

УДК 616-006.6

# РАЗРАБОТКА СИСТЕМЫ ИНДИВИДУАЛЬНОГО ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПОЯВЛЕНИЯ РЕЦИДИВА САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Д.А. Буров, Б.Ю. Бохян, Н.С. Петроченко, Т.К. Харатишвили, Д.К. Агаев

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

**Ключевые слова:** саркома мягких тканей, рецидивы, факторы прогноза, прогностический коэффициент, индивидуализированная тактика лечения

**Цель.** Исследование факторов риска развития рецидивов сарком мягких тканей.

**Материалы и методы.** Проанализированы результаты лечения 168 больных (86 мужчин и 82 женщины, возраст – от 22 до 85 лет, средний возраст составил 41 год) с первичными саркомами мягких тканей (СМТ) конечностей и туловища. Всем больным СМТ было проведено хирургическое лечение, преимущественно фасциально-футлярные и широкие иссечения, выполнено 17 ампутаций. Рецидивы развились у 39 пациентов.

Для поиска прогностических факторов возникновения рецидива СМТ проведен многофакторный анализ, в ходе которого учитывали совместное влияние выбранных факторов на появление рецидива. Для учета совместного влияния выбранных факторов риска на рецидив разработана прогностическая шкала, которая позволяет получить интегральную оценку возможности возникновения рецидива у больного с учетом всех исследованных параметров.

**Результаты.** На основании собственных и литературных данных был отобран ряд факторов, для которых рассчитаны прогностические коэффициенты (ПК), при этом максимальная сумма ПК составила 56, минимальная – 26, размах шкалы – 82 балла. На основании номограмм Е.В. Гублера (1973) были выбраны верхний (14) и нижний (–9) пороги, разбивающие всю шкалу на 3 зоны распределения прогнозов в соответствии с величинами ПК.

Анализ показал, что из 39 случаев рецидивов СМТ только у 2 (5%) больных прогноз, осуществленный с помощью этой шкалы, был квалифицирован как «неясный», в остальных 37 случаях подтвердилось развитие рецидива. У 129 больных без рецидива опухоли прогноз был оценен как «неясный» у 12 больных, в остальных случаях прогноз был верным.

**Заключение.** Проведенные исследования показали эффективность разработанного подхода к прогнозированию рецидива саркомы. Предложен алгоритм выбора индивидуализированной тактики послеоперационного наблюдения, реализация которого позволяет обеспечить раннее выявление рецидива у больных СМТ.

**Введение.** Частота сарком мягких тканей (СМТ) составляет 0,7–2,5% в общей структуре злокачественных новообразований, отмечается увеличение заболеваемости опухолями этой группы в последние годы [1]. Заболеваемость СМТ в РФ составляет 2,4 случая на 100 000 взрослого населения [2], при этом заболеваемость среди детей значительно выше, на долю этих опухолей приходится около 6–8% злокачественных новообразований детского возраста [1]. У 60% больных СМТ поражают конечности, из них более чем у двух третей пациентов опухоль локализуется на нижних конечностях [4]. Особенностью СМТ является также частое гематогенное метастазирование, значительно реже – лимфогенное [3, 5, 6]. Определяющими общепринятыми факторами,

влияющими на 5-летнюю выживаемость больных, являются гистологический вариант опухоли и степень ее злокачественности [7, 8].

Лечение больных СМТ постоянно требует новых разработок, в последние годы широкое применение комбинированного подхода к лечению этих опухолей способствовало увеличению 5-летней выживаемости больных. Актуальным является поиск направлений повышения эффективности противоопухолевой лекарственной терапии и применения методов лучевой терапии. Увеличение эффективности терапии безусловно улучшает ближайшие и отдаленные результаты. В то же время прогноз и течение заболевания во многом зависят от ранней диагностики и выбора адекватного объема лечения.

