 103 (95%ДИ, 92, 114) месяцев; во второй группе 82 (95%ДИ, 55, 109) месяцев; в третьей - 33 (95%ДИ, 10, 55) месяцев; в четвертой - 21 (95%ДИ, 18, 24) месяцев; Показатели общей 5-летней выживаемости в 1-й, 2-й, 3-й и 4-й группах составили 67%, 52%, 6% и 0%, соответственно.

Также наибольшая БРВ отмечена при доле дедифференцированного компонента до 5% включительно, в то время как самый короткий показатель БРВ наблюдался у больных ДДЛПС с долей дедифференцированного компонента более 50% ($p= 0,0001$; log-rank test). Статистически значимая разница достигнута между первой и второй группами ($p= 0,046$; log-rank test); первой и третьей ($p= 0,001$; log-rank test); второй и третьей ($p= 0,0001$; log-rank test); второй и четвертой ($p= 0,0001$; log-rank test). Между третьей и четвертой группами статистически значимая разница не достигнута ($p= 0,088$; log-rank test). Медиана БРВ в первой группе составила 31 (95%ДИ, 25, 37) месяцев; во второй группе 26 (95%ДИ, 24, 28) месяцев; в третьей - 14 (95%ДИ, 6, 22) месяцев; в четвертой - 9

(95%ДИ, 5, 13) месяцев; Показатели 2-летней БРВ в 1-й, 2-й, 3-й и 4-й группах составили 67%, 48%, 0% и 0%, соответственно.

Частота встречаемости ДДЛПС G2 и ДДЛПС G3 в группах сравнения составила 75% и 25% для 1-й группы, 65% и 35% для 2-й группы, 63% и 37% для 3-й группы, 70% и 30% для 4-й группы. Достоверных различий в частоте встречаемости G2 и G3 ДДЛПС между группами не выявлено (p = от 0,690 до 1.000).

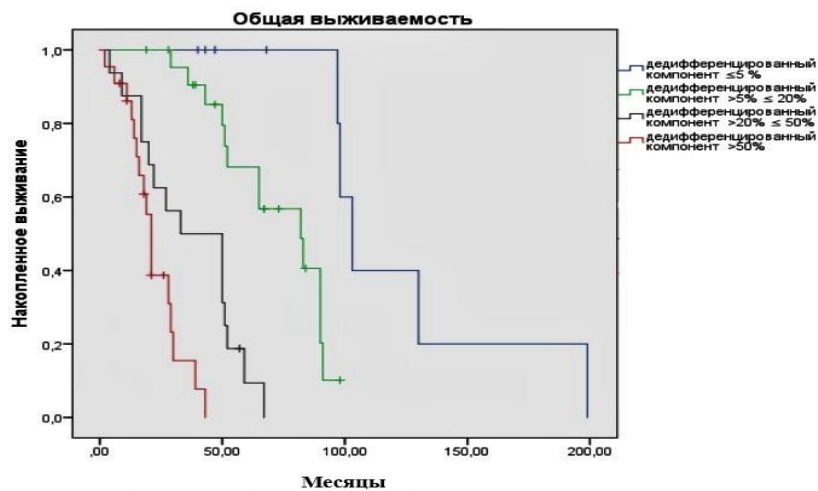


Рисунок 65 - Общая выживаемость пациентов в зависимости от доли дедифференцированного компонента в ДДЛПС (метод Kaplan-Meier)

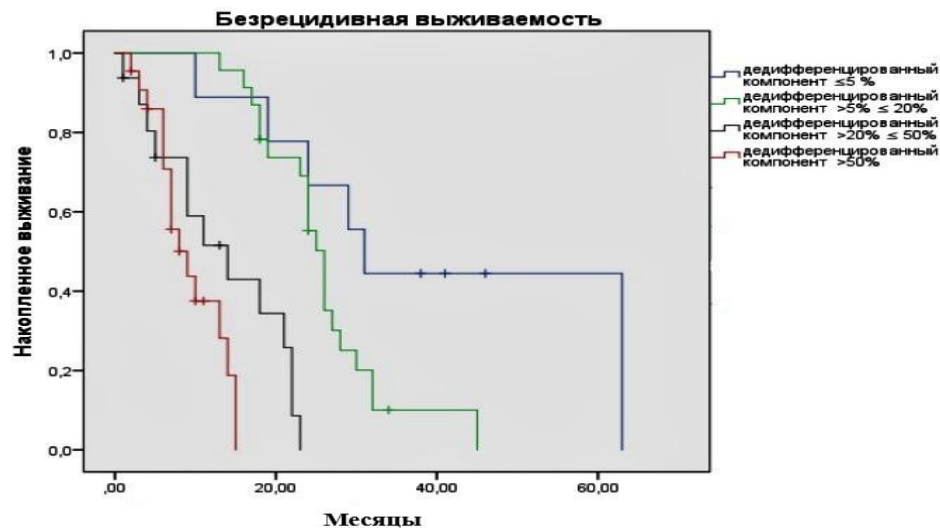


Рисунок 66 - Безрецидивная выживаемость пациентов в зависимости от доли дедифференцированного компонента в ДДЛПС (метод Kaplan-Meier)

Для изучения зависимости частоты висцеральной инвазии прилежащих органов от доли дедифференцированного компонента липосаркомы больные были поделены на две группы сравнения в зависимости от доли (%) дедифференцированного компонента. В первую группу вошло 28 (38%) пациентов с ДДЛПС с долей дедифференцированного компонента 15% и менее. Во вторую группу включено 46 (62%) пациентов с долей дедифференцированного компонента более 15%. Частота гистологически подтвержденного врастания опухоли в прилежащие органы в сравниваемых группах была 32% и 63%, соответственно.

Затем проведен анализ частоты врастания в прилежащие органы в зависимости от доли дедифференцированного компонента опухоли в четырех группах больных ДДЛПС с долей дедифференцированного компонента $\leq 5\%$; $>5\% \leq 20\%$; $>20\% \leq 50\%$; $>50\%$ (рисунок 67). Частота гистологически подтвержденного врастания опухоли в прилежащие органы в сравниваемых группах была 20%, 33%, 59% и 78%, соответственно.



Рисунок 67 - Зависимость частоты врастания ДДЛПС в органы от доли дедифференцированного компонента

Обсуждение

В настоящем исследовании проведен ретроспективный анализ влияния ряда морфологических параметров ДДЛПС на инвазивный потенциал опухоли и выживаемость больных.

Результаты работы продемонстрировали отсутствие достоверно значимой разницы в ОБ и БРВ в зависимости от степени злокачественности ДДЛПС. Данный факт согласуется с TNM-классификацией восьмого издания при

стадировании забрюшинных сарком, объединяющей саркомы G2 и G3 в единую группу опухолей высокой степени злокачественности [18].

Обращая внимание на морфологическое разнообразие ДДЛПС, необходимо отметить, что спектр описываемых вариантов гистологического строения дедифференцированного компонента липосаркомы на протяжении более чем 25-летнего периода [36,38,41,44,45,46] претерпел некоторую эволюцию, не в последнюю очередь связанную с активным использованием молекулярно-генетических методов исследования [19,37,40,47,135].

Нами обнаружена зависимость течения и прогноза заболевания от доли дедифференцированного компонента в опухоли. ОВ и БРВ у пациентов с долей дедифференцированного компонента $\leq 15\%$ достоверно выше, чем у больных ДДЛПС с долей дедифференцированного компонента $>15\%$ ($p=0.0001$). При подразделении пациентов по количеству дедифференцированного компонента в опухоли на четыре группы сравнения ($\leq 5\%$; $>5\% \leq 20\%$; $>20\% \leq 50\%$; $>50\%$) нами также было обнаружено наличие статистически значимой взаимосвязи между увеличением доли дедифференцированного компонента и снижением ОВ и БРВ.

Кроме того, продемонстрирована прямая зависимость между увеличением доли дедифференцированного компонента и увеличением частоты врастания ДДЛПС в прилежащие органы. Так, при доле дедифференцированного компонента в опухоли до 5% частота органной инвазии выявляется в 20% случаев, в то время как при доле дедифференцированного компонента 50% и выше – в 78% случаев.

Полученные результаты проанализированы с учетом опыта зарубежных исследователей. Работы, посвященные забрюшинным липосаркомам, немногочисленны и зачастую противоречивы. McCormick с соавт. в своем клинико-морфологическом анализе 32 наблюдений ДДЛПС, включавшем 15 случаев забрюшинных опухолей, лишь кратко уделяют внимание доли дедифференцированного компонента, отмечая, что “она, по всей видимости, не связана” с прогнозом заболевания [42]. В исследовании Henricks с соавт., с использованием полуколичественной оценки доли дедифференцированного

компонента в опухоли у 155 пациентов, было показано отсутствие различий в отдаленных результатах у больных с долей дедифференцированного компонента $\leq 25\%$ по сравнению с пациентами, у которых дедифференцированный компонент составлял более 25% [46]. Причинами этому, возможно, послужили неоднородность сравниваемых групп из-за различной локализации ДДЛПС (забрюшинное пространство, мягкие ткани туловища и конечностей, семенной канатик), а также особенности методики оценки доли дедифференцированного компонента. Сходным образом, Elgar и Goldblum, анализируя долю высокодифференцированного, а также дедифференцированного компонентов низкой и высокой степени злокачественности в забрюшинных липосаркомах, также не обнаружили связи с прогнозом [136]. При этом, одной из наиболее слабых сторон исследования Elgar и Goldblum является крайне малая выборка (20 случаев). Немаловажно отметить, что после публикации вышеупомянутых исследований произошел двукратный пересмотр гистологической классификации опухолей мягких тканей (ВОЗ 2002 г., ВОЗ 2013 г.) с внесением значимых поправок, требующих реклассификации опухолей, в том числе ДДЛПС.

