

ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТНЫХ, ГЕНДЕРНЫХ И ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК НА ОТДАЛЕННУЮ ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ САРКОМАМИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

¹Кит О.И., ¹Аушева Т.В., ¹Максимов А.Ю., ²Демидова А.А., ¹Алиханова С.С.,
¹Шульга А.А., ¹Галина А.В., ¹Гурова С.В., ¹Вашенко Л.Н.

¹ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону;

²ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, e-mail: slip.anka96@mail.ru

Саркомы мягких тканей являются редкими злокачественными новообразованиями, однако это очень обширная группа опухолей с множеством подтипов, каждый из которых имеет свои особенности. Цель данной работы – проанализировать влияние возрастных, гендерных и гистологических характеристик на отдаленную выживаемость больных саркомами мягких тканей, а также определить, существуют ли статистически достоверные различия между исследуемыми параметрами и развитием рецидива. В эпидемиологическую группу больных вошли 830 чел., наблюдаемых в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России с 2000 по 2023 г. Пациенты были рандомизированы по возрасту, полу, гистологическому типу, локализации опухоли и степени ее злокачественности. Помимо этого учитывалось наличие или отсутствие у больных рецидивов. Методом стандартной описательной статистики проводили анализ корреляции между исследуемыми характеристиками и общей выживаемостью пациентов. Была выявлена статистически значимая зависимость летальности больных саркомами мягких тканей от возраста, пола, степени злокачественности и гистотипа опухоли. Так, например, наиболее высокая летальность обнаружена в группе пациентов с рабдомиосаркомой. Развитие рецидива, согласно полученным статистическим данным, зависит только от гистологического типа новообразования. Результаты данного исследования указывают на то, что развитие неблагоприятных событий у пациентов с саркомами мягких тканей необходимо прогнозировать дифференцированно для локального рецидива и смерти больных.

Ключевые слова: саркомы мягких тканей, выживаемость, летальность, рецидив, статистический анализ

INFLUENCE OF AGE, GENDER AND HISTOLOGIC CHARACTERISTICS ON THE LONG-TERM SURVIVAL OF PATIENTS WITH SOFT TISSUE SARCOMAS

¹Kit O.I., ¹Ausheva T.V., ¹Maksimov A.Yu., ²Demidova A.A., ¹Alikhanova S.S., ¹Shulga A.A.,
¹Galina A.V., ¹Gurova S.V., ¹Vaschenko L.N.

¹National Medical Research Centre of Oncology of the Ministry of Health of Russian Federation, Rostov-on-Don;

²Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation, Rostov-on-Don,
e-mail: slip.anka96@mail.ru

Soft tissue sarcomas are rare malignant neoplasms, but this is a very large group of tumors with many subtypes, each of which has its own characteristics. The objective of this study is to analyze the influence of age, gender, and histological characteristics on the long-term survival of patients with soft tissue sarcomas and to determine whether there are statistically significant differences between the studied parameters and the development of recurrence. The epidemiological group of patients included 830 individuals observed at FSBI "National Medical Research Centre of Oncology" of the Ministry of Health of Russia from 2000 to 2023. Patients were randomized by age, sex, histological type, tumor localization, and degree of malignancy. In addition, the presence or absence of recurrences in patients was taken into account. The correlation between the studied characteristics and overall survival of patients was analyzed using standard descriptive statistics. A statistically significant correlation was identified between mortality in patients with soft tissue sarcomas and the following variables: age, sex, malignancy degree, and tumor histotype. For instance, the highest mortality rate was observed in the group of patients with rhabdomyosarcoma. The recurrence development, as evidenced by the statistical data, is contingent solely on the histologic type of neoplasm. The findings of this study indicate that the development of adverse events in patients with soft tissue sarcomas should be predicted differentially for local recurrence and death of patients.

Keywords: soft tissue sarcomas, survival, mortality, relapse, statistical analysis

Саркома мягких тканей (СМТ) – редкое мезенхимальное злокачественное новообразование, которое составляет менее 1 % всех опухолей взрослых. Несмотря на успешное развитие локальных методов лечения, таких как хирургия и лучевая терапия, эти опухоли у многих могут рецидивировать, часто с метастатическим поражением [1]. По разным источникам СМТ включают от 70 до 100 подтипов, многие из которых имеют отличительную гистологию, молекулярно-генетическую основу, характеризуются уникальными клиническими, терапевтическими и прогностическими особенностями [2, 3]. В России ежегодно регистрируется около 3000–3500 новых случаев возникновения СМТ, что составляет 1 % всех злокачественных новообразований. В 2018 г. в Российской Федерации саркомы мягких тканей заболело всего 3706 чел. Чаще всего СМТ встречались в возрасте 45–70 лет независимо от пола [4]. Клинические проявления СМТ зависят в основном от первичной локализации и размеров опухоли. Верификация патологического процесса устанавливается на основании гистологического анализа опухолевой ткани [5]. Оценка заболеваемости и эпидемиологических особенностей СМТ может иметь решающее значение в разработке методов и схем лечения для повышения уровня выживаемости пациентов.

