

## **Лейомиосаркомы мягких тканей (обзор литературы).**

Синячкин М.С., Гафтон Г.И., Щукин В.В.

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава РФ

197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68,

тел. 8-905-275-49-50, e-mail: mikhailsin1@mail.ru

### **Резюме**

Лейомиосаркома мягких тканей - злокачественная мезенхимальная опухоль с гладкомышечной дифференцировкой, с высокой митотической активностью и интенсивным характером роста. Это относительно редко встречающаяся опухоль, на долю которой приходится от 10 до 20% всех мягкотканых сарком. В обзорной статье обобщены зарубежные и российские литературные данные последних лет, посвященные изучению лейомиосарком мягких тканей.

**Ключевые слова:** лейомиосаркома мягких тканей, хирургическое лечение, метастазирование, саркома, рецидив.

## **Leiomyosarcoma of soft tissues (review).**

Siniachkin M.S., Gafton G.I., Schukin V.V.

Scientific Research Institute of Oncology named after N.N. Petrov

### **Abstract**

Leiomyosarcoma of soft tissues - a malignant mesenchymal tumor of smooth muscle differentiation, with a high mitotic activity and intensive nature of growth. It is relatively rare tumor, which accounts for 10 to 20% of all soft tissue sarcomas. In a review article summarizes the foreign and Russian literature data of recent years devoted to the study of soft tissue leiomyosarcomas.

**Keywords:** leiomyosarcoma of soft tissues, surgical treatment, metastasis, sarcoma, recurrence.

Лейомиосаркома мягких тканей относится к злокачественным опухолям мезенхимального происхождения с бурным и агрессивным течением. В структуре всех мягкотканых сарком, лейомиосаркома является одним из часто встречающихся гистологических подтипов, и по данным различных авторов составляет от 10 % до 20 % [53, 61].

Лейомиосаркома мягких тканей может встречаться в любом возрасте. Так, по данным исследования Scandinavian Sarcoma Group в 2006 году на большой группе пациентов возрастной промежуток составил от 20 до 98 лет, в среднем 70 лет [54]. В исследовании Ferrari A. с соавторами средний возраст составил 59 лет [27]. Распределение по половому признаку не столь существенно, незначительно чаще лейомиосаркома мягких тканей встречается у лиц женского пола (Ж:М=1,17:1), что показано в вышеуказанном исследовании. Полное отсутствие разницы между мужчинами и женщинами (Ж:М=1,04:1) представлено в исследовании Jorge R. Того с соавторами (2006) [55]. Как показывает анализ литературы, лейомиосаркома мягких тканей чаще локализуется на нижней конечности в 58-64%, несколько реже встречается на верхней конечности и туловище, в 11-27% и 5-28% соответственно [31, 54].

Причина возникновения не только лейомиосарком, но и вообще сарком мягких тканей в настоящее время не известна. В большинстве случаев лейомиосаркома мягких тканей развивается *de novo*. В качестве фактора риска большинство авторов указывают радиоактивное облучение, которое является провокационным моментом в развитии всех сарком мягких тканей [18]. Так неоднократно описаны случаи радиоиндуцированной саркомы мягких тканей после лучевого лечения рака молочной железы [52]. В ряде исследований частота радиоиндукции сарком составила от 0,5% до 5% из общего числа случаев лучевой терапии в СОД более 45 Гр по поводу новообразований различных локализаций: латентный период при этом составляет от 3 до 17 лет, прогноз, как правило, неблагоприятный [41].

Главной особенностью лейомиосарком мягких тканей является способность к многократному и упорному рецидивированию. Частота местных рецидивов по данным ряда авторов может достигать 60% [31, 35, 40, 54]. Склонность к частому рецидивированию объясняется биологическими свойствами лейомиосарком и целым

рядом факторов, в основе которых мультицентрический и инвазивный характер роста, формирование псевдокапсулы опухоли без четких границ со здоровыми окружающими тканями, что затрудняет выполнение радикальных операций, распространение опухоли по межмышечным и периневральным пространствам далеко за пределы основного опухолевого очага.

Не менее важной особенностью лейомиосарком мягких тканей, является их раннее и быстрое гематогенное метастазирование, относительно других типов сарком. Наиболее часто поражаются легкие, также могут поражаться кости, печень, серозные полости [44]. В исследовании Billingsley K.G. с соавторами из 590 пациентов больных лейомиосаркомой мягких тканей у 149 (25%) выявлены легочные метастазы [19]. В исследовании Fashid G. с соавторами уровень метастазирования был значительно выше и составил 45% [25]. В отличие от эпителиальных новообразований, при саркомах лимфогенное метастазирование отмечается значительно реже и составляет 3–19%. Согласно работам Weingrad D.N., Mazon J.J. и Fong Y. с соавторами, лейомиосаркомы не являются исключением: метастазы в регионарные лимфатические узлы отмечены в 3 – 4 - 11% случаев соответственно вышеуказанными авторами [28, 42, 60]. Все авторы солидарны с положением, что метастатическое поражение лимфатических узлов является неблагоприятным прогностическим фактором, однако, соответствующее радикальное хирургическое лечение может увеличить общую выживаемость.

Вероятность развития рецидива, либо метастазов зависит от степени дифференцировки опухоли и от радикализма первичного хирургического вмешательства. Если первую причину предопределить не возможно, то устранение второй является организационной задачей и определяет необходимость лечения пациентов со злокачественными опухолями, либо с подозрением на них, в специализированном онкологическом учреждении.