Fabre-Guillevin с соавт., проводя сравнительный анализ выживаемости 86 больных забрюшинными липосаркомами, использовали 20%-ное пороговое значение доли дедифференцированного компонента для стратификации группы ДДЛПС. Авторами не было обнаружено достоверных различий в 5-летней общей и безрецидивной выживаемости в зависимости от доли дедифференцированного компонента (до 20%, более 20%) [137]. Тем не менее, Mussi с соавт., изучавшие влияние дедифференцировки в забрюшинных ДДЛПС у 57 больных, показали, что бессобытийная выживаемость была достоверно хуже в группе больных с долей дедифференцированного компонента в опухоли $\geq 50\%$, чем в группе с долей дедифференцированного компонента менее 50% ($p=0.024$) [138].

Таким образом, проведенные за последние 25 лет работы различаются как объемом выборок и анатомической локализацией ДДЛПС, так и методиками оценки доли дедифференцированного компонента, что значительно затрудняет сравнение результатов.

ГЛАВА 7. ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ГРУППЫ ПРИ ЗАБРЮШИННЫХ ВЫСОКО-/ДЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ ЛИПОСАРКОМАХ

7.1 Анализ общей и безрецидивной выживаемости в зависимости от гистологического типа ЗЛПС

В анализ включено 112 больных с ВДЛПС и 75 больных с ДДЛПС. Пять пациентов (4 с МЛПС и один с ПЛПС) не вошли в межгрупповой сравнительный анализ ввиду недостаточного количества случаев. Результаты представлены на рисунках 68-69.

ОВ и БРВ статистически значимо хуже при ДДЛПС в сравнении с ВДЛПС ($p=0,000$; log-rank test). Медиана ОВ в группе ВДЛПС составила 136 (95%ДИ, 120, 152) месяцев; в группе ДДЛПС - 50 (95%ДИ, 43, 57) месяцев, показатели 5-летней ОВ составили 73% и 28%, соответственно. Медиана БРВ в группе ВДЛПС составила 52 (95%ДИ, 39, 65) месяцев; в группе ДДЛПС - 19 (95%ДИ, 14, 24) месяцев, показатели 2-летней БРВ 73% и 25%, соответственно.

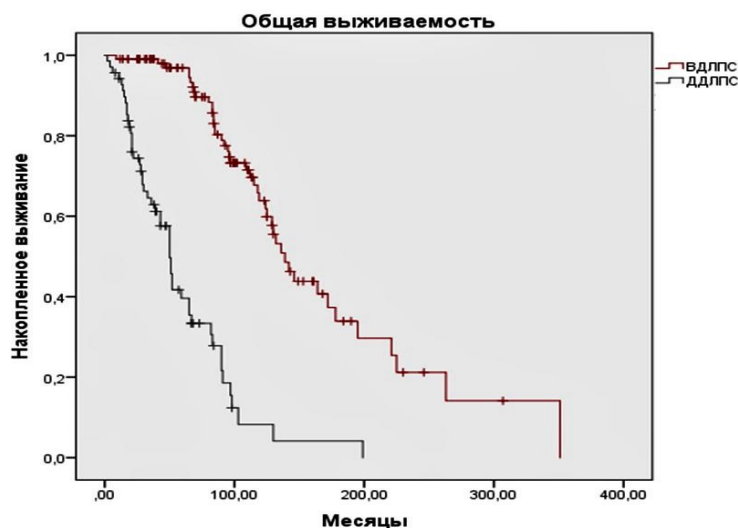


Рисунок 68 - Сравнение общей выживаемости пациентов с ВДЛПС и ДДЛПС. Метод Kaplan-Meier

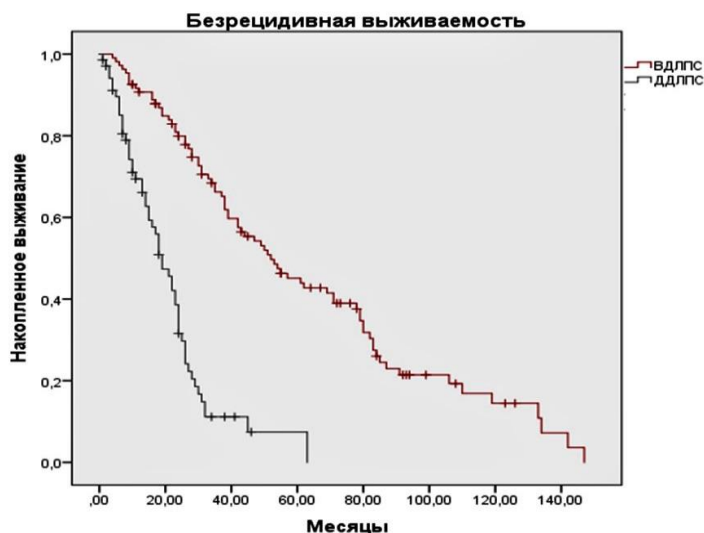


Рисунок 69 - Сравнение безрецидивной выживаемости пациентов с ВДЛПС и ДДЛПС. Метод Kaplan-Meier

ОВ и БРВ выживаемость четверых больных с МЛПС, не вошедших в сравнительный межгрупповой анализ, была следующей: ОВ- 79, 27, 73 и 43 месяцев; БРВ - 16, 6, 23 и 13 месяцев, соответственно. ОВ и БРВ пациента с ПЛПС – 28 и 9 месяцев, соответственно.

7.2 Прогностические группы

На основании полученных данных проведенных исследований созданы прогностические группы для преобладающего большинства пациентов – при самых часто встречаемых (97,5%) гистологических типах ЗЛПС – ВДЛПС и ДДЛПС.

С этой целью, дополнительно 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. Размеры опухоли в сравниваемых группах значимо не различались. Результаты представлены на рисунке 70.

ОВ статистически значимо хуже в группе «61 год и старше», чем в группах сравнения. Статистически значимая разница достигнута между группами первой и третьей ($p= 0,008$; log-rank test), второй и третьей ($p= 0,009$; log-rank

test). Статистически значимая разница между первой и второй группой не достигнута ($p=0,101$; log-rank test). Медиана ОВ в первой группе составила 140 (95%ДИ, 116, 164) месяцев; во второй группе 131 (95%ДИ, 122, 139) месяцев; в третьей группе 95 (95%ДИ, 76, 114) месяцев; Показатели 10-летней ОВ в 1, 2 и 3 группах составили 35%, 31% и 7%.

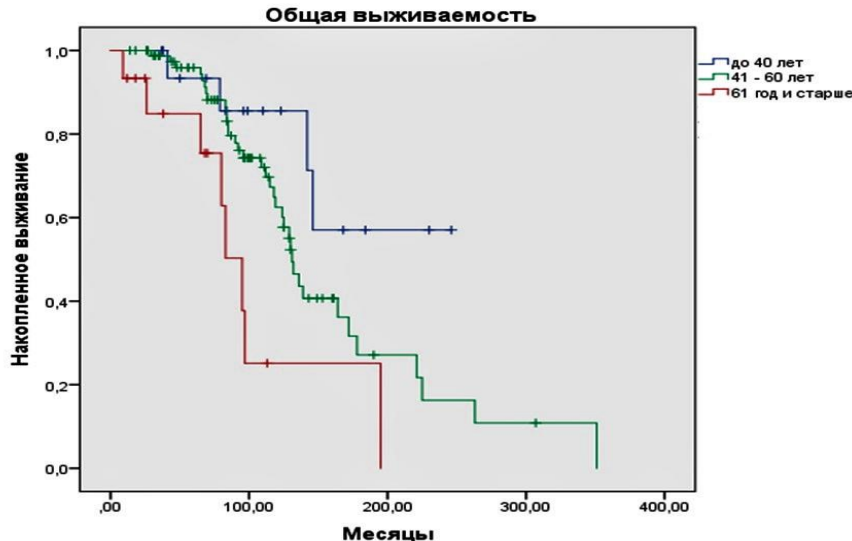


Рисунок 70 - Сравнение общей выживаемости пациентов разных возрастных групп при ВДЛПС. Метод Kaplan-Meier

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. Размеры опухоли в сравниваемых группах значимо не различались. Результаты представлены на рисунке 71.

ОВ статистически значимо хуже в группе «61 год и старше», чем в группах сравнения. Статистически значимая разница достигнута между группами первой и третьей ($p=0,026$; log-rank test), второй и третьей ($p=0,0001$; log-rank test). Статистически значимая разница между первой и второй группой не достигнута ($p=0,779$; log-rank test). Медиана ОВ в первой группе составила 51 (95%ДИ, 7, 95) месяцев; во второй группе 59 (95%ДИ, 44, 74) месяцев; в третьей группе 21 (95%ДИ, 14, 28) месяцев; Показатели 5-летней ОВ в 1, 2 и 3 группах составили 31%, 35% и 11%.

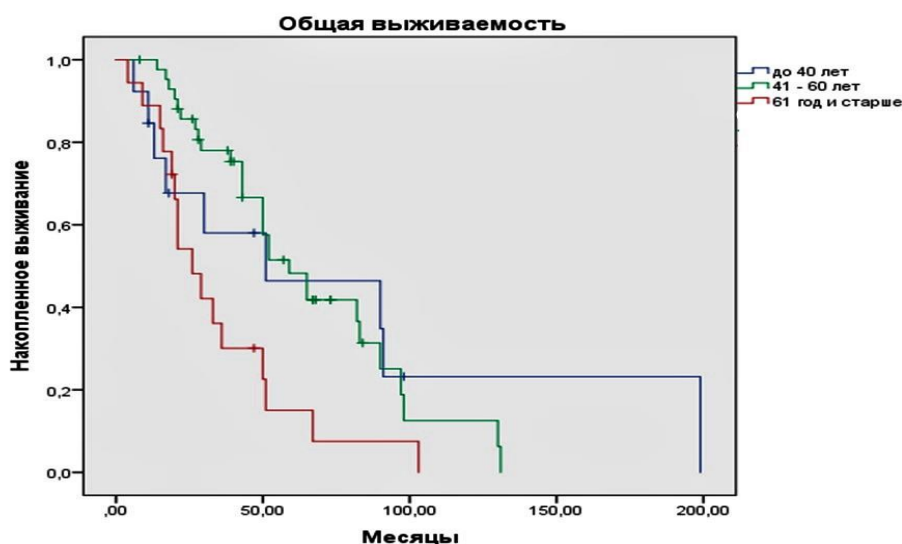


Рисунок 71 - Сравнение общей выживаемости пациентов разных возрастных групп при ДДЛПС. Метод Kaplan-Meier

Затем проведены многофакторные регрессионные анализы Кокса для оценки независимых факторов, влияющих на прогноз пациентов. Результаты анализов представлены в таблицах 5-6.