Стандарты лечения СМТ подразумевают дифференцированный подход к лечению, основанный на учете гистологической формы, подтипа, размера и степени злокачественности опухоли. Однако до

*Адрес для корреспонденции*

Буров Д.А.  
E-mail: denisburov@yandex.ru

настоящего времени остаются нерешенными вопросы прогноза рецидивов СМТ. В основном прогноз определяется наличием или отсутствием небольшой группы факторов, в частности это:

- гистологический подтип, определяемый на основании данных световой микроскопии и иммуногистохимического исследования;

- степень злокачественности, основанная на изучении гистологических критериев дифференцировки опухоли, митотической активности и скорости деления клеток;

- размер и глубина расположения первичной опухоли, определяемые при магнитно-резонансной томографии;

- радикальность хирургического пособия путем изучения микроскопических краев резекции;

- клинический эффект проведенной терапии (лекарственной и/или радиотерапии), оцененный на основании критериев RECIST и Choi;

- лечебный патоморфоз, изучение степени повреждения опухоли на клеточном уровне.

Однако эти сведения дают неполноценную картину. Они значимы для определения метастатического потенциала опухоли, но не позволяют прогнозировать частоту появления локального рецидива. Получив более подробную информацию о возможном локальном прогрессировании, можно персонализировать терапию. Также эти факторы для прогноза рецидивов СМТ отличаются друг от друга по степени прогностической информативности. Все это свидетельствует о необходимости проведения исследований, посвященных выявлению дополнительных факторов, влияющих на развитие рецидивов опухоли, а также оценке степени их влияния на процесс рецидивирования. Это в свою очередь позволит выделить некую группу с плохим прогнозом, интенсификация терапии позволит повысить результаты лечения и прогноза у этой категории больных.

**Цель** – исследование факторов риска развития рецидивов сарком мягких тканей.

## Материалы и методы

Проанализированы результаты лечения 168 больных с первичными СМТ, получавших лечение в отделе общей онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН в период с 2002 по 2013 г.

Среди обследованных пациентов было 86 (51,2%) мужчин и 82 (48,9%) женщины, возраст больных варьировал от 22 до 85 лет, средний возраст составил 41 год.

У большинства (68,5%) пациентов опухоль располагалась на нижней конечности (115 случаев), опухоли на верхней конечности и туловище наблюдались соответственно в 29 и 28 случаях.

У 154 (91,7%) больных размер опухоли был более 5 см с глубоким расположением, что существенно повлияло в дальнейшем на результаты хирургиче-

ского, химиотерапевтического и лучевого лечения. В связи с тем, что СМТ представляет собой редкую патологию, на первичном этапе диагностики (до обращения в РОНЦ) только в 71 (42%) случае был поставлен правильный диагноз – саркома. В остальных случаях первичным диагнозом являлись воспаление, гематома, липома, тромбоз вен, грыжа и др. Вследствие этого на первичном этапе (до обращения в РОНЦ) больные получали неадекватное лечение – симптоматическое, физиотерапию, массаж и т. п.

Больным СМТ было проведено хирургическое лечение, преимущественно сохранные вмешательства: фасциально-фулярные и широкие иссечения. Из 168 пациентов только в 17 (10%) случаях были произведены ампутации.

У одной трети больных, включенных в исследование, при выполнении вмешательства развились интраоперационные осложнения:

- массивные кровотечения (18 случаев; 10,7%);
- незапланированное пересечение сосудов 10,7% (вены – 15 случаев, артерии – 3 случая).

У одной четверти пациентов были отмечены послеоперационные осложнения:

- нагноения (10 случаев; 5,9%);
- некроз (7 случаев; 4,2%);
- кровотечения (8 случаев; 4,8%);
- тромбоз вен (9 случаев; 5,4%);
- тромбофлебит (5 случаев; 2,9%).

Осложнения, развившиеся в интра- и послеоперационном периоде, потребовали коррекции в виде дополнительного лечения – хирургического, консервативного или комбинированного. Эти осложнения способствовали задержкам с выполнением дальнейшего специфического послеоперационного лечения.

Во всей выборке обследованных рецидивы развились у 39 (23,2%) пациентов.

Для поиска прогностических факторов возникновения рецидива СМТ был проведен факторный анализ с использованием пакета прикладных программ «Statistica 10.0». Известно, что в основе анализа факторной структуры лежит уменьшение объема информации, то есть содержательное описание исходных признаков через внутренние факторы, количество которых значительно меньше числа признаков. Для учета совместного влияния выбранных факторов на появление рецидива применена методика неоднородной последовательной процедуры, основанная на методе последовательного статистического анализа Вальда [12].

