

Федеральное Государственное Бюджетное Учреждение
«Национальный медицинский исследовательский
центр онкологии имени Н.Н. Петрова»
Министерства здравоохранения России

На правах рукописи

ЗИНОВЬЕВ

Григорий Владимирович

**ВЫЯВЛЕНИЕ И ЛЕЧЕНИЕ МЕСТНЫХ РЕЦИДИВОВ
САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ КОНЕЧНОСТЕЙ**

14.01.12 – Онкология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Гафтон Георгий Иванович
доктор медицинских наук

Санкт-Петербург – 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА I ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	9
Актуальность вопроса.....	9
Феномен местного рецидивирования СМТ конечностей	9
Выявление рецидивов СМТ	17
Лечение местных рецидивов СМТ конечностей	24
ГЛАВА II МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ	34
2.1 Ретроспективный анализ эффективности лечения больных местными рецидивами сарком мягких тканей конечностей	34
2.1.1 Материал ретроспективного исследования.....	34
2.1.2 Общая характеристика больных, включенных в исследование.....	39
2.1.3 Клинические особенности местных рецидивов СМТ	49
2.1.4 Выявление местных рецидивов и методы проведенной диагностики ...	51
2.1.5 Методы проведенного лечения.....	52
2.2 Анализ эффективности биопсий первичных и рецидивных опухолей мягких тканей конечностей под контрастно-усиленной ультразвуковой навигацией	57
2.2.1 Материалы исследования	57
2.2.2 Методы анализа результатов проспективного исследования	63
ГЛАВА III РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ	65
3.1 Результаты ретроспективного анализа	65
3.1.1 Общая выживаемость.	65
3.1.2 Безметастатическая выживаемость	82
3.1.3 Безрецидивная выживаемость (N=213)	96
3.1.4 Безрецидивная выживаемость больных (N=498, N=326)	110
3.1.5 Выявление местных рецидивов	125
3.2. Результаты проспективного исследования.....	128
3.2.1 Информативность первичного биопсийного материала.	128
3.2.2 Определение характера заболевания.....	129

3.2.3 Определение подгрупповой принадлежности опухоли.....	130
ГЛАВА IV ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	133
Ретроспективный анализ	133
Перспективный анализ	140
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	146
ВЫВОДЫ	148
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	150
Перечень условных сокращений	151
Список литературы	152

ВВЕДЕНИЕ

Саркомы мягких тканей (СМТ) – сравнительно редкая и гетерогенная группа солидных опухолей мезенхимальноклеточного происхождения, составляющая всего 1-2% среди всех злокачественных новообразований [1;26;128]. Тактика лечения больных опухолями мягких тканей в настоящее время планируется исходя из морфологической структуры новообразования и клинической стадии. В настоящее время идентифицировано не менее 50 подтипов СМТ, отраженных в основных рубриках классификации ВОЗ 2013г [19]. Основным методом лечения как первичных, так и рецидивных сарком мягких тканей является хирургическое иссечение с отрицательным краем резекции. Арсенал терапии сарком мягких тканей существенно изменился за последние 20 лет в связи с усовершенствованием органо- и функционально- сохраняющих методик с применением адъювантной химиолучевой терапии, осуществляемых преимущественно в высокоспециализированных онкологических центрах.

Наиболее яркой клинической чертой сарком мягких тканей является их способность к рецидивированию. Многие авторы склонны считать развитие рецидивов после экцизии опухоли скорее правилом, чем исключением. На сегодняшний день, несмотря на значительные успехи в лечении СМТ, частота возникновения локальных рецидивов после иссечения первичной опухоли сопоставима с данными полувековой давности. Во всех значительных исследованиях, посвященных злокачественным опухолям мягких тканей, указывается на высокую частоту рецидивов, варьирующуюся в широких пределах от 25 до 60% случаев, а в зависимости от характера лечения первичной опухоли и особенностей течения заболевания, достигающую и 90%. [3; 21; 26]

Главная задача послеоперационного ведения пациентов, оперированных по поводу сарком мягких тканей конечностей – наиболее ранее выявление рецидива заболевания. Идентификация и характеристика потенциальных рецидивных изменений позволит не только спланировать очередное оперативное пособие, но и поможет в выполнении биопсии [116; 87; 22].

На сегодняшний день не утихают споры о клинико-морфологических факторах рецидивирования СМТ, таких как степень злокачественности, размеры, локализация, пролиферативная активность, глубина расположения опухоли, возраст больного, наличие предшествовавших рецидивов в анамнезе и наличие определенных молекулярно-генетических маркеров [3]. В соответствии с наличием у больного различных факторов, негативно влияющих на общую, безметастатическую и безрецидивную выживаемость может быть предложена определенная схема наблюдения после лечения первичной опухоли.

Саркомы мягких тканей из-за особенностей своего развития могут достигать значительных размеров, оттесняя и инфильтрируя прилежащие структуры. Морфо-анатомические методы визуализации, такие как УЗ-диагностика и МРТ позволяют оценить размеры новообразования, инвазию в окружающие структуры и даже предположить гистологический подтип опухоли. [22] Однако, основополагающим этапом в дифференциальной диагностике новообразований мягких тканей является трепан-биопсия. Информативность и адекватность полученного во время биопсии материала, отправленного на патоморфологическое исследование, определяет дальнейшую тактику лечения или наблюдения. В противном случае возникает потребность в повторной биопсии новообразования или при неверно установленном характере заболевания может последовать неадекватная терапия или ее отсутствие, что губительно повлияет на течение опухолевого процесса.

Появление ультразвуковых микропузырьковых контрастных агентов дало возможность идентифицировать зоны кровоснабжения и неоангиогенеза различных опухолей, что позволило предположить возможную эффективность контрастно-усиленной навигации для достижения вышеуказанных участков новообразований, вероятно обладающих большей диагностической ценностью.

Цель работы

Улучшение результатов лечения больных саркомой мягких тканей конечностей.

Задачи исследования

1. Изучить клинические особенности и отдаленные результаты лечения локальных рецидивов СМТ конечностей.
2. Выявить основные неблагоприятные факторы, влияющие на отдаленные результаты лечения и развитие местного рецидива СМТ конечностей.
3. Определить оптимальный объем комбинированного лечения рецидивирующих СМТ конечностей.
4. Разработать метод биопсии сарком мягких тканей и оценить его эффективность.

Научная новизна

На основании значительного клинического материала (N=213) больных редкой патологией - рецидивирующей саркомой мягких тканей конечностей определено влияние половой принадлежности и возраста пациента, количества местных рецидивов, размера, локализации, характера роста, морфологической принадлежности и степени злокачественности опухоли, а также характера и объема лечения на сроки развития местного рецидива и отдаленные результаты лечения.

Разработана и осуществлена на относительно большом клиническом материале (N=59) оригинальная методика выполнения пункционно-аспирационной и трепан-биопсии опухолей мягких тканей под ультразвуковым контролем с контрастным усилением. Новизна данного метода подтверждена приоритетной заявкой на Патент изобретения ФИПС РФ №2016128416 от 14.07.2016.

Практическая значимость

Полученные в результате исследования данные позволяют оптимизировать лечебно-диагностическую тактику у больных СМТ конечностей. Предложен эффективный метод выполнения биопсии опухолей мягких тканей под ультразвуковой контрастно-усиленной навигацией.

