

УДК 616-006

З.Х.Хусейнов, Д.З.Зикирходжаев

**ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА ПРИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫХ САРКОМАХ
МЯГКИХ ТКАНЕЙ***(Представлено членом-корреспондентом АН Республики Таджикистан Т.Г.Гульмурадовым 27.04.2009 г.)*

В течение многих лет клиницисты изучают клинико-патологические факторы прогноза саркомы мягких тканей (СМТ), учитывая при этом локализацию опухоли, ее размеры, гистологический вариант, глубину расположения, степень злокачественности, положительный край резекции саркомы, метастазы, рецидивы и др. Местнораспространенные саркомы мягких тканей (МСМТ) считаются опухолями с высоким потенциалом злокачественности за счет тенденции к рецидивированию и фатальных легочных метастазов [1].

В литературе широко распространено мнение, что плохой прогноз при МСМТ обусловлен тем, что основная масса больных попадает к врачам общелечебной сети, незнакомым с основными клиническими, рентгенологическими и морфологическими признаками заболевания, что является причиной нерадикального и неадекватного лечения [2-4].

Следует отметить, что полемика о прогностическом значении гистологического типа МСМТ во многом обусловлена отсутствием крупных рандомизированных исследований. Имеется ряд сообщений, посвященных изучению факторов прогноза СМТ только определенной гистологической структуры. По данным многофакторного анализа, прогностические показатели отдаленного метастазирования данного типа опухоли зависели от срока динамического наблюдения: при наличии некроза опухоли и развитии местного рецидива угроза появления отдаленных метастазов сохранялась на протяжении 7 лет, особенно в течение первых двух лет наблюдения.

Изучение тканевых маркеров является новым направлением в прогнозировании исхода заболевания и подборе индивидуального лекарственного лечения больных СМТ. В качестве значимых факторов прогноза МСМТ в настоящее время рассматривают мутации генов p53, MDM2, экспрессию Ki-67, pRB в саркомах высокой степени злокачественности, а также наличие химерных транскриптов SYT-SSX в синовиальной саркоме и EWS-FL11 в саркоме Юинга. Исследуются такие показатели, как Bcl-2, FAS, p21, p27, MMP2, MMP9 и TIMP2, bFGF и VEGF, Skp2 и др.

До сих пор не изучены прогностические факторы при МСМТ с учетом клинических особенностей болезни.

Целью работы является изучение и оценка наиболее значимых клинических факторов выживаемости больных с МСМТ на основании одно- и многофакторного анализа.

Результаты работы

Выживаемость 258 больных с МСМТ нами оценивалась путем одно- и многофакторного ретроспективного анализа клинического материала.

При однофакторном анализе проанализировано 25 факторов прогноза. Определялись значимые прогностические факторы общей выживаемости, выживаемости без признаков прогрессирования заболевания, выживаемости без метастазов и рецидива. Подобный анализ факторов дает возможность выделить наиболее значимые величины выживаемости больных с МСМТ (табл. 1).

Однофакторный анализ показал, что общая выживаемость больных имеет 6 значимых прогностических факторов, а выживаемость без признаков прогрессии МСМТ – 5 факторов. Далее для выживаемости без метастазов значимыми являются 5 факторов, без рецидива – 1.

Таблица 1

Значимые прогностические факторы выживаемости больных СМТ
(результаты однофакторного анализа)

Прогностические факторы	Уровень значимости (p)			
	Выживаемость:			
	общая	без признаков прогрессирования	без рецидива	без метастазов
Размер опухоли при пальпации	0.027			
Размер опухоли при инструментальном обследовании		0.03		0.0056
Размер опухоли при патоморфологическом исследовании	0.005	0.005		0.017
Стадия T	0.003	0.00005		0.0001
Хирургическое вмешательство		0.029	0.007	0.002
Эффективность лечения	0.005	0.00003		0.0002
Метастазы	0.000001	-*		-*

* – фактор не оценивали.

Нами установлено, что такие прогностические факторы, как мужской пол, размеры опухоли, отсутствие метастазов и положительный эффект лечения, являются благоприятными. Экзартикуляция или ампутация конечности, широкое иссечение опухолей в пределах здоровых тканей явились значимыми факторами выживаемости без рецидивов болезни. Размеры МСМТ, не превышающие 5-12 см, проведение комплексного лечения значимы для выживаемости больных без метастазов.

Многофакторный анализ проведен нами также с учетом 25 факторов (табл. 2).

