

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н.Н. Блохина»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

БУГАЁВ ВЛАДИСЛАВ ЕВГЕНЬЕВИЧ

**ЗАБРЮШИННЫЕ НЕОРГАННЫЕ ЛЕЙОМИОСАРКОМЫ:
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И КЛИНИКО-
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА**

14.01.12 – Онкология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

Академик РАН, профессор,
доктор медицинских наук

Стилиди Иван Сократович

доктор медицинских наук

Любченко Людмила Николаевна

Москва – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
1.1 Частота и структура заболеваемости забрюшинными лейомиосаркомами.....	10
1.2. Классификация мягкотканых сарком.....	10
1.3 Особенности диагностики и клинического течения забрюшинных лейомиосарком	13
1.4 Морфологические и молекулярно-генетические характеристики лейомиосарком	15
1.4.1. Роль экспрессии PD-L1.....	16
1.4.2 Микросателлитная нестабильность.....	18
1.4.3. Сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR.....	21
1.4.5. Рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR)	22
1.4.6. Рецепторы тромбоцитарного фактора роста (PDGFR)	23
1.5. Результаты хирургического и комбинированного лечения.....	23
1.5.1. Неoadьювантная химиотерапия.....	23
1.5.2. Неoadьювантная лучевая терапия	24
1.5.3. Хирургическое лечение	25
1.5.4. Адьювантное лечение.....	28
1.6. Факторы прогноза у больных с забрюшинными лейомиосаркомами	29
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	32
2.1. Морфологическое исследование	33
2.2. Молекулярно-генетическое исследование	33
2.3. Статистическая обработка данных.....	35
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЗАБРЮШИННЫХ ЛЕЙОМИОСАРКОМ.....	36
3.1. Характеристика изучаемой группы больных	36
3.2. Результаты хирургического лечения первичных забрюшинных лейомиосарком	36

3.3. Результаты хирургического лечения рецидивных и метастатических забрюшинных ЛМС	46	
ГЛАВА 4. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЗАБРЮШИННЫХ ЛЕЙОМИОСАРКОМ		59
4.1. Частота экспрессии PD-L1 и её прогностическая значимость	59	
4.2. Общая и безрецидивная выживаемость	60	
4.3. Статус микросателлитной нестабильности	64	
4.4. Генетическое профилирование и генетические факторы прогноза	67	
4.4.1. Частота встречаемости других мутаций	81	
ГЛАВА 5. АНАЛИЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ КЛИНИКО- МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ПРОГНОЗА		83
5.1. Общая и безрецидивная выживаемость после хирургического лечения	83	
5.2. Клинико-морфологические факторы прогноза	93	
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	96	
ВЫВОДЫ	100	
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	102	
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	103	
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	104	

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Лейомиосаркомы (ЛМС) являются одной из самых распространённых опухолей мягких тканей, занимая третье место по частоте среди злокачественных опухолей мягких тканей после липосаркомы и злокачественной фиброзной гистиоцитомы [1]. Среди общего числа забрюшинных опухолей лейомиосаркомы являются вторым по частоте (28%) гистологическим вариантом сарком [2].

Эти опухоли имеют мезенхимальное происхождение и характеризуются гладкомышечной дифференцировкой. Лейомиосаркома может встречаться практически в любых анатомических зонах, однако наиболее часто встречаются забрюшинные неорганные лейомиосаркомы, лейомиосаркомы нижней полой вены (НПВ), лейомиосаркома матки и лейомиосаркома мягких тканей.

Радикальное хирургическое лечение в объёме удаления опухоли остаётся наиболее эффективным методом, позволяющим надеяться на длительный безрецидивный период [3–6]. Показатели 5-летней выживаемости у больных с забрюшинными мягкотканными опухолями составляют 54-64% после выполнения радикальной резекции, при этом при выполнении нерадикальной резекции медиана выживаемости не превышает 18 месяцев [7]. Другими факторами прогноза у больных лейомиосаркомой являются размер и степень злокачественности опухоли, а также наличие или отсутствие отдалённых метастазов [8,9].

Проведение адъювантной химиотерапии после радикально выполненной операции у больных с забрюшинными неорганными лейомиосаркомами не считается стандартным подходом [10]. В настоящее время также отсутствуют данные об эффективности таргетной терапии, направленной на определенные молекулярно-генетические нарушения в лейомиосаркомах. Также не определены специфические молекулярные биомаркеры, способные в рутинной практике применяться для определения прогноза заболевания или индивидуализации плана лечения.

Влияние исходной локализации ЛМС на дальнейший прогноз остаётся предметом дискуссий. В ранее проведённых немногочисленных исследованиях по сравнению результатов лечения больных с ЛМС матки и ЛМС другой локализации не выявило различий в прогнозе течения заболевания [11]. Следует обратить особое внимание на то, что проведённые исследования отличаются неоднородностью исследуемых групп пациентов, что затрудняет формирование однозначных выводов в отношении влияния первичной локализации опухоли на прогноз.

На основании ряда исследований появилась гипотеза о более агрессивном течении лейомиосарком НПВ. Несмотря на более позднее появление первичных симптомов при неорганный локализации забрюшинной ЛМС, в отличие от лейомиосарком НПВ отмечена тенденция к более благоприятному прогнозу у больных с забрюшинными неорганными ЛМС (медиана выживаемости 77 месяцев и 57 месяцев при лейомиосаркомах НПВ) [12], хотя выявленные различия не обладали статистической достоверностью. В другом ретроспективном исследовании [13] не удалось выявить статистически значимых различий в 5-летней кумулятивной выживаемости (53% и 56%) при сравнении результатов лечения больных с ЛМС НПВ и неорганными забрюшинными ЛМС. Разносторонность опубликованных в литературе данных повышает актуальность проведения полноценного анализа потенциальных различий в клиническом течении и отдалённом прогнозе различных локализаций лейомиосарком.

В ряде других исследований изучали чувствительность к химиотерапии и различия в молекулярно-биологических характеристиках. В двух исследованиях была выявлена различная степень ответа опухоли на химиотерапию при сравнении групп больных с ЛМС матки или ЛМС другой локализации, хотя следует отметить, что выявленные различия не были статистически достоверны [14].

В дополнение к этому было показано, что лейомиосаркомы различной анатомической локализации имеют различные молекулярно-биологические характеристики. В частности, забрюшинные неорганные ЛМС гораздо чаще

экспрессируют гены, ответственные за гладкомышечную дифференцировку опухоли, в то время как ЛМС мягких тканей конечностей характеризуются гиперэкспрессией генов, ответственных за формирование внеклеточного матрикса [15]. Другими специалистами также были выявлены генетические различия между ЛМС матки и ЛМС других локализаций [16]. Выявленные особенности позволяют сформулировать гипотезу о различных биологических особенностях лейомиосарком в зависимости от исходной локализации, что клинически может проявляться в различном характере течения опухолевого процесса, а именно в особенностях прогрессирования и метастазирования заболевания, а также в необходимости более индивидуального выбора тактики лечения.

Цель исследования

Целью исследования является оптимизация хирургического лечения больных забрюшинными неорганными лейомиосаркомами с учётом молекулярно-генетических характеристик.

Задачи исследования

1. Изучить особенности клинического течения, характер прогрессирования и метастазирования забрюшинных неорганных лейомиосарком
2. Оценить отдалённые результаты хирургического лечения больных с забрюшинными неорганными лейомиосаркомами.
3. На основе анализа выживаемости определить оптимальный объём хирургического вмешательства в зависимости от локализации, размеров и степени злокачественности опухоли, первичного или рецидивного характера опухолевого процесса.
4. Изучить молекулярно-генетический профиль забрюшинных неорганных лейомиосарком и степень экспрессии иммуногистохимических маркеров и определить потенциальные различия, влияющие на клиническое течение и прогноз у больных.
5. Определить прогностические факторы отдалённой выживаемости с учётом генотипических характеристик.

Научная новизна

Впервые в отечественной науке на основании анализа редкого клинического материала, непосредственных и отдалённых результатов хирургического лечения изучены особенности клинического течения заболевания, определены молекулярно-генетические характеристики забрюшинных лейомиосарком, определены факторы благоприятного и неблагоприятного прогноза с учётом генотипических характеристик.

Теоретическая и практическая значимость

На основе анализа большого клинического материала редкой опухоли изучены непосредственные и отдалённые результаты хирургического лечения забрюшинных неорганных лейомиосарком. Доказана целесообразность выполнения комбинированных операций при местнораспространённых формах опухолевого процесса. Определены важные факторы, определяющие долгосрочный прогноз. Изучена частота и характер прогрессирования заболевания после хирургического вмешательства. Впервые в отечественной литературе изучена частота и прогностическая значимость экспрессии маркёров, которые могут быть использованы как потенциальные мишени для лекарственного лечения. Изучены молекулярно-генетические характеристики опухолей, выявлены клинически значимые мутации, являющиеся факторами неблагоприятного прогноза.

Методы и методология исследования

Проведён анализ результатов лечения 64 больных редкой злокачественной опухолью – забрюшинной лейомиосаркомой, которые проходили хирургическое или комбинированное лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России за период с 2003 года по 2019 год. Были проанализированы особенности клинического течения заболевания, изучены непосредственные и отдалённые результаты хирургического лечения, описаны особенности оперативных вмешательств.

Проведены морфологические исследования на срезах опухолевой ткани из парафиновых блоков, полученных после хирургического лечения. С помощью иммуногистохимического анализа произведена оценка экспрессии PD-L1 в опухолевой ткани и опухолевом микроокружении, изучена прогностическая значимость и частота экспрессии, проведена клиническая оценка наличия экспрессии данного маркера. Методом полимеразной цепной реакции исследована частота наличия микросателлитной нестабильности в опухолевой ткани.

Статистический анализ проводили с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics (выпуск 22.0). Отдалённые результаты представлены в виде актуриальной выживаемости, рассчитанной по методу Kaplan-Meier. Для оценки прогностического значения исследуемых факторов построены прогностические модели регрессионного анализа пропорциональных рисков по Cox.

Положения, выносимые на защиту

Хирургическое лечение по поводу забрюшинной лейомиосаркомы должно носить максимально радикальный характер, в том числе с выполнением резекции смежных органов или магистральных сосудов. Большие размеры опухоли или «трудная» локализация опухоли не должны сами по себе являться противопоказаниями к хирургическому лечению. Определение мутаций A1035V в гене PIK3CA, с.76-23509A>G и с.77+8483C>T в гене PIK3CA, а также мутации N204N в гене PDGFRA позволит определять больных с неблагоприятным прогнозом и последующим дифференцированным выбором лекарственной терапии. Наличие экспрессии PD-L1 у определенной части больных с забрюшинными лейомиосаркомами можно рассматривать как потенциальную мишень для проведения иммунотерапии и как основание для проведения более крупных рандомизированных исследований по изучению эффективности иммунотерапии.

Степень достоверности и апробация результатов

В исследование включено большое количество больных с длительным периодом наблюдения, проведён многосторонний анализ результатов обследования, лечения и морфологических исследований, корректный статистический анализ полученных данных. Молекулярно-генетические исследования выполнены с применением современных методик. Разработанные рекомендации апробированы и внедрены в клиническую практику в 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 Частота и структура заболеваемости забрюшинными лейомиосаркомами

Лейомиосаркомы могут встречаться в различных анатомических областях, при этом забрюшинная локализация лейомиосарком встречается довольно часто – в общей структуре заболеваемости их доля составляет по разным данным от 12% до 69% [17]. С другой стороны, среди общего числа забрюшинных опухолей лейомиосаркомы являются вторым по частоте гистологическим вариантом опухолей. По данным Rajiah P. и соавт. [2] лейомиосаркомы составляют 28% от числа забрюшинных сарком.

Лишь небольшая доля (0,5%) лейомиосарком имеет истинное сосудистое происхождение [18,19], при этом лейомиосаркомы в 5 раз чаще исходят из венозных сосудов, чем из артериальных [20]. Наиболее часто забрюшинные лейомиосаркомы возникают в возрасте от 54 до 65 лет, в структуре заболеваемости преобладают женщины [21,22].

1.2. Классификация мягкотканых сарком

Забрюшинные лейомиосаркомы рассматриваются как частный вариант мягкотканых сарком. В клинической практике для стадирования мягкотканых сарком применяется общепризнанная классификация TNM Международного противоракового союза (UICC) [23]. Система классификации (таблица 1) основана на таких показателях, как размер опухоли, наличие метастазов в регионарных лимфоузлах, отдалённые метастазы и степень злокачественности опухоли по системе FNCLCC (Французской федерации национальных противораковых центров) [24].

Классификация степени злокачественности опухолей мягких тканей по FNCLCC.

Степень злокачественности по системе FNCLCC определяется степенью дифференцировки опухоли, количеством митозов в опухоли и степенью некроза.

Степень дифференцировки опухоли

1 балл – саркомы, напоминающие нормальную мезенхимальную ткань взрослого человека (например, лейомиосаркома низкой степени злокачественности или высокодифференцированная липосаркома)

2 балла – саркомы, гистологическое типирование которых относительно определено (миксоидная липосаркома)

3 балла – эмбриональные и недифференцированные саркомы, саркомы сомнительного типа и происхождения (синовиальная саркома)

Число митозов

1 балл – 0–9 митозов в 10 полях зрения х400

2 балла – 10–19 митозов в 10 полях зрения х400

3 балла – 20 и более митозов в 10 полях зрения х400

Некроз опухоли

0 баллов – нет некроза

1 балл – менее 50% площади некроза в опухоли

2 балла – 50% и более площади некроза

Степень злокачественности опухоли (G) определяется суммой баллов по трём критериям: **G1** – 2-3 балла, **G2** – 4-5 баллов, **G3** – более 6 баллов.

Первичная опухоль (T)

Tx – Недостаточно данных для оценки первичной опухоли

T0 – Первичная опухоль не определяется

T1 – Опухоль ≤ 5 см в наибольшем измерении

T1a – Поверхностная опухоль*

T1b – Глубокая опухоль*

T2 – Опухоль > 5 см в наибольшем измерении

T2a – Поверхностная опухоль*

T2b – Глубокая опухоль*

**Поверхностная опухоль локализуется исключительно выше поверхностной фасции без ее инвазии; глубокая опухоль локализуется либо исключительно ниже поверхностной фасции или поверхностно по отношению к ней, но с её инвазией.*

Забрюшинные, медиастинальные и тазовые саркомы классифицируются как глубокие.

Метастазы в регионарные лимфоузлы(N)

Nx – Метастазы не могут быть установлены

N0 – Нет метастазов в регионарных лимфоузлах

N1 – Наличие метастазов в регионарных лимфоузлах

Отдалённые метастазы (M)

M0 – Нет отдалённых метастазов

M1 – Наличие отдалённых метастазов

Таблица 1 — Стадирование мягкотканых сарком

Стадия	T	N	M	Степень дифференцировки
Стадия IA	T1a	N0	M0	G1, GX
	T1b	N0	M0	G1, GX
Стадия IB	T2a	N0	M0	G1, GX
	T2b	N0	M0	G1, GX
Стадия IIA	T1a	N0	M0	G2, G3
	T1b	N0	M0	G2, G3
Стадия IIB	T2a	N0	M0	G2
	T2b	N0	M0	G2
Стадия III	T2a, T2b	N0	M0	G3
	Любое T	N1	M0	Любое G
Стадия IV	Любое T	Любое N	M1	Любое G

1.3 Особенности диагностики и клинического течения забрюшинных лейомиосарком

Клинические проявления забрюшинных неорганных ЛМС не отличаются от таковых при других забрюшинных опухолях, особенностями которых являются зачастую случайное выявление заболевания ввиду позднего появления симптоматики [25]. В исследовании Cooley CL и соавт. [12] у 9% больных уже при первичном обследовании были выявлены отдалённые метастазы; в последующем у 84% пациентов отмечено прогрессирование заболевания в виде появления отдалённых метастазов.

Для лейомиосарком забрюшинной локализации характерен широкий спектр симптомов – от неспецифических в виде чувства дискомфорта в области живота или боли в пояснице до нарушения функции определённых нервов и появления отёка нижних конечностей вследствие сдавления или инвазии магистральных вен. По данным Illuminati и соавт. [26], наиболее частыми жалобами при наличии забрюшинной ЛМС являются боль в животе (83%), пальпируемое образование в брюшной полости (67%), отёк нижних конечностей (50%), увеличение живота в объёме (28%). Особенностью забрюшинных лейомиосарком является склонность к экспансивному росту, что объясняет редкое истинное врастание в соседние органы [27]. Сообщается, что внутрисосудистый характер роста с развитием опухолевого тромбоза встречается в 27,1 % [28]

Компьютерная томография (КТ) играет ключевую роль в первичной диагностике забрюшинных ЛМС, планировании оперативного вмешательства и последующего наблюдения. Забрюшинные ЛМС при рентгенологическом исследовании характеризуются мягкотканной структурой с наличием зон некроза, внутриопухолевых кровоизлияний и кистозных изменений [29–31]. Наличие зон кальцификации не характерно для ЛМС, за исключением случаев с остеосаркомной дифференцировкой. Наиболее часто забрюшинные ЛМС располагаются периренально, а средний размер опухоли на момент диагноза достигает 11,3 см [12]. Частой находкой (примерно в 61% случаев) является

наличие расширенных коллатеральных венозных сосудов и прорастание в соседние органы [12].

При ультразвуковом исследовании забрюшинные ЛМС представляют из себя опухоли солидного строения, зачастую с многоузловым компонентом и наличием кистозных изменений как следствие внутриопухолевых кровоизлияний и некроза [12,32]. Мягкотканый компонент представляется изо- или гиперэхогенным по отношению к паренхиме печени. При подозрении на вовлечение магистральных вен обязательным является выполнение доплерографии для оценки изменения внутрисосудистого кровотока.

Забрюшинные ЛМС при магнитно-резонансном исследовании выглядят гипо- и изоинтенсивными на T1-взвешенных изображениях и гиперинтенсивными на T2-взвешенных изображениях [12]. Солидный компонент опухоли, как правило, характеризуется гетерогенным характером контрастирования [12].

Выполнение биопсии забрюшинной опухоли на предоперационном этапе рекомендуется выполнять в тех случаях, когда предполагается проведение предоперационной химио- или лучевой терапии [10,33,34] и когда рентгенологические характеристики опухоли не являются патогномоничными для какого-либо гистологического подтипа (например, высокодифференцированной липосаркомы). Тонкоигольная биопсия не является оптимальным методом предоперационного обследования больных с забрюшинной ЛМС, поскольку её результат, как правило, не позволяет определить гистологический подтип саркомы, в т. ч. диагностировать саркому как таковую [33,35]. Выполнение чрескожной толстоигольной биопсии иглой 14G или 16G под ультразвуковым или КТ-контролем на сегодняшний день является наиболее предпочтительной методикой предоперационной морфологической верификации диагноза [10], поскольку по своей информативности сопоставима с открытой эксцизионной биопсией [36]. Частота развития имплантационных метастазов по ходу пункционного канала при выполнении толстоигольной биопсии не превышает 2% [37–39].

1.4 Морфологические и молекулярно-генетические характеристики лейомиосарком

При микроскопическом исследовании лейомиосаркомы характеризуются наличием злокачественных веретенообразных клеток, ядра которых обладают сигароподобной формой, часто с цитоплазматическими вакуолями на обоих концах ядер [28]. Ядра клеток переплетаются в пучки и пересекаются под прямым углом переплетающиеся в пучки. Характерно наличие митозов, а также зон некроза и кровоизлияния в опухолевом узле [40]. Опухолевая ткань в различных её участках может обладать различной степенью атипии.

Спектр иммуногистохимических маркёров, экспрессируемых у больных с забрюшинными лейомиосаркомами, в целом не отличается от такого, что и при лейомиосаркомах других локализаций. Наиболее характерными маркерами [41] являются гладкомышечный актин (90-100%), мышечно-специфический актин (ННF-35) (90-100%), виментин, десмин (75%), Н-кальдесмон. Среди забрюшинных ЛМС у женщин также характерна экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона (86%) [41].

В настоящее время известно о том, что лейомиосаркомы характеризуются значительной молекулярной гетерогенностью [42–44]. В работе Lee P. J. и соавт. [45] хромосомные нарушения определялись в 85% случаев, чаще встречались делеции. Наиболее характерными хромосомными перестройками при лейомиосаркомах являются делеция длинного плеча 10 или 13 хромосомы (50% и 78%), содержащих в себе гены-супрессоры RB1 (13q14) и PTEN (10q23) [46] [42,44]. Также часто встречалась делеция короткого плеча 9 хромосомы, что приводило к нарушению работы гена CDKN2A (9p21), ответственного за экспрессию белков p14(ARF) и p16(INK4A), регулирующих работу белков-супрессоров RB и p53 [47]. В работе Agarwal и соавт. [48] наиболее часто делеции встречались в 17p11, 15q26, 8q24, 1q21 и 3q21. В работе Otano-Joos M. с соавт. [46] дупликации наиболее часто встречались в 5p15, 8q24, 15q25-26, 17p (от 43% до 50%).

В других исследованиях часто определялись мутации в генах TP53, EGFR, MDM2, CDKN2A, KIT, ATRX, MED12 [42,49]. В работе Lee и соавт. [45] был изучен спектр генных мутаций у 25 больных с лейомиосаркомой различных локализаций. Мутации в генах EGFR и RB1 были выявлены в 12% случаев; чаще мутации встречались только в генах TP53 (36% случаев), ATM и ATRX (по 16% случаев).

В различных работах были предприняты попытки разделения лейомиосарком на прогностические подгруппы в зависимости от профиля экспрессии генов или белков [15,50,51]. К примеру, в одном из недавних исследований было выявлено, что среди лейомиосарком мутационный статус генов HMMR, MXD4 и BRCA2 обладает прогностической значимостью [52]. Тем не менее, в настоящее время окончательно всё ещё не определены молекулярные биомаркеры, способные в рутинной практике применяться для стратификации больных на группы риска и возможного разделения подходов в терапии [44,53,54].

1.4.1. Роль экспрессии PD-L1

Считается, что наличие положительной экспрессии PD-L1 в опухоли связано с ослаблением противоопухолевого иммунитета, а значит худшим прогнозом [55]. В различных мета-анализах было доказано, что при отсутствии лечения ингибиторами контрольных точек положительная экспрессия PD-L1 достоверно ухудшает прогноз у больных немелкоклеточным раком лёгкого [56] или при опухолях других локализаций [57]. При различных солидных опухолях, таких как меланома, немелкоклеточный рак лёгкого, почечно-клеточный рак, проведение анти-PD-1 и анти-PD-L1 терапии позволило значимо улучшить результаты лечения [58]. Некоторые исследования показали возможность использования экспрессии PD-L1 как предиктивного маркера эффективности лечения [58,59].

Данные по частоте экспрессии PD-L1 и её прогностической значимости в мягкотканых саркомах немногочисленны, к тому же в исследования по этому

вопросу были включены лишь единичные пациенты с лейомиосаркомой [60]. По данным Kostine M. и соавт. [61], изучивших 106 образцов лейомиосарком, в т. ч. лейомиом, частота экспрессии PD-L1 в лейомиосаркомах составляет 30%. Обращало на себя внимание то, что в основном это были опухоли 2 и 3 степени злокачественности, в то время как из всех PD-L1-положительных опухолей только в одном случае была опухоль 1 степени злокачественности ($p=0.005$). Тем не менее, значимого влияния на показатели выживаемости в этом исследовании выявлено не было, в то время как при эпителиальных опухолях выявлена достоверная связь положительной экспрессии PD-L1 и плохого прогноза выживаемости [58]. Paydas и соавт. [60] проводили исследование по оценке экспрессии PD-1 и PD-L1 среди 65 больных с различными вариантами мягкотканых сарком, в т.ч. у 9 больных с лейомиосаркомой различной локализации. Только у одного больного была выявлена положительная экспрессия PD-L1 ($>1\%$) в опухоли и опухолевом микроокружении. Суммарно, среди пациентов с мягкоткаными саркомами частота экспрессии PD-1 в опухоли и опухолевом микроокружении составляла 17% и 12% соответственно, а PD-L1 - 29% и 30% соответственно. В другом исследовании был изучен PD-L1-статус среди 11 больных с лейомиосаркомами, из которых только 5 имело внematочную локализацию [62]. Положительная экспрессия PD-L1 была выявлена у 6 больных из 11 (уровень экспрессии от 5% до 20%). Анализа выживаемости в данном исследовании не проводилось, при этом была выявлена тенденция к более низким показателям выживаемости при наличии экспрессии PD-L1. В работе Kim и соавт. [63], где анализу PD-L1-статуса подверглось 20 больных с лейомиосаркомой, была выявлена связь с наличием экспрессии PD-L1 и низкой общей выживаемостью.

В настоящее время проводятся исследования по оценке возможности применения иммунотерапии у больных с лейомиосаркомой. Согласно предварительным результатам исследования 2 фазы Alliance [64], в котором больные с метастатической или нерезектабельной саркомой мягких тканей во второй линии терапии получали комбинацию ниволумаба и ипилимумаба в

дозировке 1 мг/кг, частота объективных ответов составила 16% при приемлемом профиле токсичности. В первой же линии терапии изучается добавление пембролизумаба к доксорубину, однако пока исследование проводится в I/II фазе (NCT02888665). В уже опубликованном исследовании SARC028, в которое наряду с другими саркомами было включено 10 больных с лейомиосаркомой после 1-й линии терапии назначался пембролизумаб до прогрессирования [65]. Среди больных с лейомиосаркомой ни в одном случае не было отмечено клинического ответа, однако результаты были получены у пациентов с отсутствием экспрессии PD-L1. В исследовании 2 фазы, проведенном Toulmonde и соавт. [66], было включено 15 пациентов с лейомиосаркомой, среди которых только в 1 случае (6,7%) была выявлена положительная экспрессия PD-L1, которая не превышала 10%. В данном исследовании изучалась эффективность применения пембролизумаба в стандартных дозировках в комбинации с циклофосфамидом в метронном режиме. Среди пациентов с лейомиосаркомами медиана выживаемости без прогрессирования составила 1,4 месяца (95% ДИ=0,9-4,0), а медиана общей выживаемости 9,2 месяца (95% ДИ=2,4-15,9).

1.4.2 Микросателлитная нестабильность

В настоящее время известно, что микросателлитная нестабильность (microsatellite instability, MSI) — это независимый прогностический фактор, определяющий степень злокачественности новообразований различной локализации. Микросателлитная нестабильность связана с нарушением в генах MSH2, MLH1, PMS2 и MSH6, отвечающих за репарацию неспаренных нуклеотидов ДНК [67]. Опухоли толстой кишки с высоким уровнем MSI-H не склонны к метастазированию и имеют благоприятный прогноз, что было подтверждено результатом мета-анализа 32 исследований [68]. Изучение применения ингибиторов PD-1 у больных колоректальным раком показало, что наличие высокого уровня микросателлитной нестабильности (MSI-H) ассоциировано с высоким уровнем экспрессии PD-1/PD-L1, а также с продолжительным ответом на иммунотерапию [69]. Схожие результаты лечения

были получены и при опухолях других локализаций [70]. Это позволило рассматривать MSI-H фенотип как универсальный биомаркёр, предсказывающий потенциальный клинический эффект вне зависимости от гистологической структуры опухоли [69,71,72].

В настоящее время для определения статуса микросателлитной нестабильности используются следующие методики: полимеразная цепная реакция (ПЦР) амплификации микросателлитных последовательностей, иммуногистохимическое (ИГХ) исследование экспрессии белков системы репарации неспаренных нуклеотидов, а также высокопроизводительное секвенирование (next-generation sequencing, NGS). Сравнение ценности методик по определению MSI-статуса проводилось в нескольких исследованиях [73,74]. В некоторых исследованиях было выявлено расхождение в оценке MSI-статуса между ИГХ-исследованием и полимеразной цепной реакцией. Возможной причиной считают синтез нормально транскрибируемых, но не функционирующих белков системы репарации неспаренных оснований в результате мутаций в гене MLH1, а также редкие геномные дефекты при MSH с интактной СРПО [74]. Для проведения ПЦР требуются образцы опухолевой и нормальной ткани, в то время как для ИГХ – только опухолевая ткань. При этом ПЦР определяет MSI-статус напрямую, в то время как в 5–11% при раке желудка с микросателлитной нестабильностью ИГХ-исследование не определяет потерю экспрессии белка системы репарации неспаренных оснований. В этой ситуации лишь при помощи ПЦР можно поставить правильный диагноз [75].

Частота микросателлитно-нестабильных опухолей среди лейомиосарком и прогностическое значение MSI-статуса также остаётся практически неизученным. Данные литературы на этот счёт противоречивы (таблица 2).

Таблица 2 — Оценка MSI-статуса среди больных с мягкотканными саркомами

Автор	Количество больных, n	Методика исследования	Результаты
Wooster и соавт. [76]	18	ПЦР (ди-, три- и тетрануклеотидные маркеры)	11% (2/18) - MSI-H и MSI-L
Saito и соавт. [77]	8	ИГХ (экспрессия MSH2 и MLH1)	25% (2/8) - MSI-H и MSI-L
Ericson и соавт.[78]	209	ИГХ (экспрессия MLH1, MSH2 и MSH6)	0,9% (2/209) - MSI-H и MSI-L
Rucinska и соавт. [79]	16	ПЦР (ди- и тринуклеотидные маркеры)	25% (4/16) - опухоли MSI-L; 18,7% (3/16) - опухоли MSI-H
Kawaguchi и соавт. [80]	40	ПЦР (динуклеотидные маркеры) и ИГХ (экспрессия MLH1 и MSH2)	20% (8/40) - опухоли MSI-L; 5% (2/40) - опухоли MSI-H
Campanella и соавт. [81]	71	ПЦР (моно- и динуклеотидные маркеры) и ИГХ (экспрессия MLH1, MSH2, MSH6 и PMS2).	Все опухоли MSS

Считается, что наличие микросателлитной нестабильности – редкое явление среди мягкотканых сарком. Kawaguchi и соавт. [80] провели анализ опухолевой ткани у 40 больных с мягкоткаными саркомами и в 10 случаях (25%) выявили микросателлитную нестабильность (2 больных с высоким уровнем MSI-H и 8 больных с низким уровнем MSI-L). Согласно другим данным [81], статус MSI-H не был определён ни у одного пациента с мягкотканной саркомой (0 случаев из 71). Прогностическая значимость MSI-статуса у больных с мягкоткаными саркомами также остаётся неопределённой. В исследовании Campanella и соавт. [81] из 71-го включённого в анализ пациента было 15 больных с лейомиосаркомой. По предварительному анализу у 2 пациентов была выявлена нестабильность по маркеру BAT-26, однако при последующем ИГХ-исследовании нестабильность системы репарации неспаренных оснований была исключена. В работе Rucinska и соавт. [79] частота мягкотканых сарком со статусом MSI-H

составила 25%, однако в данное исследование не были включены пациенты с лейомиосаркомой. В наиболее крупном исследовании Ericson и соавт.[78] проанализировали частоту микросателлитной нестабильности у 209 больных со злокачественной фиброзной гистиоцитомой. Работа Wooster и соавт. [76] включила в себя 18 пациентов с мягкоткаными саркомами (количество больных с лейомиосаркомами не указано). У 2 пациентов (11%) была выявлена микросателлитная нестабильность.

В ранее упомянутом исследовании среди 11 больных с лейомиосаркомами у двоих была определена микросателлитная нестабильность по данным ИГХ-исследования [62]. Интересно то, что у этих пациентов не было выявлено экспрессии PD-L1 и выраженной инфильтрации CD8+ Т-лимфоцитами, что является одной из частых находок при опухолях с микросателлитной нестабильностью [82].