При этом создан перечень наиболее изученных факторов риска на основании литературных данных и по результатам исследований, проведенных ранее в отделе общей онкологии РОНЦ. Для учета совместного влияния выбранных факторов риска на рецидив разработана прогностическая шкала баллов, которая позволяет получить интегральную

оценку возможности возникновения рецидива у больного с учетом всех исследованных факторов.

### Результаты

Для отобранных нами факторов, имеющих влияние на рецидив, были рассчитаны прогностические коэффициенты (ПК), которые представлены в таблице.

Максимальная сумма ПК составила 56, минимальная – 26, размах шкалы – 82 балла.

Используя эти значения, на основании номограмм Е.В. Гублера (1973) [12] были выбраны верх-

ний (14) и нижний (–9) пороги, разбивающие всю шкалу на 3 зоны распределения прогнозов в соответствии с величинами ПК, результат представлен на рис. 1.

Анализ возможных прогнозов рецидивов у больных СМТ с помощью представленной шкалы показал следующее. При наличии у пациента факторов, попадающих в группы 1 (очень сильное влияние) и 2 (сильное влияние) при одновременном отсутствии факторов 3-й и 4-й групп, сумма баллов составит:

$$S_{\text{пр}} = 13 + 22 - 7 - 4 = 24 \quad (1).$$

**Таблица. Группы факторов прогноза саркомы мягких тканей**

Группа факторов	Степень влияния	Наименование фактора	Наличие фактора	Рецидив		ПК	
				есть	нет		
		Степень злокачественности	Есть	24	8	7	max
1	Очень сильная		Нет	15	121	–3	13
		Край резекции (+)	Есть	20	10	6	min
			Нет	19	119	–2	–5
		Размер опухоли	Есть	22	17	4	
			Нет	17	112	–2	
		Связь с сосудами	Есть	21	15	4	
2	Сильная		Нет	18	114	–2	max
		Взаимоотношение с костью	Есть	18	11	5	22
			Нет	21	118	–2	min
		Поражение мышечных футляров	Есть	19	13	4	–10
			Нет	20	116	–2	
		Патоморфоз	Есть	17	10	5	
			Нет	22	119	–2	
		Гематома для дренирования	Есть	17	17	3	
			Нет	22	112	–2	
		Плотность опухоли	Есть	22	29	2	
			Нет	17	100	–2	max
3	Средняя	Расположение опухоли	Есть	15	15	3	16
			Нет	24	114	–1	min
		Нагноение раны	Есть	6	4	4	–7
			Нет	33	125	–1	
		Зоны некроза	Есть	4	3	4	
			Нет	35	126	–1	
		Пересечение сосудов вне плана	Есть	11	14	2	
			Нет	28	115	–1	
4	Слабая	Тип операции	Есть	22	40	1	max
			Нет	17	89	–2	5
		Существенная кровопотеря на операции	Есть	10	15	2	min
			Нет	29	114	–1	–4

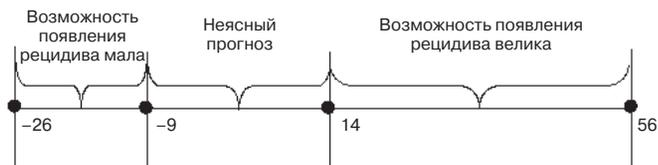


Рис. 1. Распределение прогнозов рецидивов СМТ

Полученное значение выше верхнего порога неясного прогноза (14) по шкале распределения прогнозов СМТ, следовательно, прогноз у такого больного является неблагоприятным.

При отсутствии у пациента факторов из групп 1 и 3, а также 2 и 4 значение величины шкалы составит:

$$S_{\text{пр}} = 22 + 16 - 10 - 4 = 24 \quad (2).$$

Следовательно, прогноз вновь неблагоприятный.

При наличии факторов групп 2 и 3 при отсутствии факторов из групп 1 и 4 значение шкалы составляет:

$$S_{\text{пр}} = 13 + 16 - 5 - 4 = 20 \quad (3).$$

Таким образом, прогноз вновь неблагоприятный.

Еще одним вариантом прогноза является случай наличия факторов группы 1 (очень сильное влияние) и 4-й группы (слабое влияние):

$$S_{\text{пр}} = 13 + 5 - 10 - 7 = 1 \quad (4).$$

Полученное значение свидетельствует о неясном прогнозе в этом случае.