Для лейомиосаркомы мягких тканей, как и для всех сарком характерны следующие симптомы: пальпируемая припухлость, болезненность, нарушение функции. Такая же симптоматика присутствует и у доброкачественных образований мягких тканей. Ключевым моментом является темп роста новообразования, который может быть медленный, быстрый или прогрессивный. У больных лейомиосаркомой мягких тканей чаще встречается быстрый и прогрессивный темп роста, при доброкачественных опухолях, напротив, отмечается в основном медленный темп роста или увеличение в

размерах не отмечается вовсе. Поскольку клиническая картина на начальных этапах не специфична, пациенты зачастую попадают в онкологическое учреждение с запущенными процессами. Причиной этому не только поздняя обращаемость самих пациентов, но и лечебно-диагностические ошибки специалистов первичного звена. Это приводит к отрицательной динамике заболевания и является причиной отсроченного специализированного лечения, что в свою очередь уменьшает шансы пациента на длительную безрецидивную и безметастатическую выживаемость [9].

Одно из ведущих мест в диагностике и дифференциальной диагностике патологических процессов в мягких тканях принадлежит лучевому исследованию. В диагностических целях используется весь арсенал лучевых методов исследований: рентгенологический, ультразвуковой, КТ, МРТ, радионуклидный (ПЭТ-КТ, ОФЭКТ-КТ). Естественно в разумном сочетании и в зависимости от конкретных задач исследования: первичная диагностика, определение степени распространения процесса, уточнение места пункционной биопсии, выявление отдаленных метастазов, оценка эффективности проводимого лечения, динамическое наблюдение за больным [7].

Решающая роль в комплексе диагностических мероприятий принадлежит пункционной биопсии, с целью получения материала для определения морфологической структуры опухоли, что позволяет выбрать оптимальную тактику лечения и предположить прогноз заболевания.

На практике используется классификация ВОЗ пересмотренная в 2013г. Существенным отличием новой классификации от предыдущей следует считать изменение в принципах определения степени злокачественности (G) мягкотканых новообразований. Если в классификации ВОЗ от 2002 г. рекомендовались две основные системы такого определения (NCI и FNCLCC), и даже были приведены попытки их сопряжения, то классификация от 2013 г. полностью отказалась от американского варианта (NCI), признав его менее точным, и рекомендует определение G лишь по системе FNCLCC, сохраняя при этом и двухстепенное деление на опухоли низкой степени злокачественности (low grade) и высокозлокачественные (high grade) саркомы (TNM). Для определения степени злокачественности новообразования определяют дифференцировку опухоли, количество митозов и процент некрозов опухоли [6].

Лейомиосаркома - злокачественная мезенхимальная опухоль с гладкомышечной дифференцировкой, с высокой митотической активностью и интенсивным характером роста. Все лейомиосаркомы можно подразделить на следующие морфологические варианты: веретенноклеточная (традиционная), плеоморфная, эпителиоидная, миксоидная и воспалительная [32, 61]. Формально морфологическое сходство опухолей различных гистогенетических групп, их кругло-, веретено- или полиморфноклеточное строение, в подавляющем большинстве случаев не дают возможность патологоанатому установить уверенный морфологический диагноз. В настоящее время во всем мире получило широкое распространение иммуногистохимическое исследование с помощью моно- и поликлональных антител [6, 13].

Лейомиосаркома мягких тканей в большинстве случаев характеризуется гиперэкспрессией  $\alpha$ SMA (alpha-smooth muscle actin), Desmin, h-Caldesmon (high-molecular-weight caldesmon), MSA (muscle-specific actin), Vimentin. Как правило, гиперэкспрессия, хотя бы двух из этих маркеров, говорит в пользу лейомиосаркомы [59, 61]. Дополнительно могут экспрессироваться CD34, S100, EMA, но для лейомиосаркомы они не специфичны. CD117 в большинстве случаев отрицателен, что отличает лейомиосаркому мягких тканей от GIST [32]. Еще одним интересным фактом является экспрессия некоторыми лейомиосаркомами рецепторов эстрогена и прогестерона. Kelley T.W. с соавторами в своей работе оценивали экспрессию рецепторов лейомиосаркомой матки и внематочной лейомиосаркомы. Для последней группы лейомиосарком это исследование выявило экспрессию рецепторов эстрогена у 25% пациентов, а рецепторов прогестерона в 13% случаев [34].

Несмотря на то, что в настоящий момент для установления гистотипа сарком мягких тканей используется иммуногистохимическое исследование, молекулярно-генетическая диагностика все чаще используется как дополнительный метод, который помогает в дифференциальной диагностике и определению чувствительности к назначаемой лекарственной терапии.

За прошлые десятилетия достигнуты значительные успехи в понимании генетического фона рака. Появились новые возможности молекулярно-генетической диагностики выявляющие опухоль специфичные транслокации приводящие к мутациям, в том числе у

сарком мягких тканях. Согласно генетическим изменениям имеющимся в саркомах мягких тканей, последние можно разделить на следующие категории [33]:

- саркомы с постоянными генетическими изменениями, которые подразделяются на:
  - реципрокная транслокация в результате слияния генов (саркома Юинга/ПНЭО, внескелетная миксоидная хондросаркома, миксоидная липосаркома, высокодифференцированная фибросаркома, высокодифференцированная миксофибросаркома синовиальная саркома, светлоклеточная саркома, взрывающаяся дерматофибросаркома, альвеолярная рабдомиосаркома)
  - специфические онкогенные мутации (высокодифференцированная липосаркома/атипичная липоматозная опухоль, GIST, агрессивная фиброматозная опухоль)
- саркомы со сложными непостоянными генетическими изменениями

По данным Guillou L. с соавторами последняя категория сарком наиболее многочисленная и составляет около 50% всех сарком мягких тканей. В эту категорию входит лейомиосаркома, а также низкодифференцированная миксофибросаркома, плеоморфная и дедифференцированная липосаркома, плеоморфная рабдомиосаркома, внескелетная остеосаркома, плеоморфная неклассифицируемая саркома [30, 33].