Цель исследования – выявить статистические различия между возрастными, гендерными и гистологическими характеристиками и выживаемостью больных СМТ.

Материалы и методы исследования

В исследуемую эпидемиологическую группу больных, наблюдаемых в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России с 2000 по 2023 г., из канцер-регистра вошло 830 чел. с СМТ, подтвержденной гистопатологическими исследованиями. Группу формировали методом рандомизации.

С помощью стандартной описательной статистики было изучено влияние возраста, пола, локализации новообразования, степени злокачественности, гистологического типа опухоли на общую выживаемость больных эпидемиологической группы. А также проанализировано влияние данных характеристик на риск возникновения рецидива.

Из 830 пациентов 395 (47,6 %) больных умерли, а 435 (52,4 %) остались живы. Риск смерти с учетом распределения умерших пациентов в различные этапы наблюдения был самым высоким после операции, а затем снижался в течение 10 лет наблюдения и повторно повышался через 12,9 лет от начала постановки больного на учет.

Результаты исследования и их обсуждение

В соответствии с современной классификацией возрастных периодов жизни по ВОЗ число пациентов молодого возраста составило 208 (25,1 %) чел., среднего – 284 (34,2 %), пожилого – 262 (31,6 %) и старческого – 76 (9,2 %) чел. Среди пациентов молодого возраста летальность составила 78 чел. (37,5 %), среди пациентов среднего возраста – 124 (43,7 %),

пожилого – 130 (49,6 %), старческого 63 (82,9 %) чел. Между возрастом и летальностью больных саркомами мягких тканей установлена статистически значимая корреляция ($p < 0,0001$). С повышением возраста больных летальность была выше.

В эпидемиологической группе число пациентов женского пола составило 481 чел. (58 %), а мужского – 349 (42 %). Согласно другим аналогичным исследованиям, большинство видов СМТ чаще поражают мужчин, чем женщин. Помимо более частого развития данного заболевания, летальность среди мужчин также выше, чем у женщин [6, 7]. Однако в исследовании Вија А. et al. отсутствуют подтверждения подобной корреляции, при этом авторы указывают на гендерное различие в локализации опухоли. СМТ, затрагивающие брюшинное пространство, чаще встречались у женщин, тогда как у мужчин чаще встречались СМТ в конечностях, голове и шее [8].

В данной группе среди пациентов женского пола летальность составила 44,1 % ($n = 212$), а среди мужского пола – 52,4 % ($n = 183$). Прямая корреляция между летальностью больных саркомами мягких тканей и полом была статистически значима ($p = 0,017$). Мужчины умирали чаще (рис. 1).