1.4.3. Сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR

В последнее время в попытках повысить эффективность противоопухолевого лекарственного лечения активно разрабатываются и применяются селективные ингибиторы внутриклеточных сигнальных путей. Сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR - один из основных внутриклеточных путей, регулирующих митогенные и антиапоптотические стимулы [83]. В преклинических исследованиях [84] было показано, что использование комбинации ингибиторов PI3K/mTOR с ингибиторами MEK позволяет усилить противоопухолевый эффект и снизить лекарственную резистентность лейомиосарком. Ген-супрессор PTEN кодирует одноимённую фосфатазу PTEN, являющейся негативным регулятором PI3K/AKT/mTOR-сигнального пути. Этот сигнальный путь играет важную роль в гладкомышечной трансформации и развитии лейомиосарком. В экспериментальной работе было показано, что у мышей с гомозиготной делецией PTEN отмечалась гиперплазия гладкомышечной ткани и высокая частота развития лейомиосарком [85].

Нарушение работы супрессорного гена PTEN (локус 10q22-23) встречается достаточно часто у больных с лейомиосаркомами. В работе Agaram N. P. и соавт. [48] было выявлено, что у 60% больных (22/35) определялась делеция участка хромосом, включающая в себя ген PTEN. В другой работе Ни и соавт. [86] показали, что делеция 10q приводит к более агрессивному развитию внematочных ЛМС. С другой стороны, в работе Saito T и соавт., оценившей частоту мутации гена PTEN у 13 больных с ЛМС и 38 больных с другими формами мягкотканых сарком были получены интересные результаты – мутации были выявлены только у 2 из 3 больных с забрюшинной формой ЛМС, ни у одного из 10 пациентов с ЛМС конечностей и ни у одного из 38 пациентов с другими формами мягкотканых сарком [87]. Среди пациенток с лейомиосаркомой матки делеция гена PTEN также встречается достаточно часто – в 71% случаях по данным Currens T. и соавт. [88].

1.4.5. Рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR)

Тирозин-киназные рецепторы семейства EGFR (иначе Erb-B (EGFR(ErbB-1), HER2/c-neu (ErbB-2), Her3 (ErbB-3) и Her4 (ErbB-4)) играют важную роль в регуляции клеточной пролиферации [89]; мутации в генах этих рецепторов, приводящие к их гиперэкспрессии или повышению активности, ассоциированы с высоким риском развития и прогрессирования множества злокачественных опухолей [90]. На протяжении последних десятилетий такие факторы как гиперэкспрессия рецептора HER2/neu и мутации в гене EGFR рассматриваются как важные биомаркеры и мишени для проведения молекулярно-направленной (таргетной) терапии при различных злокачественных опухолях [91,92].

В работе Lee P. J. и соавт. [45] был изучен спектр генных мутаций у 25 больных с лейомиосаркомой различных локализаций. Мутации в генах EGFR и RB1 были выявлены в 12% случаев; чаще мутации встречались только в генах TP53 (36% случаев), ATM и ATRX (по 16% случаев). Мутация в гене RB1 также считается фактором риска развития лейомиосарком [93].

Амплификация гена HER2/neu методом FISH изучалась в работе da Cunha I. W. и соавт [94]. Её частота составила 12% (2/17), причём во всех случаях была отмечена коамплификация гена TOP2A. Тем не менее, наличие амплификации гена HER2/neu не было связано с гиперэкспрессией белка и не имело значимого прогностического значения.

1.4.6. Рецепторы тромбоцитарного фактора роста (PDGFR)

PDGFRA является геном, кодирующем альфа-рецептор тромбоцитарного фактора роста PDGFR (platelet-derived growth factor). Наряду с EGFR он является важным регулятором клеточного роста и карциногенеза, а ингибиторы тирозинкиназ EGFR и PDGFR разрешены к применению при различных злокачественных новообразованиях. Роль мутаций в генах PDGFRA и PDGFRB в развитии лейомиосарком не изучена. В работе Anderson S. E. и соавт. [95] было выявлено, что в 60% лейомиосарком матки отмечается повышенная экспрессия PDGFR, однако влияния на показатели выживаемости выявлено не было. В другом исследовании было выявлено, что гиперэкспрессия PDGF-B и коэкспрессия PDGF-B и PDGFR- α являются значимыми факторами неблагоприятного прогноза [96]. В настоящее время изучается эффективность препарата оларатумаб, являющегося антагонистом PDGFR α . Он показал свою эффективность в исследованиях Ib и II фазы [97], позволив достичь значительного улучшения общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования у больных с нерезектабельной или метастатической забрюшинной лейомиосаркомой.

1.5. Результаты хирургического и комбинированного лечения

1.5.1. Неoadьювантная химиотерапия

В последнее время в лечении пациентов с забрюшинными лейомиосаркомами активно обсуждается роль предоперационной терапии в форме химиотерапии, лучевой терапии или химиолучевой терапии, хотя их эффективность остаётся неясной [7,98–101]. Оценке эффективности предоперационной химиотерапии было посвящено рандомизированное

исследование 2 фазы, в которое было включено 134 пациента с мягкотканными саркомами, в т.ч. 22 пациента с лейомиосаркомой [102]. Пациенты рандомизировались на две группы лечения – только операция или 3 курса предоперационной химиотерапии по схеме доксорубицин (в дозе 50 мг/м²) с ифосфамидом (в дозе 5г/м² в виде 24-часовой инфузии) с последующей операцией. Проведение предоперационной химиотерапии не способствовало повышению частоты послеоперационных осложнений, но также это не позволило улучшить показатели выживаемости в сравнении с хирургическим лечением на первом этапе – показатели 5-летней безрецидивной выживаемости составили 56% и 52% соответственно ($p=0,3548$).

В другом рандомизированном исследовании сравнивались подходы предоперационной и периоперационной химиотерапии [103]. В одной группе пациенты проходили 3 курса предоперационной химиотерапии по схеме эпирубицин (120 мг/м²)+ифосфамид (9г/м²) с последующей операцией, в другой группе в дополнение к этому лечению после операции проводилось 2 курса химиотерапии по той же схеме (суммарно 5 курсов). При медиане наблюдения, равной 117 месяцам, исследование не выявило различий в показателях выживаемости, что означало отсутствие необходимости проведения послеоперационного компонента химиотерапевтического лечения.

1.5.2. Неoadьювантная лучевая терапия

Учитывая важность достижения локального контроля при лечении забрюшинных лейомиосарком, роль лучевой терапии в лечении таких больных на протяжении долгих лет является предметом научных дискуссий. Нерешённым остаётся роль и оптимальная последовательность лучевой терапии по отношению к оперативному лечению [104]. Сравнению комбинированного подхода (предоперационная лучевая терапия + операция) только с хирургическим лечением было посвящено 2 рандомизированных исследования. Исследование ACOZOG Z9031 не было закончено ввиду медленного набора пациентов, а исследование EORTC-STRASS не выявило различий в 3-летней безрецидивной

выживаемости [105]. Таким образом, к настоящему времени не получено убедительных доказательств положительного влияния предоперационной лучевой терапии на общую и безрецидивную выживаемость.

1.5.3. Хирургическое лечение

1.5.3.1. Роль хирургического лечения при впервые выявленной опухоли

Радикальное удаление опухоли является основным методом лечения, позволяющим надеяться на полное излечение от заболевания и длительный безрецидивный период [3–6]. Таким образом, при первичных забрюшинных лейомиосаркомах хирургическое лечение должно быть направлено на выполнение en-bloc резекции опухоли, в т. ч. с удалением органов, подверженных опухолевой инвазии [106]. Нерадикальная резекция считается оправданной только в случае её выполнения с паллиативной целью у тщательно отобранной группы больных [33].

Не менее важным фактором является проведение лечения пациентов с забрюшинными саркомами в специализированном центре. Анализ, проведённый French Sarcoma Group, показал, что опыт хирурга и возможность резекции en-bloc являются важнейшими и статистически значимыми факторами благоприятного прогноза, которые позволяют добиться лучших показателей общей и безрецидивной выживаемости [107]. Таким образом, с целью снижения риска выполнения нерадикальных операций важную роль должны играть мультидисциплинарное обсуждение на предоперационном этапе, планирование хода и объёма операции, а также направление пациента в компетентный центр в тех случаях, когда полноценное лечение не может быть выполнено по каким-либо причинам [5].

Оптимальный объем резекции, тем не менее, всё ещё является предметом дискуссий. Предметом споров является необходимость удаления или резекции прилежащих к опухоли органов, макроскопически неподверженных опухолевой инвазии [108,109]. Традиционным подходом является резекция только тех органов, которые вовлечены в опухолевый процесс [110]. Результаты более агрессивного хирургического подхода оценивались в двух европейских центрах

[4,5]. Vonvalot и соавт. [36] в 2009 году представили результаты лечения больных, которым выполнялась т.н. «компармент-резекция» забрюшинных опухолей, при которой резекции подвергались прилежащие к опухоли органы, такие как ободочная кишка, почка, надпочечник или поясничная мышца. По сравнению с удалением только опухоли в пределах капсулы с возможной резекцией макроскопически вовлечённых в опухоль органов выполнение «компармент-резекций» привело к снижению риска локального рецидива в 3,29 раза (3-летняя выживаемость без локального рецидива снизилась с 50% до 10%), различий в общей выживаемости выявлено не было. Частота послеоперационных осложнений составила 18%, летальности – 3% [5]. Схожие результаты были получены в исследовании под руководством Gronchi и соавт. [4] – 5-летняя частота локального рецидива снизилась с 48% до 29% ($P=0,0074$), однако данные различия, в основном, были достигнуты за счёт группы пациентов с липосаркомой, в то время, как среди больных с лейомиосаркомой не было получено статистически значимых различий в общей выживаемости, частоте локального или отдалённого прогрессирования. Одним из важнейших «слабых мест» данного хирургического подхода является отсутствие стандартизации в выборе объёма оперативного вмешательства [108]. Остаётся неясным, следует ли рутинно резецировать такие анатомические структуры, как магистральные кровеносные сосуды, поджелудочную железу или двенадцатиперстную кишку, вмешательства на которых связаны со значимым повышением риска послеоперационных осложнений и смертности. Патоморфологическая оценка краёв резекции также не стандартизована.

1.5.3.2. Роль хирургического лечения при рецидиве забрюшинной лейомиосаркомы

Наиболее значимым фактором, определяющим долгосрочный прогноз у больных с рецидивом забрюшинной лейомиосаркомы, является резектабельность рецидивной опухоли [111,112]. Среди больных с рецидивом забрюшинной лейомиосаркомы резектабельными являются примерно 60% [3], и в таком случае

выполнение хирургического вмешательства позволяет добиться лучших результатов по сравнению с теми пациентами, которым операция не выполняется. Например, в многоцентровом исследовании, в котором были проанализированы результаты лечения 219 больных с рецидивом опухоли, 5-летняя общая выживаемость среди больных, подвергшихся хирургическому лечению, составила 43% по сравнению с 11% среди больных, которым хирургическое лечение не выполнялось [111]. Схожие результаты были получены в исследовании Ikoma и соавт. [113], где было показано, что выполнение операции по поводу местного рецидива заболевания ассоциировано с более высокими показателями выживаемости по сравнению с больными, которым не выполнялось хирургическое вмешательство (медиана общей выживаемости составила 5,6 лет по сравнению с 3,3 года, 3-летняя общая выживаемость 72,6% в сравнении с 58,1%, ОР 0,402 [95% ДИ, 0,243-0,666]; $p=0,0004$). В этой же работе пациенты с длительным безрецидивным периодом (>12 месяцев) имели значимо лучший прогноз по выживаемости без прогрессирования (ОР 0,437 [95%ДИ, 0,244-0,783]; $p=0,0055$).

Хирургическое лечение также считается оправданным и при последующих рецидивах заболевания [106,114], однако с каждым последующим рецидивом доля резектабельных опухолей значительно снижается. Было показано, что среди первичных опухолей резектабельными являются 80%, при первом рецидиве – 57%, при втором рецидиве – 33%, при третьем – 14% [115]. Предикторами долгосрочной выживаемости при рецидиве забрюшинной лейомиосаркомы являются длительность безрецидивного промежутка, радикальность оперативного вмешательства и степень злокачественности опухоли – результаты лечения значительно хуже при опухолях высокой степени злокачественности [116], безрецидивном промежутке менее 12 месяцев [111] и нерадикально выполненной операции [111,114].

При нерезектабельных рецидивах забрюшинной лейомиосаркомы выполнение заведомо паллиативной операции не считается приемлемым подходом. Такой подход не имеет положительного влияния на прогноз по

выживаемости [111]. Более того, даже несмотря на краткосрочное избавление от симптомов рецидивной опухоли, послеоперационная частота осложнений и смертности достаточно высока (29% и 12% соответственно) согласно анализу 112 паллиативных операций, выполненных в Memorial Sloan Kettering Cancer Center [117].

1.5.4. Адьювантное лечение

1.5.4.1. Лучевая терапия

Послеоперационная лучевая терапия не рекомендуется к рутинному использованию после радикально выполненной операции [118], однако может быть рассмотрена как возможная опция послеоперационного лечения у больных после R0/R1-резекции опухоли промежуточной (G2) или высокой (G3) степени злокачественности [10]. Тем не менее, на практике большинство пациентов остаётся под динамическим наблюдением ввиду малой возможности проведения адекватного курса лучевой терапии с приемлемой токсичностью. Такая тактика обоснована в том числе отсутствием рандомизированных исследований, сравнивающих результаты хирургического лечения с послеоперационной лучевой терапией и без таковой.

1.5.4.2. Химиотерапия

Проведение адьювантной химиотерапии после радикально выполненной операции у больных с забрюшинными неорганными лейомиосаркомами не считается стандартным подходом [10]. Преимущество от проведения адьювантной химиотерапии после хирургического лечения у больных с забрюшинной лейомиосаркомой сомнительно. В ряде рандомизированных исследований были получены смешанные результаты. В мета-анализе, оценивающем роль адьювантной химиотерапии в виде комбинации доксорубицина и ифосфамида, было показано значимое увеличение показателей общей и безрецидивной выживаемости [119]. Однако анализ более поздних рандомизированных исследований не выявил преимуществ от проведения адьювантной химиотерапии [120].

1.6. Факторы прогноза у больных с забрюшинными лейомиосаркомами

В настоящее время прогноз у больных с забрюшинной ЛМС определяется рядом клинико-морфологических факторов [121], при этом всё ещё не определены биомаркеры, которые могут быть использованы в клинической практике с прогностической целью.

Лейомиосаркомы являются высоко агрессивными опухолями и характеризуются неблагоприятным прогнозом, обусловленным низкой чувствительностью к химиотерапии и высокому потенциалу к гематогенному метастазированию [122]. Основной причиной канцер-специфической летальности среди больных с забрюшинными лейомиосаркомами являются отдалённые метастазы и развитие локального рецидива заболевания [123]. В среднем, после радикального удаления опухоли 5-летняя безрецидивная выживаемость варьирует в пределах 20-69%, а общая 5-летняя выживаемость – в пределах 39-68% [123–125].

Важнейшим фактором, определяющим прогноз заболевания, считается возможность выполнения радикальной (R0) резекции [126,127]. При многофакторном анализе было показано, что степень радикальности операции статистически достоверно влияет на 5-летнюю частоту локальных рецидивов (85% при R0-резекции, 63% при R1-резекции и 0% при R2-резекции; $p < 0,0001$) и 5-летнюю общую выживаемость (64% при R0-резекции, 56% при R1-резекции и 13% при R2-резекции; $p = 0,0012$) [7].

Степень злокачественности опухоли по системе FNCLCC также является независимым фактором прогноза, определяющим общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования [9], что также было подтверждено многофакторным анализом [8].

Специалистами из онкологического центра MD Anderson также было показано, что в случае развития рецидива заболевания значимым фактором прогноза является длительность безрецидивного периода. Среди больных с безрецидивным периодом более 12 месяцев отмечены более высокие показатели безрецидивной выживаемости после повторного хирургического вмешательства

по сравнению с теми пациентами, у которых безрецидивный промежуток был короче (HR, 0.437 [95% CI, 0.244–0.783]; $p=0.0055$) [113].

Следует отметить, что лейомиосаркомы более склонны к развитию гематогенных метастазов, чем локального рецидива [128]. В многоцентровом исследовании [129] 5-летняя частота развития локального рецидива составила менее 10%, в то время как 5-летняя частота развития отдалённых метастазов составила 50-60%. В исследовании авторов из онкологического центра MD Anderson [113] 5-летняя частота развития локального рецидива составила 21%, а 5-летняя частота развития отдалённых метастазов - 47%.

По данным Cooley и соавт. [12] у 85% пациентов с забрюшинными неорганными ЛМС спустя различные сроки от начала заболевания определялись отдалённые метастазы, которые локализовались в лёгких (22/34, 65%), по брюшине (18/34, 53%), в печени (18/34, 53%), скелетной мускулатуре (14/34, 41%), костях (12/34, 35%) и лимфоузлах (12/34, 35%). Среди 26 пациентов, перенёсших радикальное удаление опухоли, в 38% случаев (10/26) развился локальный рецидив заболевания. В данной работе отдельно был проанализирован характер метастазирования у больных с ЛМС нижней полой вены. В этой группе больных отдалённые метастазы спустя различные сроки от начала заболевания были выявлены у 82% больных (18/22). Отдалённые метастазы определялись в лёгких (13/22, 59%), печени (11/22, 50%), по брюшине (9/22, 41%), плевре (6/22, 27%), в скелетной мускулатуре (5/22, 23%), костях (3/22, 14%), лимфоузлах (3/22, 14%), поджелудочной железе (2/22, 9%), почке (1/22, 5%) и надпочечнике (1/22, 5%). Локальный рецидив заболевания был диагностирован у 38% (5/13) больных, подвергшихся R0-удалению опухоли. Таким образом, авторами этого исследования не было выявлено значимых различий в структуре прогрессирования заболевания среди больных с лейомиосаркомами НПВ и неорганными ЛМС, однако при неорганных забрюшинных ЛМС по сравнению с опухолями нижней полой вены была отмечена тенденция к более высокой медиане общей выживаемости (77 мес. и 57 мес.), однако эта разница не была статистически достоверна ($P = 0,07$).

Влияние исходной локализации ЛМС на дальнейший прогноз остаётся предметом дискуссий. В исследовании по сравнению результатов лечения больных с ЛМС матки и ЛМС другой локализации не было выявлено различий в прогнозе заболевания [11]. Исследования по изучению молекулярно-генетических характеристик маточных и внематочных лейомиосарком также не выявили различий [16,53]. При изучении факторов, влияющих на безрецидивную и канцер-специфическую выживаемость, было показано, что локализация лейомиосаркомы не является независимым фактором прогноза, в отличие от степени злокачественности опухоли, её размеров, радикальности выполненной операции и наличия синхронных метастазов [130].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами был проведён ретроспективный и проспективный анализ результатов лечения пациентов с забрюшинными неорганными лейомиосаркомами, которым выполнялось хирургическое или комбинированное лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» в период с 2003 года по 2019 год. Ретроспективный анализ проводился по архивной медицинской документации. Отбор медицинской документации для анализа проводился в архиве НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», поиск проводился по кодировке диагноза С48.0, С48.1, С48.2, С48.8, С49.3, С49.4 согласно классификации МКБ-10 и по кодировке 88903 и 88913 согласно классификации МКБ-О.

Проведён анализ клинических показателей, таких как пол, возраст, первичная симптоматика заболевания, доля пациентов, имеющих гистологическую верификацию диагноза на предоперационном этапе. Оценка степени распространённости заболевания применялась с помощью методов лучевой диагностики: ультразвуковое исследование, компьютерная томография с внутривенным контрастированием, магнитно-резонансная томография с внутривенным контрастированием. В случае предполагаемой инвазии магистральных кровеносных сосудов проводилось ангиографическое исследование с целью оценки степени инвазии и внутрисосудистого распространения опухоли, а также оценки состоятельности коллатерального кровотока.

Изучены и проанализированы непосредственные и отдалённые результаты хирургического лечения, характер возникающего рецидива заболевания и его метастазирования. Анализировались такие показатели, как размер опухоли, объем интраоперационной кровопотери, частота выполнения расширенных операций с резекцией смежных органов, в т.ч. операций с резекцией и пластикой магистральных кровеносных сосудов, частота радикально выполненных (R0) операций, спектр и тяжесть послеоперационных осложнений (по шкале Clavien-Dindo), частота летальных исходов. При анализе отдалённых результатов безрецидивной выживаемостью (БРВ) считался период от оперативного

вмешательства до появления признаков рецидива опухоли или последнего наблюдения больного; общей выживаемостью (ОВ) считался период от оперативного вмешательства до смерти по любой причине или до последнего наблюдения.

2.1. Морфологическое исследование

Диагноз лейомиосаркомы ставился на основании морфологического исследования операционного материала с помощью световой микроскопии и/или иммуногистохимического исследования. Для подтверждения диагноза лейомиосаркомы путём иммуногистохимического исследования использовалась панель маркеров, включающая: CD 117, CD 34, гладкомышечный актин, виментин, десмин, S-100, панцитокератин, калпонин, CD 57, CD 163, CD 31, EMA, SMA, GFAP, HMB-45, Melan-A, CD 68. Оценка степени злокачественности опухоли проводилась по системе FNCLCC.

2.2. Молекулярно-генетическое исследование

ДНК из опухолевой ткани, фиксированной в формалине и заключённой в парафине (FFPE), выделяли с помощью набора «GeneRead DNA FFPE Kit (50)» (Qiagen) согласно инструкции. С помощью микротомы с парафинового блока был сделан срез толщиной 10 микрон. Из данного среза выделили ДНК, которую использовали на дальнейших этапах.

Молекулярно-генетическое тестирование проводилось методом высокопроизводительного секвенирования (NGS) с использованием коммерческой панели для целевого обогащения генов GeneReader Actionable Insights Tumor Panel (GRTP – 101X) на платформе QCI Analyser version 1.1 (Qiagen). Секвенатор GeneReader, разработанный для молекулярного анализа солидных опухолей человека, представляет собой единую систему, включает в себя полностью совместимые и интегрированные станции, а также наборы реагентов для всех этапов проведения исследования: выделение ДНК, создание библиотек ДНК, контроль качества библиотек, секвенирование, анализ и интерпретация полученных результатов.

Панель для целевого обогащения GeneRead Actionable Insight Tumor Panel позволяет анализировать 12 генов-драйверов онкологических заболеваний: KRAS, NRAS, KIT, BRAF, PDGFRA, ALK, EGFR, ERBB2, PIK3CA, ERBB3, ESR1, RAF1. Панель была специально разработана для работы с высоко фрагментированной ДНК, полученной из парафиновых блоков (FFPE). Дизайн панели позволяет эффективно выявлять клинически значимые варианты, которые обнаруживаются при таких онкологических заболеваниях, как рак молочной железы, рак яичников, колоректальный рак, рак лёгких, меланома.

Оценка экспрессии PD-L1 в опухолевых клетках и/или иммунных клетках опухолевого микроокружения проводилась с помощью иммуногистохимического анализа. Иммуногистохимический анализ проводили на парафиновых срезах опухолевой ткани на автоматическом иммуногистостейнере BenchMark GX Ventana, Roche, с использованием антител Anti-PD-L1 [28-8] ab205921 в разведении 1:300. Положительной считалась экспрессия PD-L1 более 1% в опухолевых и/или иммунных клетках.

Микросателлитная нестабильность определялась в образцах ДНК, выделенных из опухолевой ткани, полученных со срезов парафиновых блоков под контролем врача-патоморфолога, методом ПЦР (полимеразной цепной реакцией) с использованием панели из пяти моонуклеотидных маркеров (BAT25, BAT26, NR21, NR24, NR27), ассоциированных со структурно-функциональными нарушениями системы репарации неспаренных оснований ДНК, с последующим проведением фрагментного анализа на платформе Beckman Coulter GenomeLab GeXP. На основании полученных данных опухоль классифицировали по 3 фенотипам: при отсутствии нестабильности по всем маркерам опухоль относилась к микросателлитно-стабильному фенотипу (MSS). Проявление нестабильности по одному из маркёров рассматривалось как опухолевый фенотип с низким уровнем нестабильности (MSI-low, MSI-L). Наличие нестабильности по двум и более из исследуемых маркёров оценивалось как высоко генетически нестабильный фенотип опухоли (MSI-high, MSI-H).

2.3. Статистическая обработка данных

Статистический анализ проводился с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics (выпуск 22.0) (IBM, Чикаго, США). Описание количественных данных приводилось с вычислением среднего значения (M), стандартного отклонения (σ), диапазона. Корреляция между экспрессией PD-L1 и клинико-морфологическими показателями оценивалась с помощью t-теста для независимых выборок при оценке количественных показателей и с помощью теста хи-квадрат для категориальных данных. Анализ выживаемости проводился по методике Каплан-Майера с использованием теста log-rank. Статистически значимым признавался результат при $p < 0,05$. Для оценки прогностического значения исследуемых факторов в отношении общей и безрецидивной выживаемости проводился регрессионный анализ пропорциональных рисков по Коксу. Изначально был проведён однофакторный анализ с пошаговым включением всех факторов. На следующем этапе был проведён многофакторный анализ с включением факторов, имеющих достоверное влияние на общую выживаемость. Далее проведён многомерный (многофакторный) регрессионный анализ по Коксу методом пошагового включения факторов, имеющих достоверное влияние на общую выживаемость по результатам однофакторного анализа, на основании отношения правдоподобия (forward likelihood ratio), когда переменные включались в порядке убывания их объясняющей силы.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЗАБРЮШИННЫХ ЛЕЙОМИОСАРКОМ

3.1. Характеристика изучаемой группы больных

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

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

3.2. Результаты хирургического лечения первичных забрюшинных лейомиосарком

Анализ результатов хирургического лечения первичных забрюшинных лейомиосарком был проведён в группе из 64 больных, из которых хирургическое лечение по поводу первично выявленной забрюшинной ЛМС в 42 случаях (65,6%) было проведено в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, а в 22 случаях (34,4%) – в

других клиниках по месту жительства. Предоперационную терапию в различных вариантах (химиотерапия, лучевая терапия, химиолучевая терапия) получили 9 больных (14,1%). У 5 больных отмечена стабилизация заболевания, у 3 больных – частичный регресс опухоли, у 1 больного – прогрессирование. Среди больных, оперированных по поводу первичной забрюшинной лейомиосаркомы, средний размер опухоли составил 10,5см±5см.

При определении локализации забрюшинной опухоли мы использовали классификацию, предложенную Цвиркун В.В. в 2001 году, в которой предложено деление забрюшинного пространства на 5 зон [131]. Данная классификация была дополнена нами следующими критериями: 6 зона – корень брыжейки кишки, 7 зона – опухоли, прилегающие к нижней полой вене, или парааортально расположенные опухоли, неклассифицируемые по другим критериям. Распределение больных в зависимости от локализации первичной опухоли представлено в таблице 3 и на рисунке 1.

Таблица 3 — Распределение больных в зависимости от локализации первичной опухоли

Локализация опухоли	Число пациентов	%
1 зона (пространство между левым куполом диафрагмы, аортой и левой почечной артерией)	5	7,8%
2 зона (пространство между левой почечной артерией и левой подвздошной артерией с медиальной границей вдоль аорты)	24	37,5%
3 зона (пространство между подвздошными сосудами)	6	9,4%
4 зона (пространство между правой подвздошной артерией и правой почечной артерией)	13	20,3%
5 зона (пространство между правым куполом диафрагмы, правой почечной артерией и аортой)	0	0 %

6 зона (корень брыжейки кишки)	6	9,4%
7 зона (опухоли, исходящие из нижней полой вены, или парааортально расположенные опухоли, неклассифицируемые по другим критериям)	4	6,3%
Нет данных	6	9,4%
Общее количество	65	100

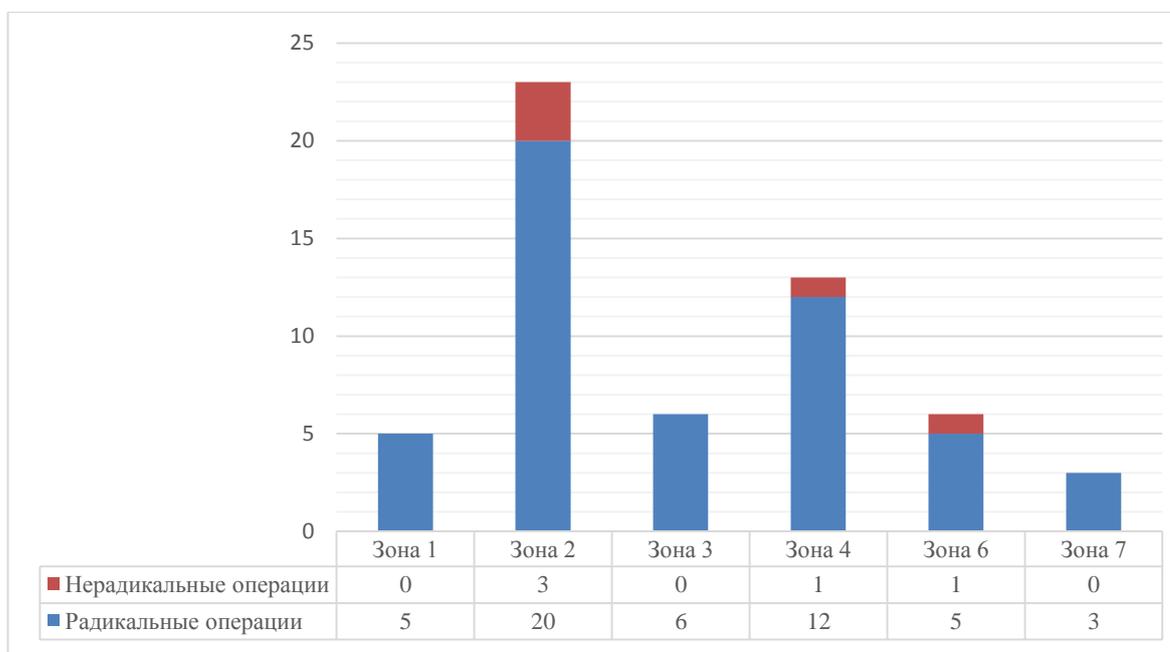


Рисунок 1 — Характер операций в зависимости от локализации опухоли

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

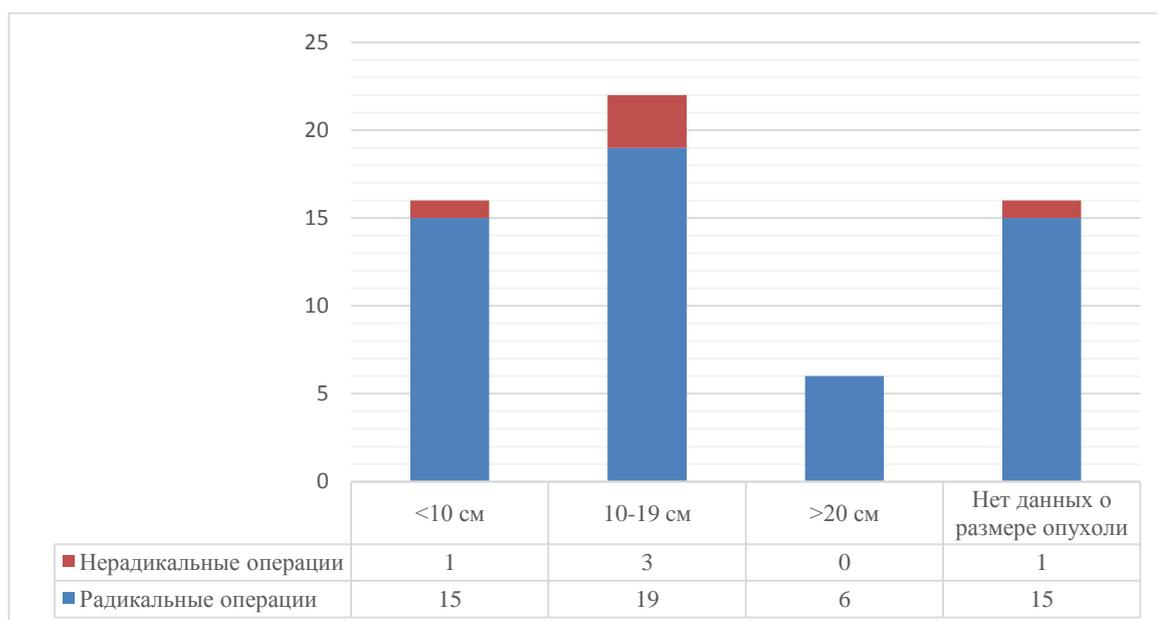
В большинстве случаев (93,3%) операции были выполнены открытым доступом, в 4 случаях удаление опухоли выполнено лапароскопическим доступом.