Согласно данным литературы во многих лейомиосаркомах встречаются хромосомные aberrации и дисбалансы в виде дупликаций (хромосомы 1, 5, 6, 8, 15, 16, 17, 19, 20, 22, X), делеций (хромосомы 1p, 2, 3, 4, 6q, 8, 9, 10p, 11p, 12q, 11q, 13, 16, 17p, 18 19, 22q) и амплификаций (хромосомы 1, 5, 8, 12, 13, 17, 19, 20) [30, 33, 62].

El-Rifai W. с соавторами изучал изменения в копиях ДНК у 29 лейомиосарком. Наиболее частые делеции обнаружены в 10q (20 из 29) и 13q (17 из 29), где располагаются гены супрессоры опухоли, PTEN и Rb соответственно. Дупликации в 17p встречались довольно часто, в 16 из 29 случаев. Наибольшая встречаемость амплификаций выявлена в 17p (7 из 29) и 8q (6 из 29). В общей сложности были обнаружены 137 делеций и 204 дупликаций. В опухолях до 5 см в диаметре, изменений выявлено меньше, чем в опухолях большего размера. Дупликации в 16p обнаружено при всех маленьких опухолях, но были не частые при больших. Напротив, дупликации в 1q, 5p, 6q, 8q встречались только в опухолях больших размеров [23]. В другом исследовании, Otañ o-Joos M. с соавторами,

наиболее часто дупликации встречались в 5p15, 8q24, 15q25-26, 17p (от 43% до 50%). Частые делеции выявлены в 10q и 13q (50% и 78%) [47].

Mandahl N. с соавторами было цитогенетически изучено 45 лейомиосарком мягких тканей. Авторами предпринята попытка выявить корреляцию между морфологическими и клиническими характеристиками в зависимости от хромосомных aberrаций. Лейомиосаркомы были подразделены на: 35 - веретенноклеточных, 3 - эпителиоидноклеточных, 7 - плеоморфных. Наиболее часто делеции встречались 3p21-23 (11), 8p21-pter, 13q12-13, 13q32-qter (10 каждый), 1q42-qter, 2p15-pter, 18p11(9 каждый), 1p36, 11q23-qter (8 каждый) и 10q23-qter (7). Частые дупликации были в 1q12-31. Наибольшая частота делеций в 1p и 8p, а более низкая частота делеций в 10 q и 13q, чаще встречалось при опухолях с метастатической формой, нежели с локализованной. Данное исследование не показало зависимости морфологического подтипа опухоли, дифференцировки и локализации от хромосомных изменений. Отмечено, что делеции в 1p36, 8p21 могут быть связаны с повышенным риском метастазирования [39].

В исследовании Wang R. с соавторами частые дупликации имели место в 1q21, 4p16, 5p, 12q13-q14, 17p11.2, 20q13.1, и 22q, тогда как частые делеции выявлялись в 4q, 11q, 13q, и Xq. Из 13 пациентов входящих в группу проживших менее 5 лет, у 10 были потери в 13q, что свидетельствует о наличии зависимости делеции в 13q с худшей выживаемостью. Также в половине случаев этой группы выявлены дупликации в 1p31-p36.1, 4p16, 22q, 20q13.1, 1q21, 17p11.2. Дупликации 5p14-pter вместе с тетраплоидией также связано с худшей выживаемостью. Средняя продолжительность жизни в тетраплоидных группах меньше, чем в диплоидной и триплоидной группах. Таким образом в этом исследовании показано, что с увеличением хромосомных aberrаций, в частности 13q14 и 5p14, уменьшается средняя продолжительность жизни [58].

Из выше перечисленных исследований видно, что в лейомиосаркомах выявляется большое количество хромосомных aberrаций, но патогномоничных признаков, характерных только для данного типа сарком не выявлено, в виду сложного кариотипа. [30]. Однако стоит отметить, что изменения в 10q, 13q, 17p встречаются в большинстве случаев. В частности хромосомные изменения коснулись 10q23, 13q12, 13q12, 13q14, 17p11, где находятся гены PTEN, VEGFR-1, BRCA2, RB1, TNFRSF13B соответственно. Наименее изученным является 13q12, где располагается VEGFR-1.

VEGFR-1 является рецептором фактора роста эндотелия сосудов, который взаимодействует с VEGF-A, VEGF-B и PlGF. Несмотря на то, что VEGFR1 взаимодействует с лигандом с наивысшей аффинностью, предполагают, что рецептор первого типа функционирует главным образом в качестве ловушки, связывая VEGF и тем самым ингибируя VEGF-опосредованную сигнализацию; таким образом регулируется взаимодействие VEGF с VEGFR2. Однако функции VEGFR1 сложнее, но до конца не изучена: показана позитивная регуляция ангиогенеза через активацию протеиназ и экспрессию факторов роста [26].

В.П.Чехонин с соавторами подробно описывает роль VEGF в развитии неопластического ангиогенеза и патогенезе злокачественных образований, отмечая, что повышенная экспрессия VEGF опухолевыми клетками связана с неблагоприятным прогнозом [14]. При лейомиосаркомах данный факт подтверждается в работе Anil Potti с соавторами: гиперэкспрессия VEGF связана со значительным снижением общей выживаемости (7,5 пр. 76 месяцев,  $p=0.03$ ) [50]. В 2005г другая группа ученых во главе с Rakos E.E. исследовала уровень экспрессии VEGF, VEGFR. Данное исследование 28 сарком мягких тканей показало повышенную экспрессию VEGF в половине случаев. Гиперэкспрессия KDR/Flk-1 была обнаружена в 2 саркомах. Ограниченные данные по исходу заболеваний, не позволили сделать выводы о взаимосвязи гиперэкспрессии с общей выживаемостью [48].