Таблица 5 - Результаты многофакторного регрессионного анализа Кокса для оценки факторов влияющих на ОВ и БРВ 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 pT** (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 pT - нами созданная стратификация больных с ЗЛПС, где
 T1 - опухоль до 20 см в наибольшем измерении; T2- более 20 см;
 T3 - гистологически подтвержденное врастание липосаркомы в прилежащие органы.
 ***Возраст пациента до 60 лет включительно и старше

Выполнена проверка необходимых условий проведения регрессионного анализа Кокса. Согласно корреляционному матриксу регрессионных

коэффициентов выявлены корреляции очень слабой (до 0,2), слабой (0,2-0,5) и средней (0,5-0,7) силы, что позволяет применять модель.

Таблица 6 - Результаты многофакторного регрессионного анализа Кокса для оценки факторов влияющих на ОВ и БРВ 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						

Выполнена проверка необходимых условий проведения регрессионного анализа Кокса. Согласно корреляционному матриксу регрессионных коэффициентов выявлены корреляции очень слабой (до 0,2), слабой (0,2-0,5) и средней (0,5-0,7) силы, что позволяет применять модель.

Затем, мы разработали методику стратификации больных на группы прогноза.

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

1. Независимый статистически значимый прогностический фактор

- 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 статистически значимый прогностический фактор для ВДЛПС/ДДЛПС

- возраст \leq 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.

1. Группа благоприятного прогноза – 3 балла

2. Группа промежуточного прогноза – 4-6 баллов

3. Группа неблагоприятного прогноза – 7-9 баллов

4. Группа крайне неблагоприятного прогноза – \geq 10 баллов

С целью подтверждения корректности предложенного распределения пациентов с забрюшинными ВДЛПС/ДДЛПС на прогностические группы проведен сравнительный межгрупповой анализ ОВ и БРВ, результаты которого представлены на рисунке 72-73. В исследование включено 185 радикально оперированных больных. В 111 (60%) случаях опухоль была представлена ВДЛПС low grade (G1); в 74 (40%) случаях - ДДЛПС high grade (G2-3). Больные были разделены на группы сравнения в соответствии с изложенной методикой стратификации. В первую группу «благоприятного прогноза» вошло 16 (9%) больных; во вторую группу «промежуточного прогноза» 92 (50%) больных; в третью «неблагоприятного прогноза» - 39 (21%); в четвертую «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 группе «благоприятным прогнозом» составила 225 (95%ДИ, 174, 276) месяцев; в группе «промежуточного прогноза» - 130 (95%ДИ, 115, 145) месяцев; в группе «неблагоприятного прогноза» - 90 (95%ДИ, 79, 101) месяцев; в группе «крайне неблагоприятного прогноза» - 22 (95%ДИ, 15, 29) месяцев. Показатели 5-летней ОВ в 1-й, 2-й, 3-й и 4-й группах составили 100%, 73%, 51% и 6%, соответственно. Показатели 10-летней 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 группе «благоприятным прогнозом» составила 80 (95%ДИ, 65, 95) месяцев; в группе «промежуточного прогноза» - 47 (95%ДИ, 33, 61) месяцев; в группе «неблагоприятного прогноза» - 26 (95%ДИ, 24, 28) месяцев; в группе «крайне неблагоприятного прогноза» - 10 (95%ДИ, 6, 14) месяцев. Показатели 2-летней БРВ в 1-й, 2-й, 3-й и 4-й группах составили 100%, 71%, 46% и 3%, соответственно. Показатели 5-летней БРВ - 73%, 29%, 3%, и 0%, соответственно.

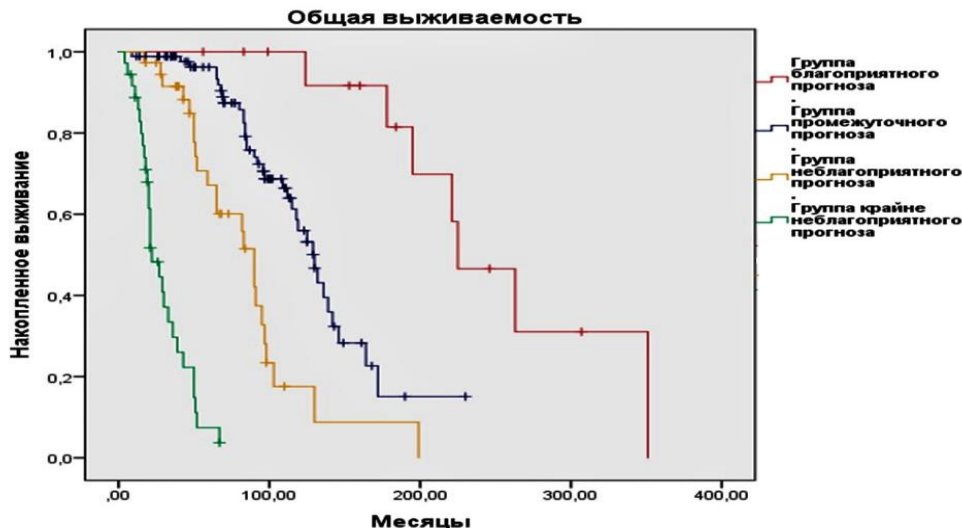


Рисунок 72 - Общая выживаемость пациентов с ВДЛПС/ДДЛПС в соответствии с предложенной стратификацией больных на прогностические группы. Метод Kaplan-Meier

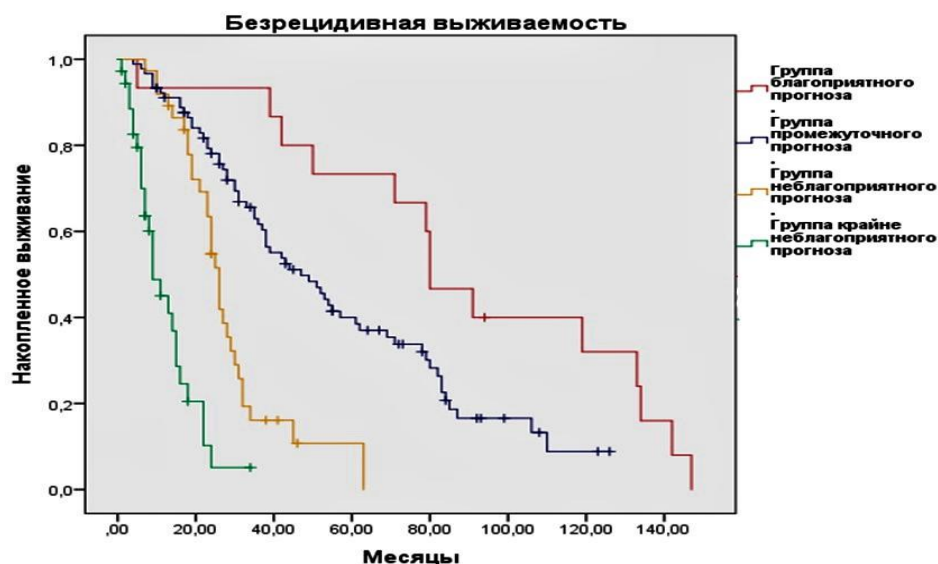


Рисунок 73 - Безрецидивная выживаемость пациентов с ВДЛПС/ДДЛПС в соответствии с предложенной стратификацией больных на прогностические группы. Метод Kaplan-Meier

Обсуждение

Согласно настоящему исследованию и данным литературы в преобладающем большинстве случаев (97,5%) ЗЛПС представлены ВДЛПС и ДДЛПС. МЛПС и ПЛПС являются крайне редко встречающимися первичными забрюшинными опухолями. ОВ и БРВ достоверно хуже при ДДЛПС, чем при ВДЛПС ($p=0,000$; log-rank test).

При оценке влияния возраста больного (на момент первичного выявления ЗЛПС) на ОВ определено пограничное значение - 60 лет. Так, при ВДЛПС и ДДЛПС достоверные различия в ОВ достигнуты только между группами пациентов, возраст которых был до 60 лет и старше ($p=0,008$; $p=0,026$; log-rank test)

Предложенные прогностические группы и методика стратификации пациентов с ЗЛПС демонстрируют адекватное распределение больных и достоверность межгрупповых различий показателя выживаемости. Основываясь на данных исследования можно сделать вывод о возможности клинического применения данной модели.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Липосаркома, являясь самой часто встречающейся саркомой забрюшинной локализации, подразделяется на гистологические типы, каждый из которых имеет разный злокачественный потенциал и прогноз. Нами проведено ретроспективное исследование на базе крупнейшей онкологической клиники России и Европы - НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, где накоплен сравнительно большой опыт лечения больных ЗЛПС. Согласно настоящему исследованию и данным литературы в преобладающем большинстве случаев (97,5%) ЗЛПС представлены ВДЛПС и ДДЛПС. МЛПС и ПЛПС являются крайне редко встречающимися первичными забрюшинными опухолями.