Из 64 больных, получивших хирургическое лечение по поводу первичной опухоли, радикальная операция (R0) была выполнена в 54 случаях (85,9%), нерадикальная (R1) – в 5 случаях (7,8%), у оставшихся 4 больных (6,3%) оценить радикальность операции не представлялось возможным. Характер операции в зависимости от локализации и размера опухоли представлен на рисунках 2 и 3.



Примечание — у 8 пациентов отсутствовали данные по радикальности операции или локализации опухоли

Рисунок 2 — Характер операций в зависимости от локализации опухоли



Примечание — у 4 пациентов невозможно было оценить радикальность операции

Рисунок 3 — Характер операций в зависимости от размера опухоли

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

Особое внимание хотелось бы уделить описанию случаев нерадикально выполненных операций. У пациентки С., 51 года, по месту жительства было выполнено нерадикальное удаление паракавально расположенной опухоли без резекции смежных органов и нижней полой вены, в результате чего спустя 3 месяца пациентка повторно оперирована в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина по поводу продолженного роста опухоли. У пациентки И., 56 лет, опухоль располагалась в корне брыжейки тонкой кишки, что помешало её радикальному удалению. Ещё у трёх пациенток, перенёсших нерадикальное оперативное вмешательство, опухоль располагалась в забрюшинно слева (зона 2), размеры опухоли были 9, 10 и 12 см соответственно в каждом случае. Выполнению радикальной операции у двух пациентов помешала инфильтрация адвентиции аорты и/или корня брыжейки толстой кишки. В третьем случае оперативное вмешательство носило заведомо паллиативный характер в связи с распадом опухолевых узлов.

Забрюшинная локализация опухоли, тесная взаимосвязь с другими органами и крупными сосудами, а также отсутствие выраженной капсулы приводят к тому, что нередко, даже при относительно небольших опухолях отмечается инвазия (истинная или «ложная», вследствие перифокального воспаления) в окружающие органы и структуры, что вынуждает выполнять расширенные операции с резекцией смежных органов и магистральных сосудов для достижения радикальности операции. Комбинированные операции (с

резекцией смежных органов, но без учёта необходимости сосудистой резекции) выполнены в 62,5% случаев (n=40). Частота резекции и удаления различных органов была следующая: почка – в 17 случаях (26,5%), ободочная кишка – в 11 случаях (17,2%), надпочечники – в 7 случаях (10,9%), матка с придатками – в 7 случаях (10,9%), поджелудочная железа – в 5 случаях (7,8%), селезёнка – в 3 случаях (4,7%), мочевого пузыря – в 3 случаях (4,7%), желудок – в 2 случаях, тонкая кишка – в 2 случаях, желчный пузырь – в 2 случаях.

Таким образом, в нашей когорте больных наиболее часто удаляемыми органами были почки (26,5%), ободочная кишка (17,2%), надпочечники (10,9%) и матка с придатками (10,9%). Частота резекции данных органов схожа с таковой при выполнении комбинированных операций по поводу забрюшинных липосарком [132]. Тем не менее, стоит отметить, что при выполнении операций по поводу забрюшинных липосарком частота нефрэктомии может достигать 71% [132], что обусловлено частым возникновением липосаркомы из паранефральной клетчатки.

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

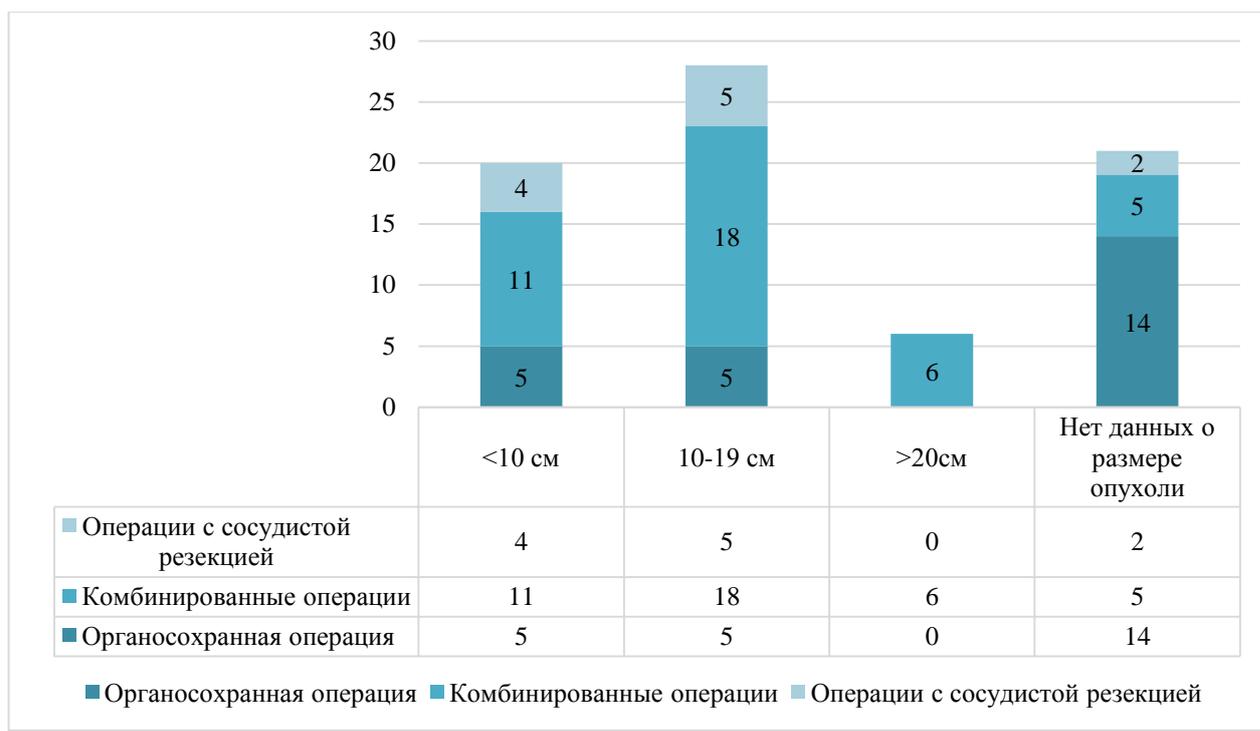


Рисунок 4 — Характер выполняемой операции в зависимости от размеров опухоли

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

К резекционному этапу мы зачастую приступаем лишь после максимальной мобилизации опухоли, выделения бифуркации аорты и нижней полой вены, общих и наружных подвздошных сосудов дистальнее и проксимальнее места инвазии. Если же в опухолевый процесс вовлечён артериальный ствол (за исключением внутренней подвздошной артерии), то дальнейшая интраоперационная тактика зависит от степени инвазии: при незначительном вовлечении мы стараемся выделить опухоль в пределах адвентиции сосуда; если же опухолевая инфильтрация выражена значительно и не позволяет безопасно выделить сосуд, то оптимальное решение — его резекция и реконструкция.

Для реконструкции резецированной артерии по типу «конец-в-конец» использовались сосудистые протезы из политетрафторэтилена (PTFE). При

вовлечении в опухолевый процесс подвздошных вен или инфраренального сегмента нижней полой вены достаточно безопасным выбором служит резекция или лигирование сосуда без последующей реконструкции. Принимая во внимание низкую частоту проходимости венозных протезов в отдаленном периоде и сопряженные с наличием вено-венозного анастомоза риска тромбоэмболических осложнений, мы считаем такой подход безопасным и обоснованным. Потребность в реконструкции венозного кровотока возникает при отсутствии или плохой выраженности коллатералей. В обобщённом виде алгоритм принятия решения в отношении сосудистой пластики представлен на рисунке 5.

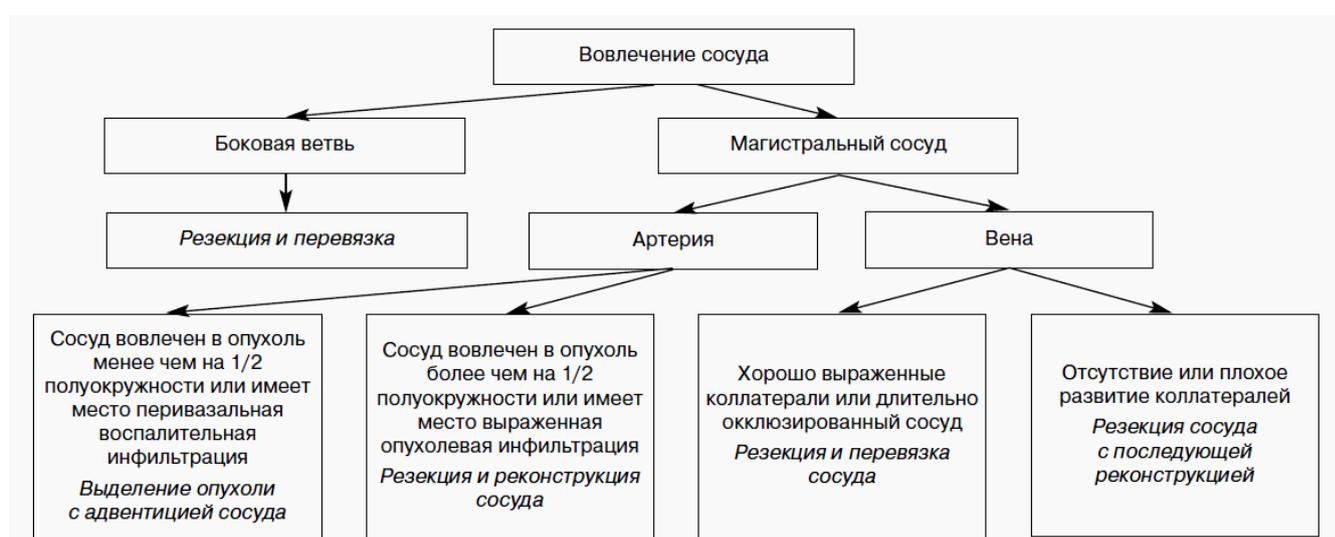


Рисунок 5 — Алгоритм вмешательства на сосудах в хирургическом лечении забрюшинных опухолей

Частота послеоперационных осложнений составила 39%. Тяжесть послеоперационных осложнений оценивались по классификации Clavien-Dindo (Таблица 4).

Таблица 4 — Классификация послеоперационных осложнений по Clavien-Dindo.

Степени	Определение
Степень 1	Любое отклонение от нормального течения послеоперационного течения без необходимости фармакологических, хирургических, эндоскопических или интервенционных радиологических вмешательств. Допустимые препараты включают следующие: противорвотные, антипиретики, анальгетики, диуретики и электролиты. Кроме того, эта степень включает раневую инфекцию, «купированную у постели больного»
Степень 2	Требуется применение препаратов, помимо перечисленных для степени I. В эту группу включены гемотрансфузии и полное парентеральное питание
Степень 3	Необходимы хирургические, эндоскопические или интервенционные радиологические вмешательства
Степень 3a	Вмешательство без общей анестезии
Степень 3b	Вмешательство под общей анестезией
Степень 4	Угрожающие жизни осложнения (включая осложнения со стороны ЦНС: кровоизлияние в головной мозг, ишемический инсульт, субарахноидальное кровотечение, за исключением транзиторной ишемической атаки), которые требуют интенсивного лечения в реанимационной палате.
Степень 4a	Нарушение функции одного органа (включая необходимость диализа)
Степень 4b	Полиорганная недостаточность
Степень 5	Смерть пациента

Структура и частота послеоперационных осложнений представлена на рисунке 6.

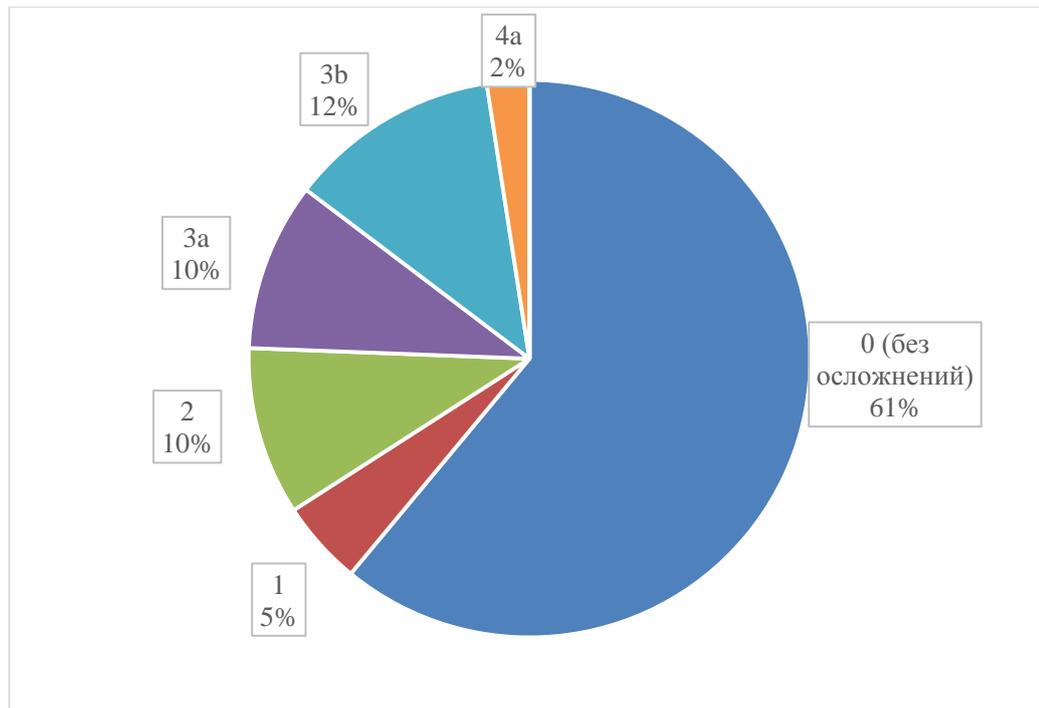


Рисунок 6 — Структура и частота послеоперационных осложнений

Среди больных, оперированных в нашей клинике по поводу первичной опухоли, послеоперационная летальность составила 0%.

Отметим, что чаще всего (12%) развивались осложнения, требующие повторных вмешательств под общей анестезией (осложнения группы 3b, а именно - (эвентрация, абсцесс брюшной полости, перфорация полого органа, кишечная непроходимость и внутрибрюшное кровотечение). Вторыми по частоте (10%) были осложнения, купированные малоинвазивными вмешательствами без общей анестезии (степень 3a по шкале Clavien-Dindo). В основном, таким осложнением являлся наружный панкреатический свищ, что требовало выполнения чрескожного дренирования под местной анестезией.

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

Рецидив заболевания возник у 46 больных (71,9%). Структура типа рецидива представлена на рисунке 7.

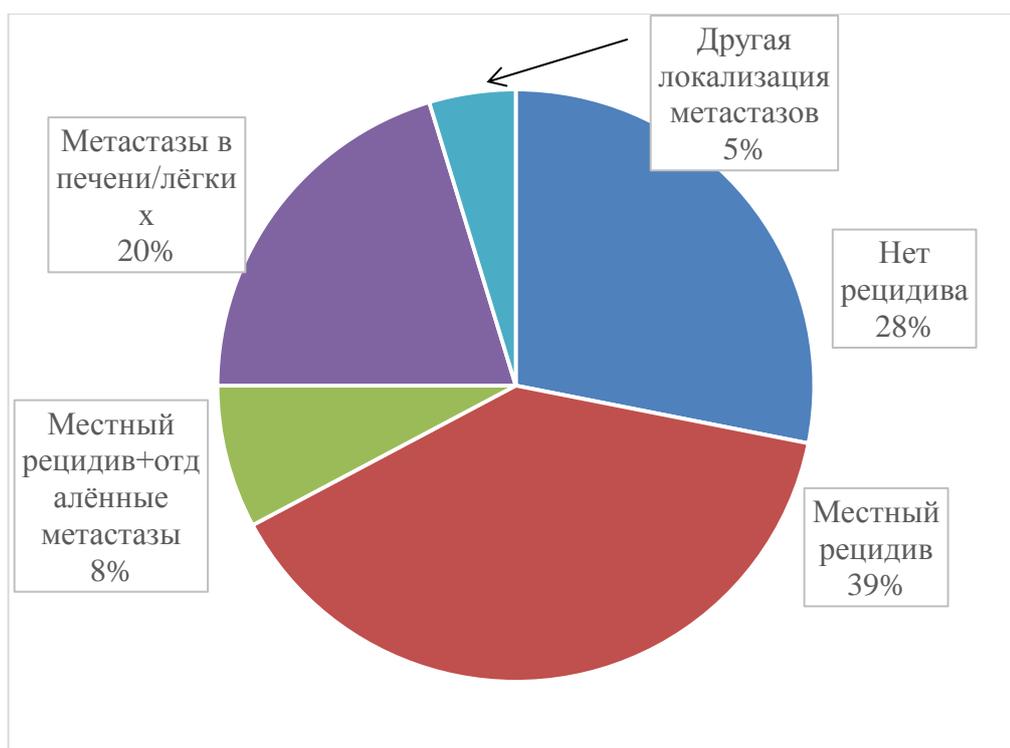


Рисунок 7 — Структура типа рецидива заболевания

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

3.3. Результаты хирургического лечения рецидивных и метастатических забрюшинных ЛМС

Как было указано ранее, рецидив заболевания после выполнения первичной операции возник у 46 больных (71,9%). Среди этой группы пациентов 29 больных (63%) были оперированы повторно в объёме удаления местного рецидива или отдалённых метастазов, 10 пациентам ввиду нерезектабельности опухоли (n=2) или появления отдалённых метастазов (n=8) проводилась паллиативная химиотерапия, а 7 пациентам – лишь симптоматическое лечение.

Среди 29 больных, которые были прооперированы по поводу первого рецидива заболевания, второй рецидив (R2) возник у 19 пациентов. Хирургическое лечение по поводу второго рецидива заболевания получили 11 пациентов (57%). В последующем, рецидив заболевания (R3) возник у 8 пациентов, трое из которых (37,5%) были прооперированы. Среди этих трёх пациентов у всех возник рецидив заболевания (R4), но только один из них (33%)

был прооперирован повторно, в т.ч. после следующего рецидива (R5). Таким образом, с каждым последующим рецидивом заболевания доля пациентов, которым возможно выполнение хирургического лечения, неуклонно снижается (Рисунок 8).

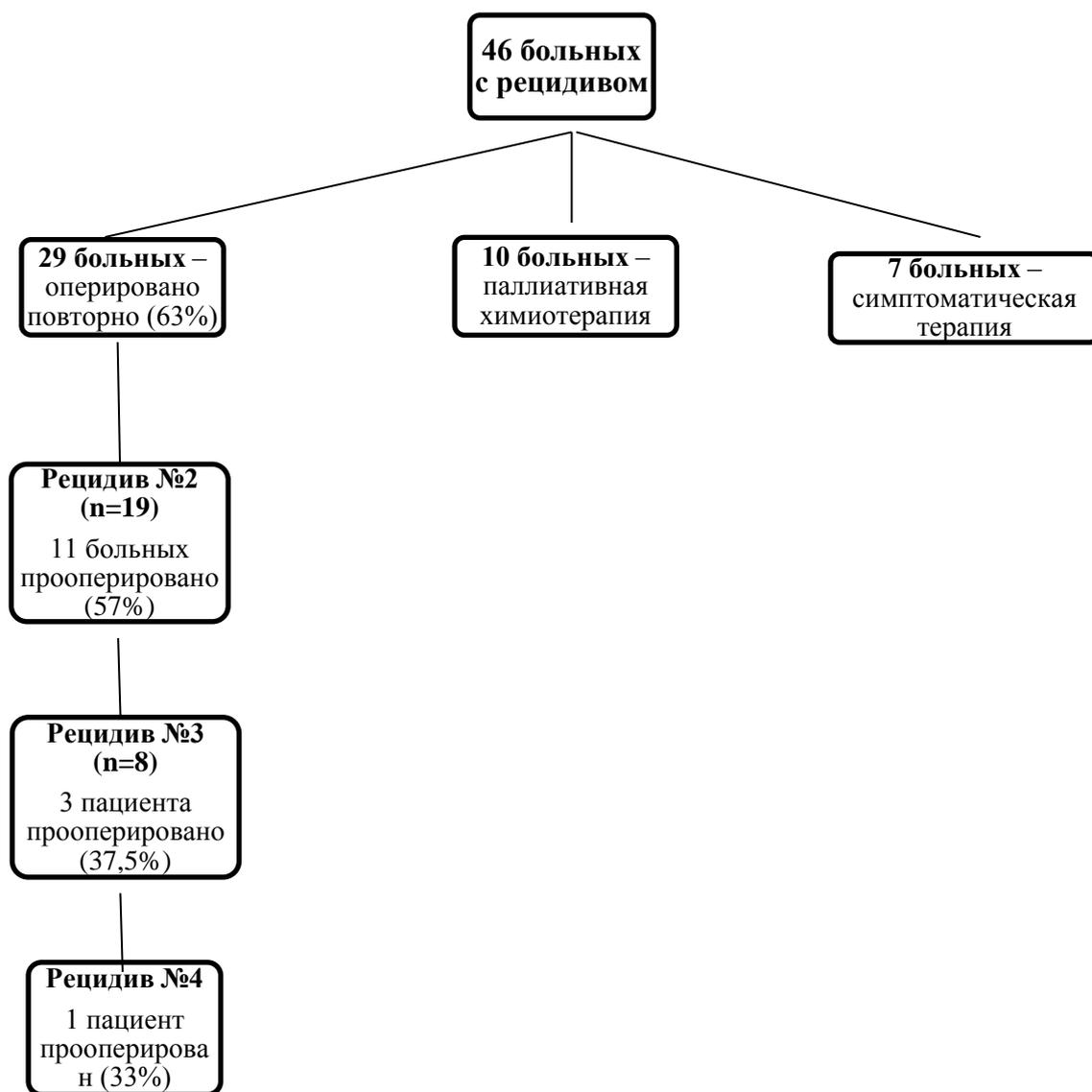


Рисунок 8 — Доля больных, перенёсших повторные операции при рецидивах забрюшинной лейомиосаркомы

Средний размер опухоли при операции по поводу первого рецидива заболевания составил 7 см (мин. – 1,5 см, макс. – 29 см). Из 29 больных, прооперированных повторно, у 9 больных (31%) операция была выполнена по поводу отдалённых метастазов опухоли – 4 больным по поводу единичных

метастазов в лёгких была выполнена атипичная резекция поражённого сегмента лёгкого, 2 больным по поводу метастазов в печени была выполнена резекция печени и радиочастотная абляция метастаза, ещё 3 больным было выполнено иссечение метастазов другой локализации. Структура локализации рецидивных опухолей представлена ниже (Таблица 5, Рисунок 9).

Таблица 5 — Структура локализации рецидивных опухолей

Локализация опухоли	Число пациентов	%
1 зона (пространство между левым куполом диафрагмы, аортой и левой почечной артерией)	1	3,4%
2 зона (пространство между левой почечной артерией и левой подвздошной артерией с медиальной границей вдоль аорты)	5	17,2%
3 зона (пространство между подвздошными сосудами)	3	10,3%
4 зона (пространство между правой подвздошной артерией и правой почечной артерией)	4	13,8%
5 зона (пространство между правым куполом диафрагмы, правой почечной артерией и аортой)	0	0,0%
6 зона (корень брыжейки кишки)	3	10,3%
7 зона (опухоли, исходящие из нижней полой вены, или парааортально расположенные опухоли, неклассифицируемые по другим критериям)	2	6,9%
8 зона (другие локализации опухоли (в т.ч. отдалённые метастазы)	9	31,0%
Нет данных	2	6,9%
Общее количество	29	100

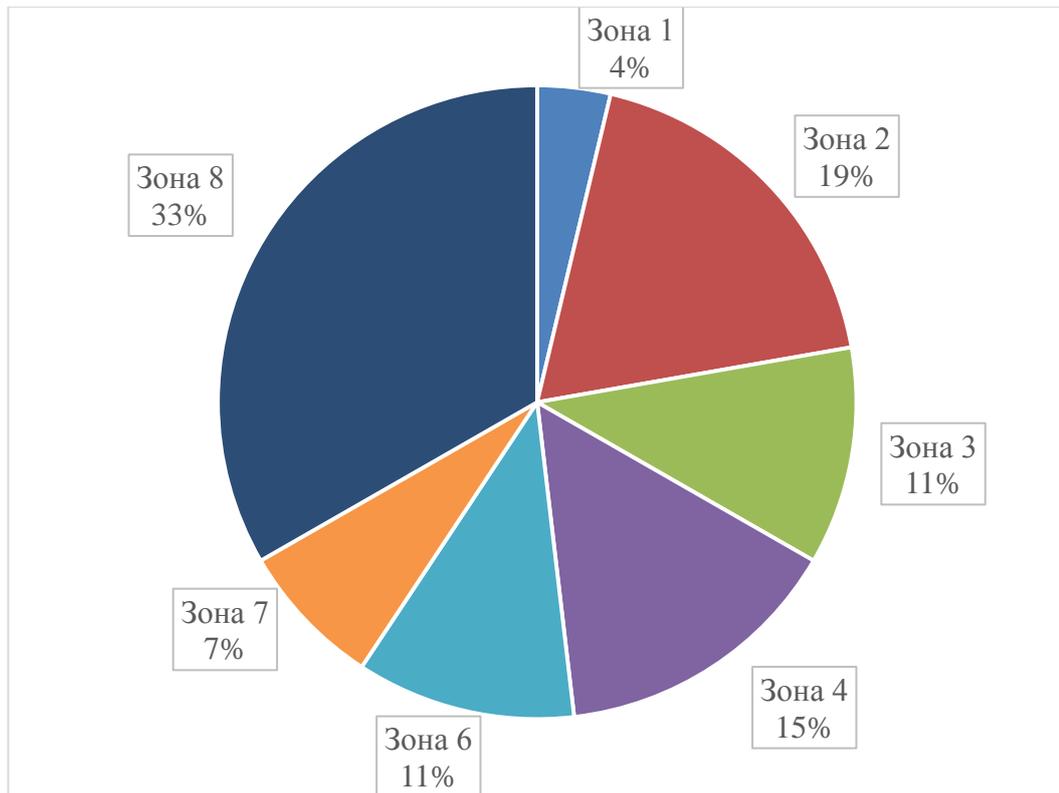


Рисунок 9 – Структура локализации рецидивных опухолей

Критериями отбора больных на хирургическое лечение по поводу отдалённых метастазов забрюшинной лейомиосаркомы были олигометастатический характер поражения, резектабельность метастатического очага и общее состояние больного, позволяющее выполнить хирургическое вмешательство в объёме R0.

Клиническая характеристика больных, подвергнутых оперативному вмешательству по поводу отдалённых метастазов забрюшинной лейомиосаркомы представлена в таблице 6.

Таблица 6 – Клиническая характеристика больных, оперированных по поводу отдалённых метастазов

Номер пациента	Возраст	PD-L1 статус первичной опухоли	PD-L1 статус метастатической опухоли	Размер опухоли (мм)	Локализация метастазов	Безрецидивный период от момента первичной операции (месяцы)	Общий период наблюдения	Жив/умер
1	51	Положительная экспрессия	Нет данных	25	Подкожная жировая клетчатка	17	30	Жив
2	39	Экспрессия отсутствует	Экспрессия отсутствует	30	Лёгкое	52	82	Жив
3	48	Нет данных	Нет данных	20	Подкожная жировая клетчатка	10	34	Жив
4	56	Экспрессия отсутствует	Положительная экспрессия	25	Лёгкое	79	153	Умер
5	54	Экспрессия отсутствует	Экспрессия отсутствует	15	Лёгкое	6	27	Умер
6	47	Нет данных	Нет данных	30	Правая и левая почка	58	164	Умер
7	47	Нет данных	Нет данных	20	Печень	6	41	Умер
8	52	Экспрессия отсутствует	Нет данных	20	Подкожная жировая клетчатка	10	69	Жив
9	45	Экспрессия отсутствует	Положительная экспрессия	15	Подкожная жировая клетчатка	18	59	Умер

Все операции у данной группы пациентов были выполнены в радикальном объёме, т.е. без признаков остаточной опухоли.

В 86,2% случаев (n=25) оперативное вмешательство выполнено открытым доступом, у оставшейся части пациентов (n=4) была выполнена торакоскопическая атипичная резекция лёгкого по поводу метастазов (n=3) или лапароскопическое удаление рецидивной опухоли в малом тазу размером 3 см (n=1). В 82,8 % случаев (n=24) удавалось выполнить радикальное (R0) хирургическое лечение.

17 больных (58,6%) подверглись комбинированным операциям с резекцией смежных органов. Частота выполняемых резекций смежных органов представлена в таблице 7.

Таблица 7 — Частота комбинированных операций при удалении рецидивной забрюшинной лейомиосаркомы

Характер выполняемой операции	Количество пациентов (%)
Экстирпация матки с придатками	5 (29,4%)
Резекция ободочной кишки (правосторонняя/левосторонняя гемиколэктомия, резекция поперечной ободочной кишки)	5 (29,4%)
Резекция печени	4 (23,5%)
Резекция тонкой кишки	3 (17,6%)
Резекция сигмовидной кишки	2 (11,7%)
Резекция доли лёгкого	2 (11,7%)
Сегментэктомия лёгкого	2 (11,7%)
Дистальная резекция желудка	1 (5,8%)
Резекция почки	1 (5,8%)
Нефрэктомия	1 (5,8%)
Резекция нижней трети мочеточника	1 (5,8%)

Как видно из представленной таблицы, при выполнении операции по поводу рецидивной опухоли наиболее часто удаляемыми органами были матка с придатками и ободочная кишка (29,4%).

У 5 больных (17,2%) была выполнена резекция магистральных сосудов (17,2%). Варианты выполняемых операций представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Варианты сосудистых резекций, выполненных при операциях по поводу рецидива забрюшинной лейомиосаркомы

Тип операции	Количество
Циркулярная резекция НПВ без протезирования	1
Краевая резекция НПВ	1
Тромбэктомия из НПВ, перевязка правой общей подвздошной вены	1
Циркулярная резекция абдоминального отдела аорты	1
Тромбэктомия из НПВ с её циркулярной резекцией и протезированием	1

В качестве примера успешного выполнения операции с сосудистой резекцией можно привести следующий клинический случай.

Больная О., 42 лет, в 2013 году с диагнозом забрюшинная неорганическая лейомиосаркома была оперирована в онкодиспансере по месту жительства в объёме удаления забрюшинной опухоли. Гистологическое заключение – лейомиосаркома G2. В конце 2018 года стали беспокоить приступообразные боли в правой половине живота. Обратилась в НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина. При обследовании по данным КТ органов брюшной полости выявлен рецидив заболевания - определяется образование в правой половине брюшной полости размером до 12 см, плотно прилегающее к правой доле печени и оттесняющее правую почку и врастающая в нижнюю полую вену (Рисунок 10).