Таким образом гиперэкспрессия VEGF, VEGFR может стать прогностическим фактором в оценке исхода заболевания. Изучение мутаций в VEGF и VEGFR может стать перспективным направлением в индивидуализации лечения больных лейомиосаркомой мягких тканей.

Лечение больных лейомиосаркомой мягких тканей должно осуществляться только в специализированном онкологическом учреждении, которое располагает всеми видами диагностики и лечения, поскольку требует комплексного подхода с оценкой степени распространения процесса, морфологической характеристики, и только после этого принимается окончательное решения по тактике лечения.

Хирургический метод лечения лейомиосарком мягких тканей до настоящего времени остается основным. Все радикальные операции можно разделить на органосохраняющие и калечащие [4, 10]. Последние включают в себя различные виды ампутаций и

экзартикуляций, которые в течение многих лет до появления мультимодальной терапии считали основополагающим лечением. В настоящее время благодаря внедрению современной пластической хирургии (костной, сосудистой, кожной) калечащим операциям подвергаются менее 10% пациентов, как правило, имеющих критическое вовлечение в опухолевый процесс нейроваскулярных и костных структур. Остальным больным с местнораспространенными саркомами мягких тканей конечностей проводят различное органосохраняющее лечение [1]. Так в работе Scandinavian Sarcoma Group на долю ампутаций при лейомиосаркоме мягких тканей пришлось 4% [54].

Радикальными органосохраняющими считают операции, при которых опухоль удаляют в едином мышечно-фасциальном футляре. Это диктует необходимость применения широких операционных разрезов, позволяющих хирургу получить операционное поле, достаточное как для тщательной ревизии области расположения опухоли, так и соблюдения принципа абластики. Если опухоль располагается в зоне сосудисто-нервного пучка, то в начале операции необходимо выделить его проксимальней и дистальной опухоли и взять на провизорные лигатуры. Если процесс располагается внутримышечно, то вариантом выбора является полное удаление мышцы с покрывающей её фасцией [1, 4, 8, 10].

В настоящее время, наряду с футлярно-фасциальным иссечением, часто используют и широкое местное иссечение, при котором проводят резекцию опухоли с захватом окружающих здоровых тканей, отступя не менее 5 см от края пальпируемой опухоли, таким образом, чтобы не видеть поверхности опухоли. Вторичное поражение костных структур требует включения в блок удаляемых тканей и подлежащего участка кости или надкостницы. Участки кожи, инфильтрированные опухолью, включая место биопсии также иссекают в едином блоке со всеми удаляемыми тканями [3, 8].

При лейомиосаркомах широкое иссечение опухоли имеет не меньшее значение, поскольку это влияет на возникновение рецидива, метастазов и общую выживаемость [25]. Evans R.A. разделил местные рецидивы на две категории: первая включает в себя рецидивы, возникшие после экономного иссечения опухолей; и вторая, включающая рецидивы после радикального иссечения [24]. В ретроспективном исследовании 42 пациентов, страдающих лейомиосаркомой мягких тканей конечностей, Massi D. с соавторами сообщили, что у семи из девяти больных с местными рецидивами, хирургическое иссечение выполнено на минимальном расстоянии от края опухоли, либо с

позитивным краем резекции [40]. В большом исследовании на материале 225 пациентов с лейомиосаркомой Svarvar С. и соавторы подтвердили прямо пропорциональную зависимость экономного иссечения опухоли с высоким риском развития местного рецидива [54].

Ряд авторов в результате проведенных исследований предположили, что местный рецидив не оказывает влияния на общую выживаемость [30, 51]. Pisters P.W с соавторами, напротив, считают, что пациенты с локальными рецидивами подвергаются повышенному риску последующего местного рецидива и летальности, а лейомиосаркомы мягких тканей определяют, как опухоли с неблагоприятным прогнозом [49]. Ueda T. с соавторами при однофакторном анализе установили, что рецидивы лейомиосаркомы, как после экономного, так и после радикального иссечения, являясь неблагоприятным фактором, значимо не изменяют показатель общей выживаемости. Однако при многофакторном анализе установили, что прогноз в большей степени определяют степень злокачественности, размер и анатомическое расположение опухоли [56].

Наиболее часто мишенью при метастазировании лейомиосаркомы являются легкие. При изолированном поражении ткани легкого правомочно показание к выполнению метастазэктомии в объёме сегментарной, краевой или атипичной резекции. В достаточно большом числе сообщений указывается на значимое увеличение медианы выживаемости после удаления очагов в легких, в сравнении с контрольной группой больных без циторедуктивных резекций. Например Gadd M.A. с соавторами в своем исследовании, включающем лейомиосаркому мягких тканей показал, что при полном удалении метастазов в легких медиана выживаемости составила 19 месяцев, против 10 и 8 месяцев соответственно при неполном удалении и без удаления метастатических очагов [29]. Подобные результаты показаны и в исследовании Billingsley K.G. с соавторами медиана выживаемости составила 33 месяца после хирургического удаления очагов против 11 месяцев без удаления метастазов [19]. Однако для выполнения метастазэктомии в легких существуют показания, включающие:

- 1) отсутствие или одновременный местный рецидив основного заболевания;
- 2) отсутствие отдаленных метастазов в других органах;
- 3) анатомическое расположение метастаза, позволяющее выполнить резекцию;
- 4) достаточные резервы легких.

Наиболее часто выполняется клиновидная резекция, либо лобэктомия, в редких случаях пульмонэктомия. Альтернативным методом лечения метастатических очагов в легких является изолированная регионарная химиоперфузия легких с доксорубицином или цисплатином. Данный метод может применяться, как в дополнение к удалению метастатических очагов, так и единственным методом, чаще при неоперабельных очагах в легких. Все авторы сходятся так же, что хирургическое лечение метастазов в легких может дополняться адъювантной химиотерапией [19, 29].