Внедрение результатов исследования

Результаты работы внедрены в клиническую практику отделения общей онкологии и научно-исследовательскую работу ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Предложенный метод выполнения пункционно-аспирационной и трепан-биопсии опухолей мягких тканей под ультразвуковым контролем с контрастным усилением внедрен в клиническую практику отделения общей онкологии и отделения лучевой диагностики ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Личный вклад автора

Автором лично разработан дизайн ретроспективного исследования, сформулированы цели и задачи диссертационной работы. Самостоятельно отобран ретроспективный материал с 2004 по 2016 годы, внесенный в созданную базу данных, как и клиническая информация, собранная при контрольном обследовании больных после проведенного лечения. Автором лично выполнена статистическая обработка и анализ полученной информации с формированием выводов и практических рекомендаций. Предложенный метод биопсии опухолей мягких тканей разработан, внедрен в клиническую деятельность и применен в проспективном исследовании автором лично. Самостоятельно разработаны дизайн, цели и задачи, а также сформулированы выводы проспективного исследования.

Апробация диссертации

Результаты исследования обсуждались на научной конференции отделения общей онкологии и урологии ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, на кафедре онкологии Санкт-Петербургского северо-западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. Апробация работы состоялась 22 августа 2017 на конференции НИИ Онкологии им. Н.Н.Петрова.

Публикации

По теме диссертации опубликовано **22** печатных работ, из них **8** публикаций в журналах, рекомендованных ВАК РФ, **2** учебно-методических пособия, **2** патента на изобретение РФ (№2621561 от 06.06.2017 «Способ уменьшения объема кровопотери и возмещения объема циркулирующей крови при изолированной регионарной химиоперфузии нижней конечности», №2621570 от 06.06.2017 «Способ уменьшения объема кровопотери и возмещения объема циркулирующей крови при межподвздошно-брюшной ампутации или экзартикуляции»), а также **2** приоритетные справки на патент РФ (№2016128416 от 14.07.2016 «Способ пункционно-аспирационной и трепан-биопсии опухолей мягких тканей под ультразвуковым контролем», №2016127079 от 07.07.2016 «Способ дифференциальной диагностики образований молочной железы и мягких тканей»).

Материалы диссертационной работы доложены и обсуждены: Результаты исследований доложены на 4 научных конференциях: Российский онкологический научно образовательный форум с международным участием «Белые ночи — 2016» Июнь 2016г СПб, 512-заседание Петербургского онкологического общества «Новое в диагностике и лечении сарком мягких тканей» 24.11.2016 СПб, V Международная конференция EESG - Восточно – Европейской группы по изучению сарком. «Саркомы костей, мягких тканей и опухолей кожи» 13-14 октября 2016 Москва, Международный радиологический конгресс IX «Невский радиологический форум – 2017» 21-23 апреля 2017 СПб.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, 4 глав, обсуждения результатов и заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертационная работа изложена на 167 страницах машинописного текста, включает 96 таблиц и 63 рисунка. Список литературы состоит из 151 источника, в том числе 31 отечественного и 120 иностранных авторов.

ГЛАВА I ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Актуальность вопроса

Саркомы мягких тканей (СМТ) – сравнительно редкая и гетерогенная группа солидных опухолей мезенхимальноклеточного происхождения, составляющая всего 1% среди всех злокачественных новообразований [1;26;128].

В 2016 г. в США диагноз СМТ был установлен 12310 пациентам, а смертность от СМТ составила около 4990 случаев, включая взрослых и детей. В России ежегодно регистрируется около 4500 новых случаев СМТ [8]. Заболеваемость составляет 30 случаев на 1000000 населения [128]. В детском возрасте частота выше и составляет 6,5%, занимая 5-е место по заболеваемости и смертности [2].

По мнению Алиева М.Д. (2013) наблюдаемый в России существенный рост заболеваемости саркомками мягких тканей обусловлен в первую очередь улучшением диагностики. Сравнение заболеваемости с международными уровнями позволяет прогнозировать продолжение роста в ближайшее десятилетие [2].

Феномен местного рецидивирования СМТ конечностей

Наиболее яркой клинической чертой сарком мягких тканей (СМТ) является их способность к упорному рецидивированию. Частота возникновения локальных рецидивов после иссечения первичной опухоли, не смотря на значительные успехи в лечении СМТ, сопоставима с данными полувековой давности. По данным мировой литературы, частота развития локальных рецидивов заболевания, варьируется в широком диапазоне от 25 до 60% случаев, а в зависимости от характера лечения первичной опухоли и биологических особенностей СМТ может достигать и 90% [3; 21; 26].

Многие авторы занимались вопросами местного рецидивирования СМТ, однако неутешительные результаты и отсутствие универсальных схем лечения

отражают необходимость дальнейшего изучения данной патологии и индивидуализации необходимой терапии [18].

Современные представления об опухолях мягких тканей сформировались благодаря широкому применению иммуногистохимических методов диагностики [19]. Достижения молекулярной генетики последних 10-15 лет постоянно вносят свои коррективы в те или иные характеристики blastom, меняя их положение в различных нишах классификационных схем. Последняя классификация ВОЗ, посвященная мягким тканям, увидела свет в 2013 году. В настоящее время идентифицировано не менее 70 подтипов сарком мягких тканей. Для клинициста важнее ориентироваться в основных рубриках классификации [18; 19].

По данным J Coindre и соавторов (2001), наиболее часто встречающимися саркомами мягких тканей являются: недифференцированная плеоморфная саркома, липосаркома, лейомиосаркома, синовиальная саркома, а также злокачественные опухоли из оболочек периферических нервов [51].

Pisters и соавторы (2011) описывают «излюбленные локализации» сарком мягких тканей: 60% от общего числа возникают на нижних и верхних конечностях в соотношении 3:1, саркомы головы и шеи не более 9%, туловище и брюшное пространство — 31%, при этом 15% составляют брюшные опухоли [112].

В зависимости от своего характера и особенностей строения саркомы обладают неодинаковым типом роста, но растут всегда в той или иной степени инфильтративно, расслаивая, окружая и постепенно уничтожая соседние ткани. Значительное число опухолей, первично возникая в толще мускулатуры, распространяется главным образом вдоль пораженных мышц и в то же время растет концентрически, захватывая фасциальное влагалище и переходя на соседние мышечные группы [21]. При этом Chang С. К. и соавторы (2004г) доказали, что локализация первичной саркомы мягких тканей конечностей не влияет на показатель общей выживаемости и безрецидивной выживаемости. Прогноз для пациентов, страдающих от опухоли, локализованной на верхней конечности, не отличается для таковых с саркомой нижней конечности [47].

Саркомы мягких тканей обладают ярко выраженной способностью к образованию гематогенных метастазов с почти избирательной локализацией их в легких (60%), значительно реже поражаются печень, кости и головной мозг [21; 53].

Ewing (1931) предположил, что они растут вдоль сосудистых влагалищ и рано инвазируют сосудистое русло, обеспечивая себе путь дальнейшего распространения. Coindre J.M. и соавторы (2001) на примере 1240 больных доказали, что основным независимым прогностическим фактором развития отдаленных метастазов является степень дифференцировки опухоли для всех типов сарком мягких тканей, за исключением рабдомиосаркомы и шванномы [51]. Gaynor JJ (1992), Cormier J.N (2004) сообщают, что вероятность метастазирования при low grade саркомах составляет 5-10%, а high grade не менее 50-60% [53;73]. Медиана выживаемости после выявления отдаленных метастазов составляет от 11 до 15 месяцев.