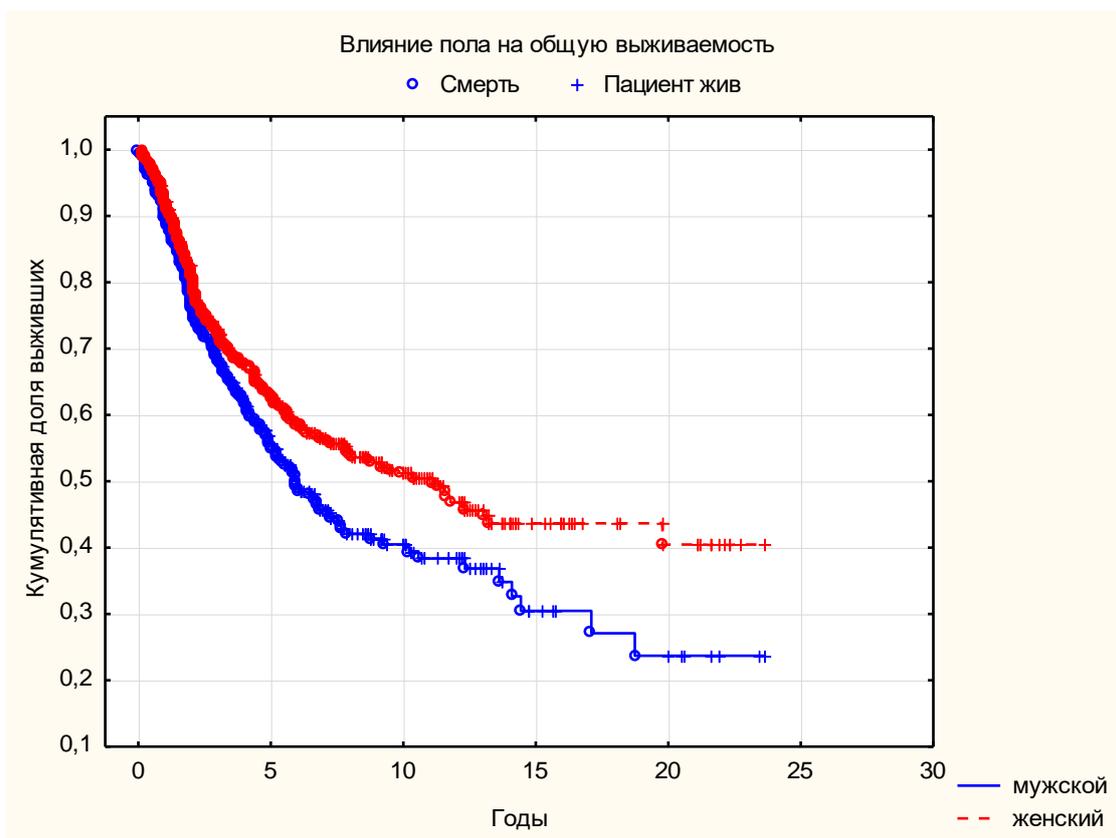


Рис. 1. Кривые общей выживаемости больных саркомами мягких тканей по Каплану – Мейеру с учетом пола пациентов

СМТ может локализоваться в разных частях организма, но в 60–70 % случаев опухолевые поражения развиваются в конечностях [9]. Из всей исследуемой группы у 549

(66,1 %) больных локализация саркомы приходилась на нижнюю конечность и бедро, у 172 (20,7 %) пациентов – на верхнюю конечность и плечо и у 109 (13,1 %) больных – на туловище. У пациентов с локализацией опухоли на нижней конечности и бедре летальность составила 46,3 % (n = 254), верхней конечности и плече – 50 % (n = 50) и туловище – 50,5 % (n = 55). Статистически значимых различий летальности в зависимости от локализации саркомы установлено не было ($p > 0,05$).

По патоморфологической классификации сарком мягких тканей выделяют две степени злокачественности: high-grade и low-grade [10]. Высокая степень злокачественности по итогам гистологического исследования операционных образцов опухолевой ткани установлена у 577 больных, а низкая – у 253. Летальность у пациентов с высокой степенью злокачественности составила 50,95 % (n = 294) и была выше по сравнению с аналогичным показателем при низкой степени злокачественности – 39,9 % (n = 101) соответственно. Корреляция между летальностью и степенью злокачественности СМТ у больных эпидемиологической группы была статистически значимой ($p = 0,0034$). Кумулятивная общая выживаемость больных в динамике наблюдения с первых этапов также различалась в зависимости от степени злокачественности опухоли (рис. 2). Через 2,6 года при высокой степени злокачественности кумулятивная выживаемость была 68,1 %, а при низкой – 83,9 %. Однако через 21 год различие между подгруппами нивелировалось (32,9 и 34,8 % соответственно).