Как показывает анализ данных литературы, при лейомиосаркомах поражение регионарных лимфоузлов, хоть и является редким явлением, однако все равно встречается. При изолированном поражении лимфоузлов Fong Y. и Behranwala K.A. рекомендуют выполнять радикальную лимфаденэктомию [17, 28].

Лучевая терапия является не менее важным методом в лечении лейомиосарком мягких тканей. Лучевое лечение может проводится как в неoadъювантном режиме, так в интраоперационном и послеоперационном. Преимуществами радиационного воздействия, проводимого в неoadъювантном режиме, можно считать следующие:

- 1) риск опухолевой трансплантации, т.е. рассеивания опухолевых клеток в ране во время хирургического вмешательства, резко уменьшается;
- 2) облучаются хорошо оксигенированные ткани;
- 3) возможно увеличение резектабельности опухолей.

Но, наряду с только что указанными преимуществами, хорошо прослеживаются и явные недостатки:

- 1) нередко задерживается осуществление операции из-за проблем с заживлением раны;
- 2) в ряде случаев хирургическое вмешательство проводится без получения точных морфологических характеристик опухоли;
- 3) нет адекватной информации об истинной степени распространенности опухоли.

К преимуществам адъювантного облучения, вероятно, допустимо отнести следующее: нет задержки в выполнении оперативного пособия, имеется точная морфологическая характеристика опухоли; степень распространенности опухоли определена достаточно

адекватно. Однако необходимо признать, что до настоящего времени нет общепринятой точки зрения о том, в каких случаях целесообразно неоадьювантное радиационное воздействие, а когда – адьювантное. Но, как показывает клиническая практика, послеоперационное облучение применяется значительно чаще [5, 45].

Согласно литературным данным показаниями к химиотерапевтическому лечению в большинстве случаев лейомиосаркомы являются метастатический характер поражения, нерезектабельная опухоль, отказ пациента от калечащей операции. Одним из наиболее часто применяемых цитостатических препаратов является доксорубин, который входит во все схемы первой линии лекарственной терапии. Последний используют как в монорежиме так и в комбинации с другими препаратами. Но, учитывая высокую кардиотоксичность, в настоящее время в монорежиме препарат широко не применяется [15]. До недавнего времени наиболее распространённой схемой используемой в клинике для лечения лейомиосаркомы была CyVADIC, однако результаты лечения нельзя назвать удовлетворительными. Лейомиосаркомы отличаются химиорезистентностью не только к терапии высокодозным ифосфамидом, но и ифосфамид содержащей терапии [36, 46]. В рандомизированном исследовании Demetri G.D. соавторами выполнил сравнительный анализ лечения больных лейомиосаркомой. Пациенты были разделены на 2 группы: первая - получала конатумумаб с доксорубином, вторая - доксорубин в монорежиме. Медиана выживаемости без прогрессирования была выше во второй группе и составила 6,4 месяца против 5,6 в первой [22].

В качестве второй линии терапии при лейомиосаркомах можно использовать комбинацию гемцитабина с доцетакселом: в исследовании Bay J.O. с соавторами данная комбинация продемонстрировала наилучшие результаты лечения больных с неоперабельной лейомиосаркомой мягких тканей или ее метастатической формой - 24,2% полных ответов, а общая двухгодичная выживаемость составила 21% [16].

Таким образом, ввиду противоречивости результатов современных исследований адьювантный лекарственный подход при лейомиосаркомах мягких тканей не может быть безусловной рекомендацией, равно как не может быть определен приоритет каких-либо конкретных химиопрепаратов или их сочетаний. Назначаемая адьювантная химиотерапия должна основываться на доксорубине или ифосфамиде и вряд ли на их сочетании, так как использование комбинации наиболее эффективных препаратов лишает пациента

возможности получения адекватного лечения при диссеминации основного заболевания [2].

В литературе описан случай лечения лейомиосаркомы мягких тканей тамоксифеном в течение 29 месяцев без прогрессирования. Однако следует отметить, что применение тамоксифена было обусловлено гиперэкспрессией рецепторов эстрогена и прогестерона в материале опухоли после биопсии [37]. Данный факт требует дальнейшего изучения, поскольку при ИГХ исследовании Kelley T.W. с соавторами в своей работе оценивали экспрессию рецепторов лейомиосаркомой матки и внематочной лейомиосаркомы. Эта работа установила наличие экспрессии рецепторов эстрогена у 25% пациентов, а рецепторы прогестерона экспрессировались в 13% случаев [34]. Поскольку определение рецепторов эстрогена и прогестерона не является стандартом в иммуногистохимическом исследовании лейомиосарком мягких тканей, то данных для анализа крайне недостаточно, хотя данное направление может быть очень перспективным.

В последнее время с появлением таргетных препаратов большинство публикаций посвящается результатам таргетной терапии, в том числе сарком мягких тканей. Одним из таких препаратов является трабектедин. Demetri G.D. с соавторами сообщили о результатах 2 фазы рандомизированного исследования, показывающего клиническую эффективность трабектедина: время до прогрессирования составило 3,7 месяцев, медиана выживаемости - 14 месяцев. Лечение проводилось больным с нерезектабельной, либо метастатической лейомиосаркомой в качестве 2 линии лекарственного лечения. [21].

Сообщение Феденко А.А. с соавторами содержит небольшое количество больных лейомиосаркомой, получавших препарат трабектедин. В связи с малым количеством больных в группах провести какую-либо корреляцию затруднительно, однако отмечается, что в группе с лейомиосаркомами частота объективных ответов больше. Из 11 пациентов с лейомиосаркомой которые получали лечение трабектедином, у 2(18%) достигнут частичный ответ, у 6 (55%) стабилизация процесса и у 3 (27%) выявлено прогрессирование [12]. Также в обзоре Феденко А.А. описываются таргетные препараты, относящиеся к ингибиторам ангиогенеза, наиболее эффективным из них является пазопаниб [11]. Данный вывод сделан на основании рандомизированного многоцентрового, двойного-слепого исследования III фазы van der Graaf W.T. с соавторами, в котором принимали участие больные лейомиосаркомой мягких тканей.