Таблица 2

Значимые прогностические факторы выживаемости больных СМТ
(результаты многофакторного анализа)

Прогностические факторы	Уровень значимости (p)			
	Вид выживаемости			
	общая	без признаков прогрессирования	без рецидива	без метастазов
Размер СМТ при патоморфологическом исследовании		0.027		
Стадия Т	0.005			
Лечебный патоморфоз	0.0016			
Эффективность лечения		0.0006	0.016	0.039
Объем операции			0.014	
Прогрессирование заболевания**	0.00004	-*	-*	-*
Гиперэкспрессия BCL-2	0.005			

* – фактор не оценивали;

** – прогрессирование включало как развитие рецидива, так и развитие метастазов.

Как видно из табл. 2, такие факторы, как наличие лечебного патоморфоза после специальной терапии данной стадии МСМТ, отсутствие признаков прогрессирования, гиперэкспрессия BCL-2 увеличивают общую выживаемость. В то же время размер опухоли менее 5 см и положительный эффект терапии благоприятно влияют на выживаемость без прогрессирования опухоли. Выживаемость же без рецидива в основном зависит от положительного эффекта до и после терапии, а также радикальности последней. На выживаемость больных без метастазов благоприятно влияет эффект индукционной терапии.

Величина относительного риска неблагоприятных факторов в отношении развития рецидива и метастазов, смертности от проявлений опухоли, прогрессирования МСМТ после противоопухолевого лечения нами определена посредством множественного регрессивного анализа.

Величина риска, превышающая 1, указывает на повышенный риск воздействия фактора на параметры расчета и, наоборот, меньше 1 свидетельствует о положительном влиянии данного фактора.

Установлено, что риск прогрессирования МСМТ, независимо от локализации, повышен у больных с высокой стадией опухоли.

Радикальные операции снижают риск прогрессирования болезни. Высокий риск возникновения метастазов имеется у пациентов с высокой степенью злокачественности МСМТ, после органосохранных операций. Органосохранные операции и высокая степень злокачественности опухоли являются факторами, повышающими риск развития рецидива.

Анализ клинических данных свидетельствует о частом метастатическом поражении легких, но после комплексного лечения метастазы в легких развиваются реже – 36 (45%) против 47 (54%), по сравнению с результатами комбинированного лечения.

На втором месте – метастазы МСМТ в регионарных лимфатических узлах – 23 (26.4%) и 18 (22.5%) соответственно. Далее одинаково часто МСМТ после комбинированной и комплексной терапии метастазировали в лимфатические узлы средостения (7 : 12 больных соответственно), кости (4 : 4); в печень, плевру и головной мозг – значительно реже.

В результате исследования мы установили: повышение пролиферативной активности Ki67 с увеличением степени злокачественности (в опухолях с первой степенью злокачественности отмечалась слабая и умеренная пролиферативная активность, со второй степенью – умеренная и высокая, при третьей степени – только высокая пролиферативная активность); выраженность экспрессии маркера апоптоза p53 наблюдалась относительно равномерно и не коррелировала со степенью злокачественности саркомы; выраженная экспрессия Bcl2 наблюдалась в более дифференцированных саркомах и была фокальной или отсутствовала в менее дифференцированных опухолях; экспрессия VEGF наблюдалась во всех исследованных случаях, но выраженность экспрессии усиливалась в более злокачественных новообразованиях; слабая фокальная экспрессия EGFR выявлена лишь в единичных случаях исследованных сарком мягких тканей и не может служить прогностическим маркером; фокальная экспрессия C-Kit выявлена в большинстве случаев злокачественной фиброзной гистиоцитомы и липосарком мягких тканей независимо от степени злокачественности. В саркомах мягких тканей другого гистогенеза в нашем исследовании экспрессии C-Kit выявлено не было (табл. 3).

Таблица 3

Экспрессия прогностических маркеров в зависимости от степени злокачественности

Прогностические маркеры	Выраженность экспрессии	Степень злокачественности		
		I	II	III
Ki67	<25%	14	16	-
	26-50%	-	22	10
	>50	-	-	6
p53	<25%	14	18	4
	26-50%	2	10	8
	>50	-	8	4
Bcl2	-	-	10	10
	+/-	2	12	4
	+	6	8	-
	++	4	6	2
	+++	2	2	-
C-kit	-	10	26	12
	+/-	2	12	2
	+	2	2	-
VEGF	-	-	-	-
	+/-	4	2	-
	+	8	16	4
	++	2	12	10
	+++	2	6	2
EGFR	-	14	36	14

	+/-	-	-	2
	+	-	2	-

В 12 исследованных случаях у пациентов отмечались рецидивы опухоли. Мы изучили сравнительную характеристику степени злокачественности и прогностических иммуногистохимических маркеров первичной и одной из рецидивных опухолей.