Классификация и стадирование ЗЛПС осуществляется по TNM. При оценке прогностической значимости TNM-классификацией 8-го издания данная работа демонстрирует, что критерий «Т» является нерелевантным при описании ЗЛПС, поскольку в 93% случаев опухоль расценивается как Т4. В нашем исследовании, на графиках выживаемости отчетливо видно отсутствие статистически значимой разницы в общей и безрецидивной выживаемости пациентов с ЗЛПС low grade (G1) при сравнении Т1-2 и Т3. Достоверная разница достигнута лишь между Т1-3 и Т4, а в группе пациентов с ЗЛПС high grade (G2-3) проведение межгруппового анализа выживаемости вообще не представляется возможным ввиду того, что в 97% случаев ЗЛПС имеет размер более 15см. Исходя из вышеизложенного, критерий «Т» по классификации TNM8-го издания не коррелирует с прогнозом у пациентов с ЗЛПС. Несоответствие значений категории Т реальным размерам ЗЛПС приводит к неадекватному стадированию опухоли. В нашем исследовании среди 192 пациентов, прошедших хирургическое лечение по поводу первичной ЗЛПС, не было ни одного случая со II, IIIA стадиями, т.е. две из 6 прогностических групп (IA, IB, II, IIIA, IIIB, IV) не нашли своего применения в течение 15-летнего периода, а показатель выживаемости удалось оценить лишь у больных I и IIIB стадий. Особого внимания заслуживает факт отсутствия метастатического поражения лимфатических узлов у больных

ЗЛПС в нашем исследовании. Редкая встречаемость лимфогенных метастазов при ЗЛПС подтверждается опытом зарубежных исследователей. С 1987 года в печати зафиксировано лишь 10 случаев метастатического поражения лимфатических узлов при липосаркомах с преимущественной локализацией первичных опухолей в мягких тканях туловища и конечностей [20,21,22]. Таким образом, состояние лимфатических узлов имеет при ЗЛПС крайне ограниченное прогностическое значение. Однако отказаться от использования в системе стадирования TNM-аббревиатуры нельзя, так как лимфогенные метастазы по данным литературы при этой опухоли все-таки встречаются, а частота отдаленных метастазов при дедифференцированной, плеоморфной и миксоидной круглоклеточной липосаркоме достаточно высокая. Поиск новых критериев для повышения точности прогноза показал, что применительно к ЗЛПС лишь степень злокачественности имеет в TNM классификации 8 издания прогностическое значение, а категория T нуждается в приведении в соответствие с реальными размерами ЗЛПС. Для этого нами было изменено пороговое значение размеров опухоли с 15 до 20см, что позволило, во-первых, более адекватно распределить пациентов. Во-вторых, достичь достоверных различий в показателе ОВ между T подгруппами независимо от степени злокачественности ЗЛПС. Как при G1, так и G2-3 опухолях, ОВ оказалась достоверно хуже у больных с ЗЛПС, размер которых превышал 20см, по сравнению с теми, у кого новообразование было менее 20см. Другим признаком, способным повысить точность прогноза при ЗЛПС является врастание опухоли в прилежащие органы. Наше исследование показало, что гистологически подтвержденное врастание ЗЛПС в соседние органы приводит к статистически достоверному ухудшению выживаемости и этот фактор может быть использован в качестве значения категории T, указывающего на плохой прогноз. Предложенные нами значения категории T (T1<20см; T2>20см; T3 – гистологически подтвержденное врастание опухоли в прилежащие органы) демонстрировали статистически значимые различия в показателях ОВ между T-подгруппами. Их использование в TNM классификации позволило достичь достоверных различий в показателях ОВ практически между всем

группами больных, сформированными по стадиям опухоли. БРВ также достоверно различалась почти во всех группах (за исключением различия между II и IIIA стадией). Также, в работе изучено влияние мультифокального роста ЗЛПС на отдаленные результаты хирургического лечения. Согласно данным исследования мультифокальный рост первичной ЗЛПС и первого рецидива статистически значимо не ухудшает прогноз заболевания после радикального хирургического лечения при всех типах ЗЛПС независимо от степени злокачественности. Однако отсутствие различий может быть обусловлено малым количеством наблюдений, что не позволяет сделать окончательный вывод.

По данным литературы эффективность предоперационной, послеоперационной, периоперационной ХТ, ЛТ, ХЛТ при ЗЛПС не доказана. В настоящем исследовании показано, что комбинированное лечение (операция+послеоперационная химиотерапия) не улучшает БРВ больных ЗЛПС при сравнении с только хирургическим лечением как при low grade ($p=0.072$; log-rank test), так и при high grade ($p=0.589$; log-rank test).

Особого внимания заслуживает факт частоты гистологически подтвержденного врастания ЗЛПС в прилежащие органы при low grade (G1) – 23% случаев, при high grade (G2-3) – 53% случаев.

Анализируя влияние на отдаленные результаты степени вовлечения в опухолевый конгломерат прилежащих органов и объема операции, выяснилось, что ОБ и БРВ статистически значимо хуже при гистологически подтвержденном врастании ЗЛПС в прилежащие органы как при low grade (G1), так и при high grade (G2-3) опухолях ($p=0,0001$; log-rank test). Отдельное внимание заслуживает, отсутствие статистически значимой разницы в ОБ и БРВ при сравнении групп больных с low grade (G1) ЗЛПС, которым была выполнена комбинированная операция и органосохраняющая (при отсутствии гистологически подтвержденной висцеральной инвазии). Напротив, при high grade (G2-3) ЗЛПС достоверно ОБ и БРВ выше в группе больных, перенесших комбинированную операцию (без врастания ЗЛПС в органы по данным гистологического исследования), чем в группе больных, у которых удалена только ЗЛПС ($p=0,006$; $p=0,053$; log-rank

test). Также, проведя сравнительный анализ целесообразности выполнения нефросохраняющих операций и нефрэктомии при ЗЛПС, исключив пациентов с гистологически подтвержденным врастанием ЗЛПС в почку, мы получили аналогичные результаты. Так, при ЗЛПС low grade (G1) статистически значимая разница в БРВ между группами «нефросохраняющая операция» и «нефрэктомия» не достигнута ($p= 0,456$; log-rank test) в том числе и при более углубленном анализе с выделением в отдельную группу больных, которым прецизионно выполнялась декапсуляция почки ($p=$ от 0,124 до 0,417; log-rank test). В то время как при ЗЛПС high grade (G2-3) БРВ статистически значимо хуже в группе пациентов с «нефросохраняющей» операцией, чем в группе «удаление опухоли с нефрэктомией» ($p= 0,039$; log-rank test). Также наше исследование по оценке влияния агрессивной хирургии на ОВ и БРВ при первичных ЗЛПС показывает схожие результаты при сравнении отдаленных результатов разных временных периодов. Так ОВ и БРВ пациентов при ЗЛПС low grade (G1) в зависимости от временного периода статистически значимо не различались ($p= 0,126$; $p= 0,404$; log-rank test). В то время как при ЗЛПС high grade (G2-3) ОВ и БРВ достоверно увеличилась в более позднем историческом периоде при увеличении агрессивного хирургического подхода, комбинированных операций ($p= 0,0001$; $p= 0,037$; log-rank test).

Также, данная работа демонстрирует важную роль активной хирургической тактики при рецидивах ЗЛПС. Согласно результатам исследования, ОВ достоверно выше в группе больных, которым выполнялось четыре и более радикальных операций, чем в группе пациентов, прошедших одно радикальное хирургическое лечение при всех типах ЗЛПС вне зависимости от степени злокачественности ($p= 0,0001$; $p= 0,001$; log-rank test).

В настоящем исследовании проведен ретроспективный анализ влияния ряда морфологических параметров ДДЛПС на инвазивный потенциал опухоли и выживаемость больных. Нами обнаружена зависимость течения и прогноза заболевания от доли дедифференцированного компонента в опухоли. ОВ и БРВ у пациентов с долей дедифференцированного компонента $<15\%$ достоверно выше,

чем у больных ДДЛПС с долей дедифференцированного компонента $>15\%$ ($p=0.0001$). При подразделении пациентов по количеству дедифференцированного компонента в опухоли на четыре группы сравнения ($<5\%$; $>5\%$ $<20\%$; $>20\%$ $<50\%$; $>50\%$) нами также было обнаружено наличие статистически значимой взаимосвязи между увеличением доли дедифференцированного компонента и снижением ОВ и БРВ. Кроме того, продемонстрирована прямая зависимость между увеличением доли дедифференцированного компонента и увеличением частоты врастания ДДЛПС в прилежащие органы. Так, при доле дедифференцированного компонента в опухоли до 5% частота органной инвазии выявляется в 20% случаев, в то время как при доле дедифференцированного компонента 50% и выше – в 78% случаев.

В исследовании проведен ретроспективный анализ влияния ряда морфологических параметров ВДЛПС на инвазивный потенциал опухоли и выживаемость больных. В работе продемонстрирована связь наличия миксоидного матрикса в ВДЛПС с течением и прогнозом заболевания. ОВ и БРВ у пациентов с ВДЛПС без миксоидного матрикса достоверно выше, чем у больных ВДЛПС с миксоидным матриксом ($p=0.002$; $p=0.006$). Также, продемонстрирована связь доли склерозирующего компонента в ВДЛПС с течением заболевания. Выявлена прямая зависимость между увеличением доли склерозирующего компонента в опухоли и увеличением частоты врастания ВДЛПС в прилежащие органы. Исследование показало, что при доле склероза до 5% - частота органной инвазии ВДЛПС выявляется в 9% случаев, в то время как при доле склерозирующего компонента в опухоли 50% и выше – в 56% случаев имеет место врастание ВДЛПС в прилежащие органы. Также выявлена прямая взаимосвязь между увеличением доли склерозирующего компонента в опухоли с ухудшением отдаленных результатов. ОВ и БРВ статистически значимо хуже при доле склерозирующего компонента в ВДЛПС более 15% , чем в группе пациентов с липомодобным подтипом, где доля склерозирующего компонента составляет менее 15% ($p=0,000$; log-rank test). При подразделении пациентов по количеству склерозирующего компонента в опухоли на четыре группы сравнения ($<5\%$; $>5\%$

<20%; >20% <50%; >50%) нами также было обнаружено наличие статистически значимой взаимосвязи между увеличением доли склерозирующего компонента и снижением ОВ и БРВ.