В обширном исследовании Mazeron и соавторов лишь в 5,9 % случаев (19) из 323 больных СМТ, получавших комбинированное лечение за 14 летний период наблюдались лимфогенные метастазы. При этом в случаях СМТ G1 регионарного метастазирования не наблюдалось, в отличие от G2 (2 случая) и G3 (17 случаев). Среди G3 сарком наиболее активно метастазировали: рабдомиосаркомы (5 из 14) и эпителиоидные саркомы (4 из 5) [101].

Fong Y, Coit DG в 1993 году на основании данных 1772 больных установили, что метастазируют саркомы мягких тканей в регионарные лимфоузлы очень редко, не более, чем в 5% случаев. Данное явление характерно для нескольких типов сарком мягких тканей, таких как рабдомиосаркома, эпителиодноклеточная саркома, синовиальная саркома, ангиосаркома, светлоклеточная саркома. Для данных гистологических типов лимфогенное метастазирование наблюдается в 10-20% случаев [70].

Riad и соавт. (2004) изучали влияние вовлечения лимфатических узлов (ЛУ) на выживаемость пациентов с саркомой конечностей. Метастазы в ЛУ развились у 3,7% (39 из 1066) больных, подвергшихся хирургическому лечению. Клинические

исходы у пациентов с изолированными метастазами в ЛУ были значительно лучше таковых у больных синхронными системными метастазами и метастазами в ЛУ (4-х летняя выживаемость 71% против 21% соответственно). Выживаемость пациентов с изолированным поражением ЛУ, перенесших лимфаденэктомию, была такой же, как и у больных саркома конечностей III стадии по классификации AJCC. В пересмотренной системе AJCC (2010) используются 3 стадии, а поражение ЛУ было переклассифицировано с IV стадии в III [118].

Сроки появления рецидивов различны, но в большинстве случаев они возникают все же в течение первого года после операции. Во всем мире клиницисты наблюдают больных со многими, последовательно наступавшими почти через равные промежутки времени, рецидивами. Авторы различных публикаций сообщают о пациентах, подвергавшихся огромному количеству операций по поводу местных рецидивов заболевания [21].

На сегодняшний день не утихают споры о клиничко-морфологических факторах рецидивирования СМТ, таких как степень злокачественности, размеры, локализация, пролиферативная активность, глубина расположения опухоли, возраст больного, наличие предшествовавших рецидивов в анамнезе и наличие определенных молекулярно-генетических маркеров [3].

Алиев М.Д., Бохян Б.Ю. (2013г) подчеркивают решающую роль радикальности хирургического вмешательства в дальнейшей прогрессии опухолевого процесса. Соблюдение отрицательного микроскопического края резекции позволяет выполнять вмешательства согласно основным принципам хирургии сарком - абластичности и футлярности (блочности). Ширина резекции определяется как расстояние от края опухоли до границы хирургического вмешательства (края резекции). Говоря о качестве хирургического вмешательства, используют определение остаточной резидуальной болезни (R). Согласно этой системе, выделяют три категории: R0 = in sano, R1 = возможная микроскопическая остаточная опухоль, R2 = макро/микроскопическая остаточная опухоль [2].

Многие авторы посвящали исследования радикальности первичной операции как независимого предиктивного фактора при саркомах мягких тканей. Так Pollack

A. (1998), Stojadinovic A (2002), Trovik C.S. (2000), Gaynor J.J. (1992), Koea J.B. (2003) сходятся во мнении, что наличие опухолевых клеток в крае резекции – предиктивный фактор локального рецидива [73; 92; 113; 130; 138].

Stojadinovic A., Leung D.R. и соавторы (2002) в исследовании 2123 больных, перенесших оперативное лечение СМТ конечностей, показало, что не менее 65% локальных рецидивов произошло в первые 2 года после операции и наличие микроскопически положительного края резекции значительно увеличивает риск не только местного рецидивирования, но и увеличивает риск отдаленного метастазирования, а также снижает общую выживаемость [130]. В то же время, исследование Trovik CS (2000) на примере 559 больных первичными и рецидивными саркомами мягких тканей, перенесших только оперативное лечение, показало, что наиболее прогностически важными факторами риска отдаленных метастазов и осложнений, связанных с опухолевой прогрессией, являются степень злокачественности и размер опухоли, нежели неадекватное первичное лечение. Неадекватный хирургический край резекции являлся фактором риска локального рецидива, а не метастатического поражения. Авторы предположили, что предложенная причинно-следственная связь между местным рецидивом и метастазированием сомнительна [138].

В соответствии с «Клинико-практическим руководством общенациональной сети по борьбе против рака» (NCCN) США, от 2017 г - если патологическое заключение показало позитивные края резекции, настоятельно рекомендовано проведение повторной резекции для получения негативных краев при условии, что она не окажет значительного отрицательного влияния на функциональный исход [105].

В исследовании Sugiura H. И соавторов (2002) 45 больных саркомами мягких тканей конечностей подверглись повторной операции в объеме широкого иссечения, после местного иссечения хирургом первичного контакта. Общая пятилетняя выживаемость тогда составила 93%, пятилетняя безрецидивная выживаемость 84%, что позволило предположить авторам, что повторная операция при положительных краях первичной резекции оправдана [133]. К схожим выводам

пришли Карапетян Р.М. и соавторы (2005). Дополнительная операция, выполненная в течение 3-6 недель после нерадикального удаления опухоли, позволяет добиться аналогичных результатов первичного широкого иссечения СМТ [17].

В исследовании Lintz (2012) произведено ретроспективное исследование 105 больных саркома мягких тканей конечностей. Целью было определить инфильтративную пролиферацию и наличие сателлитных узлов как прогностический фактор локального и системного прогрессирования заболевания. При этом край резекции проанализирован не только в соответствии с критериями UICC – R0/R1, но и в модифицированной версии – R0M/R1M, оценивающей контур пролиферативной активности опухоли и наличие сателлитных узлов при узком крае резекции (<1мм). Авторы считают оправданным использование данных критериев оценки при узком крае резекции [97].

Группой Pisters P и соавторов из Memorial Sloan-Kettering Cancer Center в исследовании, основанном на анализе клинико-патологических факторов СМТ конечностей 1041 больного, получены данные, что предиктивные факторы прогноза местного рецидива заболевания не связаны со сроками появления метастазов и показателями болезнь-специфической выживаемости, кроме того доказано, что опухоли high grade обладают большим потенциалом к метастазированию и рецидивированию, чем опухоли низкой степени злокачественности [112].

К схожим выводам приходят Abatzoglou S. и соавтjhs в исследовании 2010г. Тогда проспективно на примере 618 больных СМТ изучался вопрос локального рецидивирования при мультидисциплинарном лечении. Целью было проследить эволюцию от первичной опухоли к рецидиву. Авторы сообщают о тенденции рецидивирующих сарком к более глубокому залеганию в толще футляра и увеличении степени злокачественности, следовательно пациенты с локальным рецидивом СМТ имеют худший прогноз [32]. 34% локальных рецидивов обнаружены после выявления отдаленных метастазов, такие данные редко

встречаются в литературе и значительно выше, чем в исследованиях Ramanathan R.C. (2001) и Trovik C.S., (2000) [117; 138].