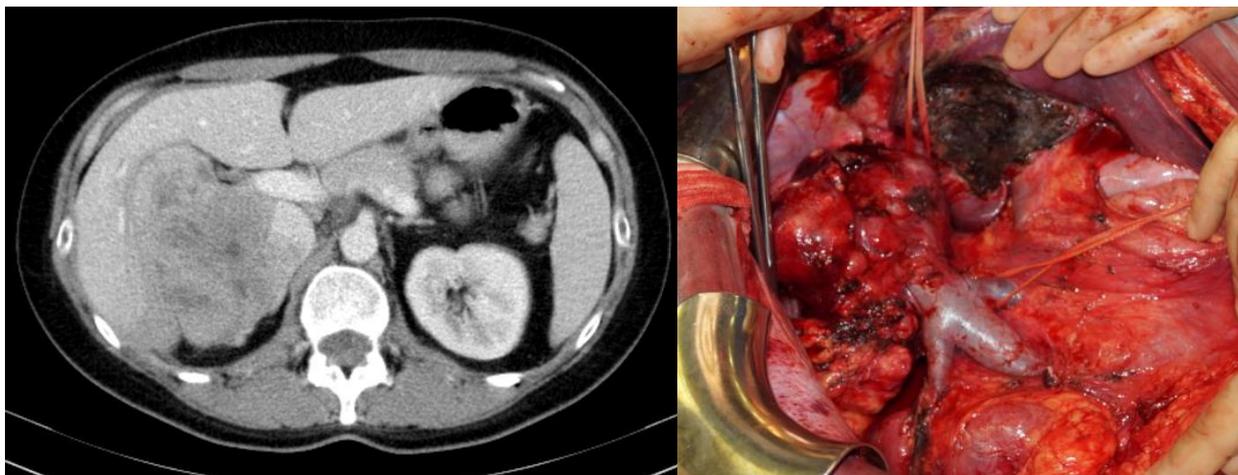


Рисунок 10 — Данные предоперационного обследования и интраоперационный вид опухоли с вовлечением правого надпочечника и нижней полой вены

26.03.2019 выполнено оперативное вмешательство. При ревизии было выявлено, что в проекции правого надпочечника и ретропеченочного сегмента нижней полой вены определяется многоузловая белесоватая опухоль плотной консистенции размерами до 10x15x12 см., в связи с чем пациентке выполнено вмешательство в объёме удаления опухоли с краевой резекцией и пластикой нижней полой вены, адреналэктомии справа (Рисунок 11). Операция выполнена в радикальном объёме с сохранением целостности капсулы опухоли (Рисунок 12). Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациентка находится под динамическим наблюдением, период наблюдения – 6 месяцев.

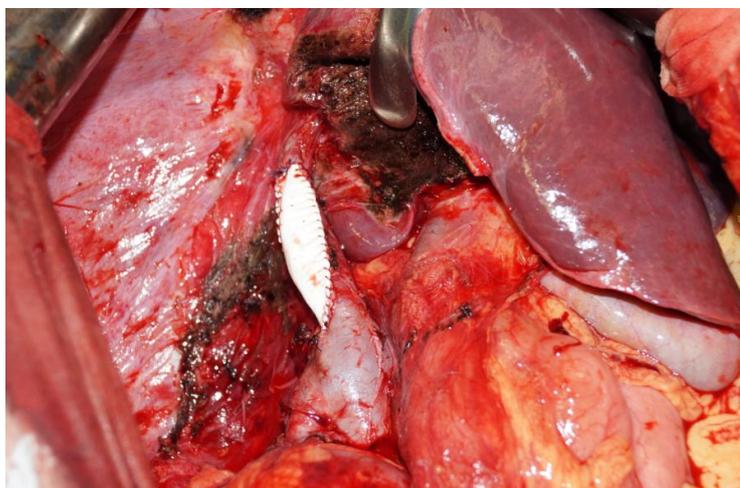


Рисунок 11 — Выполнена адреналэктомия справа с краевой резекцией нижней полой вены



Рисунок 12— Вид удалённой опухоли

Важнейшей частью успешного выполнения операции при первичных и рецидивных забрюшинных лейомиосарком с точки зрения онкологической радикальности и профилактики интраоперационных осложнений является правильное прогнозирование объёма операций и готовность хирурга к развитию непредвиденных ситуаций, выбор адекватного оперативного доступа, соблюдение принципа мобилизации «от сосуда к опухоли», выделение афферентных и эфферентных отделов магистральных сосудов. При соблюдении этих принципов удаётся практически во всех случаях выполнить операцию в радикальном объёме, даже когда по данным предоперационного обследования радикальность операции может быть сомнительной или предполагается выполнении резекции магистрального сосуда. В подтверждение вышесказанного может быть приведён следующий клинический случай.

Больной С., 68 лет, болен с августа 2012 года, когда в онкодиспансере по месту жительства была выявлена забрюшинная опухоль. 12.09.2012г. выполнено удаление забрюшинной опухоли, операция выполнена в радикальном объёме. Гистологическое заключение – лейомиосаркома G3. В послеоперационном периоде проведено 6 курсов химиотерапии по схеме САРО. В дальнейшем оставался под динамическим наблюдением. В октябре 2016 года выявлен рецидив заболевания, по поводу чего направлен в РОНЦ им. Н.Н. Блохина для дообследования и хирургического лечения.

При данных компьютерной томографии брюшной полости с в/в усилением от 10.11.2016г. выявлено, что забрюшинно от уровня L3 до S3 определяется опухоль, неоднородной структуры, с участками сниженной плотности в толще, размерами 14,5x8,5 см. Опухоль располагается спереди от бифуркации аорты и общих подвздошных сосудов, охватывает эти сосуды по передней полуокружности и вовлекает левый мочеточник (Рисунок 13).

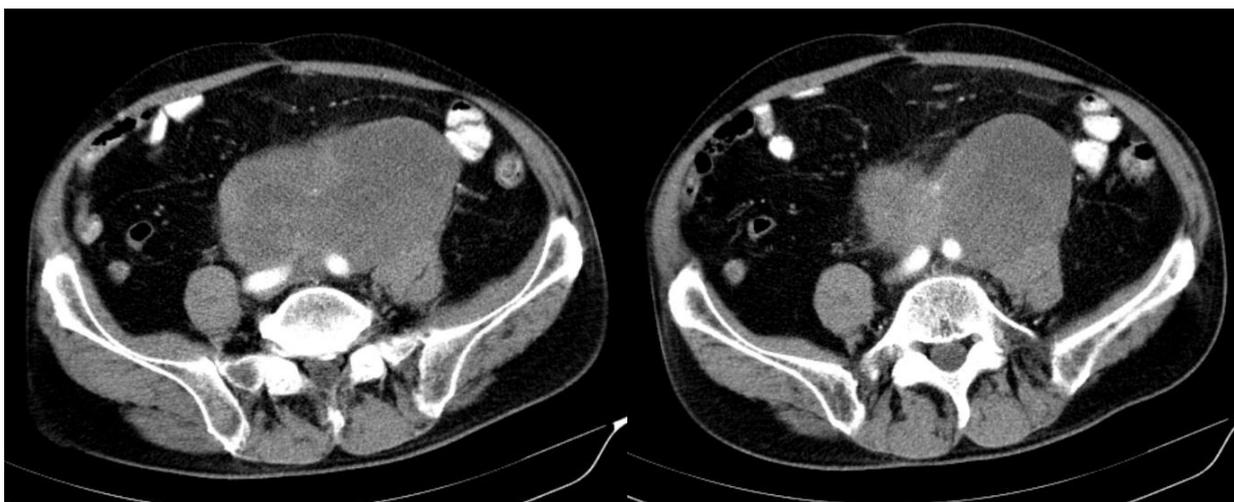


Рисунок 13 – Результаты предоперационной компьютерной томографии. Отмечается вовлечение в опухолевый процесс бифуркации аорты и общих подвздошных артерий

С учётом данных предоперационного обследования планировалось выполнить удаление опухоли с резекцией и протезированием бифуркации аорты.

01.02.2017г. в плановом порядке выполнена операция: Удаление забрюшинной опухоли, обструктивная левосторонняя гемиколэктомия, резекция и пластика левого мочеточника по Боари. При ревизии брюшной полости определялась опухоль с неровной поверхностью размерами 10*15 см, инфильтрирующая брыжейку сигмовидной кишки, нижнюю брыжеечную артерию, среднюю треть левого мочеточника, подковообразно охватывает бифуркацию аорты и общие подвздошные артерии. На начальном этапе операции выполнена мобилизация ободочной кишки, выделен левый мочеточник, аорта и нижняя полая вена выше опухоли, общие подвздошные сосуды ниже опухоли (Рисунок 14). Пересечены нижняя брыжеечная вена, Произведена

левосторонняя гемиколэктомия, резекция средней трети мочеточника на протяжении 10 см. Далее опухолевый конгломерат острым путём мобилизован от бифуркации аорты с иссечением её адвентиции (Рисунок 15). На реконструктивном этапе операции сформирован толстокишечный анастомоз, пластика мочеточника лоскутом из мочевого пузыря по Боари.

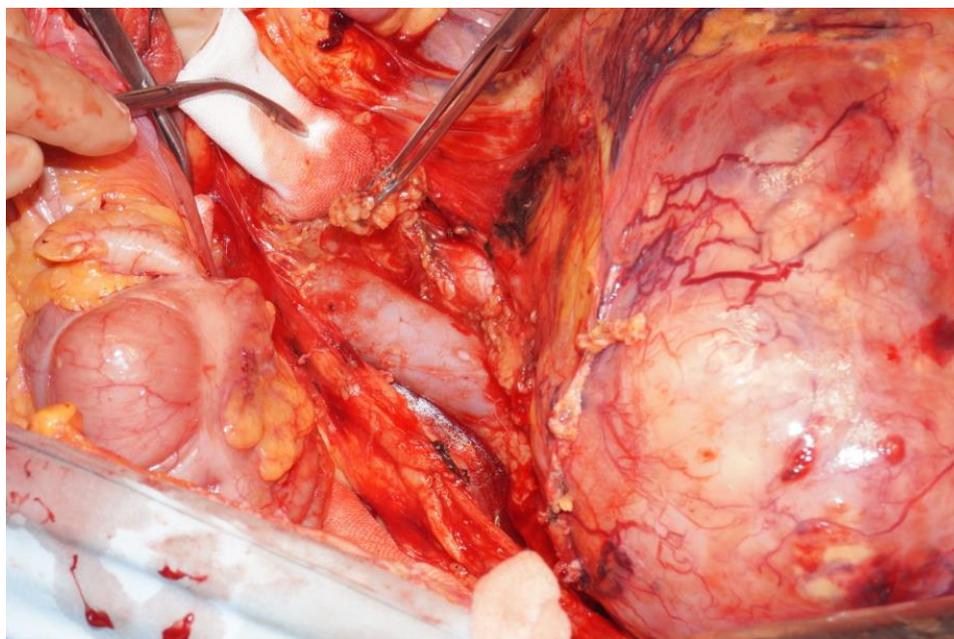


Рисунок 14 – Мобилизация опухоли, выделение выше- и нижележащих отделов магистральных сосудов



Рисунок 15 – Вид операционной раны после удаления опухоли. Макроскопически – без признаков резидуальной опухоли

Послеоперационный период протекал без осложнений. По результатам морфологического заключения операционного материала – лейомиосаркома G2. При дальнейшем динамическом наблюдении на протяжении 20 месяцев признаков рецидива заболевания не выявлено.

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует важность всех вышеописанных принципов – готовность хирурга к выполнению максимального объёма операций и возможным интраоперационным осложнениям, создание широкой экспозиции зоны вмешательства, предварительная мобилизация выше- и нижележащих отделов крупных сосудов с целью ликвидации массивной кровопотери в случае ранения сосуда. Это позволяет безопасно и радикально выполнить операцию несмотря на рецидивный характер опухолевого процесса и избежать выполнения резекции магистральных сосудов без ущерба радикальности операции.

Послеоперационные осложнения возникли в 46% случаев. Среди возникших осложнений встречались нагноение послеоперационной раны, транссудативный плеврит, кишечная непроходимость, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, почечная и печёночная недостаточность, парез кишечника. Частота и структура послеоперационных осложнений по классификации Clavien-Dindo представлена на рисунке 16.

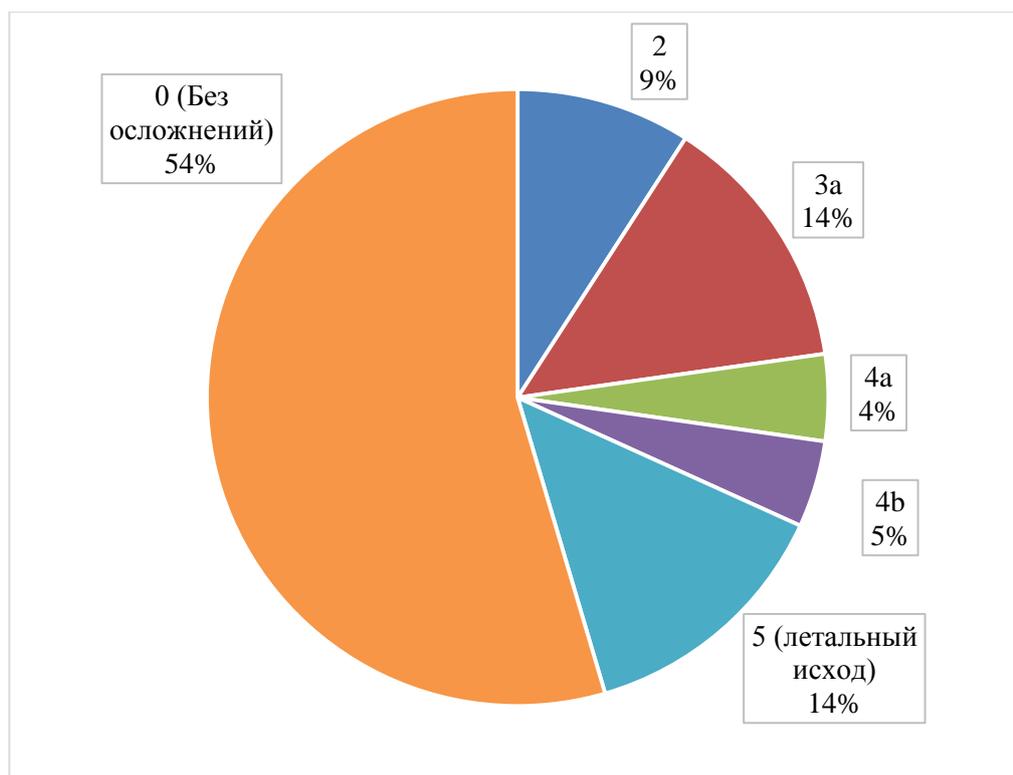


Рисунок 16 — Частота и тяжесть послеоперационных осложнений при хирургическом лечении рецидивных лейомиосарком

Как видно из представленной диаграммы, при операциях по поводу рецидивной опухоли послеоперационная летальность составила 10,3% (3/29). Причинами летальных исходов стали полиорганная недостаточность в исходе сепсиса, острое желудочно-кишечное кровотечение и острая печёчно-почечная недостаточность.

Как было указано ранее, из 29 больных, прооперированных повторно по поводу первого рецидива заболевания, повторный рецидив (R2) развился у 19 больных. Из этой группы были повторно прооперированы 11 пациентов (57%). Средний размер опухоли при операциях по поводу второго рецидива заболевания составил 8,0 см (минимум – 3,0 см, максимум – 18,0 см). Во всех случаях операции были выполнены открытым доступом.

ГЛАВА 4. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЗАБРЮШИННЫХ ЛЕЙОМИОСАРКОМ

4.1. Частота экспрессии PD-L1 и её прогностическая значимость

Оценка экспрессии PD-L1 выполнена на 45 опухолевых образцах у 41 пациента (в 4 случаях анализ PD-L1 статуса был проведён и в первичной опухоли, и в метастазе). На основании PD-L1-статуса больные были разделены на 2 группы - с отрицательной и положительной экспрессией PD-L1 (PD-L1 < 1% клеток и PD-L1 > 1% клеток) - для оценки её клинической значимости. Клинико-морфологические характеристики проанализированных пациентов суммированы в таблице 9. Из 41 обследованного пациента у 10 (24%) был определён PD-L1-положительный статус (уровень экспрессии составил от 3% до 50%). Степень экспрессии в 7 случаях составляла от 3% до 15%, в 2 случаях – 30%, и в одном случае - 50%.

Интересно отметить тот факт, что среди 4 пациентов, у которых анализ экспрессии PD-L1 был проведён и в первичной опухоли, и в метастатическом очаге, в двух случаях было выявлено появление положительной экспрессии PD-L1 в метастазе при её отсутствии в первичной опухоли. В целом, наличие различий в характере экспрессии PD-L1 (её наличие или отсутствие) между первичной и метастатической опухолью было описано ранее в литературе, и по сводным данным встречается в 30% [133].

Таблица 9 — Клинико-морфологические характеристики исследуемой когорты больных

Характеристики	PD-L1 <1% (n=31)	PD-L1 ≥1% (n=10)	p
Возраст (медиана)	54	61	0,155
Пол			
Мужской	6 (20%)	3 (30%)	0,297
Женский	25 (80%)	7 (70%)	
Степень злокачественности опухоли (Grade)			
G1	2 (6%)	0 (0%)	0,687
G2	12 (39%)	4 (40%)	
G3	17 (55%)	6 (60%)	

Характер опухоли			
Первичная	23	6	0,782
Рецидивная	9	0	
Метастаз	3	4	
Индекс пролиферации Ki-67 (медиана)	47,8%	58,8%	0,02

Пациенты были сопоставимы по клинико-морфологическим характеристикам за исключением индекса пролиферации Ki-67, который был достоверно выше у больных с положительной экспрессией PD-L1 ($p=0,02$).

4.2. Общая и безрецидивная выживаемость

Медиана безрецидивной выживаемости среди больных с опухолями 2 степени злокачественности при отсутствии или наличии экспрессии PD-L1 составила 27,6 месяца и 17,5 месяца соответственно, однако различия не были статистически значимыми ($p=0,88$). Медиана общей выживаемости среди больных с положительной экспрессией PD-L1 была достоверно ниже и составила 30 месяцев по сравнению со 105 месяцами среди больных, у которых экспрессия PD-L1 отсутствовала ($p=0,043$) (Таблица 10, Рисунок 17).

У пациентов с опухолью 3 степени злокачественности медиана безрецидивной выживаемости составила 15,8 месяцев при отсутствии экспрессии PD-L1 и 19,5 месяцев при положительном PD-L1-статусе ($p=0,47$). Медиана общей выживаемости составила 31 и 61,2 месяца соответственно ($p=0,11$) (Таблица 10, Рисунок 18).

Таблица 10 — Общая и безрецидивная выживаемость у больных с лейомиосаркомой 2 и 3 степени злокачественности в зависимости от наличия экспрессии PD-L1

Степень злокачественности опухоли (grade)	Экспрессия PD-L1	n	Медиана БРВ	p	Медиана ОВ	p
2	<1%	12	27,6	0.88	<u>105</u>	0.043
	≥1%	4	17,5		<u>30</u>	
3	<1%	17	15,8	0.47	31	0.11
	≥1%	6	19,5		61.2	

Суммарно	<1%	31	18	0.802	78	0.62
	≥1%	10	19		60	

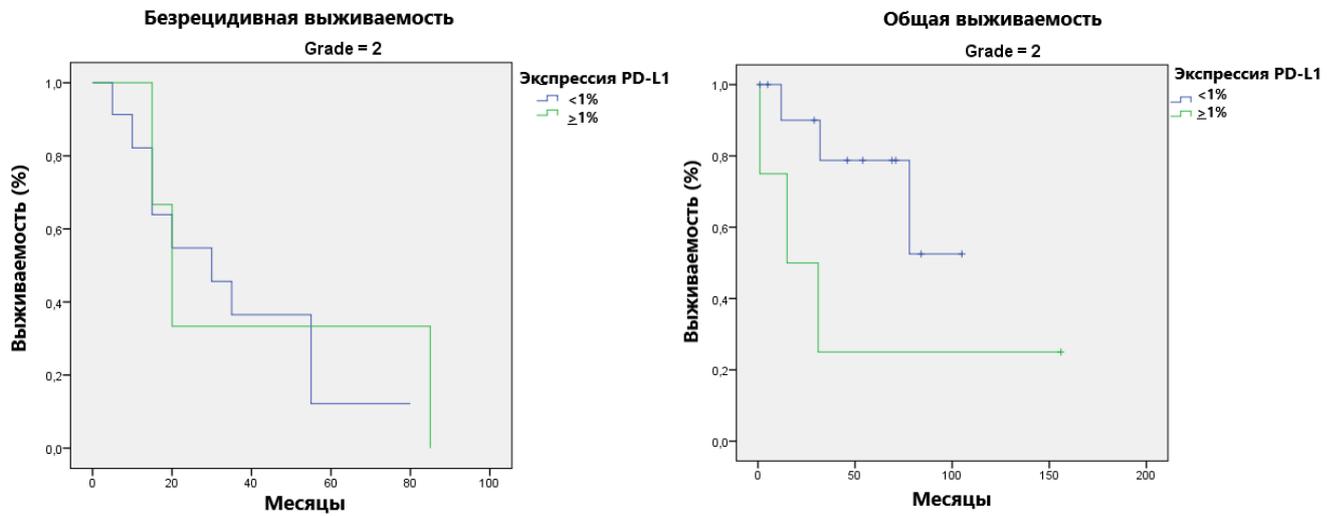


Рисунок 17 — Общая и безрецидивная выживаемость у больных с опухолями 2 степени злокачественности в зависимости от наличия экспрессии PD-L1

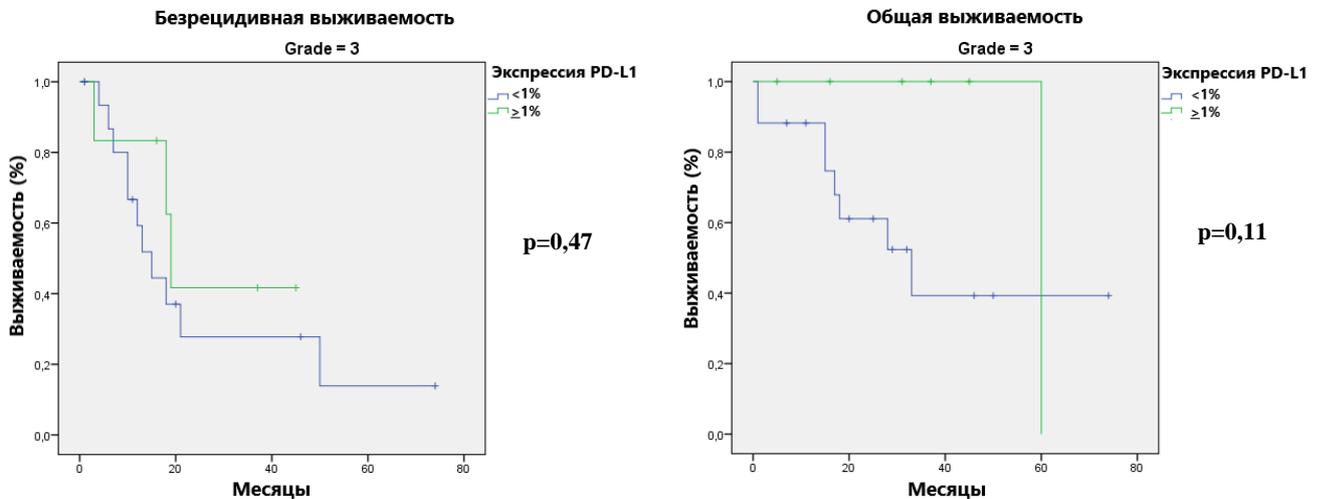


Рисунок 18 — Общая и безрецидивная выживаемость у больных с опухолями 3 степени злокачественности в зависимости от наличия экспрессии PD-L1

Отдельно была проанализирована подгруппа пациентов, прооперированных по поводу первичной опухоли. Было выявлено, что при положительной экспрессии PD-L1 медиана безрецидивной выживаемости составила 19,6 месяца в

сравнении с 29,9 месяцами у пациентов с отсутствием экспрессии PD-L1 (Рисунок 19), однако различия не были статистически значимы ($p=0,796$).

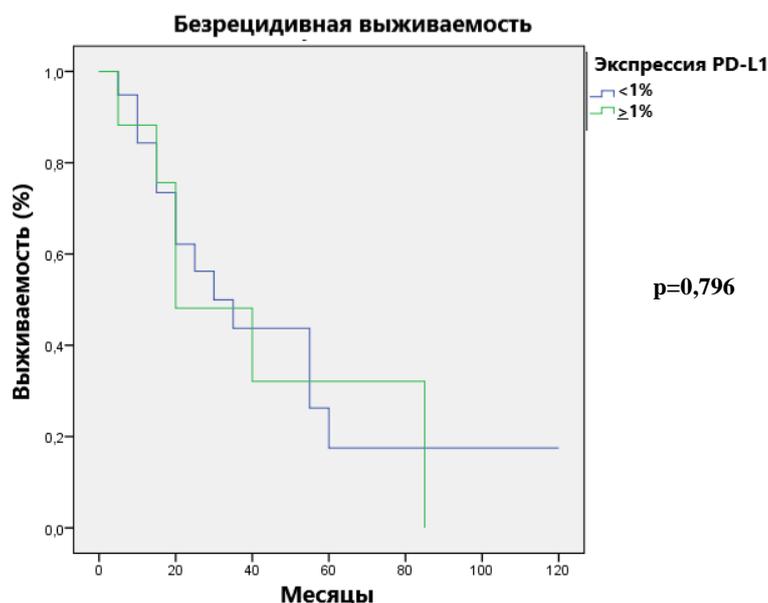


Рисунок 19 — Безрецидивная выживаемость после операции по поводу первичной опухоли в зависимости от наличия экспрессии PD-L1

Медиана общей выживаемости не зависела достоверно от наличия экспрессии PD-L1 у больных с опухолью 2 и 3 степени злокачественности (при опухолях G2 - 80 и 32,5 месяца при отсутствии или наличии экспрессии PD-L1 ($p=0,103$), при опухолях G3 – 70 и 61,2 месяца соответственно ($p=0,311$)) (Таблица 11, Рисунки 20 и 21).

Таблица 11 — Медиана общей выживаемости после первичной операции в зависимости от степени злокачественности опухоли и наличия экспрессии PD-L1

Степень злокачественности опухоли (grade)	Экспрессия PD-L1	Медиана ОВ	p
2	<1%	80	0,103
	≥1%	32,5	
3	<1%	70	0,311
	≥1%	61,2	

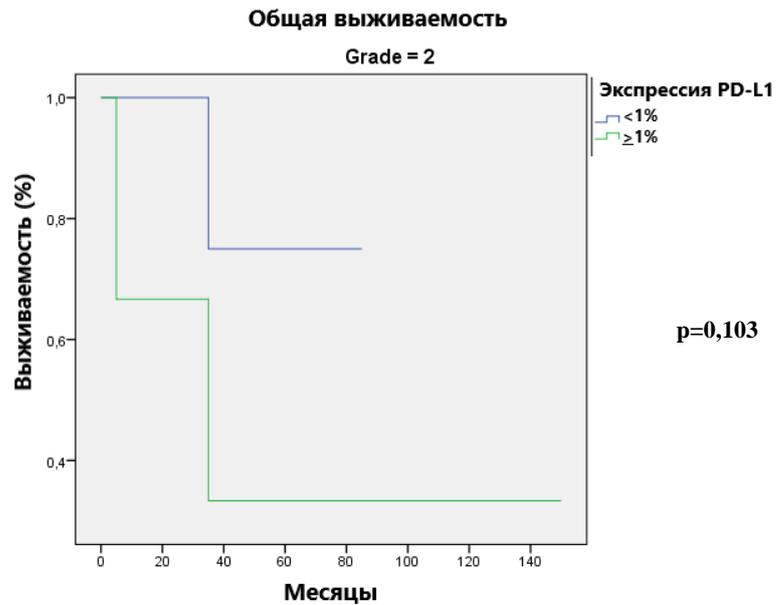


Рисунок 20 — Общая выживаемость после операции по поводу первичной опухоли в зависимости от наличия экспрессии PD-L1 у больных со второй степенью злокачественности опухоли

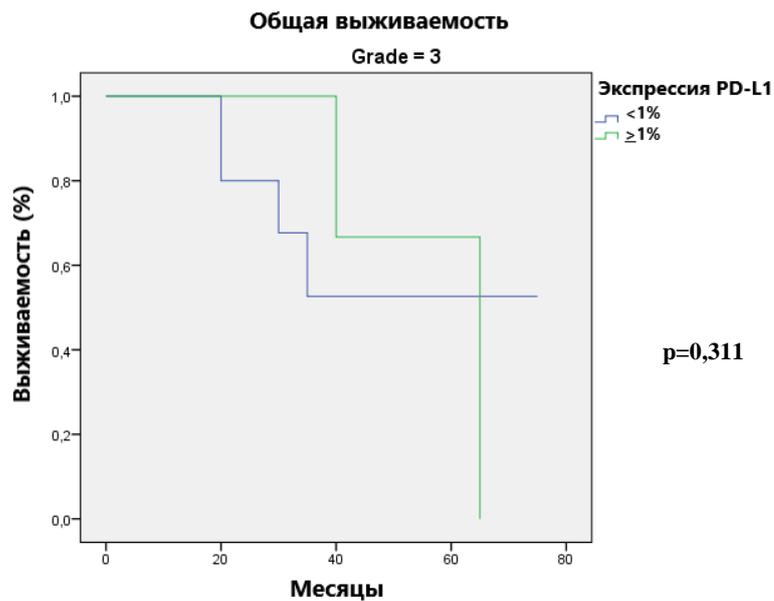


Рисунок 21 — Общая выживаемость после операции по поводу первичной опухоли в зависимости от наличия экспрессии PD-L1 у больных с третьей степенью злокачественности опухоли

Микроскопическая картина при оценке результатов иммуногистохимического анализа экспрессии PD-L1 представлена на рисунке 22.

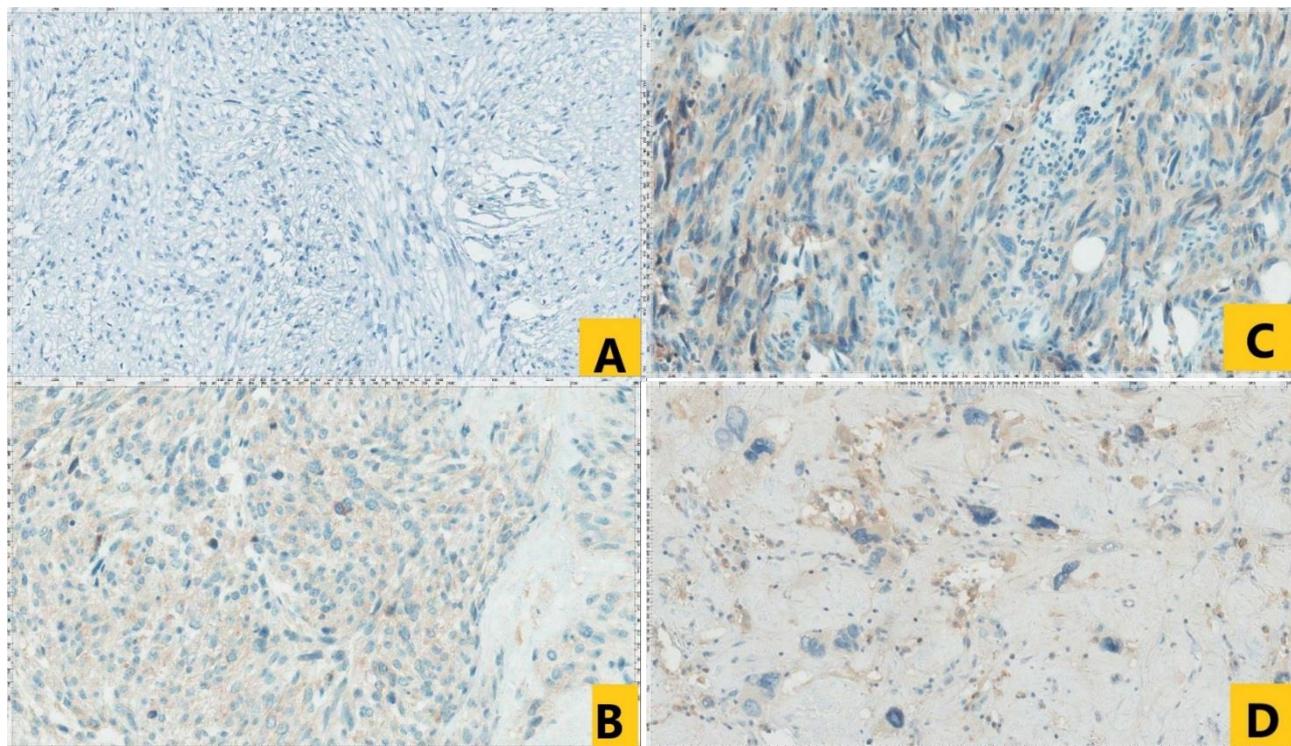


Рисунок 22 — Микроскопическая картина при оценке степени экспрессии PD-L1

- А.** Экспрессия PD-L1 в клетках опухоли и иммунных клетках - 0%.
- В.** Экспрессия PD-L1 в клетках опухоли - 15%. Интенсивность окраски 0-1. Иммунные клетки до 3%.
- С.** Экспрессия PD-L1 в клетках опухоли - 30%. Интенсивность окраски 1+. Иммунные клетки - 0%
- Д.** Экспрессия PD-L1 в клетках опухоли - 50%. Интенсивность окраски 1+. Иммунные клетки примерно 1%.