При оценке влияния возраста больного (на момент первичного выявления ЗЛПС) на ОВ определено пограничное значение - 60 лет. Так, при ВДЛПС и ДДЛПС достоверные различия в ОВ достигнуты только между группами пациентов, возраст которых был до 60 лет и старше ($p=0,008$; $p=0,026$; log-rank test)

В работе, на основании полученных данных разработана методика стратификации больных на прогностические группы при самых часто встречаемых гистологических типах ЗЛПС (высоко-/дифференцированные липосаркомы). Предложенные прогностические группы и методика стратификации пациентов с ЗЛПС демонстрируют адекватное распределение больных и достоверность межгрупповых различий показателя выживаемости.

ВЫВОДЫ

1. Оценка степени злокачественности (grade) забрюшинной липосаркомы по системе FNCLCC не является релевантной, поскольку отсутствует достоверно значимая разница в ОВ 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. ОВ и БРВ статистически значимо хуже при гистологически подтвержденном вращении 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 вращении 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 (приложение 1).

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 условных сокращений

- ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
- G (grade of malignancy) – гистологическая степень злокачественности
- ЗЛПС - забрюшинная липосаркома
- СМТ - саркома мягких тканей
- ВДЛПС - висодифференцированная липосаркома
- ДДЛПС - дедифференцированная липосаркома
- ОВ - общая выживаемость
- БРВ - безрецидивная выживаемость
- FNCLCC (French Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer) - Французская федерация национальных противораковых центров
- НЗО - неорганный забрюшинный опухоль
- AJCC (American Joint Committee on Cancer) - Американский объединенный комитет по изучению рака
- АЛО - атипичная липоматозная опухоль
- МЛПС - миксоидная липосаркома
- ПЛПС - плеоморфная липосаркома
- САР (College of American Pathologists) - Колледж американских патологоанатомов
- FISH fluorescence in situ hybridization - Флуоресцентная гибридизация in situ
- ASA (American Society of Anesthesiologists) – Американское общество анестезиологов
- High grade – высокая степень злокачественности
- Low grade – низкая степень злокачественности

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mirilas, P. Surgical anatomy of the retroperitoneal spaces - part I: embryogenesis and anatomy / P Mirilas, J.E. Skandalakis. // *Am Surg.* – 2009. – Vol. 75. - № 11. – P. 1091-7.
2. Петрова, Г.А. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 г. по данным федерального статистического наблюдения / Г.В. Петрова, В.В. Старинский, О.П. Грецова и др. // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* – 2019. – Т. 8. - № 1. – С. 32-40.
3. Barretina, J. Subtype-specific genomic alterations define new targets for soft tissue sarcoma therapy / J. Barretina, B.S. Taylor, S. Banerji et al. // *Nat Genet.* – 2010. – Vol. 42. - № 8. – P. 715-721.
4. Liles, J.S. Retroperitoneal and intra-abdominal sarcoma / J.S. Liles, C.W. Tzeng, J.J. Short et al. // *Curr Probl Surg.* – 2009. – Vol. 46. - № 6. – P. 445-503.
5. Dalal, K.M. Subtype specific prognostic nomogram for patients with primary liposarcoma of the retroperitoneum, extremity, or trunk / K.M. Dalal, M.W. Kattan, C.R. Antonescu et al. // *Ann Surg.* – 2006. – Vol. 244. - № 3. – P. 381-91.
6. WHO Classification of Tumours of soft tissue and bone 4th edition / C.D. Fletcher, J.A. Bridge, P. Hogendoorn, F. Mertens. - J.: IARC Press, 2013. – 468 p.
7. TNM: Classification of malignant tumors 6th edition / L.H. Sobin, M.K. Gospodarovich, K. Wittekind. - M.: Logosphere, 2003. - 254 p.
8. TNM: Classification of malignant tumors 7th edition / L.H. Sobin, M.K. Gospodarovich, K. Wittekind. - M.: Logosphere, 2011. - 288 p.
9. Raut, C.P. External validation of a multi-institutional retroperitoneal sarcoma nomogram / C.P. Raut, R. Miceli, D.C. Strauss et al. // *Cancer.* – 2016. – Vol. 122. - № 9. – P. 1417–1424.
10. Неред, С.Н. Клинико-морфологические особенности и результаты хирургического лечения забрюшинных неорганных липосарком / С.Н. Неред, И.С. Стилиди, А.А. Клименков и др. // *Вопросы онкологии.* – 2012. – Т. 58. - № 1. – С. 94-100.

11. Matthyssens, L.E. Retroperitoneal liposarcoma: current insights in diagnosis and treatment / L.E. Matthyssens, D. Creytens, W.P. Ceelen // *Front Surg.* - 2015. – Vol. 2. - № 4. – P. 1–20.
12. Setsu, N. Primary Retroperitoneal Myxoid Liposarcomas / N. Setsu, M. Miyake, S. Wakai et al. // *Am J Surg Pathol.* - 2016. – Vol. 40. - № 9. – P. 1286-1290.
13. Bonvalot, S. Primary retroperitoneal sarcomas: a multivariate analysis of surgical factors associated with local control / S. Bonvalot, M. Rivoire, M. Castaing et al. // *J Clin Oncol.* - 2009. – Vol. 27. - № 1. – P. 31-37.
14. Strauss, D.C. Surgical management of primary retroperitoneal sarcoma / D.C. Strauss, A.J. Hayes, K. Thway et al. // *Br J Surg.* – 2010. – Vol. 97. - № 5. – P. 698–706.
15. Ardoino, I. Histology-specific nomogram for primary retroperitoneal soft tissue sarcoma // I. Ardoino, R. Miceli, M. Berselli et al. // *Cancer.* - 2010. – Vol. 116. - № 10. – P. 2429-2436.
16. Gronchi, A. Outcome prediction in primary resected retroperitoneal soft tissue sarcoma: histology-specific overall survival and disease-free survival nomograms built on major sarcoma center data sets / A. Gronchi, R. Miceli, E. Shurell et al. // *J Clin Oncol.* - 2013. – Vol. 31. - № 13. – P. 1649–1655.
17. Abbott, A.M. Prognosis for primary retroperitoneal sarcoma survivors: a conditional survival analysis // A.M. Abbott, E.B. Habermann, H.M. Parsons et al. // *Cancer.* - 2012. – Vol. 118. - № 13. – P. 3321–3329.
18. TNM: Classification of malignant tumors 8th edition / J.D. Brierley, M.K. Gospodarovich, K. Wittekind. - M.: Logosphere, 2018. - 272 p.
19. Dei Tos, A.P. Liposarcomas: diagnostic pitfalls and new insights / A.P. Dei Tos // *Histopathology.* - 2014. – Vol. 64. - № 1. – P. 38–52.
20. Цвиркун, В.В. Диагностика и лечение забрюшинных неорганных опухолей: дис. д-ра мед. наук: 14.00.27 / Цвиркун Виктор Викторович. М., 2001. – 244 с.

21. Lewis, J.J. Retroperitoneal soft-tissue sarcoma: analysis of 500 patients treated and followed at a single institution / J.J. Lewis, D. Leung, J.M. Woodruff et al. // *Ann Surg.* - 1998. – Vol. 228. - № 3. – P. 355–365.
22. Stoeckle, E. Prognostic factors in retroperitoneal sarcoma: a multivariate analysis of a series of 165 patients of the French Cancer Center Federation Sarcoma Group / E. Stoeckle, J.M. Coindre, S. Bonvalot et al. // *Cancer.* - 2001. – Vol. 92. - № 2. – P. 359–368.
23. Ferrario, T. Retroperitoneal sarcomas: grade and survival / T. Ferrario, C.P. Karakousis // *Arch Surg.* - 2003. – Vol. 138. - № 3. – P. 248–251.
24. Creytens, D. What's new in adipocytic neoplasia? / D. Creytens // *Virchows Arch.* – 2020. – Vol. 476. - № 1. – P. 29-39.
25. *Imaging of Soft Tissue Tumors 4th edition* / F.M. Vanhoenacker, P.M. Parizel, J.L. Gielen. - Ch.: Springer, 2017. - 662 p.
26. *Enzinger and Weiss's soft tissue tumors 6th edition* / J.R. Goldblum, S.W. Weiss, A.L. Folpe. – Ph.: Elsevier, 2013. – 1176 p.
27. Canter, R.J. Why do patients with low-grade soft tissue sarcoma die? / R.J. Canter, L.X. Qin, C.R. Ferrone et al. // *Ann Surg Oncol.* – 2008. – Vol. 15. - № 12. – P. 3550-3560.
28. Thway, K. Diagnostic utility of p16, CDK4, and MDM2 as an immunohistochemical panel in distinguishing well-differentiated and dedifferentiated liposarcomas from other adipocytic tumors / K. Thway, R. Flora, C. Shah et al. // *Am J Surg Pathol.* – 2012. – Vol. 36. - № 3. – P. 462-469.
29. Dei Tos, A.P. Coordinated expression and amplification of the MDM2, CDK4, and HMGI-C genes in atypical lipomatous tumours / A.P. Dei Tos, C. Doglioni, S. Piccinin et al. // *J Pathol.* – 2000. – Vol. 190. - № 5. – P. 531-536
30. Italiano, A. HMGA2 is the partner of MDM2 in well-differentiated and dedifferentiated liposarcomas whereas CDK4 belongs to a distinct inconsistent amplicon / A. Italiano, L. Bianchini, F. Keslair et al. // *Int J Cancer.* – 2008. – Vol. 122. - № 10. – P. 2233-2241.

31. Sirvent, N. Detection of MDM2-CDK4 amplification by fluorescence in situ hybridization in 200 paraffin-embedded tumor samples: utility in diagnosing adipocytic lesions and comparison with immunohistochemistry and real-time PCR / N. Sirvent, J.M. Coindre, G. Maire et al. // *Am J Surg Pathol.* – 2007. – Vol. 31. - № 10. – P. 1476-1489.

32. Tap, W.D. Evaluation of well-differentiated/de-differentiated liposarcomas by high-resolution oligonucleotide array-based comparative genomic hybridization / W.D. Tap, F.C. Eilber, C. Ginther et al. // *Genes Chromosomes Cancer.* – 2011. – Vol. 50. - № 2. – P. 95-112.