Коеа J.B., Leung D. (2003) в проспективном исследовании 951 больных первичными саркомами мягких тканей конечностей для определения независимых прогностических факторов локального рецидивирования, метастазирования и выживаемости, используя стандартные факторы, включили и гистопатологический тип опухоли (злокачественная фиброзная гистиоцитома, липосаркома, лейомиосаркома, фибросаркома, синовиальная саркома, злокачественные опухоли периферических нервов). У 137 больных выявлены локальные рецидивы, прогностически значимыми факторами оказались: возраст больных более 50 лет, наличие микроскопических клеток опухоли по краю резекции, злокачественные опухоли периферических нервов. Метастазы обнаружены у 200 больных, связанные с этим факторы: размер опухоли более 5 см, прорастание опухолью мышечной фасции, степень злокачественности опухоли и гистологический тип – лейомиосаркома. От обусловленных заболеванием причин скончалось 199 пациентов, неблагоприятными факторами в данном случае являлись все перечисленные выше факторы. Авторы пришли к заключению, что биологическое поведение сарком мягких тканей различно среди гистологических подтипов и требует дальнейшего изучения [92].

Алиев М.Д. (2005г) отмечает, что полемика о прогностическом значении гистологического типа СМТ во многом обусловлена отсутствием крупных рандомизированных исследований, проведение которых, в свою очередь, затруднено относительной редкостью опухоли [3].

В соответствии с вышеизложенными данными, мнение исследователей относительно влияния локального рецидива на прогноз заболевания и выживаемость больных СМТ конечностей совсем не однозначно.

По данным Brennan M.F. (2005г) из Memorial Sloan-Kettering Cancer Center если бы локальный рецидив являлся причиной системного заболевания, то ампутация позволяла бы решить все проблемы, кроме этого существовали бы

проспективные рандомизированные исследования, подтверждающие данный факт [43].

Нет никаких сомнений, что рецидив является трагедией для пациента и зачастую воспринимается как неадекватная работа хирурга. Gronchi A. и соавторы (2007г) описывают случаи, когда пациентов, перенесших первичную операцию в специализированном учреждении, реже удается излечить от рецидива и связывают это с тем, что рецидив, возникший после адекватного высококлассного хирургического пособия, не оставит возможностей для последующей органосохранной операции, кроме этого авторы считают биологию опухоли единственным объяснением отсутствия влияния локального рецидива на долгосрочную выживаемость больных СМТ [79].

Полученные данные подтверждают гипотезу о том, что локальный рецидив скорее не является источником метастатического поражения, а лишь служит индикатором агрессивной биологии опухоли, особенно если пациент проходил лечение в специализированном центре. Таким образом существует целый спектр опухолей: одни рано метастазируют, а локальный рецидив - лишь эпифеномен, другие же обладают местноагрессивным рецидивирующим ростом без системного распространения.

Группа Kandel R., Coakley N. и соавторы при составлении практического руководства по ведению СМТ конечностей провели оценку 33 публикаций, посвященных вопросу краев резекции СМТ с 1975г по 2011г. Стало очевидным, что нет проспективных и рандомизированных исследований, посвященных адекватному краю резекции. С учетом проведенной работы авторы считают целевым негативный край резекции. Так как возникновение рецидивов возможно и при негативном крае резекции, предполагается, что значительное влияние на это событие оказывают характеристики опухоли. В случае узких краев резекции (менее 1 см в препарате) предпочтение отдается послеоперационной лучевой терапии [89]. Очевидно, что такие факторы, как тип саркомы, степень злокачественности и даже тип краевой ткани (в частности фасция) – влияют на развитие как локального, так и системного рецидива. Непосредственно, причина возникновения самого

локального рецидива требует дальнейшего изучения. Возможно, набирающие обороты молекулярно-генетические исследования позволят пролить свет на другие характеристики опухоли, влияющие на исход заболевания.

Выявление рецидивов СМТ

Несмотря на значительные успехи в разработке диагностических средств, безусловно, проблема раннего выявления рецидивов сарком мягких тканей и по сей день сохраняет свою актуальность [116].

Клинический осмотр, в соответствии с современными представлениями о выявлении рецидивов СМТ, дополняется различными методиками визуализации, такими как ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ-КТ) [22].

Очень важно, чтобы картина, характерная послеоперационным изменениям в ложе удаленной опухоли, не была интерпретирована как локальный рецидив заболевания, в связи с чем может быть предпринято не нужное пациенту лечение или биопсия, после которой, как правило, остается больше вопросов, чем ответов [87].

На сегодняшний день классическое рентгенографическое исследование несет весьма ограниченную роль в выявлении рецидивов сарком мягких тканей, а другие, некогда популярные методики (обычная томография, пневмография, ангиография), вовсе утратили своё значение [6].

Ультразвуковое исследование является недорогим, простым, скорым в выполнении и необыкновенно полезным средством в мониторинге за рецидивными поверхностными мягкотканными опухолевыми узлами [44].

Как отмечает Семенов И.И. (2013) - небольшие рецидивные узлы после удаления СМТ, практически не визуализируемые при рентгенологическом исследовании на фоне мышц и послеоперационных изменений, достаточно четко определяются при УЗИ. При небольших размерах образований в большинстве

случаев данных УЗИ (с учетом морфологического заключения) оказывается достаточно для планирования лечебной тактики, включая оперативное вмешательство. Обычно рецидив проявляется гипоэхогенными округлыми, продолговатыми и иногда дольчатыми узлами. Высокая разрешающая способность современных УЗ-датчиков обеспечивает превосходное изображение и позволяет легко обнаружить местный рецидив. Кроме того, ультразвуковая навигация позволяет выполнить прицельную биопсию в случае выявления новообразования [22].

Но на основании только данных, полученных с помощью В-режима, невозможно дифференцировать доброкачественные и злокачественные новообразования. Это заставляет обратить внимание на количественные и качественные методики доплерографического исследования кровотока в образованиях и соноэластографию [30].

Ведутся разработки различных диагностических сонографических и доплерографических шкал по выявлению СМТ. Например, Nagano S. и соавторы в 2015 году провели оценку шкалы ультразвукового скрининга сарком (ultrasound-based sarcoma screening (USS) score). В исследовании участвовало 189 пациентов, при этом 122 случая признаны доброкачественными, 67- злокачественными. Ультразвуковая картина была дополнена оценкой васкуляризации цветовым доплеровским картированием. Данная шкала включала эхогенность, структурность опухоли, оценку кровенаполнения, диаметр опухоли. Чувствительность и специфичность метода для сарком мягких тканей составила 85.1% и 86.9% соответственно. Авторы пришли к выводу, что для оценки злокачественности образований мягких тканей цветовой доплерографии недостаточно, необходима комбинация клинических данных, ультразвуковой картины, дополненной шкалой ультразвукового скрининга, а также данных МРТ-исследования [104].

Ультразвуковая эластография — новая диагностическая методика, широко используемая в выявлении опухолей поверхностно расположенных органов и тканей, в основе которой лежит оценка их жесткости. Прежде всего, эластография

имеет значение для планирования хирургического лечения, так как точнее, контрастнее показывает объем тканей, подлежащий удалению при операции по поводу неинкапсулированной опухоли. Таким образом, авторы рекомендуют эластографию в качестве методики, уточняющей объем удаляемых тканей при планировании хирургического лечения в случаях диффузных новообразований [13]. В связи с тем, что объем мягких тканей непосредственно в зоне бывшей операции удаления опухоли обычно сравнительно невелик, эластография может оказывать помощь в поиске или исключении местного рецидива, контрастно отображая структурную разницу между разного типа тканевыми элементами.