Эффективность пазопаниба составила 73% (6% частичный ответ и 67% стабилизация) по сравнению с плацебо 38% (0% частичный ответ и 38% стабилизация). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 4-6 месяцев [57].

На основании данных литературы, также следует отметить препараты сорафениб и иматиниб. Изучение результатов лечения 37 больных с лейомиосаркомой, получавших сорафениб, позволило Robert G. Maki с соавторами отметить стабилизацию процесса в 18 случаях, частичный регресс – в 1 и прогрессирование заболевания у 18 пациентов. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 3,2 месяца [38]. В исследовании эффективности препарата иматиниб, Chugh R. с соавторами медиана выживаемости без прогрессирования у больных лейомиосаркомой составила 2,76 месяцев, стабилизация отмечена у 14 пациентов, прогрессирование заболевания также у 14 больных, и частичный регресс у 1 пациента [20].

Несмотря на достигнутые успехи в лечении лейомиосаркомы мягких тканей, их нельзя назвать удовлетворительными. По сведениям различных авторов 5-летняя общая выживаемость составляет от 64 до 71%, 5-летняя безрецидивная выживаемость составляет от 80 до 86%, и 5-летняя без метастатическая выживаемость от 60 до 68%. Медиана выживаемости больных с метастатическим поражением колеблется от 8 до 20 месяцев [16, 19, 29, 49].

Желание установить прогностические факторы и степень их значимости при лейомиосаркоме определяет большое число ретроспективных и проспективных исследований. Так, в однофакторном анализе Miyajima K. с соавторами отметил связь глубины расположения опухоли, размера более 5 см, митотической активности более 20 митозов на 10 полей зрения, некроза опухоли более 50% и высокой степени злокачественности с худшей выживаемостью. Однако при многофакторном анализе подобную зависимость выдержали только размер опухоли и высокая степень злокачественности [43]. Подобные характеристики опухоли связывает с неблагоприятным прогнозом в своей работе Pisters P.W. с соавторами и считает, что микроскопически подтвержденный положительный край резекции приведший к местному рецидиву также относится к неблагоприятному исходу [49]. Однако Ueda T. и Rösser B. с соавторами, считают, что частота местных рецидивов не влияют на общую выживаемость, если это не низкодифференцированная лейомиосаркома [51, 56]. К наиболее неблагоприятным факторам прогноза относится плеоморфный вариант лейомиосаркомы: в исследовании

Marlo M. Nicolas с соавторами из 36 пациентов с плеоморфной лейомиосаркомой у 32 развились отдаленные метастазы в период от 3 до 104 месяцев (в среднем 27,5 месяцев) [44]. По мнению ряда авторов, расположение процесса на нижних конечностях несет повышенный риск развития легочных метастазов [19, 29].

Суммируя выше изложенное, следует сделать вывод, что лейомиосаркома мягких тканей является высокозлокачественной опухолью, её лечение до настоящего времени сопряжено с большими трудностями, а неблагоприятный прогноз побуждает к поиску новых путей улучшения результатов лечения.

#### Список литературы

1. Алиев М.Д. Современные подходы к лечению сарком мягких тканей // Практическая онкология.—2004.—Т. 5, № 4.—С. 250–255.
2. Буланов А.А., Носов Д.А., Тюляндин С.А. Адъювантная терапия сарком скелета, сарком мягких тканей и меланомы // Практическая онкология.—2007.—Т. 8, № 3.—С. 155–163.
3. Васильев С.Н., Важенин А.В., Котляров Е.В. и др. Хирургическое и комбинированное лечение сарком мягких тканей // Сибирский онкологич. журн.—2001.—№ 1.—С. 54–55.
4. Даниель–Бек К.В., Колобяков А.А. Злокачественные опухоли кожи и мягких тканей // М.—Медицина.—1979.—184с.
5. Канаев С.В. Возможности лучевой терапии сарком мягких тканей // Практическая онкология.—2004.—Т. 5, № 4.—С. 256–263.
6. Мацко Д.Е. Современные представления о морфологической классификации сарком мягких тканей и их практическое значение // Практическая онкология.—2013.—Т. 14, № 2.—С. 77–86.
7. Семенов И.И., Зайцев А.Н., Крживицкий П.И., Пономарева О.И. Методы диагностики и оценки степени распространения процесса при саркомах мягких тканей // Практическая онкология.—2013.— Т. 14, № 2.— С. 87–96.
8. Столяров В.И. Принципы хирургического лечения опухолей мягких тканей // Тезисы межгосударственного симпозиума «Опухоли мягких тканей».—СПб.—1992.—С. 53–55.