33. Louis-Brennetot, C. The CDKN2A/CDKN2B/CDK4/CCND1 pathway is pivotal in well-differentiated and dedifferentiated liposarcoma oncogenesis: an analysis of 104 tumors / C. Louis-Brennetot, J.M. Coindre, C. Ferreira et al. // *Genes Chromosomes Cancer.* – 2011. – Vol. 50. - № 11. – P. 896-907.

34. Weiss, S.W. Well-differentiated liposarcoma (atypical lipoma) of deep soft tissue of the extremities, retroperitoneum, and miscellaneous sites. A follow-up study of 92 cases with analysis of the incidence of "dedifferentiation" / S.W. Weiss, V.K. Rao // *Am J Surg Pathol.* - 1992. – Vol. 16. - № 11. – P. 1051-1058.

35. Evans, H.L. Atypical lipomatous tumor, its variants, and its combined forms: a study of 61 cases, with a minimum follow-up of 10 years / H.L. Evans // *Am J Surg Pathol.* – 2007. – Vol. 31. - № 1. – P. 1-14.

36. Coindre, J.M. Well-differentiated and dedifferentiated liposarcomas / J.M. Coindre, F. Pedeutour, A. Aurias // *Virchows Arch.* – 2010. – Vol. 456. - № 2. – P. 167-179.

37. Beird, H.C. Genomic profiling of dedifferentiated liposarcoma compared to matched well-differentiated liposarcoma reveals higher genomic complexity and a common origin / H.C. Beird, C.C. Wu, D.R. Ingram et al. // *Cold Spring Harb Mol Case Stud.* – 2018. – Vol. 4. - № 2. – P. 1-20.

38. Sioletic, S. Well-differentiated and dedifferentiated liposarcomas with prominent myxoid stroma: analysis of 56 cases / S. Sioletic, P. Dal Cin, C.D. Fletcher et al. // *Histopathology.* – 2013. – Vol. 62. - № 2. – P. 287-293.

39. Hisaoka, M. Retroperitoneal liposarcoma with combined well-differentiated and myxoid malignant fibrous histiocytoma-like myxoid areas / M. Hisaoka, Y. Morimitsu, H. Hashimoto et al. // *Am J Surg Pathol.* – 1999. – Vol. 23. - № 12. – P. 1480-1492.

40. Meis-Kindblom, J.M. Cytogenetic and molecular genetic analyses of liposarcoma and its soft tissue simulators: recognition of new variants and differential diagnosis / J.M. Meis-Kindblom, H. Sjögren, L.G. Kindblom et al. // *Virchows Arch.* – 2001. – Vol. 439. - № 2. – P. 141-151.

41. Fanburg-Smith, J.C. Liposarcoma with meningotheelial-like whorls: a study of 17 cases of a distinctive histological pattern associated with dedifferentiated liposarcoma / J.C. Fanburg-Smith, M. Miettinen // *Histopathology.* – 1998. – Vol. 33. - № 5. – P. 414-424.

42. McCormick, D. Dedifferentiated liposarcoma. Clinicopathologic analysis of 32 cases suggesting a better prognostic subgroup among pleomorphic sarcomas / D. McCormick, T. Mentzel, A. Beham et al. // *Am J Surg Pathol.* – 1994. – Vol. 18. - № 12. – P. 1213-1223.

43. Lucas, D.R. Dedifferentiated liposarcoma with inflammatory myofibroblastic tumor-like features / D.R. Lucas, A. Shukla, D.G. Thomas et al. // *Am J Surg Pathol.* – 2010. – Vol. 34. - № 6. – P. 844-851.

44. Nascimento, A.G. Dedifferentiated liposarcoma: a report of nine cases with a peculiar neurallike whorling pattern associated with metaplastic bone formation / A.G. Nascimento, P.J. Kurtin, L. Guillou et al. // *Am J Surg Pathol.* – 1998. – Vol. 22. - № 8. – P. 945-955.

45. Evans, H.L. Heterologous elements in the dedifferentiated component of dedifferentiated liposarcoma / H.L. Evans, K.K. Khurana, B.L. Kemp et al // *Am J Surg Pathol.* – 1994. – Vol. 18. - № 11. – P. 1150-1157.

46. Henricks, W.H. Dedifferentiated liposarcoma: a clinicopathological analysis of 155 cases with a proposal for an expanded definition of dedifferentiation / W.H. Henricks, Y.C. Chu, J.R. Goldblum et al. / *Am J Surg Pathol.* – 1997. – Vol. 21. - № 3. – P. 271-281.

47. Thway, K. Dedifferentiated liposarcoma with meningotheial-like whorls, metaplastic bone formation, and CDK4, MDM2, and p16 expression: a morphologic and immunohistochemical study / K. Thway, D. Robertson, Y. Thway et al. // *Am J Surg Pathol.* – 2011. – Vol. 35. - № 3. – P. 356-363.

48. Binh, M.B. Dedifferentiated liposarcomas with divergent myosarcomatous differentiation developed in the internal trunk: a study of 27 cases and comparison to conventional dedifferentiated liposarcomas and leiomyosarcomas / M.B. Binh, L. Guillou, I. Hostein et al. // *Am J Surg Pathol.* – 2007. – Vol. 31. - № 10. – P. 1557-1566.

49. Mariño-Enríquez, A. Dedifferentiated liposarcoma with "homologous" lipoblastic (pleomorphic liposarcoma-like) differentiation: clinicopathologic and molecular analysis of a series suggesting revised diagnostic criteria / A. Mariño-Enríquez, C.D. Fletcher, P. Dal Cin et al. // *Am J Surg Pathol.* – 2010. – Vol. 34. - № 8. – P. 1122-1131.

50. Kilpatrick, S.E. The clinicopathologic spectrum of myxoid and round cell liposarcoma. A study of 95 cases / S.E. Kilpatrick, J. Doyon, P.F. Choong et al. // *Cancer.* – 1996. – Vol. 77. - № 8. – P. 1450-1458.

51. Antonescu, C.R. Prognostic impact of P53 status, TLS-CHOP fusion transcript structure, and histological grade in myxoid liposarcoma: a molecular and clinicopathologic study of 82 cases / C.R. Antonescu, S.J. Tschernyavsky, R. Decuseara et al. // *Clin Cancer Res.* – 2001. – Vol. 7. - № 12. – P. 3977-3987.

52. *Diagnostic Pathology: Soft Tissue Tumors 2nd edition* / M.R. Lindberg. – Ph.: Elsevier, 2015. – 800 p.

53. Schwab, J.H. Spinal metastases from myxoid liposarcoma warrant screening with magnetic resonance imaging / J.H. Schwab, P.J. Boland, C. Antonescu et al. // *Cancer.* – 2007. – Vol. 110. - № 8. – P. 1815-1822

54. Knight, J.C. Translocation t(12; 16)(q 13;p11) in myxoid liposarcoma and round cell liposarcoma: molecular and cytogenetic analysis / J.C. Knight, P.J. Renwick, P.D. Cin et al. // *Cancer Res.* - 1995. – Vol. 55. - № 1. – P. 24-27

55. Кекеева, Т.В. Молекулярная диагностика липосарком: идентификация химерных генов FUS/CHOP и EWS/CHOP // Т.В. Кекеева, А.А. Рязанцева, Ю.Ю. Андреева и др. / Архив патологии. – 2009. – № 3. – С. 32-35.
56. Gebhard, S. Pleomorphic liposarcoma: clinicopathologic, immunohistochemical, and follow-up analysis of 63 cases: a study from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group / S. Gebhard, J.M. Coindre, J.J. Michelset al. // Am J Surg Pathol. - 2002. – Vol. 26. - № 5. – P. 601-616.
57. Hornick, J.L. Pleomorphic liposarcoma: clinicopathologic analysis of 57 cases / J.L. Hornick, M.W. Bosenberg, T. Mentzel et al. // Am J Surg Pathol. – 2004. – Vol. 28. - № 10. – P. 1257-1267.
58. Mertens, F. Cytogenetic analysis of 46 pleomorphic soft tissue sarcomas and correlation with morphologic and clinical features: a report of the CHAMP Study Group. Chromosomes and Morphology / F. Mertens, C.D. Fletcher, P. Dal Cin et al. // Genes Chromosomes Cancer. – 1998. – Vol. 22. - № 1. – P. 16-25.
59. Ghadimi, M.P. Pleomorphic liposarcoma: clinical observations and molecular variables / M.P. Ghadimi, P. Liu, T. Peng et al. // Cancer. – 2011. – Vol. 117. - № 23. – P. 5359-5369.
60. Li, C. Oncogene mutation profiling reveals poor prognosis associated with FGFR1/3 mutation in liposarcoma / C. Li, Y. Shen, Y. Ren et al. // Hum Pathol. – 2016. – Vol. 55. - № 1. – P. 143-150.
61. Somaiah, N. Targeted next generation sequencing of well-differentiated/dedifferentiated liposarcoma reveals novel gene amplifications and mutations / N. Somaiah, H.C. Beird, A. Barbo et al. // Oncotarget. – 2018. – Vol. 9. - № 28. – P. 19891-19899.
62. Movva, S. Multi-platform profiling of over 2000 sarcomas: Identification of biomarkers and novel therapeutic targets / S. Movva, W. Wen, W. Chen et al. // Oncotarget. – 2015. – Vol. 6. - № 14. – P. 12234-12247.
63. Kim, J.R. Tumor Infiltrating PD1-Positive Lymphocytes and the Expression of PD-L1 Predict Poor Prognosis of Soft Tissue Sarcomas / J.R. Kim, Y.J. Moon, K.S. Kwon et al. // PLoS One. – 2013. – Vol. 8. - № 12. – P. e82870.