Микропузырьковые контрастные вещества для ультразвуковой диагностики являют собой микропузырьки воздуха или других газов, инкапсулированные в оболочку различного химического состава, диаметром от 2 до 6 нм. [20] Возможность микропузырьков изменять характеристики отраженного сигнала лежит в основе ряда технологий обработки ультразвуковых сигналов, позволяющих «вычленять» сигналы от контрастного вещества из всего потока отраженных ультразвуковых колебаний. Благодаря этим технологиям существует возможность визуализировать и отслеживать в режиме реального времени распространение контрастного вещества в зоне интереса, что позволяет отдельно исследовать артериальную и венозную фазы контрастирования. Различные режимы доплерографического исследования (дуплексные и триплексные режимы сканирования) позволяют визуализировать внутриопухолевые сосуды диаметром не менее 100 мкм, в то же время контраст-усиленное сканирование (CEUS – contrast enhanced ultrasound) позволяет выявить мельчайшие сосуды диаметром около 40 мкм [20; 115; 146]. Кроме того, отсутствие интерстициальной фазы, характерной для контрастных агентов других методик, гарантирует отображение истинной тканевой перфузии.

Stramare R. и соавторы (2015) показывают, что методика контраст усиленного ультразвукового исследования с анализом кинетики поглощения и выведения контрастного препарата, на примере 23 пациентов, страдавших от поверхностных опухолей мягких тканей, является относительно дешевой,

минимально инвазивной и потенциально эффективной для выявления злокачественных опухолей мягких тканей [131].

Таким образом можно предположить эффективность контрастной сонографии в дифференциальной диагностике рецидивов сарком мягких тканей от рубцовых изменений, сером, увеличенных синовиальные сумок и сухожильных ганглиев, посттравматические изменения (ложные аневризмы периферических артерий), мышечных послеоперационных грыж, воспалительных инфильтратов и абсцессов, хронического лимфаденита, тендовагинита, гранулем и инородных тел.

Использование метода компьютерной томографии (КТ) возросло с появлением спиральных, многосрезовых томографов, позволяющих значительно ускорить проведение исследования и при анализе полученных изображений использовать возможность постпроцессорного построения многоплоскостных реконструкций. Однако тот факт, что злокачественные опухоли имеют близкую оптическую плотность с мышцами, определение истинных размеров новообразования при КТ, даже в случае использования внутривенного контрастирования, затруднительно. Достаточно четко границы опухолевого образования при КТ можно выявить при условии, что его коэффициент поглощения отличается от здоровой ткани на 10-15 единиц Хаунсфилда [22]. Как сообщает в своем обзоре литературы Ага Р. (2011) - основное назначение КТ - выявление отдаленных метастазов СМТ в грудной и брюшной полости. Указанные недостатки КТ, а также большая лучевая нагрузка и существующие противопоказания к использованию контрастных препаратов, в значительной степени отсутствуют при проведении магнитно-резонансной томографии [33].

По данным Walker E.A. (2011) - магнитно-резонансная (МР) визуализация является наиболее эффективным методом оценки новообразований мягких тканей из-за превосходных возможностей контрастирования мягких тканей, мультипланарности визуализации, а также отсутствия радиационного воздействия [141].

Метод обладает большим дифференциально-диагностическим спектром получения изображений за счет изменения протоколов исследования: импульсной

последовательности, времени релаксации, построения многоплоскостных проекций. Высокая разрешающая способность метода позволяет с большой долей достоверности определить глубину инвазии в окружающие структуры, а также стенки сосудов [22]. В случае внутримышечного расположения опухоли имеется возможность уточнения вовлечения мышечных волокон (расслоение либо инвазия). МРТ является ценным инструментом в руках клинициста для обнаружения и диагностики рецидивов мягких тканей, однако в соответствии с данными мировой литературы, не совсем ясна роль МРТ в рутинном выявлении рецидивов, что подтверждают Whooley ВР и соавт. (2000), изучавшие оптимальные стратегии наблюдения за больными, оперированными по поводу СМТ. В настоящее время лишь два ретроспективных исследования посвящены эффективности систематического применения МРТ при выявлении рецидивов СМТ, и выводы их противоречивы [145].

Labarre D. И соавт. в 2009г провели одноцентровое исследование, посвященное эффективности МРТ при систематическом наблюдении за больными СМТ для выявления бессимптомных рецидивов опухоли. На примере 124 больных авторы признали неоправданным применение МРТ в случаях с адекватным первичным лечением СМТ конечностей. Данные соответствовали рекомендациям саркома-группы Французской федерации онкологических центров (FNCLCC) от 2006г. Систематическое послеоперационное МРТ рекомендовано для пациентов с высоким риском местного рецидива, или пациентов, у которых трудна клиническая оценка послеоперационного пространства [93]. Авторы полагают, что необходимо проспективное исследование с включением случаев с положительным краем резекции для оценки экономической и клинической эффективности МРТ – исследования с учетом стоимости и частоты ложноположительных результатов.

От перечисленных выше методик, позволяющих оценить анатомо-топографическую картину патологического процесса, принципиально отличаются широко внедряющиеся в последние годы радионуклидные методы - однофотонная эмиссионная томография (ОФЭКТ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), позволяющие судить о функциональном состоянии опухоли [22].

Ожидаемая эффективность методов при диагностике рецидивов СМТ заключается в возможности визуализации жизнеспособной опухолевой ткани и оценки ее биологической активности по степени интенсивности накопления метаболического радиофармпрепарата (РФП). В настоящее время гибридная технология ПЭТ-КТ с 18-фтордезоксиглюкозой (18F-ФДГ) позволяет определить наличие рецидива заболевания, его распространенность и эффективность проводимого лечения. В обзорах литературы последнего времени показана высокая значимость ПЭТ в оценке гистопатологического ответа на неoadъювантную ХТ и в прогнозировании клинических исходов у пациентов с СМТ конечностей. При анализе ответа на предоперационную химиотерапию ПЭТ была значительно более точной, чем критерии RECIST. В проспективном исследовании Benz и соавт. (2009) с участием 50 пациентов с резектабельными СМТ высокого риска снижение захвата ФДГ на 35% после первого цикла ХТ было чувствительным предиктором гистопатологического ответа опухоли [60; 48].

В то же время в обзоре литературы Rodríguez-Alfons В. приходит к выводу, что в настоящее время данный метод не может являться золотым стандартом в наблюдении за пациентами с мягкотканными саркомами, однако, в некоторых случаях ПЭТ-КТ может явиться эффективным средством диагностики – при сомнительных результатах морфо-анатомических методов визуализации (случаи с неоднозначными изменениями в области послеоперационного рубца) или у кандидатов для операций «спасения» с целью исключения отдаленных метастазов [120].

Тактика наблюдения после проведенного лечения СМТ конечностей определяется в зависимости от индивидуальных рисков рецидивирования заболевания и должна быть основана на простых и эффективных методах диагностики, в настоящий момент не существует универсальных рекомендаций для последующего наблюдения за больными саркомами мягких тканей после мультимодального лечения. Сроки появления рецидивов различны, но в большинстве случаев они возникают все же в течение первого года после операции [123].

Так как в большинстве случаев рецидивы заболевания возникают в течение 5 лет после первичной операции (80% метастазы в легких и в 70% случаев в первые 2-3 года возникают местные рецидивы). В период первых 3 лет после лечения необходим плановый осмотр каждые 3 месяца, включающий клинический осмотр и обзорную рентгенографию легких, в случае отсутствия симптоматики рецидива, с точки зрения Chou YS и соавторов (2012) – нет смысла в выполнении других исследований. По данным литературы, посвященным анализу наблюдения за больными после терапии первичных сарком мягких тканей, при помощи регулярной рентгенографии грудной клетки можно обнаружить более 60% метастазов в легких на ранних стадиях у бессимптомных больных. Это означает, что рентгенография грудной клетки необходима для рутинного наблюдения. Обнаружение или подозрение на наличие метастаза на рентгенограмме грудной клетки является показанием для компьютерной томографии [50].