4.3. Статус микросателлитной нестабильности

Оценка статуса микросателлитной нестабильности проведена у 41 больного. В большинстве случаев – 97,6% (40/41) – лейомиосаркомы были представлены опухолями со стабильной системой репарации (microsatellite stable, MSS) (Рисунок 23).

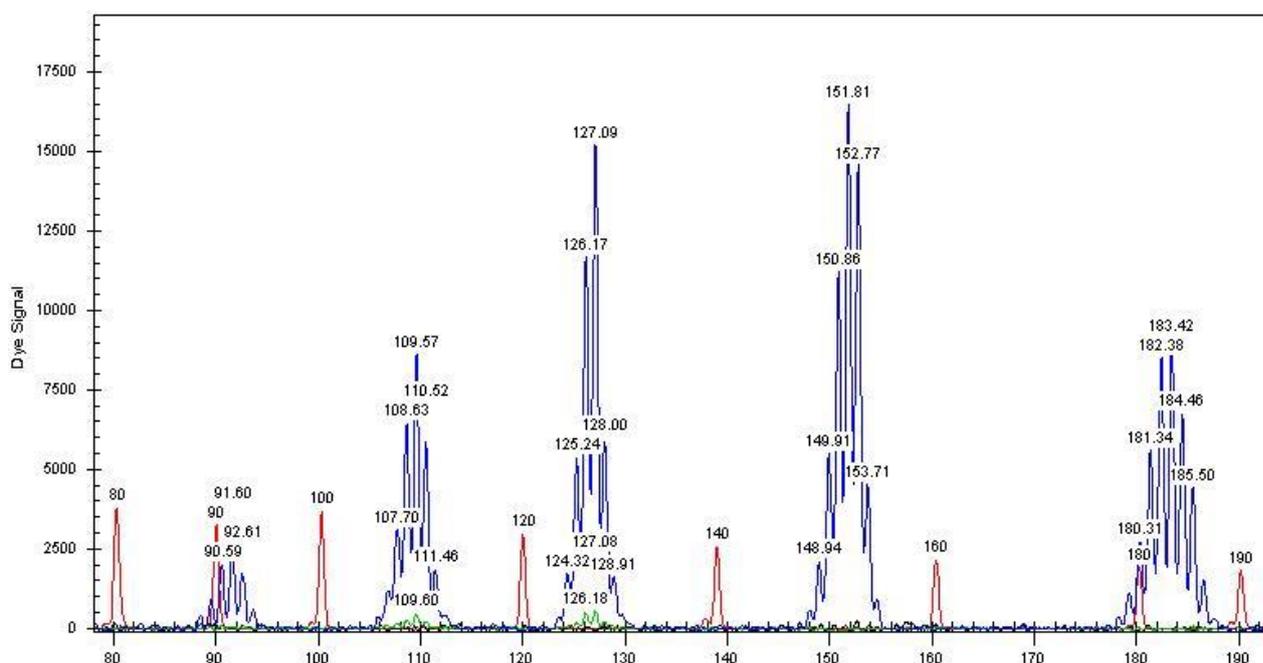


Рисунок 23 — Результаты фрагментного анализа при микросателлитно-стабильной (MSS) опухоли

В 1 случае из 41 (2,4%) и первичная опухоль и метастатический очаг были нестабильными по маркеру NR21 (Рисунок 24), что позволило определить их статус микросателлитной нестабильности как низкий (MSI-low, MSI-L). При этом у данной пациентки отмечен различный уровень экспрессии PD-L1 в первичной опухоли (0%) и метастатическом очаге (15%). Изначально данная пациентка была прооперирована по поводу лейомиосаркомы G3 размерами 25 см; адьювантная терапия не проводилась. Безрецидивный период составил 19 месяцев, после чего было отмечено прогрессирование в виде появления двух метастатических очагов в печени, неоднократно подвергнутых сеансам радиочастотной абляции. Спустя 38 месяцев после первичной операции пациентка была прооперирована по поводу метастатического очага в подкожной жировой клетчатке, на материале которого и было проведено иммуногистохимическое и молекулярно-генетические исследования. Через 60 месяцев пациентка скончалась от прогрессирования заболевания.

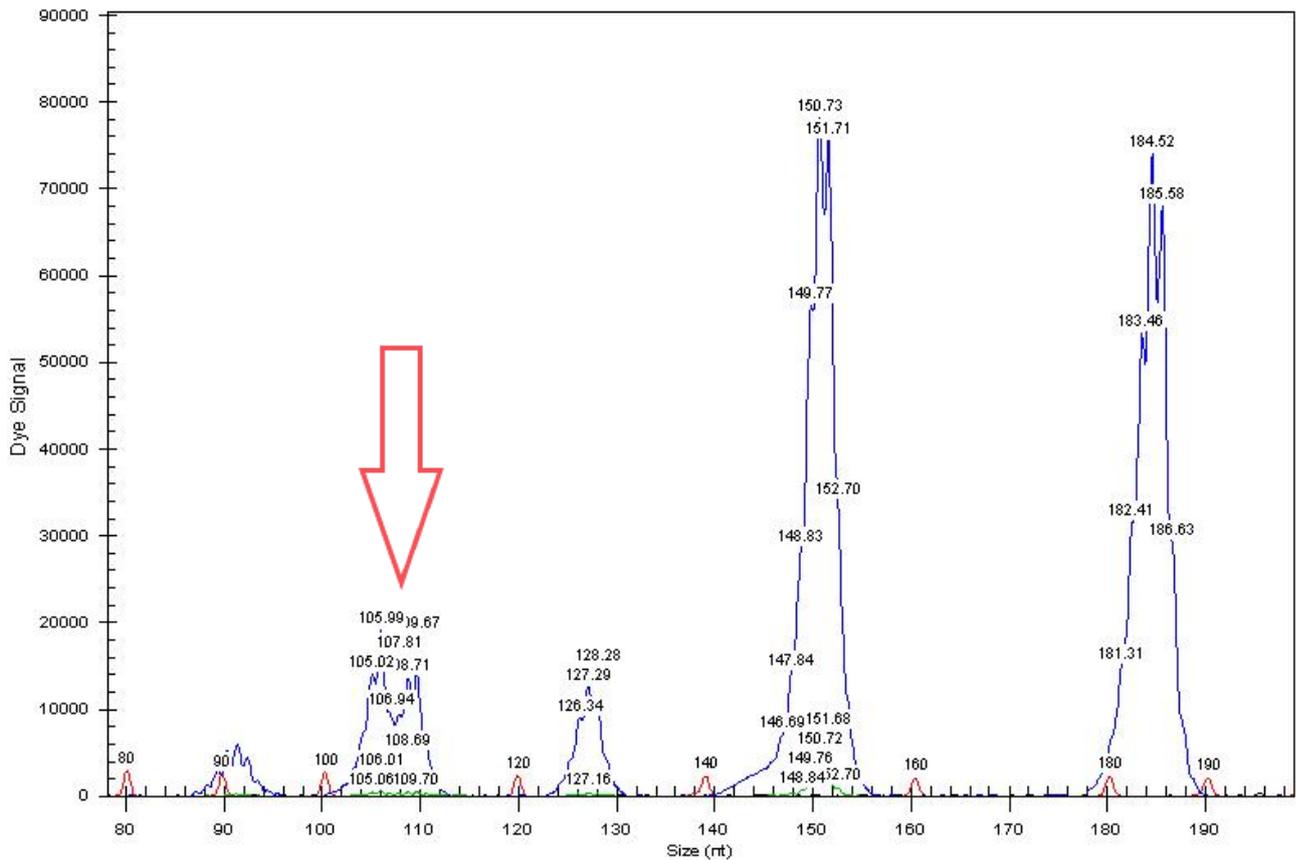


Рисунок 24 — Результаты фрагментного анализа опухоли с микросателлитной нестабильностью низкого уровня (MSI-L). Маркёр NR21 имеет два фрагмента разной длины.

Опухолей с высоким уровнем MSI (MSI-H) в нашей выборке больных выявлено не было.

Как было сказано ранее, частота микросателлитно-нестабильных опухолей среди лейомиосарком и прогностическое значение MSI-статуса остаётся практически неизученным. Считается, что наличие микросателлитной нестабильности – редкое явление среди мягкотканых сарком. В опубликованных в литературе исследованиях анализу подвергались гетерогенные группы больных с различными гистологическими формами мягкотканых сарком, что затрудняет реальную оценку частоты встречаемости опухолей с нарушением работы в системе репарации неспаренных оснований.

Таким образом, насколько известно из доступных источников, проведённый в данной работе анализ частоты микросателлитно-нестабильных опухолей является самым крупным среди больных с лейомиосаркомами.

Прогностическая значимость MSI-статуса у больных с мягкоткаными саркомами также остаётся неопределённой. Наиболее изучено влияние MSI-статуса на прогноз заболевания у больных раком толстой кишки. Известно, что опухоли толстой кишки с высоким уровнем MSI не склонны к метастазированию и имеют благоприятный прогноз, что было подтверждено результатом мета-анализа 32 исследований [68]. В нашем исследовании у одной пациентки с низким уровнем микросателлитной нестабильности (по маркёру NR21) прогрессирование заболевания было отмечено спустя 19 месяцев после удаления первичной опухоли, летальный исход спустя 60 месяцев. Таким образом, наше исследование оставляет открытым вопрос о прогностической значимости MSI-статуса у больных с лейомиосаркомой.

4.4. Генетическое профилирование и генетические факторы прогноза

Исследование мутационного профиля проведено на опухолевых образцах 15 больных. Среди этой группы больных было 7 пациентов с опухолями 2 степени злокачественности и 8 пациентов с 3 степенью злокачественности. Характер опухоли, подвергнутой генетическому исследованию, был следующим – первичная опухоль – 10 случаев, рецидивная опухоль – 3 случая, метастаз – 2 случая. Все исследованные образцы опухолевой ткани были получены от разных пациентов. В данной группе пациентов у 5 больных (33,3%) определялась положительная экспрессия PD-L1 в опухолевой ткани. Образцы опухолевой ткани подвергались анализу на мутации в 12 генах: KRAS, NRAS, KIT, BRAF, PDGFRA, ALK, EGFR, ERBB2, PIK3CA, ERBB3, ESR1, RAF1.

В исследуемой популяции больных был выявлен 31 вариант однонуклеотидного полиморфизма (ОНП, англ. Single nucleotide polymorphism, SNP). Список выявленных мутаций представлен в таблице 12. Среднее количество миссенс-мутаций у одного пациента составило 4 (Рисунок 25).

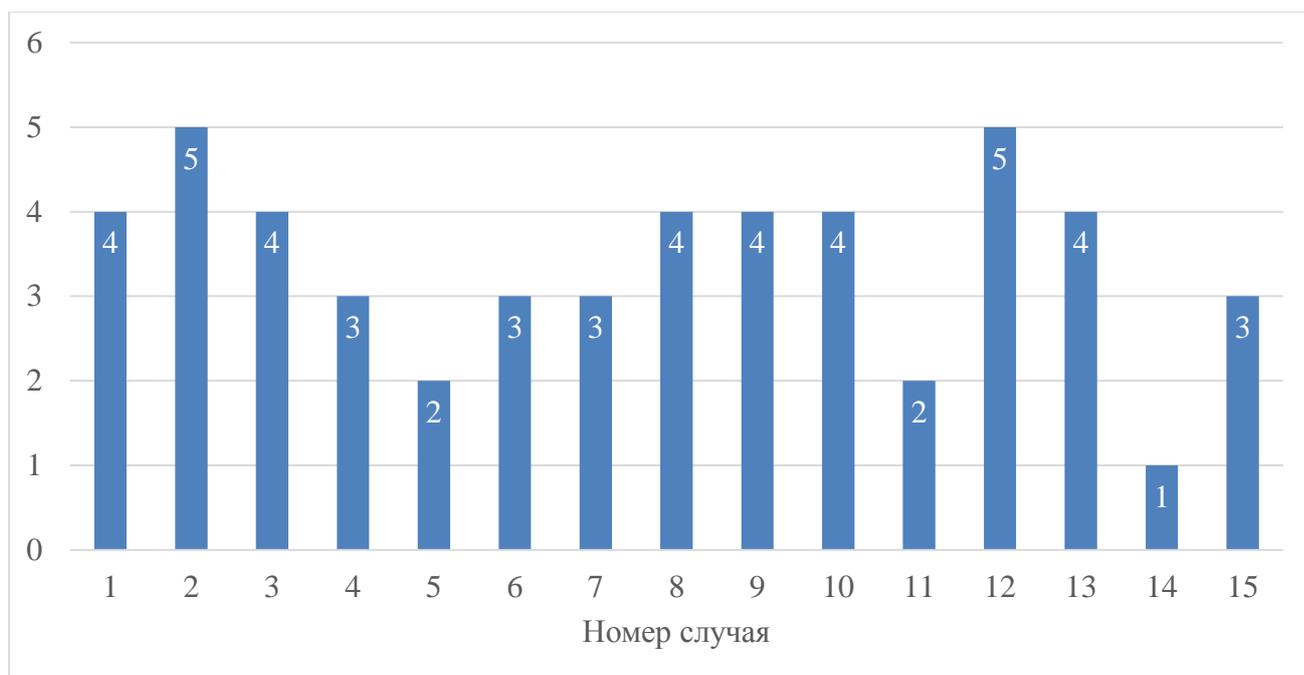


Рисунок 25 — Количество выявленных миссенс-мутаций в одном образце опухолевой ткани

Полученные нами данные сопоставимы с данными литературы. В исследовании Cote и соавт. [134], в которое было включено 23 пациента с лейомиосаркомой, среднее количество миссенс-мутаций у одного пациента составило 3 (диапазон – 0-14).

Таблица 12 — Спектр мутаций, выявленных в забрюшинных лейомиосаркомах, и частота их выявления

Ген	Вид мутации	Клиническая значимость	Локализация мутации	Номенклатура			Частота встречаемости аллеля (Minor allele frequency, MAF)	Максимальная MAF в популяции	Частота встречаемости аллеля (НМИЦ онкологии им.Н.Н.Блохина)
				Нуклеотидная замена	Аминокислотная замена	Номенклатура по rs			
ERBB2 (HER2)	миссенс	Доброкачественная	chr17:39723335 (GRCh38.p12)	c.1963A>G	p.I655V	rs1136201	0.12	0.32	33%
	миссенс	н.д.	chr17:39727784 (GRCh38.p12)	c.3508C>G	p.P1170A	rs1058808	0.45	0.48	80%
ERBB3	синонимичный вариант	н.д.	chr12:56093417 (GRCh38.p12)	c.1347T>C	p.I449I	rs2229046	0.05	0.13	27%
	миссенс	н.д.	chr12:56101214 (GRCh38.p12)	c.3355A>T	p.S1119C	rs773123	0.07	0.14	27%
EGFR	миссенс	Вероятно, доброкачественная	chr7:55161562 (GRCh38.p12)	c.1562G>A	p.R521K	rs2227983	0.29	0.50	40%
	синонимичный вариант	Вероятно, доброкачественная	chr7:55201223 (GRCh38.p12)	c.2982C>T	p.D994D	rs2293347	0.14	0.32	33%
	миссенс	Вероятно, доброкачественная	chr7:55181370 (GRCh38.p12)	c.2361G>A	p.Q787Q	rs1050171	0.43	0.50	67%
	синонимичный вариант	н.д.	chr7:55170394 (GRCh38.p12)	c.1968C>T	p.H656H	rs10258429	0.11	0.28	7%
	синонимичный вариант	Вероятно, доброкачественная	chr7:55146655 (GRCh38.p12)	c.474C>T	p.N158N	rs2072454	0.48	0.50	73%

PIK3CA	миссенс	Патогенная	chr3:179234261 (GRCh38.p12)	c.3104C>T	p.A1035V	rs28942107	< 0.01	< 0.01	7%
	н.д.	н.д.	н.д.	c.76-23509A>G	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	27%
	н.д.	н.д.	н.д.	c.77+8483C>T	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	20%
	н.д.	н.д.	н.д.	c-76-14537C>G	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	27%
ESR1	синонимичный вариант	н.д.	chr6:152098960 (GRCh38.p12)	c.1782G>A	p.T594T	rs2228480	0.19	0.29	53%
	синонимичный вариант	н.д.	chr6:151807942 (GRCh38.p12)	c.30T>C	p.S10S	rs2077647	0.47	0.50	67%
	н.д.	н.д.	н.д.	c.1369+13777T>G	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	20%
ALK	синонимичный вариант	Доброкачественная	chr2:29232401 (GRCh38.p12)	c.2535T>C	p.G845G	rs2256740	0.50	0.49	93%
	миссенс	Доброкачественная	chr2:29193615 (GRCh38.p12)	c.4472A>G	p.K1491R	rs1881420	0.42	0.49	47%
	синонимичный вариант	Доброкачественная	chr2:29226953 (GRCh38.p12)	c.3036G>A	p.T1012T	rs2293563	0.17	0.29	13%
PDGFR A	синонимичный вариант	Доброкачественная	chr4:54274888 (GRCh38.p12)	c.1701A>G	p.P567P	rs1873778	0.04	0.19	100%
	миссенс	Доброкачественная	chr4:54273604 (GRCh38.p12)	c.1432T>C	p.S478P	rs35597368	0.20	0.44	40%
	синонимичный вариант	Доброкачественная	chr4:54277410 (GRCh38.p12)	c.1809G>A	p.A603A	rs10028020	0.23	0.45	40%
	синонимичный вариант	Доброкачественная	chr4:54285873 (GRCh38.p12)	c.2472C>T	p.V824V	rs2228230	0.24	0.45	40%

	синонимичный вариант	Доброкачественная	chr4:54263911 (GRCh38.p12)	c.612T>C	p.N204N	rs2229307	0.24	0.43	40%
	синонимичный вариант	Доброкачественная	chr4:54267559 (GRCh38.p12)	c.939T>G	p.G313G	rs4358459	0.23	0.43	47%
	миссенс	Доброкачественная/Вероятно Доброкачественная	chr4:54261281 (GRCh38.p12)	c.236G>A	p.G79D	rs36035373	< 0.01	0.02	7%
KIT	н.д.	н.д.	н.д.	c.2362-77G>A	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	13%
	синонимичный вариант	Доброкачественная/Вероятно Доброкачественная	chr4:54727315 (GRCh38.p12)	c.1638A>G	p.K546K	rs55986963	0.02	0.07	7%
	н.д.	н.д.	н.д.	c.1383A>G	p.T461T	н.д.	н.д.	н.д.	7%
BRAF	миссенс	Доброкачественная	chr7:140749350 (GRCh38.p12)	c.1929A>G	p.G643G	rs9648696	0.35	0.39	7%
KRAS	миссенс	Не определена	chr12:132664084 (GRCh38.p12)	c.2626T>G	p.S876P	rs1208731306	< 0.01	< 0.01	13%

ПРИМЕЧАНИЕ — н.д. – нет данных

Как мы видим из представленной таблицы, пациенты с лейомиосаркомой имеют широкий спектр соматических мутаций генов, вовлечённых в канцерогенез. С наибольшей частотой диагностировались мутации в генах ALK, PDGFRA, ERBB2 и EGFR. Реже встречались мутации в генах KIT, BRAF и KRAS. Также следует отметить, что в исследованных образцах опухолевой ткани не было выявлено мутаций в генах NRAS и RAF1. Отдельно необходимо сказать, что частота некоторых выявленных мутаций была значительно выше, чем в литературных данных. Так, например, частота мутации с.3508C>G в гене ERBB2 по литературным данным составляет 45%, в то время как в нашей группе больных данная мутация встречалась у 80% больных. Мутация с.1701A>G в гене PDGFRA была выявлена у 100% больных, при том, что в литературе сообщается о частоте данной мутации равной 19%. Аналогично, в исследованной нами группе больных мутация с.2535T>C в гене ALK выявлена в 93% случаев, что было значительно выше по сравнению с опубликованной в литературе частотой 49%. При определении мутационного профиля забрюшинных лейомиосарком было определено, что характерной особенностью является мультифокальное наличие или отсутствие мутаций в гене PDGFRA, а именно мутаций с.1701A>G, с.1432T>C, с.1809G>A, с.2472C>T, с.612T>C и с.939T>G (Рисунок 26).

Мутация	Номер случая														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
ALK c.4472A>G, p.K1491R	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
ALK c.2535T>C (p.G845G)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
ALK c.3036G>A (p.T1012T)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
EGFR c.2361G>A (p.Q787Q)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
EGFR c.474C>T (p.N158N)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
EGFR c.1562G>A (p.R521K)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
EGFR c.2982C>T (p.D.994D)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
EGFR c.1968C>T (p.H656H)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
ERBB 2 c.1963A>G (p.I655V)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
ERBB 2 c.3508C>G (p.P1170A)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
ERBB3 c.1347T>C (p.I449I)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
ERBB3 c.3355A>T (p.S1119C)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
ESR1 c.30T>C (p.S10S)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
ESR1 c.1782G>A (p.T594T)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
ESR1 c.1369+1377T>G	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
PDGFRA c.1701A>G (p.P567P)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
PDGFRA c.1432T>C (p.S478P)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
PDGFRA c.1809G>A (p.A603A)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
PDGFRA c.2472C>T (p.V824V)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
PDGFRA c.612T>C (p.N204N)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
PDGFRA c.939T>G (p.G313G)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
PDGFRA c.236G>A (p.G79D)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
PIK3CA c.3104C>T (p.A1035V)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
PIK3CA c-76-14537C>G	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
PIK3CA c-76-23509A>G	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
PIK3CA c-77+8483C>T	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
KIT c.2362-77G>A	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
KIT c.1638A>G (p.K546K)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
KIT c.1383A>G (p.T461T)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
BRAF c/1929A>G (p.G643G)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
KRAS c.2626T>G	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Рисунок 26 — Профиль мутаций в забрюшинных лейомиосаркомах

Определение генетических факторов прогноза, влияющих на общую выживаемость, проводилось с помощью регрессионного анализа Кокса. Был проведён однофакторный анализ с пошаговым включением всех факторов, т.е. мутаций, выявленных при проведении генетического профилирования. Результаты однофакторного анализа пропорциональных рисков по Кокс представлены в таблице 13. Также было проведено сравнение общей выживаемости у больных, имеющих или не имеющих данные мутации, по методике Каплан-Майера с определением значимости различий с помощью теста log-rank.

Таблица 13 — Влияние мутаций на безрецидивную и общую выживаемость (показатели отношения рисков)

Ген	Нуклеотидная замена	Аминокислотная замена	Номенклатура по rs	Отношение рисков по БРВ (95% ДИ)	Значимость (p)	Отношение рисков по ОБ (95% ДИ)	Значимость (p)
ERBB2 (HER2)	c.1963A>G	p.I655V	rs1136201	2,61 (0,603-11,3)	0.199	1.907 (0.315-11.534)	0,474
	c.3508C>G	p.P1170A	rs1058808	0,6 (0,121-3)	0.54	0,878 (0,101-7,6)	0,906
ERBB3	c.1347T>C	p.I449I	rs2229046	0,841 (0,232-3)	0.793	1,044 (0,226-4,831)	0,956
	c.3355A>T	p.S1119C	rs773123	1,286 (0,317-5,216)	0.722	1,631 (0,192-13,836)	0,654
EGFR	c.1562G>A	p.R521K	rs2227983	0,696 (0,193-2,5)	0.579	1.287 (0.283-5.848)	0,744
	c.2982C>T	p.D994D	rs2293347	0,7 (0,144-3,4)	0.659	2.896 (0.628-13.347)	0,155
	c.2361G>A	p.Q787Q	rs1050171	0,828 (0,196-3,489)	0,828	0.378 (0.076-1.881)	0,217
	c.1968C>T	p.H656H	rs10258429	0,496 (0,057-4,314)	0,525	0.034 (0.001-296.2)	0,241
	c.474C>T	p.N158N	rs2072454	0,958 (0,24-3,817)	0,951	0.825 (0.157-4.331)	0,820
PIK3CA	<u>c.3104C>T</u>	<u>p.A1035V</u>	<u>rs28942107</u>	<u>12,0 (0,751-191,85)</u>	<u>0,019</u>	<u>12,49 (0,781-199,795)</u>	<u>0,022</u>
	<u>c.76-23509A>G</u>	н.д.	н.д.	1,176 (0,236-5,867)	0,841	<u>6,668 (1,074-41,399)</u>	<u>0,020</u>
	<u>c.77+8483C>T</u>	н.д.	н.д.	2,812 (0,541-14,612)	0,193	<u>5064,997 (0-8,64*10¹⁰)</u>	<u><0,001</u>

	c-76-14537C>G	н.д.	н.д.	2,631 (0,622-11,131)	0,189	0,734 (0,133-4,041)	0,721
ESR1	c.1782G>A	p.T594T	rs2228480	1,458 (0,375-5,673)	0,581	2,349 (0,519-10,635)	0,268
	c.30T>C	p.S10S	rs2077647	1,2 (0,334-4,371)	0,773	0,189 (0,022-1,613)	0,128
	c.1369+13777T>G	н.д.	н.д.	0,493 (0,06-4)	0,511	1,327 (0,153-11,520)	0,797
ALK	c.2535T>C	p.G845G	rs2256740	0,282 (0,029-2,722)	0,234	22.584 (0.001-3122)	0,689
	c.4472A>G	p.K1491R	rs1881420	0,999 (0,279-3,569)	0,998	0.964 (0,212-4,376)	0,880
	c.3036G>A	p.T1012T	rs2293563	2,414 (0,438-13,3)	0,312	0.04 (0.001-15624)	0,445
PDGFRA	c.1701A>G	p.P567P	rs1873778	-	-	-	-
	c.1432T>C	p.S478P	rs35597368	1,223 (0,245-6,113)	0,806	1,013 (0,112-9,121)	0,991
	c.1809G>A	p.A603A	rs10028020	1,397 (0,373-5,235)	0,615	2,85 (0,341-23,786)	0,333
	c.2472C>T	p.V824V	rs2228230	1,397 (0,373-5,235)	0,62	2,85 (0,341-23,786)	0,333
	<u>c.612T>C</u>	<u>p.N204N</u>	<u>rs2229307</u>	0,727 (0,2-2,618)	0,622	<u>57,898</u> <u>(0,108-3*10⁴)</u>	<u>0,005</u>
	c.939T>G	p.G313G	rs4358459	0,997 (0,286-3,478)	0,996	5,7 (0,672-48,375)	0,058

	c.236G>A	p.G79D	rs36035373	1,449 (0,173-12,13)	0,728	0,179 (0,016-1,991)	0,162
KIT	c.2362-77G>A	н.д.	н.д.	2,499 (0,278-22,459)	0,414	2,785 (0,286-27,127)	0,378
	c.1638A>G	p.K546K	rs55986963	0,786 (0,094-6,575)	0,824	0,034 (0-296,2)	0,465
	c.1383A>G	p.T461T	н.д.	-	-	-	-
BRAF	c.1929A>G	p.G643G	rs9648696	2,499 (0,278-22,459)	0,414	0,043 (0-1,5*10 ⁵)	0,683
KRAS	c.2626T>G	p.S876P	rs1208731306	0,228 (0,027-1,958)	0,178	0,316 (0,033-2,984)	0,316

*н.д. – нет данных

При анализе влияния выявленных мутаций на общую и безрецидивную выживаемость было выявлено, что общая выживаемость была достоверно хуже у больных, имеющих следующие мутации:

- мутация A1035V в гене PIK3CA ($p=0,02$)
- мутация с.76-23509A>G в гене PIK3CA ($p=0,02$)
- мутация с.77+8483C>T в гене PIK3CA ($p<0,001$)
- мутация N204N в гене PDGFRA ($p=0,005$)

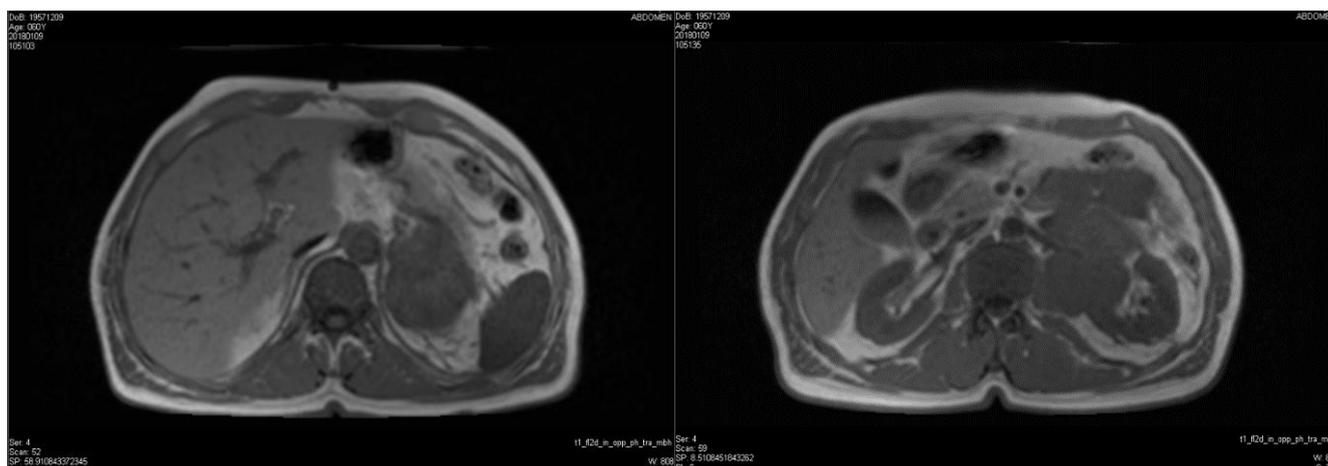
Помимо этого, мутация A1035V в гене PIK3CA также была ассоциирована с достоверно более низкой безрецидивной выживаемостью ($p=0,019$).

Достоверно значимого влияния других мутаций на общую и безрецидивную выживаемость выявлено не было.

Таким образом, среди исследованной нами группы больных была выявлена мутация A1035V в гене PIK3CA, которая по литературным данным встречается достаточно редко (MAF менее 1%), зарегистрирована в базе данных COSMIC как высокопатогенный и клинически значимый вариант, и по нашим данным обладает достоверно значимым влиянием на общую (OR=12,0; 95%ДИ=0,751-191,85; $p=0,019$) и безрецидивную выживаемость (OR=12,49; 95%ДИ=0,781-199,795; $p=0,022$).

Ниже представлен клинический случай пациента, у которого была выявлена мутация A1035V в гене PIK3CA и прослежены результаты лечения.