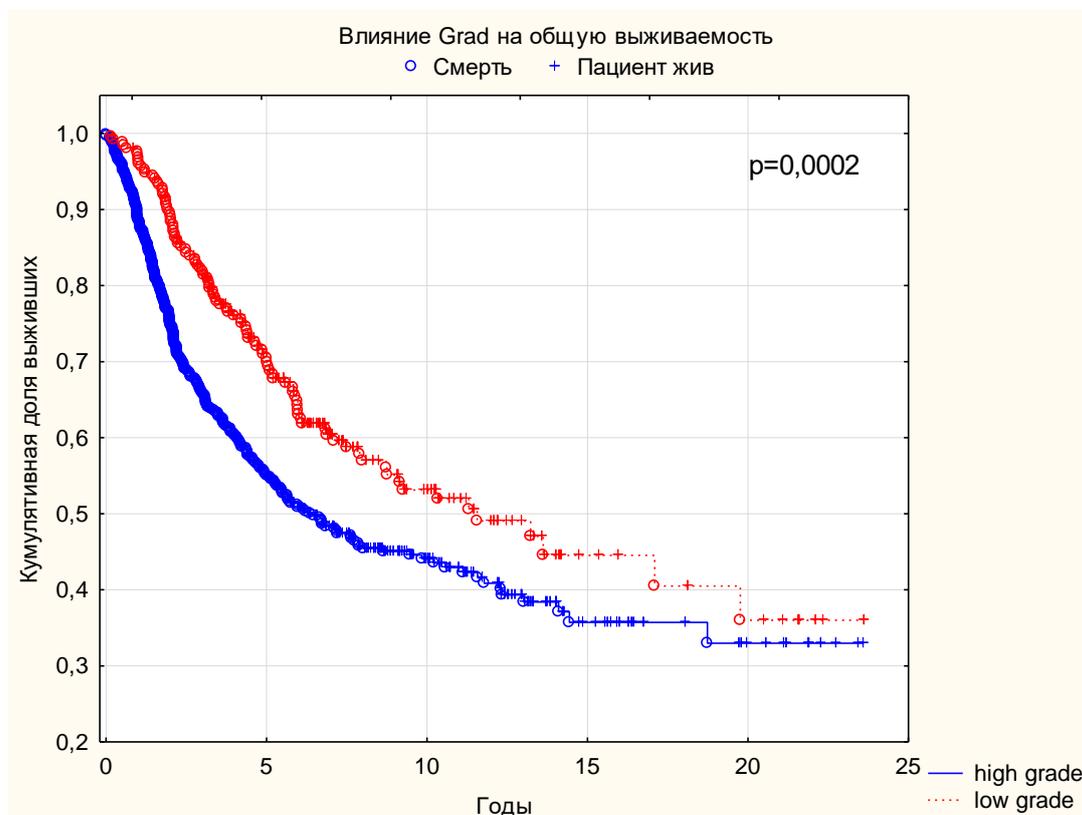


Рис. 2. Кривые общей выживаемости больных саркомами мягких тканей по Каплану – Мейеру с учетом степени злокачественности опухоли

Среди гистологических типов сарком мягких тканей в эпидемиологической группе чаще других встречались липосаркома (19,5 %), недифференцированная плеоморфная саркома (18,7 %), лейомиосаркома (17,7 %), рабдомиосаркома (10,8 %) (табл. 1).

Таблица 1

Распределение гистологических типов СМТ в эпидемиологической группе

Гистотип опухоли	Абсолютное число	%
Рабдомиосаркома	90	10,8
Недифференцированная плеоморфная саркома	155	18,7
Ангиосаркома	28	3,4
Синовиальная саркома	70	8,4
Редкие типы	80	9,6
Лейомиосаркома	147	17,7
Фибросаркома	39	4,7
Злокачественная шваннома	35	4,2
Липосаркома	162	19,5
Дерматофибросаркома взбухающая	24	2,9
Итого	830	100,0

Наиболее высокая летальность установлена для пациентов с рабдомиосаркомой (66,7 %), недифференцированной плеоморфной саркомой (56,8 %), ангиосаркомой (53,6 %) и синовиальной саркомой (48,6 %). Пациенты с дерматофибросаркомой взбухающей за долгосрочный период наблюдения не умирали (табл. 2).

Таблица 2

Летальность больных саркомами мягких тканей
в зависимости от гистологического типа

Гистотип опухоли	Летальность	
	Абсолютное число умерших	%
Рабдомиосаркома	60	66,7
Недифференцированная плеоморфная	88	56,8

саркома		
Ангиосаркома	15	53,6
Синовиальная саркома	34	48,6
Редкие типы	38	47,5
Лейомиосаркома	69	46,9
Фибросаркома	18	46,2
Злокачественная шваннома	15	42,9
Липосаркома	58	35,8
Дерматофибросаркома взбухающая	0	0,0
χ^2, p	$\chi^2 = 49,6, p < 0,0001$	

Наиболее неблагоприятная динамика выживания во времени отмечена для больных с рабдомиосаркомой. Установлено статистически значимое влияние гистотипа опухоли на выживаемость пациентов ($p < 0,0001$).

Таким образом, установлено выраженное влияние возраста, пола, степени злокачественности опухоли и ее гистотипа на отдаленную общую выживаемость больных с саркомами мягких тканей.