В отношении местных рецидивов, контрольные осмотры должны включать тщательный клинический осмотр, особенно в области послеоперационного рубца. По данным Griscoli A (2007) ультразвуковое обследование может быть полезным в случаях, когда физикальный осмотр трудноосуществим. В первую очередь авторы отмечают первоопределяющую роль самообследования, поскольку большинство случаев местных рецидивов могут быть обнаружены самим пациентом [44]. Однако по данным Whooley и соавт. - лишь 1 из 29 местных рецидивов СМТ был выявлен до проведения лучевой диагностики [145].

Как сообщает Rutkowski P. (2014г), при поверхностных локализациях после лечения первичной саркомы low grade, нет необходимости в выполнении дополнительных инструментальных методов исследования, кроме рентгенографии грудной клетки, которая должна выполняться каждые 6 месяцев в течение первых 3 лет, а затем раз в год. И наоборот, в случае сарком высокой степени злокачественности или после нерадикальной операции, когда риск метастазирования (в легкие) и местных рецидивов значительно выше, необходимо проводить регулярный (каждые 3 месяца) и тщательный клинический осмотр, рентгенографию грудной клетки, а также рекомендовано применение

ультразвукового исследования или магнитно-резонансной томографии (МРТ) локализации первичной опухоли [123]. Однако, нет однозначного мнения в отношении роли МРТ в наблюдении за пациентами с учетом соотношения затрат и эффективности рутинного применения.

Не существует универсальных рекомендаций для последующего наблюдения за больными саркомами мягких тканей после мультимодального лечения. Несколько схем были предложены, лишь немногие были проверены на их эффективность [44; 145; 123].

Рутинное ультрасонографическое исследование периферических лимфатических узлов оправдано только в случаях некоторых подтипов СМТ (синовиальная, светлоклеточная, альвеолярная, рабдомио- и эпителиоидная саркома).

Клинический анализ крови или другие сывороточные маркеры не являются эффективными в обнаружении распространенного заболевания или местного рецидива. Необходимо научить пациентов самообследованию и рассказать о возможности позднего рецидива (даже после 10 лет от первоначального лечения), а также следить за поздними побочными эффектами мультимодального лечения, в частности, из-за риска возникновения вторичных радиоиндуцированных опухолей [114].

Лечение местных рецидивов СМТ конечностей

Не смотря на значительный технологический прорыв последних десятилетий, расширение арсенала методов выявления и терапии СМТ - и по сегодняшний день отмечается большой поток пациентов, подвергшихся неадекватной первичной диагностике и лечению.

Как сообщает Тепляков В.В. и соавт. (2012): из 100 пациентов с СМТ, которым проводилась диагностика и лечение по месту жительства, у 91 больного (91%) были допущены лечебно-диагностические и/или лечебно-тактические ошибки, такие как длительное или неполное обследование пациентов, постановка

неправильного морфологического диагноза, повлекшее за собой неадекватное лечение, полное отсутствие морфологической верификации заболевания [25].

При мультифакторном анализе 4205 случаев СМТ, охватывающем 20 летний период, проведенном Gutierrez J. из University of Miami School of Medicine в 2007г, выявлено, что лечение в высокоспециализированных саркома центрах является независимым предиктором улучшения выживаемости [81]. Согласно исследованию А. А. Bhangu (2004), проведенному в Великобритании, наиболее существенными факторами, влияющими на выживаемость при СМТ, были степень злокачественности, глубина залегания опухоли и опыт специалистов онкологического центра. Авторы сообщают о негласном термине «Упс» процедур («whoops» procedure). По мнению авторов, когда небольшой первичный очаг иссекает, как правило, хирург общего профиля, обычно с нарушением правил абластики и без предшествующей биопсии, затем удивляется, когда морфолог сообщает о саркоме (отсюда и термин «упс»). Таким образом, частота локального рецидива при лечении первичной опухоли в центральных районных больницах составила 39% против 19% при лечении в онкологических центрах [41].

В ретроспективном исследовании Moureau-Zabotto L проанализировано лечение 83 пациентов, страдавших от локальных рецидивов СМТ конечностей. При медиане наблюдения 59 месяцев, в 45% случаев опухоль рецидивировала, при этом в 62% повторно [103].

В связи с большой частотой повторных рецидивов в данной группе больных авторы пришли к выводу, что само по себе появление рецидива СМТ увеличивает риск последующего возобновления заболевания. Качество лечения первого рецидива является решающим и должно быть по возможности органосохраняющим, включающим комбинацию хирургического лечения с лучевой терапией. Основные усилия должны быть направлены на повышение качества лечения первичных опухолей, осуществляемого в крупных онкологических центрах, имеющих опыт в лечении данной нозологии [103].

При лечении рецидивного заболевания клиницист имеет дело с разнообразными группами больных и, соответственно, нетипичными

клиническими сценариями. У пациентов с локальным рецидивом заболевания лечение проводится так же, как и при новых первичных очагах, выбор объема и методов лечения производится в зависимости от стадии опухолевого процесса. В соответствии с «Клинико-практическим руководством общенациональной сети по борьбе против рака» (NCCN) США, от 2017 г - хирургическое лечение является стандартной первичной терапией большинства сарком. Если пациент не может быть прооперирован в соответствии с основными принципами хирургического лечения сарком, в качестве альтернативного варианта следует рассмотреть возможность проведения предоперационной ЛТ или химиотерапии (ХТ) [105]. В соответствии с рекомендациями Европейского Общества Онкологов (ESMO), стандартом оперативного лечения сарком мягких тканей конечностей является широкое иссечение с отрицательными краями резекции (R0), что подразумевает собой удаление опухоли со слоем неизмененных окружающих опухоль тканей. Адекватность минимального края резекции при этом должна быть оценена в зависимости от нескольких факторов, включающих гистологический подтип, предоперационную терапию и наличие выраженных анатомических барьеров, таких как мышечная фасция, надкостница и эпинервий [67].

Классификация хирургических вмешательств при опухолях мягких тканей в зависимости от края резекции, предложенная Enneking в 1980 году, до сих пор не утратила своей актуальности. Возможность абластичного иссечения опухоли зависит от размера и локализации опухоли, инфильтрации костных структур, магистральных сосудов и нервов [66].

В настоящее время инфильтрация опухолью магистральных сосудов и нервов не является абсолютным показанием к калечащей ампутации в связи с возможностями реконструктивной пластики. Для сохранения конечности без уменьшения радикальности вмешательства производят резекцию магистральных сосудов в зоне их поражения опухолью с восстановлением проходимости сосудистого русла трансплантацией сосудистых вставок или протезов, с помощью трансплантатов замещают костные, мышечные и кожные дефекты, используя микрохирургическую технику.

В 1982 году опубликовано первое рандомизированное исследование Rosenberg и соавт., показавшее, что ампутация конечности при СМТ не эффективнее широкого иссечения в сочетании с адьювантной лучевой терапией. Частота локального рецидива в группе органосохраняющих операций составила 15%, однако статистически значимой разницы в отношении показателей пятилетней общей выживаемости (71% против 78%; $p = 0.75$) и времени без прогрессирования в данных группах не выявлено (83% против 88%; $p = 0.99$) [121]. В ретроспективном исследовании Lin и соавт в 2002г с участием 115 пациентов с СМТ кисти или стопы ампутация, проводившаяся в качестве первичного лечения, не уменьшала вероятность регионарных метастазов и не улучшала болезнь специфическую выживаемость [96].