*Клинический случай. Больной А., 61 год, обратился в НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина в декабре 2017г. с жалобами на эпизодические боли в животе, повышение температуры тела до 38,5С. При обследовании был выявлен забрюшинно расположенный многоузловой опухолевый конгломерат размером до 12*10 см, располагающийся слева от аорты в проекции нижнего края левого надпочечника, между хвостом поджелудочной железы, нисходящей ободочной кишкой, воротами левой почки и поясничной мышцей (Рисунок 27).*



*Рисунок 27 — Данные компьютерной томографии при обследовании на предоперационном этапе. Определяется забрюшинная многоузловая опухоль размерами 12*10 см.*

Пациенту было выполнено радикальное (R0) оперативное вмешательство в объеме – удаление забрюшинной опухоли, левосторонняя гемиколэктомия, нефрэктомия слева, адреналэктомия слева, дистальная субтотальная резекция поджелудочной железы. Послеоперационный период осложнился развитием наружного панкреатического свища (степень B по классификации ISGPF).

По данным патоморфологического исследования операционного материала опухоль соответствовала лейомиосаркоме 3 степени злокачественности (по системе FNCLCC). На образцах опухолевой ткани, фиксированной в формалине и заключённой в парафине, проведено иммуногистохимическое исследования уровня экспрессии PD-L1 и полимеразно-цепная реакция для определения микросателлитной нестабильности. Уровень экспрессии PD-L1 составил 30% (Рисунок 28).

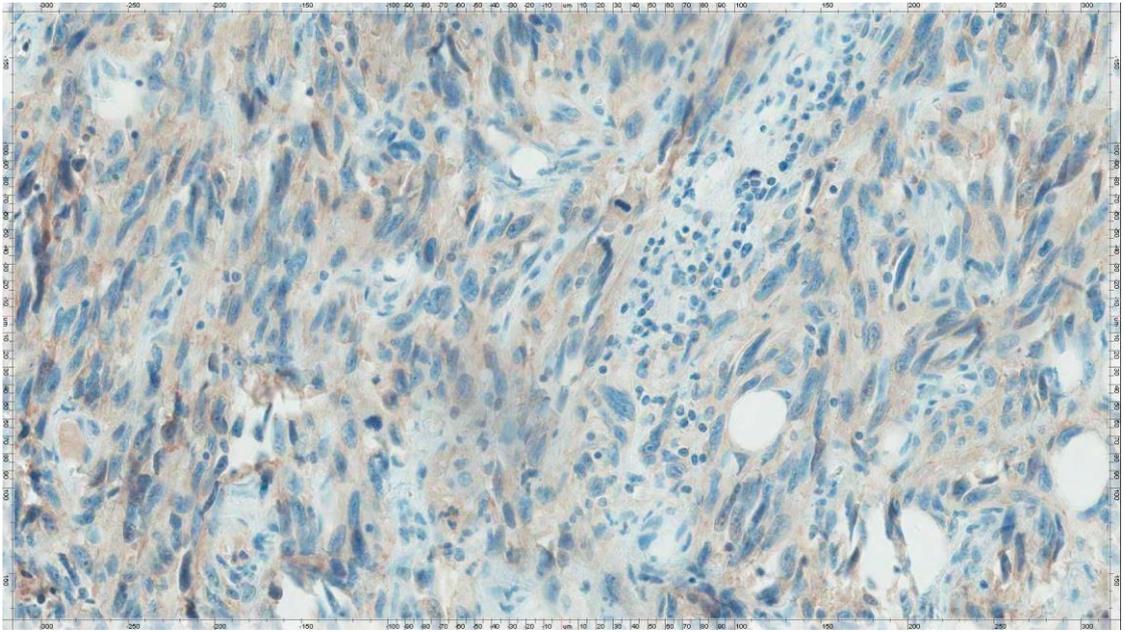


Рисунок 28 — Микрофото (увеличение $\times 200$). Лейомиосаркома высокой степени злокачественности (G3), определяется экспрессия PD-L1 в 30% окрашенных клеток. Интенсивность окраски 1+. Внутренний контроль положительный. Экспрессия PD-L1 в иммунных клетках – 0%

Опухолевая ткань характеризовалась стабильной системой репарации неспаренных оснований (microsatellite stable, MSS) (Рисунок 29).

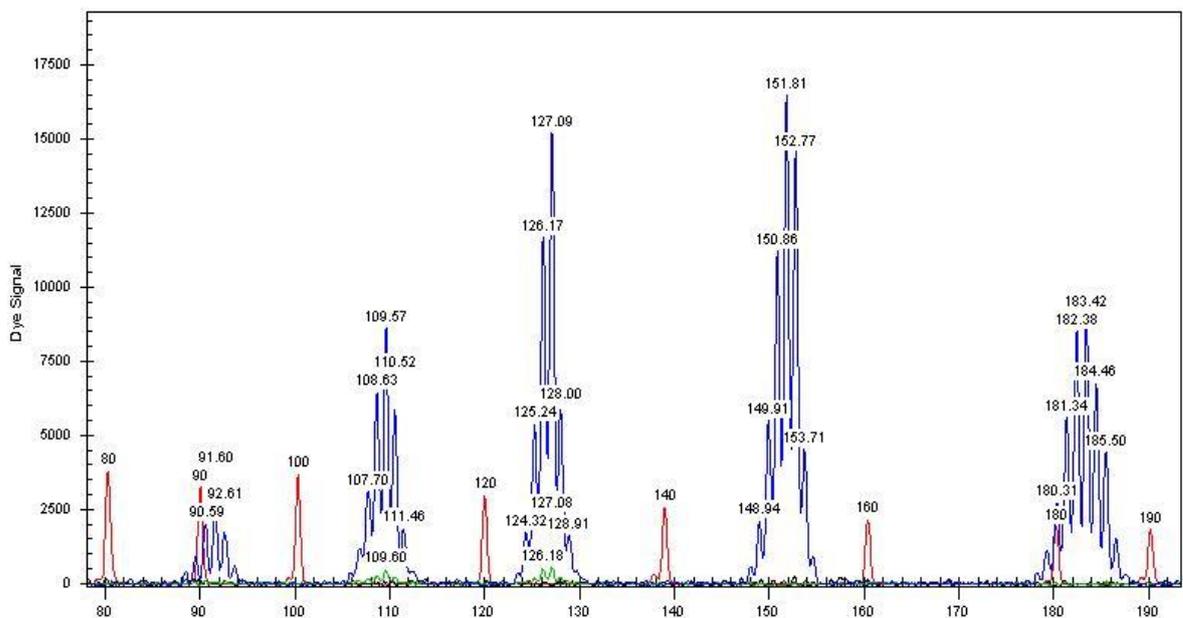


Рисунок 29 — Микросателлитно-стабильный фенотип

В послеоперационном периоде адъювантная химиотерапия не проводилась. В последующем в ранние сроки после операции (безрецидивный период - 3 месяца) отмечено прогрессирование заболевания в виде локального рецидива опухоли и появления метастазов в лёгких, по поводу чего проводилась симптоматическая терапия. Спустя 6 месяцев после оперативного вмешательства пациент скончался от прогрессирования заболевания. При молекулярном профилировании у пациента выявлен ряд мутаций в генах PIK3CA (в т.ч. мутация p.A1035V), ALK, EGFR, ERBB, ESR1 и PDGFRA.

Соматическая мутация p.A1035V (с.3104C>T) в гене PIK3CA зарегистрирована в международной базе данных COSMIC как клинически значимый вариант. Данная мутация также была описана при раке эндометрия [135], раке молочной железы [136]. Наличие мутации в гене PIK3CA у больных колоректальным раком ассоциировано с высоким уровнем микросателлитной нестабильности [137]. Таким образом, выявленная мутация p.A1035V (с.3104C>T) в гене PIK3CA является клинически значимой мутацией у больных с лейомиосаркомами и может рассматриваться как прогностический маркер для этой группы больных. В дальнейшем изучение эффективности mTOR-ингибиторов у данной группы больных позволило бы определить и предиктивную значимость описанной мутации.

Мутация с.612T>C (p.N204N) в гене PDGFRA была ассоциирована со статически значимым увеличением риска летального исхода (OR=57,898, 95% ДИ=0,108-3*104, p=0,005). Большой диапазон доверительного интервала связан с малым количеством наблюдений. Ранее данная мутация была описана в единичном исследовании у больных с гастроинтестинальными стромальными опухолями тонкой кишки [138], но её клиническая значимость оставалась малоизученной.

Мутация с.76-23509A>G в гене PIK3CA приводила к статистически значимому ухудшению общей выживаемости (OR=6,668, 95% ДИ=1,074-41,399, p=0,02).

Мутация с.77+8483C>T в гене PIK3CA также приводила к статистически значимому ухудшению общей выживаемости (ОР=5064,9, 95% ДИ=0-8,64*1010, $p<0,001$). Большой диапазон доверительного интервала может быть связан с малым количеством наблюдений и наступлением оцениваемого события (летального исхода) у всех больных с мутацией гена. В 3 из 4 случаев данная мутация встречалась вместе с мутацией с-76-23509A>G. Общая продолжительность жизни у данных больных составила 1 месяц (летальный исход по неизвестной причине), 5 месяцев (летальный исход от прогрессирования заболевания) и 28 месяцев (летальный исход от осложнений после операции по поводу рецидива заболевания).

4.4.1. Частота встречаемости других мутаций

Важно отметить, что у большинства больных исследуемой когорты были выявлены следующие мутации: мутация p.P567P (с.1701A>G) в гене PDGFRA (частота встречаемости – 100%), мутация p.G845G (с.2535T>C) в гене ALK (частота встречаемости – 93%), мутация p.P1170A (с.3508C>G) в гене ERBB2 (частота встречаемости – 80%, мутация p.N158N (с.474C>T) в гене EGFR (частота встречаемости – 73%).

Мутация p.P567P (rs1873778) в гене PDGFRA была описана у больных с аденосквамозным [139] и плоскоклеточным раком шейки матки [140], колоректальным раком [141], нейроэндокринной опухолью поджелудочной железы [142]. Частота встречаемости мутации p.P567P (rs1873778) в других опухолях варьирует в пределах 4-19% [143]. Данная мутация не была ранее описана среди больных с лейомиосаркомой.

Соматическая мутация p.G845G в гене ALK (rs2256740) была описана у больных с остеосаркомой [144], гемангиобластомой [145], раком желудка и молочной железы. Функциональная и прогностическая значимость данной мутации ранее не была изучена у больных с лейомиосаркомой.

Миссенс-мутация p.P1170A (rs1058808) в гене ERBB2 встречается у больных раком молочной железы [146]. Наличие полиморфизма rs1058808 в

китайской популяции связано с двукратным увеличением риска развития остеосаркомы ($p=0,02$) [147]. У больных раком молочной железы наличие данной мутации приводит к статистически значимому повышению риска развития кардиотоксичности от трастузумаба в 2,6 раза ($p=0,04$) [148], однако молекулярные причины данной склонности не ясны. У больных раком молочной железы, получающих трастузумаб, наличие мутации P1170A не влияло статистически значимо на показатели безрецидивной выживаемости (OR=0.68, 95% ДИ=0.23–1.95, $p=0.78$) и общей выживаемости (OR=0.87, 95% ДИ=0.29–2.57, $p=0,95$) [149]. Случаи выявления мутаций P1170A и I655V в гене ERBB2 среди больных с лейомиосаркомой не были зарегистрированы.

Мутация p.N158N (с.474C>T) в гене EGFR считается фактором неблагоприятного прогноза у больных с плоскоклеточным раком пищевода [150]. Помимо этого, было показано, что наличие данной мутации является достоверно значимым фактором риска развития аденокарциномы лёгкого [151] и плоскоклеточного рака головы и шеи [152].

ГЛАВА 5. АНАЛИЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ПРОГНОЗА

5.1. Общая и безрецидивная выживаемость после хирургического лечения

Медиана наблюдения за больными от момента первичной операции составила 38 месяцев. Медиана безрецидивной выживаемости в общей когорте больных составила 27 месяцев (95% ДИ: 10-43,9 мес.). 3-летняя и 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 43% и 21% соответственно. Медиана общей выживаемости – 79 месяцев (95% ДИ: 49-108,9 мес.). 3-летняя и 5-летняя общая выживаемость составила 73% и 59% соответственно.

В зависимости от степени злокачественности опухоли показатели общей и безрецидивной выживаемости были следующими: медиана безрецидивной выживаемости при опухолях 2 и 3 степени злокачественности составила – 49 и 18 месяцев соответственно ($p=0,271$) (Рисунок 30), медиана общей выживаемости – 146 и 58 месяцев соответственно ($p=0,018$) (Рисунок 31, Таблица 14).

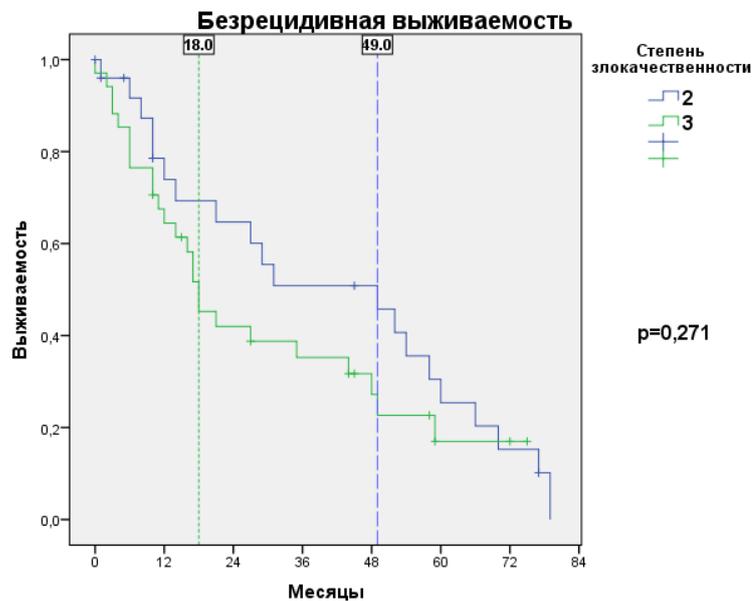


Рисунок 30 — Безрецидивная выживаемость в зависимости от степени злокачественности опухоли

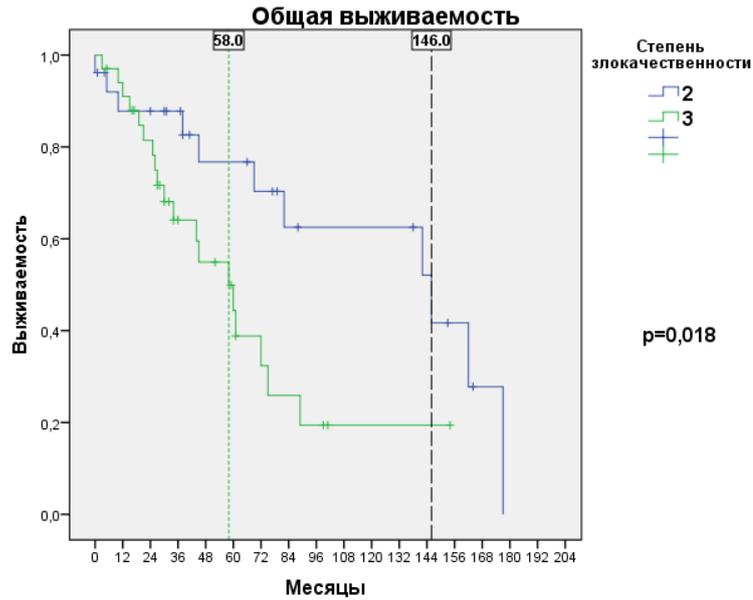


Рисунок 31 — Общая выживаемость при первичной забрюшинной ЛМС в зависимости от степени злокачественности опухоли

Таблица 14 — Общая и безрецидивная выживаемость в зависимости от степени злокачественности опухоли

	Степень злокачественности				P (log-rank)
		Медиана	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал	
Безрецидивная выживаемость	2	49	16,7	16,3-81,7	0,271
	3	18	2,7	12,7-23,3	
Общая выживаемость	2	146	44.3	59.2-232.8	<u>0,018</u>
	3	58	10.5	37.3-78.7	

Следует отметить, что из анализа выживаемости в зависимости от степени злокачественности были исключены пациенты с опухолями G1 ввиду малого числа таких пациентов (n=4).

При сравнении результатов лечения больных, перенёсших радикальные (R0) или нерадикальные (R1/R2) операции, были получены статистически значимые различия в показателях общей (p=0,028) и безрецидивной выживаемости (p<0,001) (Рисунок 32).

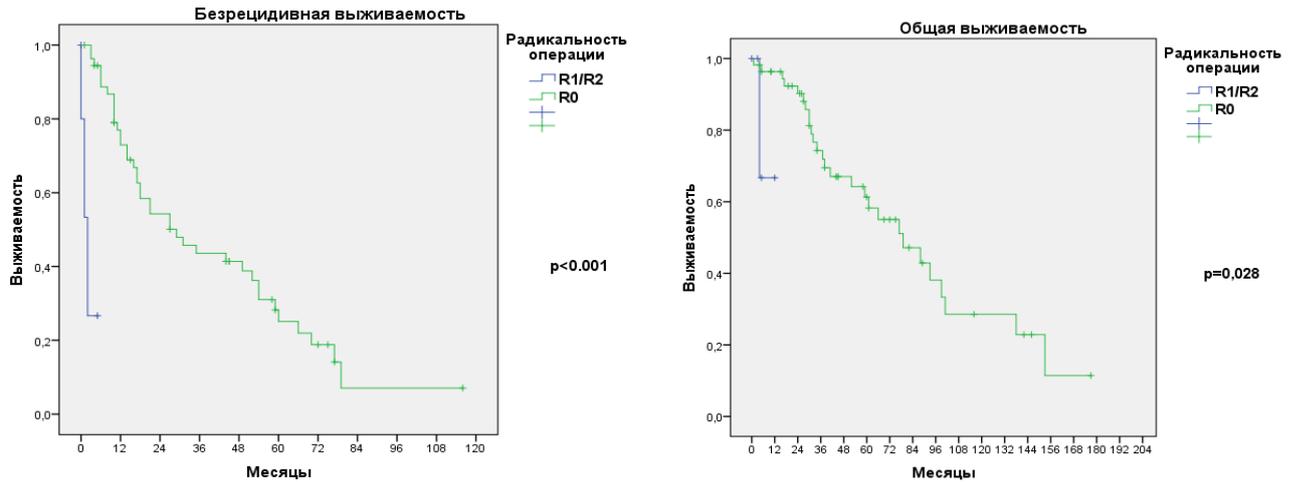


Рисунок 32 — Общая и безрецидивная выживаемость в зависимости от радикальности операции

Оценить медиану общей выживаемости у нерадикально оперированных больных не представлялось возможным ввиду малого периода наблюдения (не более 12 месяцев) и наступления события (летального исхода) менее чем у половины больных.

При сравнении групп больных, которые подвергались комбинированным или стандартным операциям, было выявлено, что выполнение комбинированных операций с резекцией смежных органов не приводило к снижению показателей безрецидивной выживаемости (Рисунок 33) и общей выживаемости (Рисунок 34). Медиана безрецидивной выживаемости составила 35 месяцев при выполнении стандартных операций и 27 месяцев при выполнении комбинированных операций ($p=0,981$). Медиана общей выживаемости составила 93 месяца при выполнении стандартных операций и 79 месяцев при выполнении комбинированных операций ($p=0,270$).

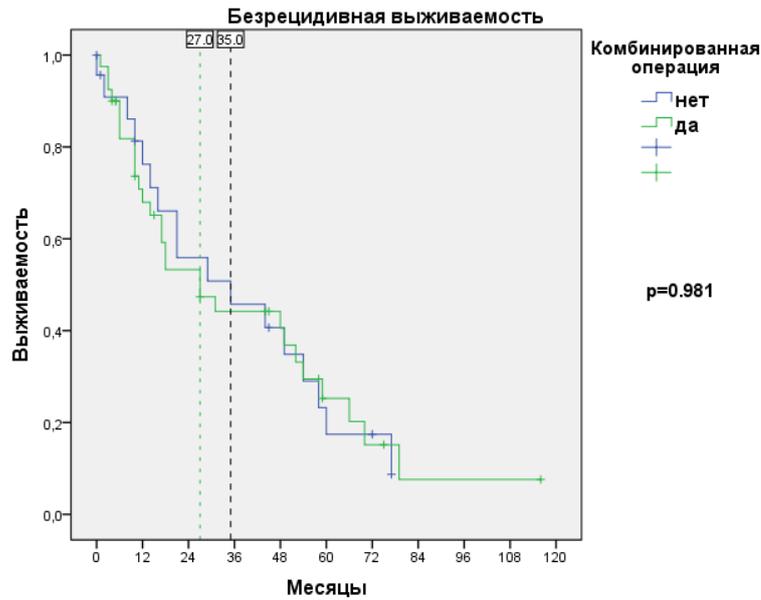


Рисунок 33 — Безрецидивная выживаемость при комбинированных и стандартных операциях

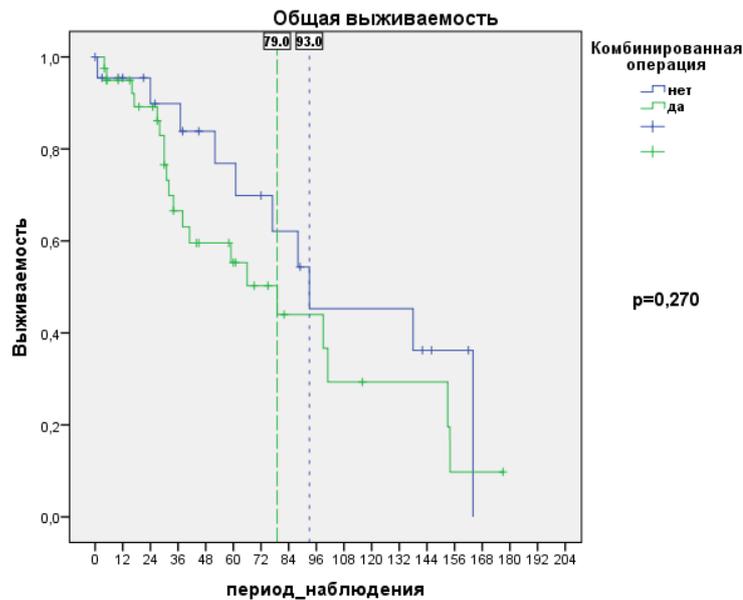


Рисунок 34 — Общая выживаемость при комбинированных и стандартных операциях

При анализе группы больных, которым выполнялись операции с сосудистой резекцией, также не было выявлено статистически значимой разницы в безрецидивной выживаемости (Рисунок 35) и общей выживаемости (Рисунок 36). Медиана безрецидивной выживаемости при выполнении сосудистой резекции составила 21 месяц по сравнению с 29 месяцами в группе больных, перенёсших

стандартную операцию ($p=0,705$). Медиана общей выживаемости при выполнении сосудистой резекции составила 30 месяцев по сравнению с 93 месяцами в группе больных, перенёвших стандартную операцию, однако данные различия не были статистически значимыми ($p=0,095$).

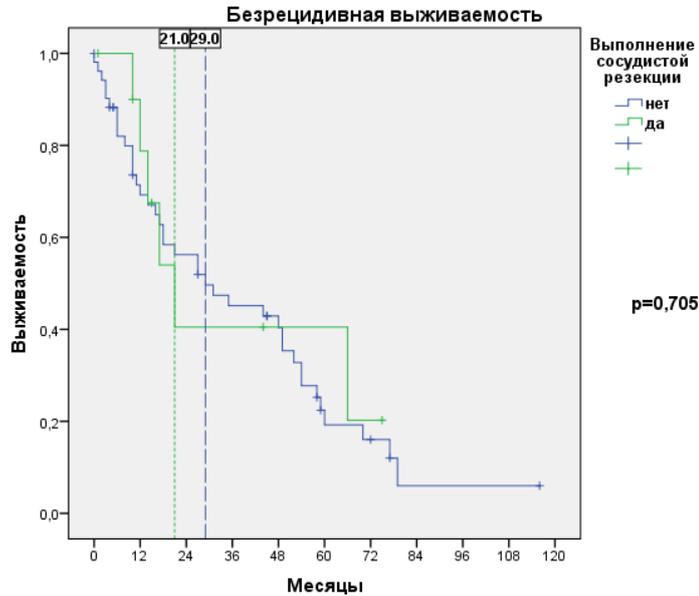


Рисунок 35 — Безрецидивная выживаемость в зависимости от выполнения сосудистой резекции

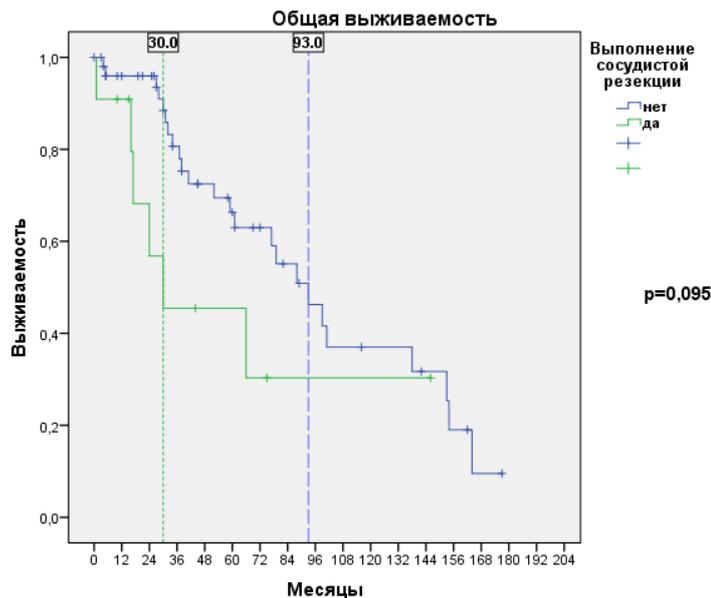


Рисунок 36 — Общая выживаемость в зависимости от выполнения сосудистой резекции

При сравнении групп больных с разным типом прогрессирования заболевания было выявлено, что наихудший прогноз отмечается у пациентов с

комбинированным типом рецидива заболевания, когда синхронно определялся рецидив в области ранее выполненной операции и отдалённые метастазы (Рисунок 37). Медиана общей выживаемости в таком случае составляла 30 месяцев, что было значимо меньше по сравнению с медианой общей выживаемости при развитии только локального рецидива (медиана равна 66 месяцам, $p=0,013$; Рисунок 38) или в случае прогрессирования заболевания в виде метастазов в лёгких или печени (медиана равна 99 месяца, $p=0,047$; Рисунок 39). При этом важно отметить, что достоверной разницы между медианами общей выживаемости в группах больных, у которых развился локальный рецидив заболевания или отдалённые метастазы в лёгких или печени получено не было ($p=0,548$; Рисунок 40).

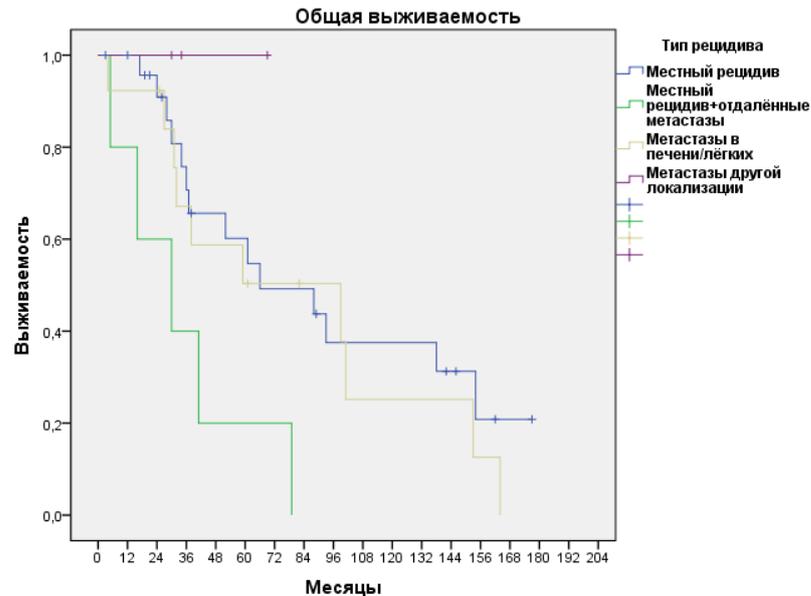


Рисунок 37 — Общая выживаемость в зависимости от типа прогрессирования заболевания

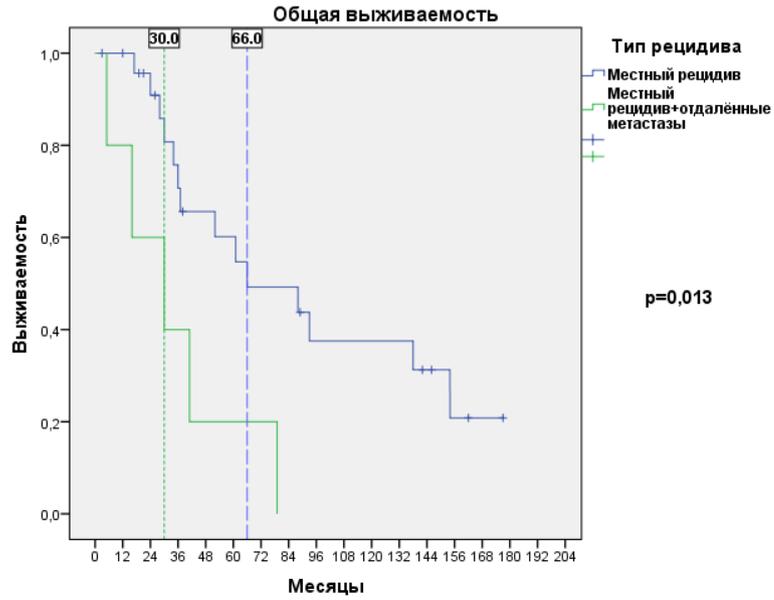


Рисунок 38 — Общая выживаемость при местном или комбинированном характере прогрессирования заболевания

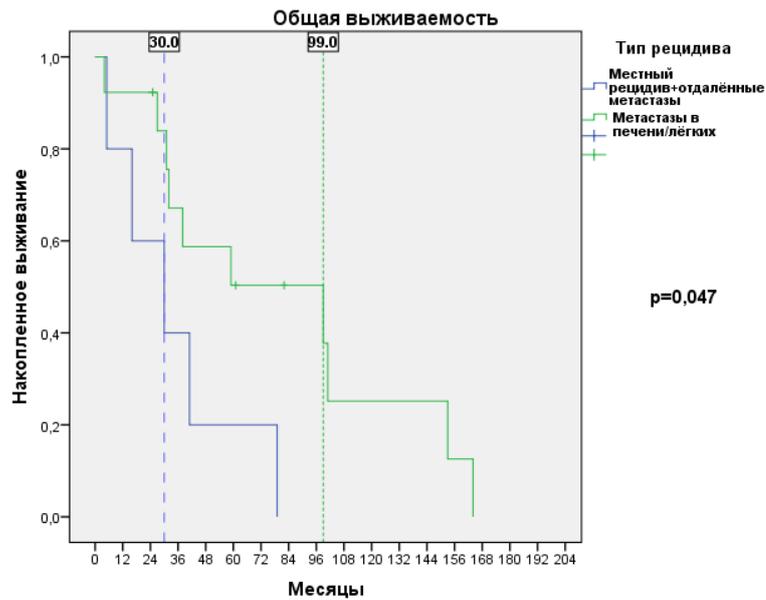


Рисунок 39 — Общая выживаемость при развитии отдалённых метастазов или комбинированном характере прогрессирования

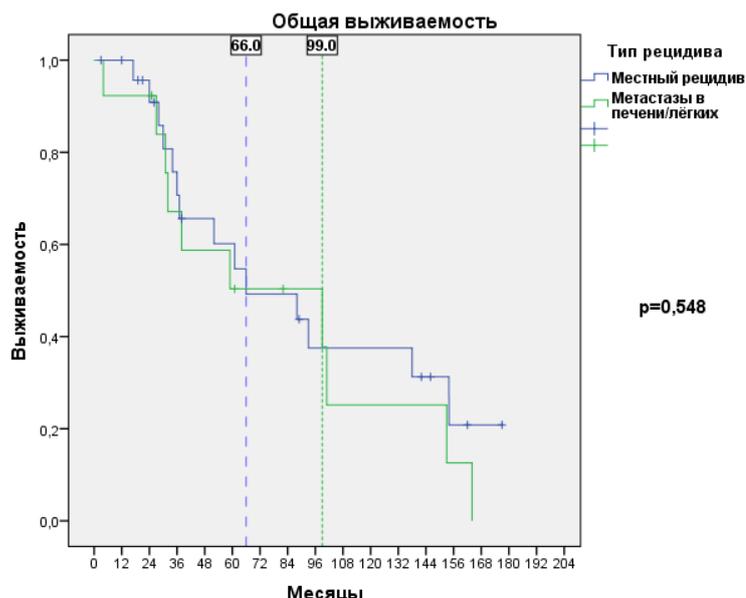


Рисунок 40 – Общая выживаемость при развитии местного рецидива или отдалённых метастазов

Также было проанализировано влияние размеров первичной опухоли на показатели общей и безрецидивной выживаемости. Разделение больных было проведено на три подгруппы: размеры опухоли менее 10 см, в пределах 10-19 см или 20 см и более. Нами не было выявлено статистически значимых различий в общей ($p=0,581$) и безрецидивной выживаемости ($p=0,555$) при анализе пациентов, имеющих опухоль размерами менее 10 см, в пределах 10-19 см или 20 см и более (Рисунок 41, Таблица 15).