Прогнозирование рецидива у пациентов с СМТ конечностей сильно варьируется и зависит от ряда клинико-патологических факторов. Среди них гистология опухоли, размер, степень и локализация. В целом опухоли высокой степени злокачественности имеют тенденцию к относительно быстрому рецидивированию: более половины рецидивов наблюдаются в первые два года, а почти все остальные рецидивы происходят в первые пять лет [11]. Рецидив заболевания в эпидемиологической группе был выявлен у 205 больных, что составило 24,7 %. Кумулятивная выживаемость, свободная от рецидивирования, за 25 лет наблюдения снижалась с 1,0 до 0,627 (рис. 3).

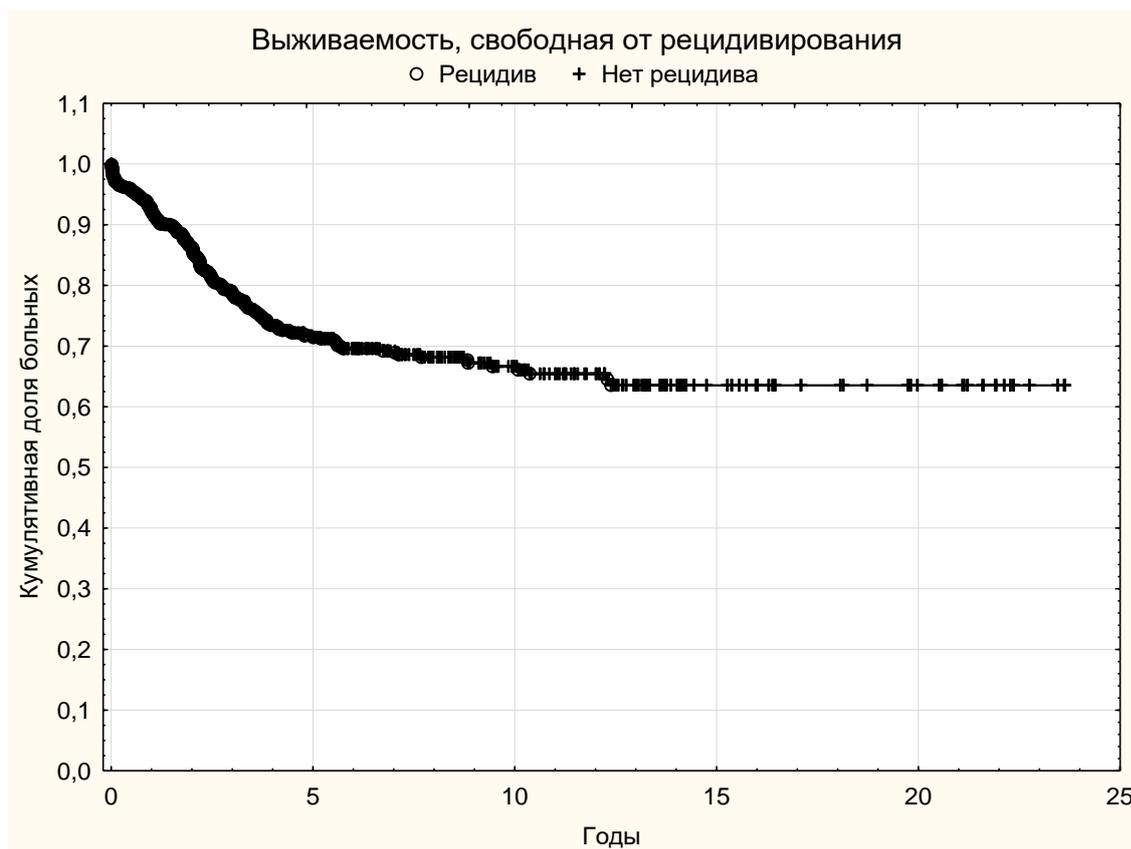


Рис. 3. Кривая выживаемости больных саркома ми мягких тканей по Каплану – Мейеру, свободная от рецидивирования

Высокий градиент снижения выживаемости, свободной от рецидива заболевания, наблюдался в первые 5 лет после операции. Число рецидивов среди больных СМТ в эпидемиологической группе не зависело от возраста.

Среди пациентов женского пола число рецидивов составило 23,5 % (n = 113), а среди мужского пола – 26,4 % (n = 92). Следовательно, корреляция между числом рецидивов больных СМТ и полом было статистически незначима (p = 0,344). В динамике наблюдения среди женщин кумулятивная доля больных без рецидивов снижалась до 64,9 %, а среди мужчин до 63,4 % (рис. 1).