64. Park, H.K. Status of programmed death-ligand 1 expression in sarcomas. / H.K. Park, M. Kim, M. Sung et al. // *J Transl Med.* – 2018. – Vol. 16. - № 1. – P. 303.
65. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии. – М.: RUSSCO, 2019. – 771 с.
66. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / European Sarcoma Network Working Group // *Annals of Oncology.* – 2012. – Vol. 23. - № 7. – P. 92-99.
67. Thomas, J.M. Retroperitoneal sarcoma / J.M. Thomas // *Br J Surg.* – 2007. – Vol. 94. - № 9. – P. 1057-1058.
68. Hughes, T.M. Imaging of soft tissue tumours / T.M. Hughes, A.J. Spillane // *Br J Surg.* – 2000. – Vol. 87. - № 3. – P. 259-260.
69. Engström, K. Liposarcoma: outcome based on the Scandinavian Sarcoma Group register / K. Engström, P. Bergh, P. Gustafson et al. // *Cancer.* – 2008. – Vol. 113. - № 7. – P. 1649-1656.
70. Pervaiz, N. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma / N. Pervaiz, N. Colterjohn, F. Farrokhyar et al. // *Cancer.* – 2008. – Vol. 113. - № 3. – P. 573-581.
71. von Mehren, M. Soft Tissue Sarcoma, version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology / M. von Mehren, R.L. Randall, R.S. Benjamin et al. // *J Natl Compr Canc Netw.* – 2018. – Vol. 16. - № 5. – P. 536-563.
72. Casali, P.G. ESMO Guidelines Committee and EURACAN. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / P.G. Casali, N. Abecassis, H.T. Aro et al. // *Ann Oncol.* – 2018. – Vol. 29. - № 4. – P. 51-67.
73. Raut, C.P. Predicting Survival in Patients Undergoing Resection for Locally Recurrent Retroperitoneal Sarcoma: A Study and Novel Nomogram from TARPSWG / C.P. Raut, D. Callegaro, R. Miceli et al. // *Clin Cancer Res.* – 2019. – Vol. 25. - № 8. – P. 2664-2671.

74. Gronchi, A. Aggressive surgical policies in a retrospectively reviewed single-institution case series of retroperitoneal soft tissue sarcoma patients / A. Gronchi, S. Lo Vullo, M. Fiore et al. // *J Clin Oncol.* – 2009. – Vol. 27. - № 1. – P. 24-30.

75. Bonvalot, S. Aggressive surgery in retroperitoneal soft tissue sarcoma carried out at high-volume centers is safe and is associated with improved local control / S. Bonvalot, R. Miceli, M. Berselli et al. // *Ann Surg Oncol.* – 2010. – Vol. 17. - № 6. – P. 1507-1530.

76. Черемисов, В.В. Результаты комбинированных операций с резекцией магистральных сосудов при местнораспространенных неорганных опухолях заорюшинного пространства / В.В. Черемисов, Л.А. Вашакмадзе, В.М. Хомяков // *Сибирский онкологический журнал.* - 2010. - № 1. - С. 110-111.

77. Затевахин, И.И. Протезирование нижней полой вены при саркоме забрюшинного пространства / И.И. Затевахин, С.В. Мишугин, И.Э. Рытин // *Флебология.* – 2008. – Т. 2. - № 2. – С. 62-63.

78. Каприн, А.Д., Результаты хирургического лечения пациентов с местнораспространенными забрюшинными опухолями, вовлекающими нижнюю полую вену // А.Д. Каприн, А.Б. Рябов, В.М. Хомяков ВМ и др. / *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи.* 2016;(3):48-59.

79. Афанасьев, С.Г. Результаты хирургического лечения неорганных забрюшинных опухолей // С.Г. Афанасьев, А.Ю. Добродеев, М.Ю. Волков / *Сибирский онкологический журнал.* – 2015. – Т. 1. - № 3. – С. 51-54.

80. Pisters, P.W. Resection of some but not all clinically uninvolved adjacent viscera as part of surgery for retroperitoneal soft tissue sarcomas / P.W. Pisters // *J Clin Oncol.* – 2009. – Vol. 27. - № 1. – P. 6-8.

81. Raut, C.P. Are radical compartmental resections for retroperitoneal sarcomas justified? / C.P. Raut, C.J. Swallow // *Ann Surg Oncol.* – 2010. – Vol. 17. - № 6. – P. 1481-1484.

82. Gronchi, A. Frontline extended surgery is associated with improved survival in retroperitoneal low- to intermediate-grade soft tissue sarcomas / A. Gronchi, R. Miceli, C. Colombo et al. // *Ann Oncol.* – 2012. – Vol. 23. - № 4. – P. 1067-1073.

83. Singer, S. Histologic subtype and margin of resection predict pattern of recurrence and survival for retroperitoneal liposarcoma / S. Singer, C.R. Antonescu, E. Riedel et al. // *Ann Surg.* – 2003. – Vol. 238. - № 3. – P. 358-370.
84. Lahat, G. Resectable well-differentiated versus dedifferentiated liposarcomas: two different diseases possibly requiring different treatment approaches / G. Lahat, D.A. Anaya, X. Wang et al. // *Ann Surg.* – 2008. – Vol. 15. - № 6. – P. 1585-1593.
85. Anaya, D.A Establishing prognosis in retroperitoneal sarcoma: a new histology-based paradigm / D.A. Anaya, G. Lahat, X. Wang et al. // *Ann Surg Oncol.* – 2009. – Vol. 16. - № 3. – P. 667-675.
86. Anaya, D.A. Multifocality in retroperitoneal sarcoma: a prognostic factor critical to surgical decision-making / D.A. Anaya, G. Lahat, J. Liu et al. // *Ann Surg.* – 2009. – Vol. 249. - № 1. – P. 137-142.
87. Tseng, W. Histologic type predicts survival in patients with retroperitoneal soft tissue sarcoma / W. Tseng, S.R. Martinez, R.M. Tamurian et al. // *J Surg Res.* – 2012. – Vol. 172. - № 1. – P. 123-130.
88. Tseng, W.W. Locoregional disease patterns in well-differentiated and dedifferentiated retroperitoneal liposarcoma: implications for the extent of resection? Locoregional disease patterns in well-differentiated and dedifferentiated retroperitoneal liposarcoma: implications for the extent of resection? / W.W. Tseng, J.E. Madewell, W. Wei, et al. // *Ann Surg Oncol.* – 2014. – Vol. 21. - № 7. – P. 2136-2143.
89. Gronchi, A. Quality of local treatment or biology of the tumor: which are the trump cards for loco-regional control of retroperitoneal sarcoma? / A. Gronchi, R.E. Pollock // *Ann Surg Oncol.* – 2013. – Vol. 20. - № 7. – P. 2111-2113.
90. Стилиди, И.С. Комбинированные операции при забрюшинных липосаркомах / И.С. Стилиди, М.П. Никулин, С.Н. Неред и др. // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* – 2013. – № 6. – С. 20-25.
91. Расулов, Р.И. Реплантация почки при расширенно-комбинированном удалении забрюшинной липосаркомы (Клиническое наблюдение) // Р.И. Расулов,

А.А. Муратов, В.В. Дворниченко и др. / АСТА Biomedica Scientifica. 2017. - № 1. - С. 130-135.

92. Beane, J.D. Efficacy of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcoma of the extremity: 20-year follow-up of a randomized prospective trial / J.D. Beane, J.C. Yang, D. White et al. // Ann Surg Oncol. – 2014. – Vol. 21. - № 8. – P. 2484-2489.

93. Harrison, L.B. Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in the management of completely resected soft tissue sarcomas of the extremity and superficial trunk / L.B. Harrison, F. Franzese, J.J. Gaynor et al. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 1993. – Vol. 27. - № 2. – P. 259-265.

94. Yang, J.C. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity / J.C. Yang, A.E. Chang, A.R. Baker et al. // J Clin Oncol. – 1998. – Vol. 16. - № 1. – P. 197-203.

95. Mohindra, P. The role of radiation in retroperitoneal sarcomas / P. Mohindra, H.B. Neuman, K.R. Kozak // Curr Treat Options Oncol. – 2013. – Vol. 14. - № 3. – P. 425-441.

96. Gilbeau, L. Surgical resection and radiotherapy for primary retroperitoneal soft tissue sarcoma / L. Gilbeau, G. Kantor, E. Stoeckle et al. // Radiother Oncol. – 2002. – Vol. 65. - № 3. – P. 137-143

97. Nathan, H. Predictors of survival after resection of retroperitoneal sarcoma: a population-based analysis and critical appraisal of the AJCC staging system / H. Nathan, C.P. Raut, K. Thornton et al. // Ann Surg. – 2009. – Vol. 250. - № 6. – P. 970-976.

98. Gieschen, H.L. Long-term results of intraoperative electron beam radiotherapy for primary and recurrent retroperitoneal soft tissue sarcoma / H.L. Gieschen, I.J. Spiro, H.D. Suit et al. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2001. – Vol. 50. - № 1. – P. 127-131.