Таблица 15 — Общая и безрецидивная выживаемость у больных с различным размером первичной опухоли.

Размеры	Медиана ОВ (месяцы)		p (log-rank)	Медиана БРВ (месяцы)		p (log-rank)
	Значение	95% ДИ		Значение	95% ДИ	
Менее 10 см	77	22,408-131,592	0,581	21	5,764-36,236	0,555
10-19 см	101	4,577-197,423		17	0,000-58,865	
20 см и более	59	18,300-99,700		18	0,000-40,8	

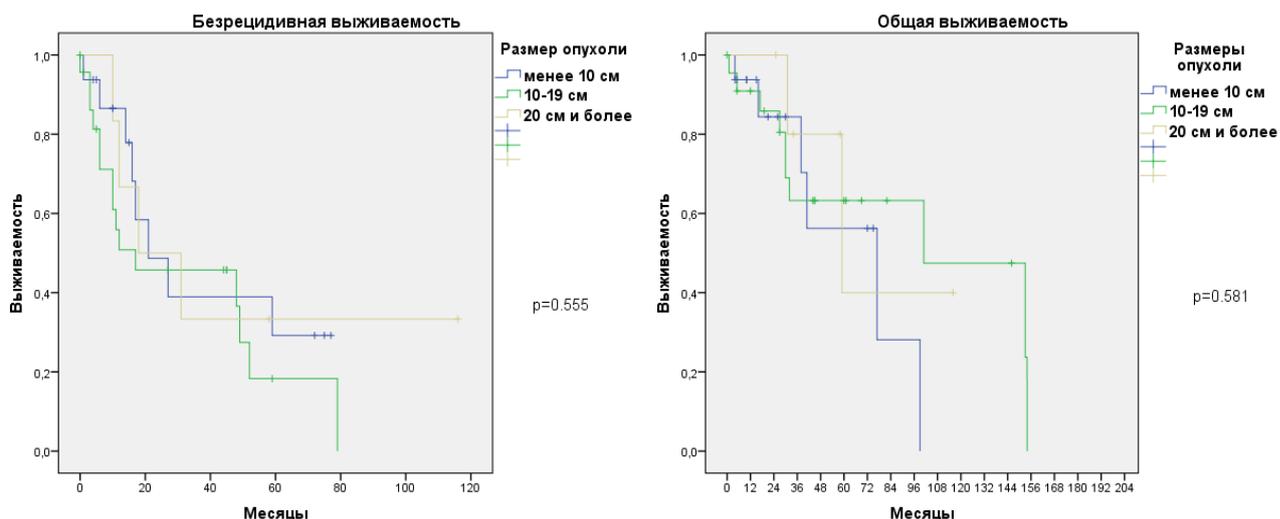


Рисунок 41 — Общая и безрецидивная выживаемость в зависимости от размеров первичной опухоли

Нами также было проведено сравнение отдалённых результатов лечения между группами больных, которые после операции по поводу первичной опухоли оставались под наблюдением или получали курсы адъювантной химиотерапии (Таблица 16). Сравнение кривых общей и безрецидивной выживаемости представлено на рисунках 42 и 43.

Таблица 16 – Медиана общей выживаемости после хирургического лечения первичной опухоли в зависимости от проведения адъювантной химиотерапии

	Медиана (месяцы)	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал	P (log-rank)
Наблюдение	77	27,2	23,7—130,3	0,986
Адъювантная химиотерапия	79	39,1	2,3—155,7	

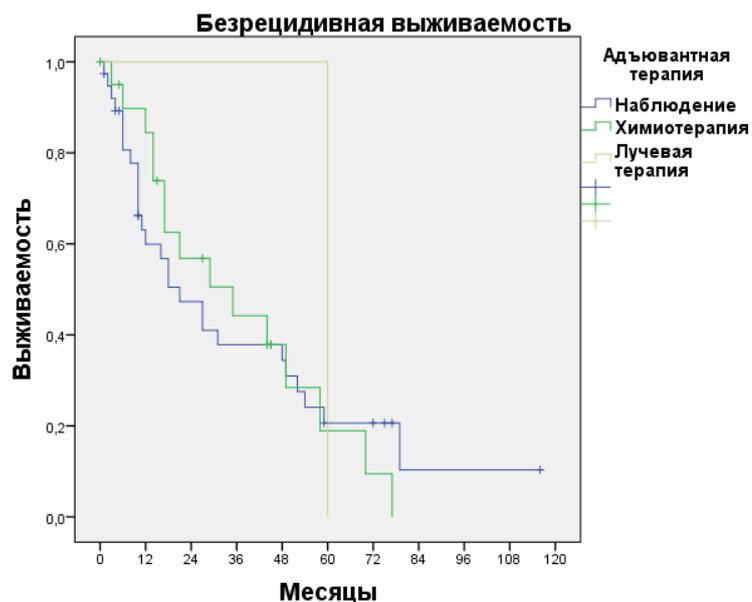


Рисунок 42 — Влияние адъювантной химиотерапии на безрецидивную выживаемость

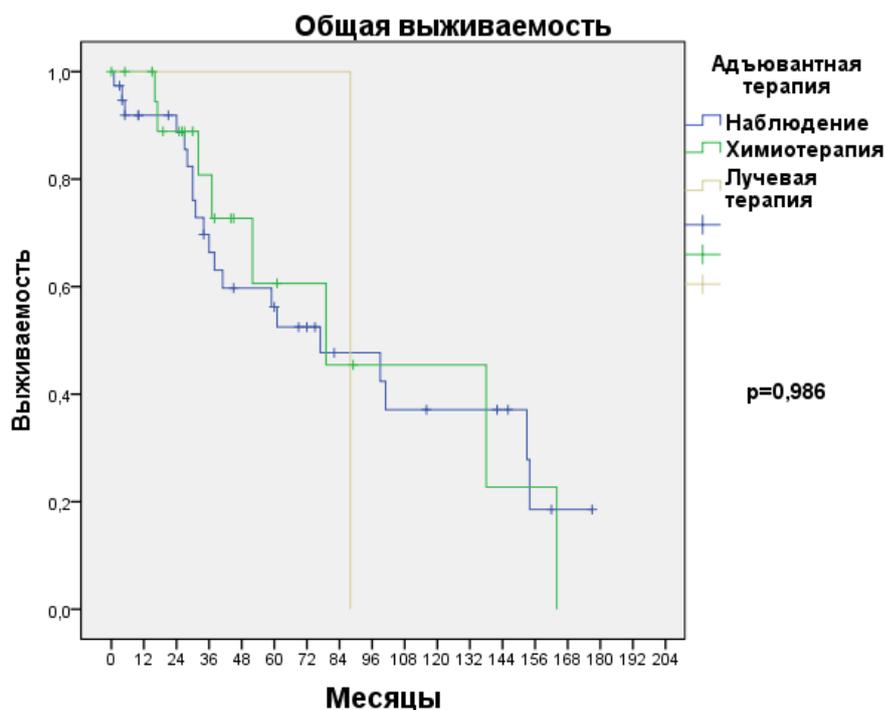


Рисунок 43 — Влияние адъювантной химиотерапии на общую выживаемость

Таким образом, было выявлено, что проведение адъювантной терапии не влияло значимо на безрецидивную выживаемость ($p=0,976$), общую выживаемость ($p=0,284$) и тип прогрессирования заболевания (местный рецидив/отдалённые метастазы/мультифокальное прогрессирование) ($p=0,981$).

У пациентов, получивших предоперационную терапию (химиотерапия или лучевая терапия), также не было выявлено статистически значимых различий в частоте рецидивов ($p=0,708$), типе прогрессирования заболевания (местный рецидив/отдалённые метастазы/мультифокальное прогрессирование) ($p=0,668$) и общей выживаемости ($p=0,796$).

5.2. Клинико-морфологические факторы прогноза

Определение клинико-морфологических факторов прогноза, влияющих на общую выживаемость, проводилось с помощью регрессионного анализа Кокса. Факторы, включённые в регрессионный анализ, были следующими:

- Пол: мужской (0), женский (1);
- Возраст
- Наличие (1) или отсутствие (0) жалоб на момент постановки диагноза
- Размеры опухоли
- Степень дифференцировки опухоли
- Индекс Ki-67
- Наличие (1) или отсутствие (0) экспрессии PD-L1 в опухолевых клетках и/или клетках микроокружения
- Наличие (1) или отсутствие (0) микросателлитной нестабильности в опухолевой ткани
- Проведение предоперационной терапии (химиотерапия и/или лучевая терапия) – да (1), нет (0)
- Радикальность операции: R0, в том числе условно (0) или R1,2 (1)
- Комбинированный характер операции: да (1), нет (0).
- Выполнение сосудистой резекции: да (1), нет (0).
- Проведение адъювантной химиотерапии: да (1), нет (0).

Изначально был проведён однофакторный анализ с пошаговым включением всех факторов, указанных выше. Результаты однофакторного анализа пропорциональных рисков по Кокс представлены в таблице 17.

Таблица 17 — Результаты однофакторного анализа прогностической значимости клинико-морфологических факторов после хирургического лечения первичных забрюшинных лейомиосарком

Факторы	р	Отношение рисков	ДИ 95,0%	
			Нижняя граница	Верхняя граница
Возраст	,009	1,035	1,008	1,061
Пол	,091	,467	,193	1,128
Наличие симптомов	,696	,836	,340	2,053
Размер опухоли	,351	,996	,988	1,004
Степень злокачественности (Grade 3 по сравнению с Grade 2)	<u>,023</u>	<u>2,608</u>	1,144	5,945
Индекс Ki-67	,462	1,014	,977	1,052
PD-L1-положительный статус	,764	1,212	0,346	4,246
Наличие микросателлитной нестабильности	0,503	2,010	0,261	15,457
Проведение неoadьювантной терапии	0,251	1,886	0,638	5,580
Проведение адьювантной терапии	,251	1,886	,638	5,580
Радикальная операция (R0)	<u>,028</u>	<u>,108</u>	,010	1,216
Комбинированная операция	,274	1,535	,713	3,305
Операция с сосудистой резекцией	,103	2,138	,857	5,331
Проведение адьювантной терапии	,986	,994	,496	1,992
Комбинированный тип рецидива (местный рецидив+отдалённые метастазы)				

Как видно из таблицы, достоверное прогностическое значение имели только фактор радикально выполненной операции и степень злокачественности опухоли. Помимо этого, риск повышен при выполнении комбинированных вмешательств, в

т.ч. с сосудистой резекцией, однако статистически достоверных различий не получено.

На следующем этапе был проведён многофакторный анализ с включением факторов, имеющих достоверное влияние на общую выживаемость (Таблица 18), а также таких факторов, как пол, выполнение сосудистой резекции или проведение адъювантной терапии. При многофакторном анализе было подтверждено достоверное влияния на общую выживаемость радикального характера операции ($p < 0,001$) и степени злокачественности опухоли ($p = 0,023$).

Таблица 18 — Многофакторный анализ: клинико-морфологические факторы прогноза после хирургического лечения первичных забрюшинных лейомиосарком

	p	Отношение рисков	ДИ 95,0%	
			Нижняя граница	Верхняя граница
Радикальная операция (R0)	<u><0,001</u>	<u>,020</u>	,003	,112
Степень злокачественности (Grade 3 по сравнению с Grade 2)	<u>0,023</u>	<u>2,809</u>	1,154	6,836
Пол	0,116	0,436	0,152	1,252
Проведение адъювантной терапии	0,911	0,842	0,406	1,748
Операция с сосудистой резекцией	0,225	1,778	0,650	4,861

Таким образом, из клинических факторов достоверное прогностическое значение имели только радикальность операции и степень злокачественности опухоли

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Забрюшинная неорганный лейомиосаркома – второй по частоте гистологический вариант забрюшинных сарком после липосаркомы. Средний возраст пациентов на момент постановки диагноза составил 52 года, преимущественно забрюшинные лейомиосаркомы возникают у женщин. Забрюшинные лейомиосаркомы характеризуются большим спектром и неспецифичным характером симптомов. Бессимптомное начало заболевания в нашем исследовании было отмечено у 18 больных (28,1%). Средний размер опухоли составил 10,5 см. Чаще всего встречались опухоли, расположенные парааортально в зоне между почечными и общими подвздошными артериями.

Радикальное удаление опухоли в объёме R0 является основным методом лечения при резектабельных забрюшинных лейомиосаркомах. В нашем исследовании радикальные операции при первичных опухолях были выполнены в 85,9% случаев. При операциях, выполненных нерадикально, опухоли располагались в корне брыжейки кишки или парааортально в квадранте между почечными и подвздошными сосудами. Важно отметить, что нерадикальные операции выполнялись как при опухолях менее 10 см, так и при опухолях бóльшего размера. Малое количество пациентов с опухолями более 20 см может объяснять отсутствие нерадикально проведённых операций в нашей когорте больных. Тем не менее, нами не было выявлено статистически значимых различий в частоте радикальных операций в зависимости от локализации опухоли ($p=0,804$) или её размеров ($p=0,520$).

Было выявлено, что местный рецидив при забрюшинных неорганных лейомиосаркомах развивается чаще (39%), чем отдалённые метастазы (20%). В подавляющем большинстве случаев отдалённые метастазы возникают в печени или лёгких. При этом следует отметить, что полученные нами данные несколько отличаются от литературных данных. К примеру, в одном из исследований [129] наоборот была отмечена склонность лейомиосарком к гематогенному метастазированию – 5-летняя частота развития локального рецидива составила

менее 10%, в то время как 5-летняя частота развития отдалённых метастазов составила 50-60%.

Влияние характера прогрессирования на отдалённые результаты лечения является малоизученным вопросом. Нами не было получено данных о статистически достоверной разнице в показателях общей выживаемости в зависимости от характера прогрессирования (местный рецидив/появление отдалённых метастазов) ($p=0.655$).

Летальность после выполнения операции по поводу первичной опухоли составила 0%, в то время как после операций по поводу рецидивных опухолей летальность составила 10,3%.

Медиана безрецидивной выживаемости составляет 27 месяцев (95% ДИ: 10-43,9 мес.). 3-летняя и 5-летняя безрецидивная выживаемость равна 43% и 21% соответственно. Медиана общей выживаемости – 79 месяцев (95% ДИ: 49-108,9 мес.). 3-летняя и 5-летняя общая выживаемость равна 73% и 59% соответственно. Полученные данные в целом сопоставимы с литературными данными, согласно которым после радикального удаления опухоли 5-летняя безрецидивная выживаемость варьирует в пределах 20-69%, а общая пятилетняя выживаемость – в пределах 39-68%. Следует отдельно отметить, что медиана безрецидивной выживаемости при опухолях 2 и 3 степени злокачественности составила – 49 и 18 месяцев соответственно ($p=0,271$), медиана общей выживаемости – 146 и 58 месяцев соответственно, различия статистически достоверны ($p=0,018$).

Радикальный характер операции является одним из важнейших факторов, определяющих возможность достижения высоких показателей безрецидивной и общей выживаемости. Выполнение радикальной (R0) операции является достоверным фактором благоприятного прогноза после хирургического лечения. Размеры опухоли и её локализация не влияют на отдалённые результаты лечения.

Наличие экспрессии PD-L1 в нашем исследовании было выявлено у 24% больных. Степень экспрессии составила от 3% до 50%. В целом, полученные нами данные по частоте экспрессии PD-L1 сопоставимы с литературными данными. По данным Kistine M. и соавт. [14], изучивших 106 образцов лейомиосарком, в т.ч.

лейомиом, частота экспрессии PD-L1 в лейомиосаркомах составляет 30%. Обращало на себя внимание то, что в основном это были опухоли 2 и 3 степени злокачественности, в то время как из всех PD-L1-положительных опухолей только в одном случае была опухоль 1 степени злокачественности ($p=0.005$). Тем не менее, значимого влияния на показатели выживаемости в этом исследовании выявлено не было. Paydas и соавт. [8] проводили исследование по оценке экспрессии PD-1 и PD-L1 среди 65 больных с различными вариантами мягкотканых сарком, в т.ч. у 9 больных с лейомиосаркомой различной локализации. Только у одного больного была выявлена положительная экспрессия PD-L1 в опухоли и опухолевом микроокружении. В общей группе пациентов с мягкоткаными саркомами частота экспрессии PD-L1 в опухоли и опухолевом микроокружении составляла 29% и 30% соответственно.

Прогностическая значимость наличия экспрессии PD-L1 у больных с лейомиосаркомами была мало изучена. В ранее проведённых исследованиях не было выявлено достоверной разницы в общей выживаемости при наличии или отсутствии экспрессии PD-L1. В нашем исследовании было выявлено, что у больных с опухолью 2 степени злокачественности наличие экспрессии PD-L1 связано с достоверным снижением медианы общей выживаемости (30 месяцев и 105 месяцев соответственно, $p=0.043$).

Наличие микросателлитной нестабильности – редкое явление среди забрюшинных лейомиосарком. Ранее проведённые исследования по оценке частоты микросателлитной нестабильности среди сарком включали в себя крайне малое количество пациентов с лейомиосаркомами, что не позволяло сделать однозначные выводы. Проведённый нами анализ частоты микросателлитно-нестабильных опухолей является самым крупным среди больных с лейомиосаркомами. Лишь в 2,4% случаев (1 случай из 41) в опухолевой ткани была определена микросателлитная нестабильность. Ввиду крайне низкой частоты встречаемости микросателлитной нестабильности, прогностическая значимость MSI-статуса у больных с лейомиосаркомой остаётся неясной.

Пациенты с забрюшинной лейомиосаркомой имеют широкий спектр мутаций генов, вовлечённых в канцерогенез. Средняя частота миссенс-мутаций в одном образце опухолевой ткани составило 4. Чаще всего встречались мутации в генах ALK, PDGFRA, ERBB2 и EGFR. Реже встречались мутации в генах KIT, BRAF и KRAS. Было выявлено, что общая выживаемость была достоверно хуже у больных, имеющих следующие мутации: мутация A1035V в гене PIK3CA ($p=0,02$), мутация c.76-23509A>G в гене PIK3CA ($p=0,02$), мутация c.77+8483C>T в гене PIK3CA ($p<0,001$) и мутация N204N в гене PDGFRA ($p=0,005$). Помимо этого, было выявлено, что наличие мутации A1035V в гене PIK3CA связано с достоверно более низкой безрецидивной выживаемостью ($p=0,019$).

ВЫВОДЫ

1. Забрюшинные неорганные лейомиосаркомы чаще возникают у женщин (82% случаев). Средний возраст пациентов на момент постановки диагноза составил 52 года. Бессимптомное начало заболевания было отмечено у 28,1% больных (18/64). Средний размер опухоли составил 10,5 см.

2. Местный рецидив при забрюшинных неорганных лейомиосаркомах был наиболее частой формой прогрессирования заболевания (39% случаев). В подавляющем большинстве случаев отдалённые метастазы возникают в печени или лёгких (20% случаев). Комбинированный характер рецидива (местный рецидив и отдалённые метастазы) развивался в 8% случаев.

3. Медиана безрецидивной выживаемости после выполнения операции по поводу первичной опухоли составила 27 месяцев, 3-летняя и 5-летняя безрецидивная выживаемость – 43% и 21% соответственно. Медиана общей выживаемости после выполнения операции по поводу первичной опухоли составила 79 месяцев, 3-летняя и 5-летняя общая выживаемость – 73% и 59% соответственно.

4. Радикально выполненная операция (R0) – наиболее оптимальный объем вмешательства. Выполнение резекции смежных органов или магистральных сосудов не имеет негативного влияния на отдалённые результаты лечения. С каждым последующим рецидивом заболевания возможность выполнить радикальную операцию снижается, но, тем не менее, хирургическое лечение должно быть направлено исключительно на оперативное пособие в объёме R0.

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

6. Частота экспрессии PD-L1 среди больных с забрюшинными лейомиосаркомами составила 24%. У больных с опухолью 2 степени злокачественности наличие экспрессии PD-L1 связано с достоверным

ухудшением общей выживаемости ($p=0.043$). Положительную экспрессию PD-L1 у больных забрюшинными лейомиосаркомами следует рассматривать как прогностический маркер и потенциальную терапевтическую мишень при использовании иммунотерапевтических препаратов.

7. Микросателлитная нестабильность (MSI-low статус) определена в 2,4% случаев, опухолей с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H) не было выявлено. Прогностическая значимость наличия микросателлитной нестабильности остаётся неясной.

8. Общая выживаемость была достоверно ниже при наличии следующих мутаций – мутация A1035V в гене PIK3CA ($p=0,02$), мутация с.76-23509A>G в гене PIK3CA ($p=0,02$), мутация с.77+8483C>T в гене PIK3CA ($p<0,001$), мутация N204N в гене PDGFRA ($p=0,005$). Помимо этого, мутация A1035V в гене PIK3CA также была ассоциирована с достоверно более низкой безрецидивной выживаемостью ($p=0,019$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Хирургическое лечение по поводу забрюшинной лейомиосаркомы должно носить максимально радикальный характер, в том числе с выполнением резекции смежных органов или магистральных сосудов.

2. Большие размеры опухоли или «трудная» локализация опухоли не должны сами по себе являться противопоказаниями к хирургическому лечению.

3. Определение мутаций A1035V в гене PIK3CA, с.76-23509A>G и с.77+8483C>T в гене PIK3CA, а также мутации N204N в гене PDGFRA позволит определять больных с неблагоприятным прогнозом и последующим дифференцированным выбором лекарственной терапии.

4. Наличие экспрессии PD-L1 у определенной части больных с забрюшинными лейомиосаркомами можно рассматривать как потенциальную мишень для проведения иммунотерапии и как основание для проведения более крупных рандомизированных исследований по изучению эффективности иммунотерапии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БРВ – безрецидивная выживаемость

ДИ – доверительный интервал

ИГХ - иммуногистохимия

ЛМС – лейомиосаркома

МСН – микросателлитная нестабильность

НПВ – нижняя полая вена

ОР – отношение рисков

ОВ – общая выживаемость

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СРПО – система репарации повреждённых оснований

FNCLCC – Французская федерация национальных противораковых центров

MSI – микросателлитная нестабильность (microsatellite instability)

MSS – микросателлитная стабильность (microsatellite stability)

PD1 – рецептор программируемой клеточной смерти 1 (programmed death 1)

PD-L1 – лиганд рецептора программируемой клеточной смерти 1
(programmed death-ligand 1)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Toro, J.R. Incidence patterns of soft tissue sarcomas, regardless of primary site, in the Surveillance, Epidemiology and End Results program, 1978-2001: An analysis of 26,758 cases / J.Toro, L.Travis, J.Hongyu et al. // *International Journal of Cancer*. – 2006. – Т. 119. – № 12. – С. 2922-2930.
2. Rajiah, P. Imaging of Uncommon Retroperitoneal Masses / P. Rajiah, R. Sinha, C. Cuevas // *RadioGraphics*. – 2011. – Т. 31. – № 4. – С. 949-976.
3. Lehnert T. et al. Primary and locally recurrent retroperitoneal soft-tissue sarcoma: Local control and survival / T. Lehnert, S. Cardona, U. Hinz et al. // *European Journal of Surgical Oncology*. – 2009. – Т. 35. – № 9. – С. 986-993.
4. 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. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2009. – Т. 27. – № 1. – С. 24-30.
5. 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. Berseli et al. // *Annals of Surgical Oncology*. – 2010. – Т. 17. – № 6. – С. 1507-1514.
6. 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. // *Annals of Oncology*. – 2012. – Т. 23. – № 4. – С. 1067-1073.
7. Paryani, N. Multimodality local therapy for retroperitoneal sarcoma / N. Paryani, R. Zlotecki, E. Swanson et al. // *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. – 2012. – Т. 82. – № 3. – С. 1128-1134.
8. Li, Q. Prognostic factors in patients with recurrent or metastatic retroperitoneal leiomyosarcoma / Q. Li, R. Zhuang, J. Zhu et al. // *Future Oncology*. – 2015. – Т. 11. – № 12. – С. 1759-1766.
9. 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. Raut, K. Thornton et al. // *Annals of Surgery*. – 2009. – T. 250. – № 6. – С. 970-976.

10. Mehren, M. Soft tissue sarcoma, version 2.2018: Clinical practice guidelines in oncology / M. Mehren, R. Randall, R. Benjamin et al. // *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. – 2018. – T. 16. – № 5. – С. 536-563.

11. Farid, M. The influence of primary site on outcomes in leiomyosarcoma: A review of clinicopathologic differences between uterine and extrauterine disease / M. Farid, W. Ong, M. Tan et al. // *American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials*. – 2013. – T. 36. – № 4. – С. 368-374.

12. Cooley, C. Imaging features and metastatic pattern of non-IVC retroperitoneal leiomyosarcomas: Are they different from IVC leiomyosarcomas? / C. Cooley, J. Jagannathan, V. Kurra et al. // *Journal of Computer Assisted Tomography*. – 2014. – T. 38. – № 5. – С. 687-692.

13. Hines, O. Leiomyosarcoma of the inferior vena cava / O. Hines, S. Nelson, W. Quinones-Baldrich et al. // *Cancer*. – 1999. – T. 85. – № 5. – С. 1077-1083.

14. Pautier, P. Randomized Multicenter and Stratified Phase II Study of Gemcitabine Alone Versus Gemcitabine and Docetaxel in Patients with Metastatic or Relapsed Leiomyosarcomas: A Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) French Sarcoma Group / P. Pautier, A. Floquet, N. Penel et al. // *The Oncologist*. – 2012. – T. 17. – № 9. – С. 1213-1220.

15. Italiano, A. Genetic profiling identifies two classes of soft-tissue leiomyosarcomas with distinct clinical characteristics / A. Italiano, P. Lagarde, C. Brulard et al. // *Clinical Cancer Research*. – 2013. – T. 19. – № 5. – С. 1190-1196.

16. Svarvar, C. Do DNA copy number changes differentiate uterine from non-uterine leiomyosarcomas and predict metastasis? / C. Svarvar, M. Larramendy, C. Blomqvist et al. // *Modern Pathology*. – 2006. – T. 19. – № 8. – С. 1068-1082.

17. Wile, A.G. Leiomyosarcoma of soft tissue: A clinicopathologic study / A.G. Wile, H.L. Evans, M.M. Romsdahl // *Cancer*. – 1981. – T. 48. – № 4. – С. 1022-1032.

18. Dew, J. Leiomyosarcoma of the inferior vena cava: Surgical management

and clinical results / J. Dew, K. Hansen, J. Hammon et al. // *American Surgeon*. – 2005. – Т. 71. – № 6. – С. 497-501.

19. Italiano, A. Clinical outcome of leiomyosarcomas of vascular origin: Comparison with leiomyosarcomas of other origin / A. Italiano, M. Toulmonde, E. Stoeckle et al. // *Annals of Oncology*. – 2010. – Т. 21. – № 9. – С. 1915-1921.

20. Burke, A.P. Sarcomas of the great vessels. A clinicopathologic study / A.P. Burke, R. Virmani // *Cancer*. – 1993. – Т. 71. – № 5. – С. 1761-1773.

21. Mullinax, J.E. Current diagnosis and management of retroperitoneal sarcoma / J.E. Mullinax, J.S. Zager, R.J. Gonzalez // *Cancer Control*. – 2011. – Т. 18. – № 3. – С. 177-187.

22. Зубков, Р.А. Неорганные забрюшинные опухоли: эпидемиология и структура / Р.А. Зубков, Р.И. Расулов // *Сибирский онкологический журнал*. – 2008. – № S1. – С. 55.

23. Cates, J. The AJCC 8th Edition Staging System for Soft Tissue Sarcoma of the Extremities or Trunk: A Cohort Study of the SEER Database / J. Cates // *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. – 2018. – Т. 16. – № 2. – С. 144-152.

24. Coindre, J.M. Grading of soft tissue sarcomas: Review and update / J.M. Coindre // *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. – 2006. – Т. 130. – № 10. – С. 1448-1453.

25. Olimpiadi, Y. Contemporary Management of Retroperitoneal Soft Tissue Sarcomas / Y. Olimpiadi, S. Song, J. Hu et al. // *Current Oncology Reports*. – 2015. – Т. 17. – № 8. – С. 39.

26. Illuminati, G. Outcome of inferior vena cava and noncaval venous leiomyosarcomas / G. Illuminati, G. Pizzardi, F. Calio et al. // *Surgery (United States)*. – 2016. – Т. 159. – № 2. – С. 613-620.

27. Стилиди, И.С. Хирургическое лечение больных с лейомиосаркомой нижней полой вены / И.С. Стилиди, С.В. Цвелодуб, В.Б. Матвеев и др. // *Анналы хирургии*. – 2013. – Т. 5. – С. 41-48.

28. Павлов, А.Ю. Современные представления о лейомиосаркомах вен забрюшинного пространства. Обзор клинических случаев / А.Ю.Павлов, С.В. Гармаш, Т.К. Исаев и др. // Онкоурология. – 2016. – Т. 12. – № 2. – С. 92-96.
29. O'Sullivan, P.J. Radiological imaging features of non-uterine leiomyosarcoma / P.J. O'Sullivan, A.C. Harris, P.L. Munk // British Journal of Radiology. – 2008. – Т. 81. – № 961. – С. 73-81.
30. Lane, R.H. Primary retroperitoneal neoplasms: CT findings in 90 cases with clinical and pathologic correlation / R.H. Lane, D.H. Stephens, H.M. Reiman // American Journal of Roentgenology. – 1989. – Т. 152. – № 1. – С. 83-89.
31. Hartman, D. From the archives of the AFIP. Leiomyosarcoma of the retroperitoneum and inferior vena cava: radiologic-pathologic correlation / D. Hartman, W. Hayes, P. Choyke et al. // RadioGraphics. – 2013. – Т. 12. – № 6. – С. 1203-1220.
32. Степанова, Ю.А. Ультразвуковой метод исследования в диагностике и определении тактики лечения пациентов с неорганный забрюшинной лейомиосаркомой / Ю.А. Степанова, В.В. Цвиркун, А.И. Щёголев // Диагностическая и интервенционная радиология. – 2008. – Т. 2. – № 3. – С. 95-105.
33. Bonvalot, S. Management of primary retroperitoneal sarcoma (RPS) in the adult: a consensus approach from the Trans-Atlantic RPS Working Group / S. Bonvalot, A. Gronchi, P. Hohenberger et al. // ANNALS OF SURGICAL ONCOLOGY. – 2015. – Т. 22. – № 1. – С. 256-263.
34. Клименков, А.А. Неорганные забрюшинные опухоли: основные принципы диагностики и хирургической тактики / А.А. Клименков, Г.И. Губина // Практическая онкология. – 2004. – Т. 5. – № 4 (20). – С. 285-290.
35. Yang, Y.J. Comparison of needle core biopsy and fine-needle aspiration for diagnostic accuracy in musculoskeletal lesions / Y.J. Yang, T.A. Damron // Archives of Pathology and Laboratory Medicine. – 2004. – Т. 128. – № 7. – С. 759-764.
36. Bonvalot, S. Primary retroperitoneal sarcomas: A multivariate analysis of surgical factors associated with local control / S. Bonvalot, M. Rivoire, M. Castaing et al. // Journal of Clinical Oncology. – 2009. – Т. 27. – № 1. – С. 31-37.