У пациентов с локализацией опухоли на нижней конечности и бедре число рецидивов составило 23,9 % (n = 131), верхней конечности и плече – 27,9 % (n = 480) и туловище – 23,9 % (n = 26). Различия выживаемости, свободной от рецидивирования, в зависимости от локализации саркомы отсутствовало (p = 0,549). В динамике снижение выживаемости без рецидивов в трех подгруппах в зависимости от локализации опухоли не имело статистически значимых различий отличий (p = 0,47).

Число рецидивов среди пациентов с высокой степенью злокачественности составило 23,05 % (n = 133), а при низкой степени злокачественности – 28,5 % (n = 72). Сопряжение между летальностью и степенью злокачественности у больных эпидемиологической группы

было статистически незначимым ($p = 0,097$). Незначимым было и отличие вероятности развития рецидивов в различные сроки после операции в подгруппах больных с различной степенью злокачественности опухоли.

Число рецидивов среди больных СМТ в зависимости от гистологического типа было максимальным при злокачественной шванноме (42,9 %), синовиальной саркоме (37,1 %), фибросаркоме (35,9 %), ангиосаркоме (35,7 %), липосаркоме (30,2 %) (табл. 3).

Таблица 3

Число рецидивов среди больных саркомами мягких тканей
в зависимости от гистологического типа

Гистотип опухоли	Число рецидивов	
	Абсолютное число	%
Рабдомиосаркома	18	20,0
Недифференцированная плеоморфная саркома	25	16,1
Ангиосаркома	10	35,7
Синовиальная саркома	26	37,1
Редкие типы	12	15,0
Лейомиосаркома	33	22,4
Фибросаркома	14	35,9
Злокачественная шваннома	15	42,9
Липосаркома	49	30,2
Дерматофибросаркома взбухающая	3	12,5
χ^2, p	$\chi^2 = 30,4, p = 0,0002$	

Число рецидивов статистически значимо зависело от гистологического типа опухоли ($p = 0,0002$).

Кумулятивная выживаемость без рецидивов в динамике наблюдения также статистически значимо зависела от гистотипа саркомы ($p < 0,0001$). Наихудшие показатели во времени были установлены для пациентов с ангиосаркомами, синовиальными саркомами, липосаркомами и наиболее благоприятные в отношении развития малого числа рецидивов для дерматофибросаркомы взбухающей, недифференцированной плеоморфной саркомы (рис. 4).