9. Тепляков В.В., Бухаров А.В., Урлова А.Н. Ошибки в диагностике и лечении сарком мягких тканей // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи.–2012.–№ 1.– С. 29–35.
10. Тришкин В.А., Столяров В.И., Канаев С.В., Ювачева Т.П. Хирургическое, комбинированное и комплексное лечение злокачественных опухолей мягких тканей // Метод. рекомендации.– Ленинград.– 1980.– 21с.
11. Феденко А.А. Таргетная терапия в лечении сарком мягких тканей // Практическая онкология.–2013.–Т. 14, № 2.–С. 122–126.
12. Феденко А.А., Горбунова В.А., Бохан В.Ю. и др. Первый российский опыт применения трабектедина в лечении диссеминированных сарком мягких тканей // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи.–2011.–№ 2.–С. 47–55.
13. Франк Г.А. Проблемы морфологической классификации и диагностики опухолей мягких тканей // Практическая онкология.–2004.–Т. 5, № 4.–С. 231–236.
14. Чехонин В.П., Шеин С.А., Корчагина А.А., Гурина О.И. Роль VEGF в развитии неопластического ангиогенеза // Актуальные вопросы онкологии.–2012.–№ 2.–С. 23–33.
15. Amankwah E.K., Conley A.P., Reed D.R. Epidemiology and therapies for metastatic sarcoma // Clinical Epidemiology.–2013.–Vol. 5.–P. 147–162.
16. Bay J.O., Ray-Coquard I., Fayette J. et al. Docetaxel and gemcitabine combination in 133 advanced soft-tissue sarcomas: a retrospective analysis // Int. J. Cancer.–2006.–Vol. 119, № 3.–P. 706–711.
17. Behranwala K.A., A'Hern R., Omar A.M., Thomas J.M. Prognosis of lymph node metastasis in soft tissue sarcoma // Ann. Surg. Oncol.–2004.–Vol. 11, № 7.–P. 714–719.
18. Berrington de Gonzalez A., Kutsenko A., Rajaraman P. Sarcoma risk after radiation exposure // Clin. Sarcoma Res.– 2012.–Vol. 2, № 1.– P. 2–18.
19. Billingsley K.G., Burt M.E., Jara E. et al. Pulmonary metastases from soft tissue sarcoma: analysis of patterns of diseases and postmetastasis survival // Ann. Surg.–1999.–Vol. 229, № 5.– P. 602–610.
20. Chugh R., Wathen J.K., Maki R.G. Phase II multicenter trial of imatinib in 10 histologic subtypes of sarcoma using a bayesian hierarchical statistical model // J. Clin. Oncol.–2009.–Vol. 27, № 19.–P. 3148–3153.
21. Demetri G.D., Chawla S.P., Mehren M. et al. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules // J. Clin. Oncol.–2009.–Vol. 27, № 25.–P. 4188–4196.

22. Demetri G.D., Le Cesne A., Chawla S.P. et al. First-line treatment of metastatic or locally advanced unresectable soft tissue sarcomas with conatumumab in combination with doxorubicin or doxorubicin alone: a phase I/II open-label and double-blind study // *Eur. J. Cancer.*—2012.—Vol. 48, № 4.—P. 547–563.
23. El-Rifai W., Sarlomo-Rikala M., Knuutila S., Miettinen M. DNA copy number changes in development and progression in leiomyosarcomas of soft tissues // *Am. J. Pathol.*—1998.—Vol. 153, № 3.—P. 985–990.
24. Evans R.A. Soft tissue sarcoma: the enigma of local recurrence // *J. Surg. Oncol.*—1993.—Vol. 53, № 2.—P. 88–91.
25. Farshid G., Pradhan M., Goldblum J., Weiss S. Leiomyosarcoma of somatic soft tissues. A tumor of vascular origin with multivariate analysis of outcome in 42 cases // *Am. J. Surg. Pathol.*—2002.—Vol. 26.—P. 14–24.
26. Ferrara N., Gerber H.P., LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors // *Nat. Med.*—2003.—Vol. 9, № 6.—P. 669–676.
27. Ferrari A., Sultan I., Huang T. et al. Soft tissue sarcoma across the age spectrum: a population-based study from the Surveillance Epidemiology and End Results database // *Pediatr Blood Cancer.*—2011.—Vol. 57, № 6.—P. 943–949.
28. Fong Y., Coit D. Lymph node metastasis from soft tissue sarcoma in adults // *Ann. Surg.*—1993.—Vol. 217, № 1.—P. 72–77.
29. Gadd M.A., Casper E.S., Woodruff J.M. et al. Development and Treatment of Pulmonary Metastases in Adult Patients with Extremity Soft Tissue Sarcoma // *Ann. Surg.*—1993.—Vol. 218, № 6.—P. 705–712.
30. Guillou L., Aurias A. Soft tissue sarcomas with complex genomic profiles // *Virchows Arch.*—2010.—Vol. 456, № 2.—P. 201–217.
31. Gustafson P., Willén H., Baldetorp B. et al. Soft tissue leiomyosarcoma. A population-based epidemiologic and prognostic study of 48 patients, including cellular DNA content // *Cancer.*—1992.—Vol. 70, № 1.—P. 114–119.
32. Hornick J.L. *Practical Soft Tissue Pathology* // Saunders Elseiver.—Philadelphia.—2013.—460p.
33. Jain S., Xu R., Prieto V.G., Lee P. Molecular classification of soft tissue sarcomas and its clinical applications // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*—2010.—Vol. 3, № 4.—P. 416–428.