37. Wilkinson, M.J. Percutaneous Core Needle Biopsy in Retroperitoneal Sarcomas Does Not Influence Local Recurrence or Overall Survival / M. Wilkinson, J. Martin, A. Khan et al. // *Annals of Surgical Oncology*. – 2015. – T. 22. – № 3. – C. 853-858.
38. Hwang, S.Y. Safety and accuracy of core biopsy in retroperitoneal sarcomas / S. Hwang, S. Warriar, S. Thompson et al. // *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*. – 2016. – T. 12. – № 1. – C. 174-178.
39. Berger-Richardson, D. Needle tract seeding after percutaneous biopsy of sarcoma: Risk/benefit considerations / D. Berger-Richardson, C.J. Swallow // *Cancer*. – 2017. – T. 123. – № 4. – C. 560-567.
40. Bibbo, C. Review of Vascular Leiomyosarcoma and Report of a Case Localized to the Greater Saphenous Vein of the Ankle / C. Bibbo, M. Schroeder // *Journal of Foot and Ankle Surgery*. – 2011. – T. 50. – № 3. – C. 329-335.
41. Carvalho, J.C. Cluster analysis of immunohistochemical markers in leiomyosarcoma delineates specific anatomic and gender subgroups / J.C. Carvalho, D.G. Thomas, D.R. Lucas // *Cancer*. – 2009. – T. 115. – № 18. – C. 4186-4195.
42. Yang, J. Genetic aberrations in soft tissue leiomyosarcoma / J. Yang, X. Du, K. Chen et al. // *Cancer Letters*. – 2009. – T. 275. – № 1. – C. 1-8.
43. Larramendy, M.L. Gene copy number profiling of soft-tissue leiomyosarcomas by array-comparative genomic hybridization / M. Larramendy, S. Kaur, C. Svarvar et al. // *Cancer Genetics and Cytogenetics*. – 2006. – T. 169. – № 2. – C. 94-101.
44. Guillou, L. Soft tissue sarcomas with complex genomic profiles / L. Guillou, A. Aurias // *Virchows Archiv*. – 2010. – T. 456. – № 2. – C. 201-217.
45. Lee, P.J. Spectrum of mutations in leiomyosarcomas identified by clinical targeted next-generation sequencing / P. Lee, N. Yoo, I. Hagemann et al. // *Experimental and Molecular Pathology*. – 2017. – T. 102. – № 1. – C. 156-161.
46. Otaño-Joos, M. Detection of chromosomal imbalances in leiomyosarcoma by comparative genomic hybridization and interphase cytogenetics / M. Otaño-Joos, G. Mechtershmeier, S. Ohl et al. // *Cytogenetic and Genome Research*. – 2003. – T. 90. –

№ 1-2. – C. 86-92.

47. Derré, J. Leiomyosarcomas and most malignant fibrous histiocytomas share very similar comparative genomic hybridization imbalances: An analysis of a series of 27 leiomyosarcomas / J. Derre, R. Lagace, A. Nicolas et al. // *Laboratory Investigation*. – 2001. – T. 81. – № 2. – C. 211-215.

48. Agaram, N.P. Targeted exome sequencing profiles genetic alterations in leiomyosarcoma / N. Agaram, L. Zhang, F. Leloirer et al. // *Genes Chromosomes and Cancer*. – 2016. – T. 55. – № 2. – C. 124-130.

49. Ravegnini, G. MED12 mutations in leiomyosarcoma and extrauterine leiomyoma / G. Ravegnini, A. Marino-Enriquez, J. Slater et al. // *Modern Pathology*. – 2013. – T. 26. – № 5. – C. 743-749.

50. Chibon, F. Validated prediction of clinical outcome in sarcomas and multiple types of cancer on the basis of a gene expression signature related to genome complexity / F. Chibon, P. Lagarde, S. Salas et al. // *Nature Medicine*. – 2010. – T. 16. – № 7. – C. 781-787.

51. Guo, X. Clinically relevant molecular subtypes in leiomyosarcoma / X. Guo, V. Jo, A. Mills et al. // *Clinical Cancer Research*. – 2015. – T. 21. – № 15. – C. 3501-3511.

52. van Ijzendoorn, D.G.P. Machine learning analysis of gene expression data reveals novel diagnostic and prognostic biomarkers and identifies therapeutic targets for soft tissue sarcomas / D. van Ijzendoorn, K. Szuhai, I. Briaire-De Bruijn et al. // *PLoS Computational Biology*. – 2019. – T. 15. – № 2. – C. e1006826.

53. Beck, A.H. Discovery of molecular subtypes in leiomyosarcoma through integrative molecular profiling / A. Beck, C.Lee, D. Witten et al. // *Oncogene*. – 2010. – T. 29. – № 6. – C. 845-854.

54. Ren, B. Gene expression analysis of human soft tissue leiomyosarcomas / B. Ren, Y. Yu, L. Jing et al. // *Human Pathology*. – 2003. – T. 34. – № 6. – C. 549-558.

55. Reiss, K.A. Harnessing the power of the immune system via blockade of PD-1 and PD-L1: A promising new anticancer strategy / K.A. Reiss, P.M. Forde, J.R. Brahmer // *Immunotherapy*. – 2014. – T. 6. – № 4. – C. 459-475.

56. Wang, A. The prognostic value of PD-L1 expression for non-small cell lung cancer patients: A meta-analysis / A. Wang, H. Wang, Y. Liu et al. // *European Journal of Surgical Oncology*. – 2015. – T. 41. – № 4. – C. 450-456.
57. Wang, Q. Prognostic significance of PD-L1 in solid tumor / Q. Wang, F. Liu, L. Liu // *Medicine*. – 2017. – T. 96. – № 18. – C. 6369.
58. He, J. Prognostic significance of programmed cell death 1 (PD-1) or PD-1 ligand 1 (PD-L1) expression in epithelial-originated cancer: A meta-analysis / J. He, Y. Zhang, S. Kang et al. // *Medicine (United States)*. – 2015. – T. 94. – № 6. – C. 515.
59. Topalian, S.L. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. / S. Topalian, F. Hodi, J. Brahmer et al. // *The New England journal of medicine*. – 2012. – T. 366. – № 26. – C. 2443-2454.
60. Paydas, S. Clinical and prognostic significance of PD-1 and PD-L1 expression in sarcomas / S. Paydas, E. Bagir, M. Deveci et al. // *Medical Oncology*. – 2016. – T. 33. – № 8. – C. 93.
61. Kostine, M. Increased infiltration of M2-macrophages, T-cells and PD-L1 expression in high grade leiomyosarcomas supports immunotherapeutic strategies / M.Kostine, I. Briaire-de Bruijn, A. Cleven et al. // *OncoImmunology*. – 2018. – T. 7. – № 2. – C. e1386828.
62. Cohen, J.E. Intratumoral immune-biomarkers and mismatch repair status in leiomyosarcoma -potential predictive markers for adjuvant treatment: A pilot study / J. Cohen, F. Eleyan, A. Zick et al. // *Oncotarget*. – 2018. – T. 9. – № 56. – C. 30847-30854.
63. Kim, J.R. Tumor infiltrating PD1-positive lymphocytes and the expression of PD-L1 predict poor prognosis of soft tissue sarcomas / J. Kim, Y. Moon, K. Kwon et al. // *PLoS ONE*. – 2013. – T. 8. – № 12. – C. 82870.
64. D'Angelo, S.P. Nivolumab with or without ipilimumab treatment for metastatic sarcoma (Alliance A091401): two open-label, non-comparative, randomised, phase 2 trials / S. D'Angelo, M. Mahoney, B. Van Tine et al. // *The Lancet Oncology*. – 2018. – T. 19. – № 416-426.
65. Tawbi, H.A. Pembrolizumab in advanced soft-tissue sarcoma and bone

sarcoma (SARC028): a multicentre, two-cohort, single-arm, open-label, phase 2 trial / H. Tawbi, M. Burgess, V. Bolejack et al. // *The Lancet Oncology*. – 2017. – Т. 18. – № 11. – С. 1493-1501.

66. Toulmonde, M. Use of PD-1 targeting, macrophage infiltration, and IDO pathway activation in sarcomas a phase 2 clinical trial / M. Toulmonde, N. Penel, J. Adam et al. // *JAMA Oncology*. – 2018. – Т. 4. – № 1. – С. 93-97.

67. Раскин, Г.А. Иммуногистохимическое исследование MSH2, PMS2, MLH1, MSH6 в сопоставлении с анализом микросателлитной нестабильности в аденокарциноме толстой кишки / Г.А. Раскин, Г.А. Янус, А.В. Корнилов и др. // *Вопросы онкологии*. – 2014. – Т. 60. – № 2. – С. 47–50.

68. Popat, S. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis / S. Popat, R. Hubner, R.S. Houlston // *Journal of Clinical Oncology*. – 2005. – Т. 23. – № 3. – С. 609-618.

69. Le, D.T. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency / D. Le, J. Uram, H. Wang et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2015. – Т. 372. – № 26. – С. 2509-2520.

70. Chen, K. Prognostic significance of programmed death-1 and programmed death-ligand 1 expression in patients with esophageal squamous cell carcinoma / K. Chen, G. Cheng, F. Zhang et al. // *Oncotarget*. – 2016. – Т. 7. – № 21. – С. 30772-80.

71. Dudley, J.C. Microsatellite instability as a biomarker for PD-1 blockade / J. Dudley, M. Lin, D. Le et al. // *Clinical Cancer Research*. – 2016. – Т. 22. – № 4. – С. 813-820.

72. Naboush, A. Immune checkpoint inhibitors in malignancies with mismatch repair deficiency: A review of the state of the current knowledge / A. Naboush, C.A.J. Roman, I. Shapira // *Journal of Investigative Medicine*. – 2017. – Т. 65. – № 4. – С. 754-758.

73. Ryan, E. The current value of determining the mismatch repair status of colorectal cancer: A rationale for routine testing / E. Ryan, K. Sheahan, B. Creavin et al. // *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. – 2017. – Т. 116. – С. 38-57.

74. Ротин, Д.Л. Микросателлитная нестабильность и карцинома желудка. Обзор литературы. / Д.Л. Ротин, О.В. Паклина, И.О. Тинькова и др. // Российский биотерапевтический журнал. – 2019. – Т. 18. – № 4. – С. 17-24.
75. Rigau, V. Microsatellite instability in colorectal carcinoma: The comparison of immunohistochemistry and molecular biology suggests a role for hMLH6 immunostaining / V. Rigau, N. Sebbagh, S. Olschwang et al. // Archives of Pathology and Laboratory Medicine. – 2003. – Т. 127. – № 6. – С. 694-700.
76. Wooster, R. Instability of short tandem repeats (microsatellites) in human cancers / R. Wooster, A. Cleton-Jansen, N. Collins et al. // Nature Genetics. – 1994. – Т. 6. – № 2. – С. 152-156.
77. Saito T. et al. Possible association between tumor-suppressor gene mutations and hMSH2/hMLH1 inactivation in alveolar soft part sarcoma // Hum. Pathol. 2003. Vol. 34, № 9. P. 841–849.
78. Ericson, K. Immunohistochemical loss of the DNA mismatch repair proteins MSH2 and MSH6 in malignant fibrous histiocytomas / K. Ericson, J. Engellau, A. Persson et al. // Sarcoma. – 2004. – Т. 8. – № 4. – С. 123-127.
79. Rucińska, M. High grade sarcomas are associated with microsatellite instability (chromosom 12) and loss of heterozygosity (chromosom 2) / M. Rucinska, Z. Kozłowski, W. Pepinski et al. // Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research. – 2005. – Т. 11. – № 2. – С. 65-8.
80. Kawaguchi, K.I. Microsatellite instability and hMLH1 and hMSH2 expression analysis in soft tissue sarcomas / K. Kawaguchi, Y. Oda, T. Takahira et al. // Oncology Reports. – 2005. – Т. 13. – № 2. – С. 241-246.
81. Campanella, N.C. Absence of microsatellite instability in soft tissue sarcomas / N. Campanella, V. Penna, G. Ribeiro et al. // Pathobiology. – 2015. – Т. 82. – № 1. – С. 36-42.
82. Kim, C. Prognostic implications of PD-L1 expression in patients with soft tissue sarcoma / C. Kim, E. Kim, H. Jung et al. // BMC Cancer. – 2016. – Т. 16. – С. 434.
83. Laplante, M. MTOR signaling in growth control and disease / M. Laplante,

D.M. Sabatini // Cell. – 2012. – T. 149. – № 2. – C. 274-293.

84. Fourneaux, B. Dual inhibition of the PI3K/AKT/mTOR pathway suppresses the growth of leiomyosarcomas but leads to ERK activation through mTORC2: biological and clinical implications / B. Fourneaux, V. Chaire, C. Lucchesi et al. // Oncotarget. – 2016. – T. 8. – № 5. – C. 7878-7890.

85. Hernando, E. The AKT-mTOR pathway plays a critical role in the development of leiomyosarcomas / E. Hernando, E. Charytonowicz, M. Dudas et al. // Nature Medicine. – 2007. – T. 13. – № 6. – C. 748-753.

86. Hu, J. Loss of DNA copy number of 10q is associated with aggressive behavior of leiomyosarcomas: A comparative genomic hybridization study / J. Hu, U. Rao, S. Jasani et al. // Cancer Genetics and Cytogenetics. – 2005. – T. 161. – № 1. – C. 20-27.

87. Saito, T. PTEN/MMAC1 gene mutation is a rare event in soft tissue sarcomas without specific balanced translocations / T. Saito, Y. Oda, K. Kawaguchi et al. // International Journal of Cancer. – 2003. – T. 104. – № 2. – C. 175-178.

88. Cuppens, T. Integrated genome analysis of uterine leiomyosarcoma to identify novel driver genes and targetable pathways / T. Cuppens, M. Moisse, J. Depreeuw et al. // International Journal of Cancer. – 2018. – T. 142. – № 6. – C. 1230-1243..

89. Burgess, A.W. An Open-and-Shut Case? Recent Insights into the Activation of EGF/ErbB Receptors / A. Burgess, H. Cho, C. Eigenbrot et al. // Molecular Cell. – 2003. – T. 12. – № 3. – C. 541-552.

90. Baselga, J. Novel anticancer targets: Revisiting ERBB2 and discovering ERBB3 / J. Baselga, S.M. Swain // Nature Reviews Cancer. – 2009. – T. 9. – № 7. – C. 463-475.

91. Bose, R. Activating HER2 mutations in HER2 gene amplification negative breast cancer / R. Bose, S. Kavuri, A. Searleman et al. // Cancer Discovery. – 2013. – T. 3. – № 2. – C. 224-237.

92. Sholl, L.M. EGFR mutation is a better predictor of response to tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung carcinoma than FISH, CISH, and

immunohistochemistry / L.M. Sholl, Y. Xiao, V. Joshi et al. // *American Journal of Clinical Pathology*. – 2010. – T. 133. – № 6. – C. 922-934.

93. Francis, J.H. Increased risk of secondary uterine leiomyosarcoma in hereditary retinoblastoma / J. Francis, R. Kleinerman, J. Seddon et al. // *Gynecologic Oncology*. – 2012. – T. 124. – № 12. – C. 254-259.

94. Da Cunha, I.W. Prognostication of soft tissue sarcomas based on chromosome 17q gene and protein status: Evaluation of TOP2A, HER-2/neu, and survivin / I. De Cuhna, L. De Brot, K. Carvalho et al. // *Annals of Surgical Oncology*. – 2012. – T. 19. – № 6. – C. 1790-1799.

95. Anderson, S.E. p53, epidermal growth factor, and platelet-derived growth factor in uterine leiomyosarcoma and leiomyomas / S. Anderson, D. Nonaka, S. Chuai et al. // *International Journal of Gynecological Cancer*. – 2006. – T. 16. – № 2. – C. 849-853.

96. Kilvaer, T.K. Platelet-derived growth factors in non-GIST soft-tissue sarcomas identify a subgroup of patients with wide resection margins and poor disease-specific survival / T. Kilvaer, A. Valkov, S. Sorbye et al. // *Sarcoma*. – 2010. – C. 751304..

97. Tap, W.D. Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial / W. Tap, R. Jones, B. Van Tine et al. // *The Lancet*. – 2016. – T. 388. – № 10043. – C. 488-497.

98. Pawlik, T.M. Long-term results of two prospective trials of preoperative external beam radiotherapy for localized intermediate- or high-grade retroperitoneal soft tissue sarcoma / T. Pawlik, P. Pisters, L. Mikula et al. // *Annals of Surgical Oncology*. – 2006. – T. 13. – № 4. – C. 508-517.

99. Ballo, M.T. Retroperitoneal soft tissue sarcoma: An analysis of radiation and surgical treatment / M. Ballo, G. Zaggar, R. Pollock et al. // *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. – 2007. – T. 67. – № 1. – C. 158-163.

100. Smith, M.J. Combined management of retroperitoneal sarcoma with dose intensification radiotherapy and resection: Long-term results of a prospective trial / M.

Smith, P. Ridgway, C. Catton et al. // *Radiotherapy and Oncology*. – 2014. – Т. 110. – № 1. – С. 165-171.

101. Movva, S. Patterns of chemotherapy administration in high-risk soft tissue sarcoma and impact on overall survival / S. Movva, M. Von Mehren, E. Ross et al. // *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. – 2015. – Т. 13. – № 11. – С. 1366-1374.

102. Stone, P. A randomised phase II study on neo-adjuvant chemotherapy for «high-risk» adult soft-tissue sarcoma / P. Stone, E. Rees, J.R. Hardy // *European Journal of Cancer*. – 2001. – Т. 37. – № 9. – С. 1096-1103.

103. Gronchi, A. Short, full-dose adjuvant chemotherapy (CT) in high-risk adult soft tissue sarcomas (STS): long-term follow-up of a randomized clinical trial from the Italian Sarcoma Group and the Spanish Sarcoma Group / A. Gronchi, S. Stacchiotti, P. Verderio et al. // *Annals of Oncology*. – 2016. – Т. 27. – № 12. – С. 2283-2288.

104. Haas, R.L. Radiation therapy in retroperitoneal sarcoma management / R. Haas, E. Baldini, P. Chung et al. // *Journal of Surgical Oncology*. – 2018. – Т. 117. – № 1. – С. 93-98.

105. Bonvalot, S. STRASS (EORTC 62092): A phase III randomized study of preoperative radiotherapy plus surgery versus surgery alone for patients with retroperitoneal sarcoma / S. Bonvalot, A. Gronchi, C. Le Pechoux et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2019. – Т. 37. – № 15_suppl. – С. 11001.

106. Давыдов, М.М. Саркомы торако-абдоминальной локализации (современная стратегия хирургического лечения) / М.М. Давыдов, З.О. Мачаладзе // *Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН*. – 2015. – Т. 26. – № 1. – С. 3-14.

107. Toulmonde, M. Retroperitoneal sarcomas: Patterns of care at diagnosis, prognostic factors and focus on main histological subtypes: A multicenter analysis of the French Sarcoma Group / M. Toulmonde, S. Bonvalot, P. Meeus et al. // *Annals of Oncology*. – 2014. – Т. 25. – № 3. – С. 735-742.

108. Pisters, P.W.T. Resection of some-but not all-clinically uninvolved adjacent viscera as part of surgery for retroperitoneal soft tissue sarcomas / P.W.T. Pisters // *Journal of Clinical Oncology*. – 2009. – Т. 27. – № 1. – С. 6-8.

109. Raut, C.P. Editorial: Are radical compartmental resections for retroperitoneal sarcomas justified? / C.P. Raut, C.J. Swallow // *Annals of Surgical Oncology*. – 2010. – Т. 17. – № 6. – С. 1481-1484.

110. Russo, P. Nephrectomy during operative management of retroperitoneal sarcoma / P. Russo, Y. Kim, S. Ravindran et al. // *Annals of Surgical Oncology*. – 1997. – Т. 4. – № 5. – С. 421-424.

111. MacNeill, A.J. Post-relapse outcomes after primary extended resection of retroperitoneal sarcoma: A report from the Trans-Atlantic RPS Working Group / A. MacNeil, R. Miceli, D. Strauss et al. // *Cancer*. – 2017. – Т. 123. – № 11. – С. 1971-1978.

112. Вашакмадзе, Л.А. Результаты хирургии и факторы прогноза при первичных и рецидивных внеорганных забрюшинных опухолях / Л.А. Вашакмадзе, В.В. Черемисов, В.М. Хомяков // *Вестник Московского онкологического общества*. – 2013. – Т. 597. – № 4. – С. 5-6..

113. Ikoma, N. Recurrence patterns of retroperitoneal leiomyosarcoma and impact of salvage surgery / N. Ikoma, K. Torres, H. Lin et al. // *Journal of Surgical Oncology*. – 2017. – Т. 116. – № 3. – С. 313-319.

114. Чиссов, В.И. Современные подходы и факторы прогноза при хирургическом лечении первичных и рецидивных неорганных опухолей забрюшинного пространства / В.И. Чиссов, Л.А. Вашакмадзе, А.В. Бутенко и др. // *Российский онкологический журнал*. – 2011. – № 3. – С. 4-10.

115. Lewis, J.J. Retroperitoneal soft-tissue sarcoma: Analysis of 500 patients treated and followed at a single institution / J. Lewis, D. Leung, J. Woodruff et al. // *Annals of Surgery*. – 1998. – Т. 228. – № 3. – С. 355-365.

116. Chiappa, A. Primary and recurrent retroperitoneal soft tissue sarcoma: Prognostic factors affecting survival / A. Chiappa, A. Zbar, E. Bertani et al. // *Journal of Surgical Oncology*. – 2006. – Т. 93. – № 6. – С. 456-63.

117. Yeh, J.J. Effectiveness of palliative procedures for intra-abdominal sarcomas / J. Yeh, S. Singer, M. Brennan et al. // *Annals of Surgical Oncology*. – 2005. – Т. 12. – № 12. – С. 1084-1089.

118. Феденко, А.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению сарком мягких тканей / А.А. Феденко, А.Ю. Бохян, В.А. Горбунова и др. // Злокачественные опухоли. – 2017. – Т. 7. – № 3-S2. – С. 216-224.
119. Pervaiz, N. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma / N. Pervaiz, N. Colterjohn, F. Farro et al. // *Cancer*. – 2008. – Т. 113. – № 3. – С. 573-581.
120. Le Cesne, A. Doxorubicin-based adjuvant chemotherapy in soft tissue sarcoma: Pooled analysis of two STBSG-EORTC phase III clinical trials / A. Le Cesne, M. Ouali, M. Leahy et al. // *Annals of Oncology*. – 2014. – Т. 25. – № 12. – С. 2425-2432.
121. Kattan, M.W. Postoperative nomogram for 12-year sarcoma-specific death / M.W. Kattan, D.H.Y. Leung, M.F. Brennan // *Journal of Clinical Oncology*. – 2002. – Т. 20. – № 3. – С. 791-796.
122. Weiss, S.W. Smooth muscle tumors of soft tissue. / S.W. Weiss // *Advances in anatomic pathology*. – 2002. – Т. 9. – № 6. – С. 351-9.
123. Tan, M.C. Histology-based classification predicts pattern of recurrence and improves risk stratification in primary retroperitoneal sarcoma / M. Tan, M. Brennan, D. Kuk et al. // *Annals of Surgery*. – 2016. – Т. 263. – № 3. – С. 593-600.
124. 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. Coindre, S. Bonvalot et al. // *Cancer*. – 2001. – Т. 92. – № 2. – С. 359-368.
125. Klooster, B. Is long-term survival possible after margin-positive resection of retroperitoneal sarcoma (RPS)? / B. Klooster, R. Rajeev, S. Chrabaszcz et al. // *Journal of Surgical Oncology*. – 2016. – Т. 113. – № 7. – С. 823-827.
126. Strauss, D.C. Retroperitoneal tumours: review of management / D.C. Strauss, A.J. Hayes, J.M. Thomas // *The Annals of The Royal College of Surgeons of England*. – 2011. – Т. 93. – № 4. – С. 275-280.
127. Strauss, D.C. Surgical management of primary retroperitoneal sarcoma / D. Strauss, A. Hayes, K. Thway et al. // *British Journal of Surgery*. – 2010. – Т. 97. – № 5.

– С. 698-706.

128. Гафтон, Г.И. Лейомиосаркома мягких тканей. Клиническая характеристика и результаты лечения / И.Г. Гафтон, В.В. Щукин, М.С. Синячкин и др. // Вопросы онкологии. – 2016. – Т. 62. – № 4. – С. 439-441.

129. Gronchi, A. Variability in patterns of recurrence after resection of primary retroperitoneal sarcoma (RPS). A report on 1007 patients from the multi-institutional collaborative RPS working group / A. Gronchi, D. Strauss, R. Miceli // *Annals of Surgery*. – 2016. – Т. 263. – № 5. – С. 1002-1009.

130. Worhunsky, D.J. Leiomyosarcoma: One disease or distinct biologic entities based on site of origin? / D. Worhunsky, M. Gupta, S. Gholami et al. // *Journal of Surgical Oncology*. – 2015. – Т. 111. – № 7. – С. 808-812.

131. Цвиркун В.В. Диагностика и лечение забрюшинных неорганных опухолей. /Дисс. д-ра мед. наук. / Цвиркун В.В // М. – 2001.

132. 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. – Т. 6. – С. 20-25.

133. Lee, C.C. Frequency of discordance in programmed death ligand 1 (PD-L1) expression between primary tumors and paired distant metastases in advanced cancers: A systematic review and meta-analysis / C. Lee, I. Tham, C. Tan et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2019. – Т. 37. – № 15_suppl. – С. e14290-e14290.

134. Cote, G.M. Next-Generation Sequencing for Patients with Sarcoma: A Single Center Experience / G.M. Cote, J. He, E. Choy // *The Oncologist*. – 2018. – Т. 23. – № 2. – С. 234-242.

135. Peterson, L.M. Molecular characterization of endometrial cancer: A correlative study assessing microsatellite instability, MLH1 hypermethylation, DNA mismatch repair protein expression, and PTEN, PIK3CA, KRAS, and BRAF mutation analysis / L. Peterson, B. Kipp, K. Halling et al. // *International Journal of Gynecological Pathology*. – 2012. – Т. 31. – № 3. – С. 195-205.

136. Hohensee, I.. Frequent genetic alterations in EGFR- and HER2-driven pathways in breast cancer brain metastases / I. Hohensee, K. Lamszus, S. Riethdorf et

al. // *American Journal of Pathology*. – 2013. – T. 183. – № 1. – C. 83-95.

137. Abubaker, J. Clinicopathological analysis of colorectal cancers with PIK3CA mutations in Middle Eastern population / J. Abubaker, P. Bavi, S. Al-Harbi et al. // *Oncogene*. – 2008. – T. 27. – № 25. – C. 3539-3545.

138. Maertens, O. Molecular pathogenesis of multiple gastrointestinal stromal tumors in NF1 patients / O. Maertens, H. Prenen, M. Debiec-Rychter et al. // *Human Molecular Genetics*. – 2006. – T. 15. – № 6. – C. 1015-1023..

139. Longatto-Filho, A. Molecular characterization of EGFR, PDGFRA and VEGFR2 in cervical adenosquamous carcinoma / A. Longatto-Filho, C. Pinheiro, O. Martinho et al. // *BMC Cancer*. – 2009. – T. 9. – C. 212.

140. Taja-Chayeb, L. Expression of platelet derived growth factor family members and the potential role of imatinib mesylate for cervical cancer / L. Taja-Chayeb, A. Chavez-Blanco, J. Martinez-Tlahuel et al. // *Cancer Cell International*. – 2006. – T. 6. – C. 22.

141. Estevez-Garcia, P. PDGFR α/β and VEGFR2 polymorphisms in colorectal cancer: Incidence and implications in clinical outcome / P. Estevez-Garcia, A. Castano, A. Martin et al. // *BMC Cancer*. – 2012. – T. 12. – C. 514.

142. Gilbert, J.A. Molecular markers for novel therapeutic strategies in pancreatic endocrine tumors / J. Gilbert, L. Adhikari, R. Lloyd et al. // *Pancreas*. – 2013. – T. 42. – № 3. – C. 411-421.

143. rs1873778 (SNP) - Explore this variant - Homo sapiens - Ensembl genome browser 96 [Electronic resource]. URL: https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Explore?r=4:54274388-54275388;v=rs1873778;vdb=variation;vf=250182332 (accessed: 23.04.2019).

144. Reimann, E. Whole exome sequencing of a single osteosarcoma case—integrative analysis with whole transcriptome RNA-seq data / E. Reimann, S. Koks, X. Ho et al. // *Human Genomics*. – 2014. – T. 8. – № 1. – C. 20.

145. Shankar, G.M. Sporadic hemangioblastomas are characterized by cryptic VHL inactivation / G. Shankar, A. Taylor-Weiner, N. Lelic et al. // *Acta neuropathologica communications*. – 2014. – T. 2. – C. 167.

146. Benusiglio, P.R. Common ERBB2 polymorphisms and risk of breast cancer in a white British population: a case-control study / P. Benusiglio, F. Lesueur, C. Luccarini et al. // *Breast cancer research : BCR.* – 2005. – T. 7. – № 2. – C. 204-209.

147. Xin, D.J. Single nucleotide polymorphisms of HER2 related to osteosarcoma susceptibility / D.J. Xin, G.D. Shen, J. Song // *International Journal of Clinical and Experimental Pathology.* – 2015. – T. 8. – № 8. – C. 9494-9499.

148. Stanton, S.E. Pro1170 Ala polymorphism in HER2-neu is associated with risk of trastuzumab cardiotoxicity / S. Stanton, M. Ward, P. Christos et al. // *BMC Cancer.* – 2015. – T. 15. – C. 267.

149. Toomey, S. The impact of ERBB-family germline single nucleotide polymorphisms on survival response to adjuvant trastuzumab treatment in HER2-positive breast cancer / S. Toomey, S. Madden, S. Furney et al. // *Oncotarget.* – 2016. – T. 7. – № 46. – C. 75518-75525.

150. Wang, Y. Genetic Variants in EGFR/PLCE1 Pathway Are Associated with Prognosis of Esophageal Squamous Cell Carcinoma after Radical Resection / Y. Wang, Y. Yuan, X. Luo et al. // *Current Medical Science.* – 2019. – T. 39. – № 3. – C. 385-390.

151. Bashir, N. The Association between Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Gene Polymorphisms and Lung Cancer Risk / N. Bashir, E. Ragab, O. Khabour et al. // *Biomolecules.* – 2018. – T. 8. – № 3. – C. 53.

152. Fung, C. Identification of epidermal growth factor receptor (EGFR) genetic variants that modify risk for head and neck squamous cell carcinoma / C. Fung, P. Zhou, S. Joyce et al. // *Cancer Letters.* – 2015. – T. 357. – № 2. – C. 549-556.