Эти результаты позволяют предположить, что хирургическое лечение с сохранением конечности с последующей адьювантной ЛТ или без нее является эффективным вариантом ведения СМТ конечностей. Ампутацию следует осуществлять только в тех случаях, когда первичная или повторная резекция с адекватными краями не может быть проведена без ухудшения функционального результата.

Таким образом, в течение последних десятилетий происходит неуклонное снижение числа калечащих операций, обусловленное не только ростом технических возможностей при оперативном лечении, но и внедрением различных методик комбинированной и комплексной терапии. В лечении рецидивов сарком мягких тканей конечностей используют методы дистанционной лучевой, интраоперационной и брахитерапии в различных комбинациях. При этом основной задачей повышения эффективности воздействия является достижение излечения при минимальном риске развития лучевых реакций и осложнений.

Исследователи во главе с Strander Н. тщательнейшим образом проанализировали литературные данные 5 рандомизированных, 6 проспективных, 25 ретроспективных работ, суммировавших результаты комбинированного лечения 4579 больных СМТ, и пришли к выводу о целесообразности проведения адьювантной лучевой терапии как при позитивных, так и при негативных краях

резекции, даже в случаях сарком низкой степени злокачественности [132]. Деньгина Н.В. (2013) сообщает, что не смотря на отсутствие крупных проспективных исследований в отношении режимов проведения лучевой терапии при СМТ за последнее десятилетие отмечается явная тенденция в проведении предоперационного облучения [10].

На сегодняшний день единственным рандомизированным исследованием результатов лучевой терапии СМТ в пред- и послеоперационном периоде является работа Канадской группы по изучению сарком во главе с O'Sullivan от 2002г. Основная цель работы – выявление частоты послеоперационных осложнений. Предоперационная ДЛТ ассоциировалась с более высокой частотой острых осложнений со стороны раны (35 против 17% при послеоперационной ДЛТ), особенно при опухолях нижних конечностей (43 против 5% при саркомах верхних конечностей), а послеоперационная ДЛТ чаще сопровождалась поздними побочными эффектами, что, вероятно, обусловлено применением более высоких доз облучения после операции, однако достоверных различий в достижении локального контроля выявлено не было [106].

Рецидив, возникший после иссечения в комбинации с лучевой терапией, является одной из самых проблематичных задач в лечении опухолей мягких тканей. В данных случаях, как отмечает Hohenberger 2009, требуется анализ всей имеющейся информации предшествующей терапии (дозировки, поля облучения, данные об аппаратуре). В арсенал средств включены методики, направленные на предоперационное снижение стадии опухолевого процесса, такие как различные опции лучевой терапии (брахитерапия, интраоперационная), химиолучевая терапия и изолированная регионарная химиоперфузия [84].

Отдельным вопросом является целесообразность повторной радиотерапии в данной группе больных. В ретроспективном исследовании Torres MA и соавт. проанализировано 62 случая локального рецидива СМТ конечности после комбинированного лечения. Пятилетний локальный контроль достигнут в 51% случаев. В данном анализе интенсификация лечения локального рецидива, возникшего после иссечения в комбинации с дистанционной лучевой терапией, не

привела к достоверному улучшению показателей локального контроля и общей выживаемости, но ассоциировалась с большой частотой лучевых осложнений (80% против 17%) [136].

Catton C сообщают о достижении локального контроля в 36% случаев при применении резекции без повторного облучения, в случаях с применением повторного облучения с операцией авторы добились 100% локального контроля при медиане наблюдения в 24 месяца, что и позволило рекомендовать комбинированную тактику лечения для данной группы больных [46]. Противоречивые результаты исследований могут быть связаны с малым количеством больных, принимавших участие в исследованиях. Поэтому в соответствии с клиническими рекомендациями NCCN при возможности иссечения ранее облученного рецидива, принятие решения о повторной лучевой терапии принимается в зависимости от случая индивидуально, и, как правило, лечение данной группы больных дополняется брахитерапией.

Брахитерапия рекомендована для проведения облучения локальных рецидивов, возникших как после хирургического пособия, так и после комбинированной терапии. Хотя и суммарная доза облучения дистанционной лучевой терапии не отличается от таковой при брахитерапии, радиобиологические характеристики последнего метода обеспечивают поведение более высоких доз облучения к ложе опухоли [88].

Данная методика обладает рядом несомненных достоинств: облучается непосредственно ложе опухоли, вероятность повреждения окружающих здоровых тканей сведена к минимуму, облучение начинается на 5-6-й день после операции, что резко уменьшает возможность репопуляции опухолевых клеток, курс облучения короткий (5-6 дней), низкое число осложнений (2%), что является преимуществом для лечения больных с рецидивами СМТ как после хирургического лечения, так и после комбинированного лечения [16].

Особый интерес представляет сочетание дистанционной лучевой терапии с интраоперационным облучением, позволяющее наращивать дозу без превышения пределов толерантности нормальных тканей и подавлять рост субклинических

очагов даже в случае условно-радикального или нерадикального хирургического вмешательства. Метод позволяет достичь прецизионного подведения высокой дозы ионизирующего излучения к «мишени» и одновременно резко снизить облучение окружающих нормальных тканей, которые могут быть выведены из поля облучения путем мобилизации и/или экранирования [15].

Azinovic I. и соавт. из университета Наварры ИОЛТ электронным пучком применили у 45 больных первичными и рецидивными саркомами. При среднем периоде наблюдения 93 мес. локо-регионарный контроль составил 80%. На этот показатель достоверное влияние оказывало состояние краев резекции: 88% при R0 операциях и 57% при R1 ($p = 0,04$) [38].

Химиотерапия при лечении рецидивов сарком мягких тканей конечностей применяется как в адъювантном, так и в предоперационном режиме. Как самостоятельный метод лечения применяется только при IV стадии заболевания [53]. Вопрос о целесообразности рутинного применения адъювантной лекарственной терапии у больных с локализованными формами СМТ до настоящего времени остается весьма спорным. Однозначно он решен лишь в отношении таких высокоагрессивных СМТ, как экстраоссальные опухоли семейства саркомы Юинга и рабдомиосаркомы. Стандартом является применение интенсивных режимов полихимиотерапии с включением доксорубицина, этопозида, циклофосфида или ифосфида, винкристина и дактиномицина [23].

В 2008 году Pervaiz N. и соавторы опубликовали метаанализ результатов 18 клинических исследований с участием 1953 больных локализованными резектабельными саркомами мягких тканей. Данные метаанализа демонстрируют статистически достоверное увеличение безрецидивной и общей выживаемости данной группы больных при адъювантном применении доксорубицина или доксорубицин-содержащих цитостатиков [111].

В 2012 году опубликовано рандомизированное мультицентровое исследование итальянской и испанской саркома группы с участием 328 больных локализованными СМТ. Авторы пришли к выводу, что 3-х циклов

предоперационной терапии данной группы больных достаточно в отношении эффективности, что также исключает излишнюю токсичность [79].