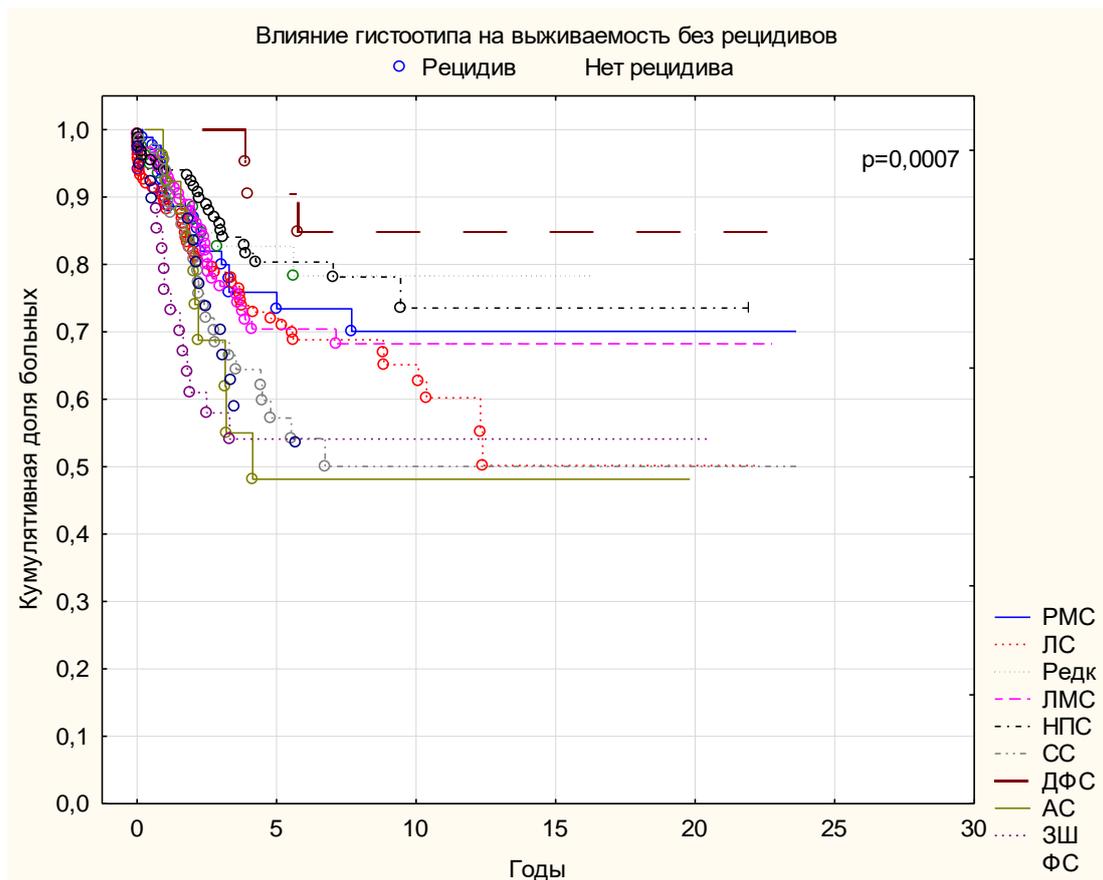


Рис. 4. Кривые выживаемости больных саркомами мягких тканей по Каплану – Мейеру, свободные от рецидивов, с учетом гистотипа опухоли

Примечание. РМС – рабдомиосаркома, НПС – недифференцированная плеоморфная саркома, АС – ангиосаркома, СС – синовиальная саркома, Редк. – редкие типы сарком, ЛМС – лейомиосаркома, ФС – фибросаркома, ЗШ – злокачественная шваннома, ЛС – липосаркома, ДФС – дерматофибросаркома выбухающая

В итоге единственным фактором, оказывающим статистически значимое влияние на развитие рецидивов в отдаленные сроки наблюдения, явился гистологический тип опухоли.

При анализе бессобытийной выживаемости учитывались одновременно и смерть больного, и развитие рецидива заболевания. При этом учитывалась наименьшая продолжительность в годах до одного из двух событий при одновременном развитии и смерти, и рецидива. Общее число событий в группе за 23 года наблюдения составило 56,3 % (n = 467). Основное снижение бессобытийной выживаемости до 0,44 произошло за первые 6 лет после операции (рис. 5).