По результатам исследования прогностических маркеров первичной опухоли и рецидива определено нарастание пролиферативной активности Ki67 в рецидивной опухоли по сравнению с первичной опухолью. В случаях, когда уровень Ki67 в первичных опухолях был низким (менее 25%), отмечалось большое количество рецидивов (более трех) и относительно позднее метастазирование. Если уровень Ki67 был высоким, рецидивирование наступало быстро, количество рецидивов менее трех, быстро отмечался летальный исход. Отмечено увеличение уровня p53 в рецидивных опухолях, кроме случаев, когда было проведено неоадьювантное лечение первичной опухоли или предоперационное лечение рецидива. Четкой закономерности изменения экспрессии Bcl2 в первичной и рецидивной опухолях не выявлено, наблюдались случаи, когда уровень экспрессии Bcl2 уменьшался или оставался прежним, но в большинстве случаев увеличивался. Уровень C-Kit в первичной и рецидивной опухолях оставался неизменным. Уровень экспрессии VEGF уменьшался, увеличивался или оставался неизменным приблизительно в равном соотношении, связи с химиолучевым лечением также не выявлено. В подавляющем большинстве случаев первичных опухолей экспрессии EGFR не выявлено. В единичных первичных и рецидивных случаях после проведения неоадьювантной химиотерапии отмечалась слабая фокальная экспрессия EGFR. Таким образом, следует отметить, что из прогностических иммуногистохимических маркеров достоверно значимым является маркер пролиферативной активности Ki67.

Закономерности установлены нами в целом по группе больных МСМТ вне зависимости от возраста пациентов. Несомненно, этот раздел клинических исследований нуждается в репрезентативном материале.

Поскольку в литературе, посвященной иммунологическим аспектам МСМТ, нет единого мнения, необходимо проведение целенаправленных исследований на большом клиническом материале.

Резюмируя результаты проведенных нами исследований, следует подчеркнуть, что они могут быть использованы для выбора адекватных, целенаправленных методов лечения местнораспространенных сарком мягких тканей. Такой методологический подход значительно снижает риск появления метастазов и рецидивов, обеспечивая больным длительную клиническую ремиссию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клименков А.А. Злокачественные опухоли мягких тканей (клиника, диагностика и лечение). – Автореф. дисс. ... д.м.н. – М., 1971, 46 с.
2. Раков А.И. – Вопросы онкологии, 1971, т.17, с.3-7.
3. Алиев М.Д., Мехтиева Н.И. и др. – Вопросы онкологии, 2005, т.51, с.288-299.
4. Fletcher C., Unni K.K., Mertens F. WHO Classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of soft tissue and bone/Lyon, 2002.

З.Х.Хусейнов, Д.З.Зикирхочаев

**ОМИЛҲОИ ПЕШГУИИ САРКОМАҲОИ БОФТАҲОИ МУЛОИМИ
МАВҚЕАН КАЛОНЧУССА**

Барои интихоби табобати комилан мувофиқ ба беморони гирифтори саркомаи бофтаҳои мулоими мавқеан калончусса бояд дар асоси омузиш ва баҳодиҳии омилҳои клиникӣ дарозумрӣ, таҳлили омилҳои як ва зиёда аз он омил бояд истифода бурд. Ин намуд усули пешкашшуда хавфи пайдошавии азнавсабзи ва ирсоли онро паст намуда, ба беморон ремиссияи дарозмуддатро таъмин менамояд.

Z.Kh.Huseynov, D.Z.Zikirjakhodzaev

**FACTORS OF PROGNOSIS FOR LOCALLY SPREAD SARCOMAS
OF SOFT TISSUES**

Results of the study and estimation of the most significant clinical factors of survival rate in patients with locally spread sarcomas of soft tissues on the basis of single-and multifactorial analysis can be used for a choice of adequate, purposeful methods of treatment locally spread sarcomas of soft tissues. Such methodological approach considerably reduces risk of occurrence of metastasizes and relapses, providing patients long clinical remission.