В случае наличия у больного только факторов 3-й группы (среднее влияние) и 4-й группы (слабое влияние) значение составит:

$$S_{\text{пр}} = 16 + 5 - 5 - 10 = 6 \quad (5).$$

Как видно, в этом случае прогноз также неясный.

Проведенный анализ показал, что из 39 случаев больных с рецидивом СМТ только у 2 (5%) больных прогноз был квалифицирован как «неясный», в остальных 37 случаях подтвердилось развитие рецидива.

В то же время у 129 больных из этой выборки без рецидива опухоли неясный прогноз был установлен у 12 больных, то есть менее чем в 10 % случаев, остальные были спрогнозированы верно.

На основании использования подобного прогноза нами предложен алгоритм выбора индивидуализированной тактики послеоперационного наблюдения, реализация которого позволяет обеспечить раннее выявление рецидива у больных СМТ. В группе больных с неблагоприятным и неясным прогнозом оправдана интенсификация послеоперационного лечения с включением химиотерапии и радиотерапии.

На рис. 2 представлен индивидуализированный план наблюдения больного СМТ, который может быть составлен на основании результатов выполненного прогнозирования.

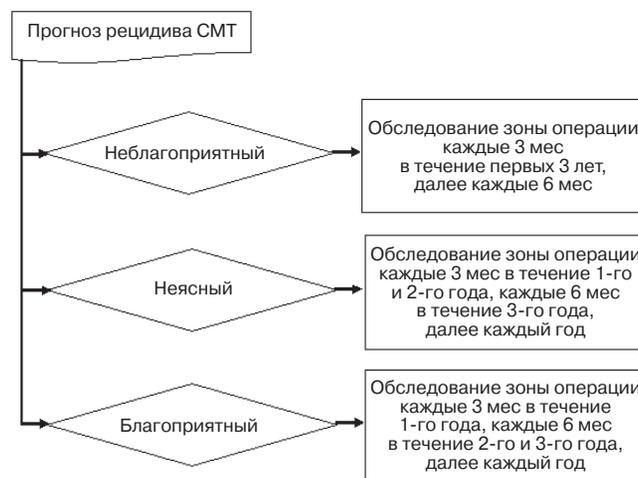


Рис. 2. Индивидуализированный план наблюдения пациента с саркомой мягких тканей с учетом выполненного прогноза рецидивирования опухоли

### Заключение

Саркомы мягких тканей (СМТ) относятся к одному из наименее изученных видов опухолей человека, а клиническое течение этих опухолей отличается большим разнообразием. СМТ представлены большой группой разных по структуре опухолей, которые отличаются течением и прогнозом. Множество гистологических форм, разная чувствительность к химиотерапии и лучевой терапии, явные различия в прогнозе среди подтипов сарком не позволяют четко определить стандарты терапии. В специализированных учреждениях интраоперационные ошибки и осложнения наблюдаются в 35% случаев, что приводит к продлению сроков госпитализации и реабилитации у 23% больных.

Как правило, после местного иссечения опухоли, которое применяется в качестве самостоятельного метода лечения, высокой является частота локальных рецидивов опухоли: от 38,8 до 81,1% [9]. При этом показано, что удаление СМТ в пределах ее псевдокапсулы сопровождается рецидивированием опухоли приблизительно у 90% больных, тогда как при широком местном иссечении опухоли (с небольшими участками окружающих ее здоровых тканей) отмечается 40%-ная частота рецидивов [10]. Радикальное местное иссечение опухоли (удаление в пределах анатомической структуры или мышечной группы либо ампутация) сопровождается локальными рецидивами в пределах 10–15% случаев [11].

В литературе активно обсуждаются вопросы клиничко-морфологических факторов прогноза рецидивов СМТ [1, 7, 9]. При этом под рецидивом мы понимаем развитие опухоли после проведенного

лечения, считающегося радикальным, то есть повторное появление опухоли в области первичного очага в период более 6 мес после оперативного вмешательства.