34. Kelley T.W., Borden E.C., Goldblum J.R. Estrogen and progesterone receptor expression in uterine and extrauterine leiomyosarcomas: an immunohistochemical study // Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.–2004.–Vol. 12, № 4.–P. 338–341.
35. Lamyman M., Giele H., Critchley P. et al. Local recurrence and assessment of sentinel lymph node biopsy in deep soft tissue leiomyosarcoma of the extremities // Clin. Sarcoma Res.–2011.–Vol. 1.–P. 7.
36. Le Cesne A., Antoine E., Spielmann M. et al. High-dose ifosfamide: circumvention of resistance to standard-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas // J. Clin. Oncol.–1995.–Vol. 13, № 7.–P. 1600–1608.
37. Li L., Schuster I.P., Jacob R. et al. Potential benefit of hormonal therapy for non-uterine soft tissue sarcoma (STS) – a case report and literature review // Springerplus.–2013.–Vol. 2.–P. 536.
38. Maki R.G., D'Adamo D.R., Keohan M.L. et al. Phase II study of sorafenib in patients with metastatic or recurrent sarcomas // J. Clin. Oncol.–2009.–Vol. 27, № 19.–P. 3133–3140.
39. Mandahl N., Fletcher C.D., Dal Cin P. et al. Comparative cytogenetic study of spindle cell and pleomorphic leiomyosarcomas of soft tissues: a report from the CHAMP Study Group // Cancer Genet. Cytogenet.–2000.–Vol. 116.–P. 66–73.
40. Massi D., Beltrami G., Mela M.M. et al. Prognostic factors in soft tissue leiomyosarcoma of the extremities: a retrospective analysis of 42 cases // Eur. J. Surg. Oncol.–2004.–Vol. 30.–P. 565–572.
41. Mavrogenesis A.F., Stappopoulos N.A., Angelini A. et al. Post-Radiation Sarcomas // EEXOT.–2012.–Vol. 63, № 4.–P. 161–165.
42. Mazon J.J., Suit H.D. Lymph nodes as sites of metastases from sarcomas of soft tissue // Cancer.–1987.–Vol. 60.–P. 1800–1808.
43. Miyajima K., Oda Y., Oshiro Y. Clinicopathological prognostic factors in soft tissue leiomyosarcoma: a multivariate analysis // Histopathology.–2002.–Vol. 40, № 4.–P. 353–359.
44. Nicolas M.M., Tamboli P., Gomez J.A., Czerniak B.A. Pleomorphic and dedifferentiated leiomyosarcoma: clinicopathologic and immunohistochemical study of 41 cases // Hum. Pathol.–2010.–Vol. 41.–P. 663–671.
45. Nielsen O.S., Cummings B., O'Sullivan B. et al. Preoperative and postoperative irradiation of soft tissue sarcomas: effect of radiation field size // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.–1991.–Vol. 21.–P. 1595–1603.

46. Nielsen O.S., Judson I., van Hoesel Q. et al. Effect of high-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas. A multicentre phase II study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group // *Eur. J. Cancer.*—2000.—Vol. 36, № 1.—P. 61–67.
47. Otaño-Joos M., Mechttersheimer G., Ohl S. et al. Detection of chromosomal imbalances in leiomyosarcoma by comparative genomic hybridization and interphase cytogenetics // *Cytogenet. Cell Genet.*—2000.—Vol. 90.—P. 86–92.
48. Pakos E.E., Goussia A.C., Tsekeris P.G. et al. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptor, KDR/Flk-1, in soft tissue sarcomas // *Anticancer Res.*—2005.—Vol. 25, № 5.—P. 3591–3596.
49. Pisters P.W., Leung D.H., Woodruff J. et al. Analysis of prognostic factors in 1041 patients with localised soft tissue sarcomas of the extremities // *J. Clin. Oncol.*—1996.—Vol. 14.—P. 1679–1689.
50. Potti A., Ganti A.K., Foster H. et al. Immunohistochemical detection of HER-2/neu, c-kit (CD117) and vascular endothelial growth factor (VEGF) overexpression in soft tissue sarcomas // *Anticancer Res.*—2004.—Vol. 24, № 1.—P. 333–337.
51. Rööser B., Gustafson P., Rydholm A. Is there no influence of local control on the rate of metastases in high-grade soft tissue sarcoma // *Cancer.*— 1990.—Vol.65, № 8.—P. 1727-1729.
52. Rubino C., Shamsaldin A., Le M.G. Radiation dose and risk of soft tissue and bone sarcoma after breast cancer treatment // *Breast Cancer Res. Treat.*— 2005.—Vol. 89, № 3.—P. 277–288.
53. Stiller C.A., Trama A., Serraino D. et al. Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: report from the RARECARE project // *Eur. J. Cancer.*— 2013.— Vol. 49, № 3.—P. 684–95.
54. Svarvar C., Böhling T., Berlin O., et al. Clinical course of nonvisceral soft tissue leiomyosarcoma in 225 patients from the Scandinavian Sarcoma Group // *Cancer.*— 2007.—Vol. 109, № 2.—P. 282–291.
55. Toro J.R., Travis L.B., Wu H.J. et al. 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 // *Int. J. Cancer.*— 2006.—Vol. 119, № 12.—P. 2922–2930.
56. Ueda T., Yoshikawa H., Mori S. et al. Influence of local recurrence on the prognosis of soft-tissue sarcomas // *J. Bone Joint Surg. Br.*—1997.—Vol. 79, № 4.—P. 553–557.
57. Van der Graaf W.T., Blay J.Y., Chawla S.P. et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial // *Lancet.*— 2012.—Vol. 379 (9829).—P. 1879–1886.

58. Wang R., Titley J.C., Lu Y.J. et al. Loss of 13q14–q21 and gain of 5p14–pter in the progression of leiomyosarcoma // *Mod. Pathol.*–2003.–Vol. 16.–P. 778–785.
59. Watanabe K., Tajino T., Sekiguchi M., Suzuki T. h–Caldesmon as a Specific Marker for Smooth Muscle Tumors // *Am. J. Clin. Pathol.*–2000.–Vol. 113.–P. 663–668.
60. Weingrad D.N., Rosenberg S.A. Early lymphatic spread of osteogenic and soft–tissue sarcomas // *Surgery.*–1978.–Vol. 84.–P. 231–240.
61. Weiss S.W., Goldblum J.R. Leiomyosarcoma. In: Weiss S.W., Goldblum J.R., eds. *Enzinger and Weiss’s Soft Tissue Tumors*. 6th ed // Philadelphia.–2014.–P. 549–568.
62. Yang J., Du X., Chen K. et al. Genetic aberrations in soft tissue leiomyosarcoma // *Cancer Lett.*–2009.–Vol. 275, № 1.–P. 1–8.