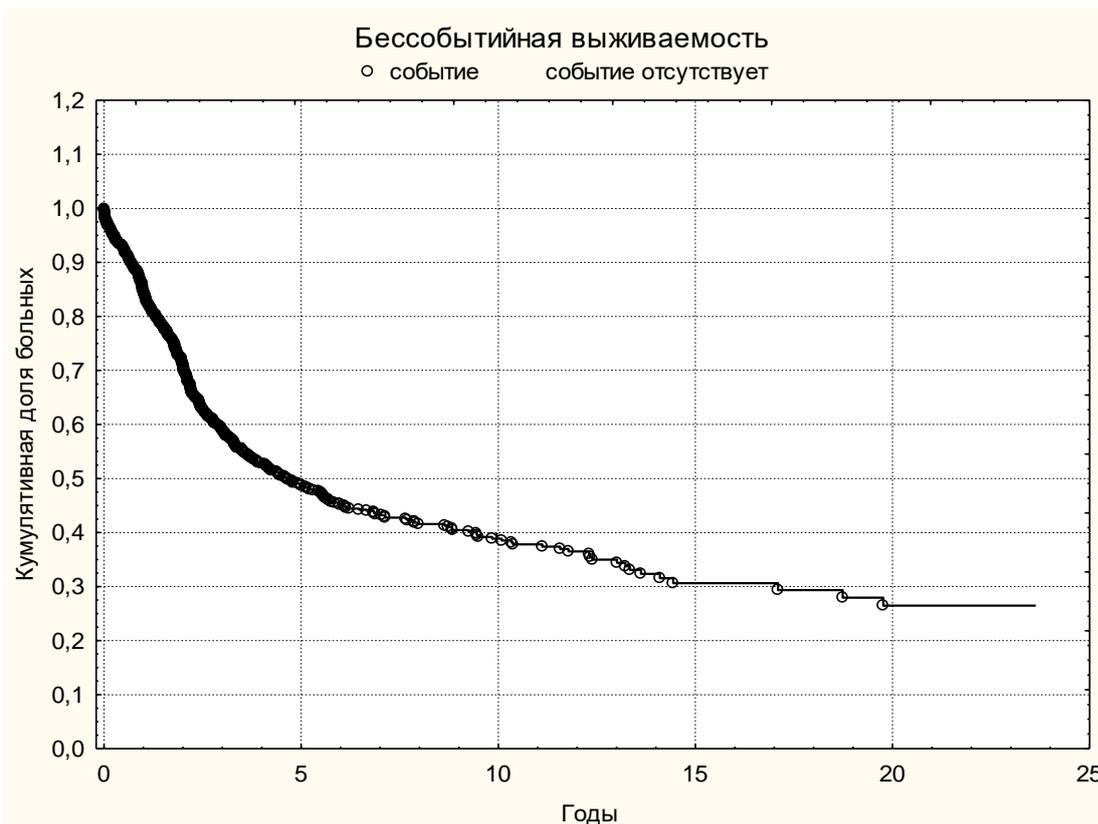


Рис. 5. Динамика бессобытийной выживаемости больных саркомами мягких тканей в эпидемиологической группе с оценкой по Каплану – Мейеру

Заключение

Таким образом, в проведенном исследовании были детализированы долевые и временные характеристики смерти и развития рецидивов среди больных с саркомами мягких тканей за длительный срок наблюдения. Число летальных исходов пациентов превалировало над числом рецидивов. Вероятность смерти больных зависела от возраста, пола, степени злокачественности опухоли и ее гистологического типа. На развитие рецидива оказывал влияние только гистологический тип опухоли. Следовательно, прогноз развития неблагоприятных событий среди пациентов с саркомами мягких тканей необходимо определять дифференцированно для развития локального рецидива и смерти больных. Кроме того, при моделировании неблагоприятных ситуаций необходимо учитывать в модели различные базовые факторы риска.

Список литературы

1. Ayodele O., Razak A.R.A. Immunotherapy in soft-tissue sarcoma // Curr Oncol. 2020. № 27 (Suppl 1). P. 17–23. DOI: 10.3747/co.27.5407.

2. Steele C.D., Pillay N. The genomics of undifferentiated sarcoma of soft tissue: Progress, challenges and opportunities // *Semin Cancer Biol.* 2020. № 61. P. 42–55.
3. Jo V.Y., Fletcher C.D. WHO classification of soft tissue tumors: An update based on the 2013 (4th) edition // *Pathology.* 2014. № 46. P. 95–104.
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (eds.): Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 250 с.
5. Непомнящая Е.М., Ульянова Ю.В., Енгибарян М.А., Лаптева Т.О., Кузнецова М.А. Лейомиосаркома кожи волосистой части кожи головы и кожи голени. Описание наблюдений и обзор литературы // *Южно-Российский онкологический журнал / South Russian Journal of Cancer.* 2022. № 3 (1). С. 46–52.
6. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics // 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020. № 70 (1). P. 7–30.
7. Cook M.B., McGlynn K.A., Devesa S.S., et al. Sex disparities in cancer mortality and survival // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011. № 20 (8). P. 1629–1637.
8. Buja A., Rugge M., Tropea S., Cozzolino C., Formaro C.M., Grotto G., Zorzi M., Vecchiato A., Del Fiore P., Brunello A., Sbaraglia M., Ferroni E., Rossi C.R., Dei Tos A.P., Mocellin S. Sex Differences in Soft Tissue Sarcoma: Incidence, Clinicopathological Profile, Survival, and Costs // *J Womens Health (Larchmt).* 2023. № 32 (11). P. 1257–1264.
9. Галина А.В., Росторгуев В.Э., Гончарова А.С., Гурова С.В., Аушева Т.В., Алиханова С.С. Создание ортотопической PDX-модели саркомы мягких тканей человека с прорастанием в кость // *Современные проблемы науки и образования.* 2024. № 2. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id = 33306> (дата обращения: 12.04.2024). DOI: 10.17513/spno.33306.
10. Hong J.H., Jee W.H., Jung C.K., Chung Y.G. Tumor grade in soft-tissue sarcoma: Prediction with magnetic resonance imaging texture analysis // *Medicine (Baltimore).* 2020. № 99 (27). P. e20880. DOI: 10.1097/MD.00000000000020880.
11. Grobmyer S.R., Maki R.G., Demetri G.D. et al. Neo-adjuvant chemotherapy for primary high-grade extremity soft tissue sarcoma // *Ann Oncol.* 2004. № 15. P. 1667–1672.