Проведенные нами исследования показали эффективность разработанного подхода к прогнозированию рецидива саркомы, при этом из 39 случаев больных с рецидивом по нашей базе данных лишь у 2 (5%) больных был установлен неясный прогноз, в остальных случаях прогнозирование было выявлено правильно. На основе подобного прогноза может быть определена индивидуализированная тактика послеоперационного лечения и наблюдения, направленная на снижение частоты рецидивирования и раннее выявление прогрессирования.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев М.Д., Бохян Б.Ю., Буров Д.А. Прогностическая роль края резекции в хирургии сарком мягких тканей. Практическая онкология. 2013;14(2):97-100.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2008 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2011;22(3):54-92.
3. Алиев М.Д., Мехтиева Н.И., Бохян Б.Ю. Факторы прогноза сарком мягких тканей. Вопросы онкологии. 2005;51(3):288-291.
4. Brennan M.F., Brennan M.F., Antonescu C.R., Moraco N., Singer S. Lessons learned from the study of 10,000 patients with soft tissue sarcoma. *Annals of Surgery*. 2014;260(3):416-421.
5. Зиновьев Г.В., Гафтон Г.И., Бусько Е.А. и соавт. Выявление и лечение местных рецидивов сарком мягких тканей конечностей. *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи*. 2017;1:32-41.
6. Guerrero W.M., Deneve J.L. Local Recurrence of Extremity Soft Tissue Sarcoma. *Surg Clin North Am*. 2016;96(5):1157-1174.
7. Patrikidou A., Domont J., Cioffi A. Treating soft tissue sarcomas with adjuvant chemotherapy. *Current Treat Options in Oncology*. 2011;12(1):21-31.
8. Coindre J.M. New WHO classification of tumors of soft tissue and bone. *Annual Review of Pathology*. 2012;32(5):115-116.
9. Stoeckle E., Stoeckle E., Coindre J.M., Kantor G. Prospective evaluation of quality of surgery in soft tissue sarcoma. *Eur. J. Surg. Oncol*. 2006;32:1242-1248.
10. Hoshi M., Ieguchi M., Takami M. et al. Clinical problems after initial unplanned resection of sarcoma. *Jpn. J. Clin. Oncol*. 2008;38(10):701-709.
11. O'Sullivan B. Local recurrence of localized soft tissue sarcoma: a new look at old predictors. *Cancer*. 2012;118(23):5867-5877.
12. Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. Л.: Медицина, 1973, 141 с.

Статья поступила 28.09.2017 г., принята к печати 07.10.2017 г.  
Рекомендована к публикации О.А. Ануровой

## INDIVIDUAL PROGNOSTIC SYSTEM FOR PREDICTION OF SOFT TISSUE SARCOMA RECURRENCE

Burov D.A., Bokhyan B.U., Petrochenko N.S., Kharatishvili T.K., Agaev D.K.

Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

**Key words:** soft tissue sarcoma recurrence, prognostic factors, prognostic coefficient, personalized treatment approach

**Aim.** To investigate risk factors for the development of soft tissue sarcoma recurrence.

**Materials and methods.** We analyzed treatment results of 168 patients (86 men and 82 women, age – 22 to 85 years, average age was 41 years) with primary soft tissue sarcomas (STS) of extremities and trunk. All patients with STS underwent surgical treatment, mainly wide excisions and 17 amputations were performed. Local relapses developed 39 patients.

Multifactor analysis was performed to evaluate combined influence of the selected risk factors on the occurrence of the relapse. A prognostic scoring scale has been developed to provides an integral assessment of the possibility of the relapse taking into account all analyzed factors.

**Results.** On the basis of own and published data, a number of risk factors were selected to calculate prognostic factors (PF), with a maximum PC amount of 56, a minimum of 26, and a scale of 82 points. On the basis of nomographs by Gubler E.V. (1973), the upper (14) and lower (–9) thresholds were selected, dividing the entire scale into 3 distribution zones of forecasts in accordance with the values of the PF.

The analysis of 39 STS relapse cases showed that only in 2 (5%) patients the prognosis outcome with this scale was qualified as «unclear», in the remaining 37 cases relapses were confirmed. In 129 patients without tumor recurrence, the prognosis was assessed as «unclear» in 12 patients, in other cases the prognosis was correct.

**Conclusion.** The conducted study showed the effectiveness of the developed approach for the prediction of sarcoma recurrence. An algorithm of individualized approach of postoperative followup is proposed and its implementation in a daily practice allows early detection of early recurrence in STS patients.