99. Zlotecki, R.A. Adjuvant radiation therapy for resectable retroperitoneal soft tissue sarcoma: the University of Florida experience / R.A. Zlotecki, T.S. Katz, C.G. Morris et al. // *Am J Clin Oncol.* – 2005. – Vol. 28. - № 3. – P. 310-316.
100. Krempien, R. Intraoperative electron-beam therapy for primary and recurrent retroperitoneal soft-tissue sarcoma / R. Krempien, F. Roeder, S. Oertel et al. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2006. – Vol. 65. - № 3. – P. 773-779.
101. Van De Voorde, L. Radiotherapy and surgery-an indispensable duo in the treatment of retroperitoneal sarcoma / L. Van De Voorde, L. Delrue, M. van Eijkeren et al. // *Cancer.* – 2011. – Vol. 117. - № 19. – P. 4355-4364.
102. Sindelar, W.F. Intraoperative radiotherapy in retroperitoneal sarcomas. Final results of a prospective, randomized, clinical trial / W.F. Sindelar, T.J. Kinsella, P.W. Chen, et al. // *Arch Surg.* – 1993. – Vol. 128. - № 4. – P. 402-410.
103. Fein, D.A. Management of retroperitoneal sarcomas: does dose escalation impact on locoregional control? / D.A. Fein, B.W. Corn, R.M. Lanciano et al. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 1995. – Vol. 31. - № 1. – P. 129-134.
104. Feng, M. Long-term outcomes after radiotherapy for retroperitoneal and deep truncal sarcoma / M. Feng, J. Murphy, K.A. Griffith et al. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2007. – Vol. 69. - № 1. – P. 101-110.
105. Ballo, M.T. Retroperitoneal soft tissue sarcoma: an analysis of radiation and surgical treatment / M.T. Ballo, G.K. Zagars, R.E. Pollock et al. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2007. – Vol. 67. - № 1. – P. 158-163.
106. O'Sullivan, B. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial / B. O'Sullivan, A.M. Davis, R. Turcotte et al. // *Lancet.* – 2002. – Vol. 359. - № 9325. – P. 2235-2241.
107. Porter, G.A. Retroperitoneal sarcoma: a population-based analysis of epidemiology, surgery, and radiotherapy / G.A. Porter, N.N. Baxter, P.W. Pisters // *Cancer.* – 2006. – Vol. 106. - № 7. – P. 1610-1616.
108. Tseng, W.H. Lack of survival benefit following adjuvant radiation in patients with retroperitoneal sarcoma: a SEER analysis / W.H. Tseng, S.R. Martinez, L. Do et al. // *J Surg Res.* – 2011. – Vol. 168. - № 2. – P. 173-180.

109. Sampath, S. Radiotherapy and extent of surgical resection in retroperitoneal soft-tissue sarcoma: multi-institutional analysis of 261 patients / S. Sampath, Y.J. Hitchcock, D.C. Shrieve et al. // *J Surg Oncol.* – 2010. – Vol. 101. - № 5. – P. 345-350.
110. Petersen, I.A. Use of intraoperative electron beam radiotherapy in the management of retroperitoneal soft tissue sarcomas / I.A. Petersen, M.G. Haddock, J.H. Donohue et al. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2002. – Vol. 52. - № 2. – P. 469-475.
111. Choi, A.H. Effect of radiation therapy on survival in surgically resected retroperitoneal sarcoma: a propensity score-adjusted SEER analysis / A.H. Choi, J.S. Barnholtz-Sloan, J.A. Kim // *Ann Oncol.* – 2012. – Vol. 23. - № 9. – P. 2449-2457.
112. Bossi, A. Intensity modulated radiation-therapy for preoperative posterior abdominal wall irradiation of retroperitoneal liposarcomas / A. Bossi, I. De Wever, E. Van Limbergen et al. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2007. – Vol. 67. - № 1. – P. 164-170.
113. Paumier, A. IMRT or conformal radiotherapy for adjuvant treatment of retroperitoneal sarcoma? / A. Paumier, C. Le Pechoux, A. Beaudre et al. // *Radiother Oncol.* – 2011. – Vol. 99. - № 1. – P. 73-78.
114. White, J.S. Use of tissue expanders and pre-operative external beam radiotherapy in the treatment of retroperitoneal sarcoma / J.S. White, D. Biberdorf, L.M. DiFrancesco et al. // *Ann Surg Oncol.* – 2007. – Vol. 14. - № 2. – P. 583-590.
115. Pezner, R.D. Full-dose adjuvant postoperative radiation therapy for retroperitoneal sarcomas / R.D. Pezner, A. Liu, Y.J. Chen et al. // *Am J Clin Oncol.* – 2011. – Vol. 34. - № 5. – P. 511-516.
116. Krikelis, D. Role of chemotherapy in the management of soft tissue sarcomas / D. Krikelis, I. Judson // *Expert Rev Anticancer Ther.* – 2010. – Vol. 10. - № 2. – P. 249-260.
117. Constantinidou, A. The evolution of systemic therapy in sarcoma / A. Constantinidou, S. Pollack, E. Loggers et al. // *Expert Rev Anticancer Ther.* – 2013. – Vol. 13. - № 2. – P. 211-223.

118. Jones, R.L. Differential sensitivity of liposarcoma subtypes to chemotherapy / R.L. Jones, C. Fisher, O. Al-Muderis et al. // *Eur J Cancer*. – 2005. – Vol. 41. - № 18. – P. 2853-2860.

119. Italiano, A. Advanced well-differentiated/dedifferentiated liposarcomas: role of chemotherapy and survival / A. Italiano, M. Toulmonde, A. Cioffi et al. // *Ann Oncol*. – 2012. – Vol. 23. - № 6. – P. 1601-1607.

120. Schöffski, P. Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial / P. Schöffski, S. Chawla, R.G. Maki et al. // *Lancet*. – 2016. – Vol. 387. - № 10028. – P. 1629-16037.

121. Hoffman, A. New frontiers in the treatment of liposarcoma, a therapeutically resistant malignant cohort / A. Hoffman, A.J. Lazar, R.E. Pollock et al. // *Drug Resist Updat*. – 2011. – Vol. 14. - № 1. – P. 52-66.

122. Constantinidou, A. MDM2 inhibition in liposarcoma: a step in the right direction / A. Constantinidou, S.M. Pollack, R.L. Jones // *Lancet Oncol*. – 2012. – Vol. 13. - № 11. – P. 1070-1071.

123. Dickson, M.A. Phase II trial of the CDK4 inhibitor PD0332991 in patients with advanced CDK4-amplified well-differentiated or dedifferentiated liposarcoma / M.A. Dickson, W.D. Tap, M.L. Keohan et al. // *J Clin Oncol*. – 2013. – Vol. 31. - № 16. – P. 2024-2028.

124. Ray-Coquard, I. Effect of the MDM2 antagonist RG7112 on the P53 pathway in patients with MDM2-amplified, well-differentiated or dedifferentiated liposarcoma: an exploratory proof-of-mechanism study / I. Ray-Coquard, J.Y. Blay, A. Italiano et al. // *Lancet Oncol*. – 2012. – Vol. 13. - № 11. – P. 1133-1140.

125. Conyers, R. Liposarcoma: molecular genetics and therapeutics / R. Conyers, S. Young, D.M. Thomas // *Sarcoma*. – 2011. – Vol. 2011. - № 1. – P. 1-13.

126. Park, K.W. Before they were fat: adipocyte progenitors / K.W. Park, D.S. Halperin, P. Tontonoz // *Cell Metab*. – 2008. – Vol. 8. - № 6. – P. 454-457.

127. Rubin, B.P. Protocol for the examination of specimens from patients with tumors of soft tissue / B.P. Rubin, K. Cooper, C.D. Fletcher et al. // *Arch Pathol Lab Med.* – 2010. – Vol. 134. - № 4. – P. 31-39.
128. Geethamani, V. Cytomorphology of dedifferentiated liposarcoma of the subcutis of the upper back with axillary lymph node metastasis: a case report / V. Geethamani, R. Savithri, B.V. Suguna et al. // *Acta Cytol.* – 2010. – Vol. 54. - № 3. – P. 333-336.
129. Gritli, S. Head and neck liposarcomas: a 32 years experience / S. Gritli, K. Khamassi, A. Lachkhem et al. // *Auris Nasus Larynx.* – 2010. – Vol. 37. - № 3. – P. 347-351.
130. Schofer, M.D. Liposarcoma of the forearm in a man with type 1 neurofibromatosis: a case report / M.D. Schofer, M.Y. Abu-Safieh, J. Paletta et al. // *J Med Case Rep.* – 2009. – Vol. 3. - № 7071. – P. 1-5.
131. Fiore, M. Myxoid/round cell and pleomorphic liposarcomas: prognostic factors and survival in a series of patients treated at a single institution / M. Fiore, F. Grosso, S. Lo Vullo et al. // *Cancer.* – 2007. – Vol. 109. - № 12. – P. 2522-2531.
132. Ghadimi, M.P. Diagnosis, management, and outcome of patients with dedifferentiated liposarcoma systemic metastasis / M.P. Ghadimi, T. Al-Zaid, J. Madewell et al. // *Ann Surg Oncol.* – 2011. – Vol. 18. - № 13. – P. 3762-3770.
133. Correia de Sá, I.B. Liposarcoma with lymph node spread: a case presentation and a systematic review of the literature / I.B. Correia de Sá, J. Carvalho, R. Silva et al. // *Eur Surg.* – 2015. – Vol. 47. - № 3. – P. 94-100.
134. Chrisinger, J.S.A. The degree of sclerosis is associated with prognosis in well-differentiated liposarcoma of the retroperitoneum / J.S.A. Chrisinger, T. Al-Zaid, E.Z. Keung et al. // *J Surg Oncol.* – 2019. – Vol. 120. - № 3. – P. 382-388.
135. Thway, K. Dedifferentiated Liposarcoma: Updates on Morphology, Genetics, and Therapeutic Strategies / K. Thway, R.L. Jones, J. Noujaim et al. // *Adv Anat Pathol.* – 2016. – Vol. 23. - № 1. – P. 30-40.
136. Elgar, F. Well-differentiated liposarcoma of the retroperitoneum: a clinicopathologic analysis of 20 cases, with particular attention to the extent of low-

grade dedifferentiation / F. Elgar, J.R. Goldblum // *Mod Pathol.* – 1997. – Vol. 10. - № 2. – P. 113-120.

137. Fabre-Guillevin, E. Retroperitoneal liposarcomas: follow-up analysis of dedifferentiation after clinicopathologic reexamination of 86 liposarcomas and malignant fibrous histiocytomas / E. Fabre-Guillevin, J.M. Coindre, N. de S. Somerhausen et al. // *Cancer.* – 2006. – Vol. 106. - № 12. – P. 2725-2733.

138. Mussi, C. The prognostic impact of dedifferentiation in retroperitoneal liposarcoma: a series of surgically treated patients at a single institution / C. Mussi, P. Collini, R. Miceli et al. // *Cancer.* – 2008. – Vol. 113. - № 7. – P. 1657-1665.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1.**Алгоритм хирургического лечения при вовлечении прилежащих органов в опухолевый процесс при ЗЛПС**