В соответствии с ведущими практическими рекомендациями, в случаях рецидивирующих СМТ, характеризующихся высоким риском метастазирования, следует рассмотреть возможность проведения предоперационного лечения, что во многих случаях позволяет уменьшить размеры опухоли и дает возможность осуществить эффективную резекцию, особенно при химиочувствительных подтипах СМТ. Одной из основных целей предоперационной адъювантной химиотерапии является элиминация микрометастазов [67; 105].

Определенные успехи в системной терапии СМТ и анатомические особенности при локализации опухоли на конечностях позволили предположить о целесообразности внутриартериального введения цитостатиков. В литературе описаны следующие процедуры - однократное внутриартериальное введение цитостатика, длительная фракционная внутриартериальная химиотерапия, длительная внутриартериальная инфузия, изолированная регионарная внутриартериальная инфузия, изолированная регионарная перфузия.

В последнее время существенно возросла роль метода регионарной перфузии сарком мягких тканей с применением противоопухолевого некротизирующего фактора, интерферона α и мелфалана. Благодаря сочетанию вышеупомянутых препаратов удастся уменьшить размеры новообразований, ликвидировать ряд симптомов (кровотечение из изъязвленной опухоли), а также выполнить циторедуктивные хирургические вмешательства [7]. Значительный лечебный эффект изолированной химиоперфузии конечностей достигается путём суммирования противоопухолевого воздействия высокой дозы цитостатика, локальной гипертермии и гипероксии.

С учетом достаточно высоких показателей выживаемости и локального контроля наиболее широкое распространение получило использование мелфалана в качестве основного агента при проведении ИРП при местнораспространенных СМТ конечностей. Hayes A.J. и соавторы (2007) отмечают, что применение ИРП с

мелфаланом без ФНО-а менее эффективно в среднем на 48%. Однако ФНО-а в настоящее время так и не одобрен комитетом FDA США [82].

Grabellus и соавт. (2009) провели исследование патоморфологического материала у 47 больных после ИРП с мелфаланом и ФНО-а конечности по поводу нерезектабельных рецидивов СМТ высокой степени злокачественности с последующим иссечением опухоли. У 10 пациентов, подвергшихся нерадикальному иссечению, при патоморфологическом исследовании не было выявлено жизнеспособной ткани опухоли. Исследователи расценили данную находку как «улучшение краев резекции». В то время, как данная группа пациентов не страдала от рецидивирования, у 5 пациентов с жизнеспособной опухолью в крае резекции («неулучшенными краями резекции») возникли локальные рецидивы. Авторы расценивают «улучшенный» край резекции как возможный прогностический фактор при рецидивах СМТ конечностей [77].

В 2011 году опубликованы данные длительного наблюдения за 208 больными нерезектабельными СМТ, подвергшихся ИРП конечности в качестве альтернативы калечащей операции. В 52% случаев после ИРП удалось выполнить органосохраняющую резекцию опухоли, калечащей операции подверглось 19% больных в связи с прогрессированием процесса или постоперационных осложнений, что позволило авторам рассмотреть применение ИРП в качестве основной альтернативы калечащим операциям при нерезектабельных СМТ конечностей [58].

В настоящее время можно утверждать, что изменение структуры и биологических свойств, характера роста и, следовательно, чувствительности к различным методам терапии, а также высокого риска возникновения местных рецидивов как после хирургического, так и после комбинированного лечения определяет важность поиска принципиально новых методик, не освященных в стандартных клинических рекомендациях.

Таким образом, можно прийти к заключению, что возникновение локального рецидива СМТ является свидетельством агрессивной биологии опухолевого процесса и не всегда указывает на неадекватность первичного лечения. Кроме

этого, локальный рецидив сам по себе не определяет долгосрочный результат. На сегодняшний день многое известно о прогностических факторах СМТ, и нашей задачей остается найти эффективные алгоритмы ранней диагностики и лечения для предотвращения местных и системных рецидивов заболевания.

ГЛАВА II

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1 Ретроспективный анализ эффективности лечения больных местными рецидивами сарком мягких тканей конечностей

2.1.1 Материал ретроспективного исследования

Материалом для настоящего исследования послужила ретроспективная группа больных саркомами мягких тканей конечностей, проходивших лечение в ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» с 2004 по 2016 год.

В соответствии с целью настоящего исследования из зарегистрированных 1802 случаев госпитализации в НИИО по поводу СМТ конечностей за вышеуказанный период времени отобраны данные 213 больных, страдавших как минимум от одного рецидива заболевания.

Критерии включения больных в ретроспективный анализ:

1. Лечение в НИИО в указанный период по поводу одного из рецидивов заболевания.
2. Морфологически подтвержденный рецидив СМТ.
3. Наличие данных анамнеза, клинической картины, лучевой диагностики в количестве, достаточном для статистической обработки.

Анализируемый материал включал в себя архивные стационарные истории болезни и амбулаторные карты НИИО, амбулаторные карты других медицинских учреждений, электронные данные ракового регистра НИИО, архив диагностических исследований отделения лучевой диагностики НИИО и архивный материал лаборатории патологической анатомии НИИО.

При оценке показателей выживаемости больных использована электронная база данных НИИО, фиксирующая состояние пациента на момент последнего контакта, телефонная связь с больными и родственниками пациентов, базы данных ЗАГС г. СПб. Кроме этого, большинство пациентов, получавших лечение в НИИО

проходит рутинное контрольное обследование с целью раннего выявления рецидива заболевания.

С целью статистического анализа была создана база данных Microsoft Office Excel 2016 с использованием различных дизайнов формирования структуры данных и кодировки показателей.

Методы статистического анализа данных

Статистическая обработка закодированных данных производилась при помощи стандартного пакета SPSS Statistics v. 23.0 и Statistica 6.0. Полученная информация использовалась для оценки показателей выживаемости.

Подсчет показателей общей выживаемости (ОВ) произведен от момента первичного обращения к врачу по поводу СМТ до наступления летального исхода, безрецидивной выживаемости (БРВ) - с момента органосохраняющего удаления опухоли до первых симптомов местного рецидива и безметастатической выживаемости (БМВ) - с момента первичного обращения к врачу по поводу СМТ до выявления отдаленных метастазов.

В анализе общей, безрецидивной и безметастатической выживаемости использован метод Kaplan-Meier. Статистическая значимость рассчитывалась при помощи теста логарифмического ряда (log rang test).

Для оценки основных факторов, влияющих на показатели общей, безрецидивной и безметастатической выживаемости использован метод многофакторного анализа - регрессионная модель Кокса (Cox regression). Кроме этого, использован метод многофакторного анализа с применением логистической регрессии.

Для отражения основных статистически-значимых взаимосвязей различных факторов и событий в течении заболевания также применены комбинационные таблицы с подсчетом Каппа-индекса.

Дизайн исследования

Для оценки общей и безметастатической выживаемости использован хронологический вариант дизайна базы данных (№1). Таким образом была сохранена последовательность событий (возникших рецидивов) на фоне проводимой терапии с хронологически конечной точкой последнего локального рецидива, по поводу которого больной получал лечение в НИИО. При составлении кодировки каждого пациента в зависимости от количества рецидивов учитывалось от 210 до 650 переменных (в зависимости от количества рецидивов), которые кодировались как бинарно, так и непрерывно.

Большое количество произведенных операций в различных медицинских учреждениях (от 2 до 12) в исследуемой группе определяет невозможность сбора детальной информации о произведенных вмешательствах, так как во многих случаях медицинская документация либо утеряна, либо записи не производились вовсе. С этой точки зрения, информация о случаях рецидивирования со второго по предпоследний кодирована и высчитана используя медиану значений (рисунок 1).

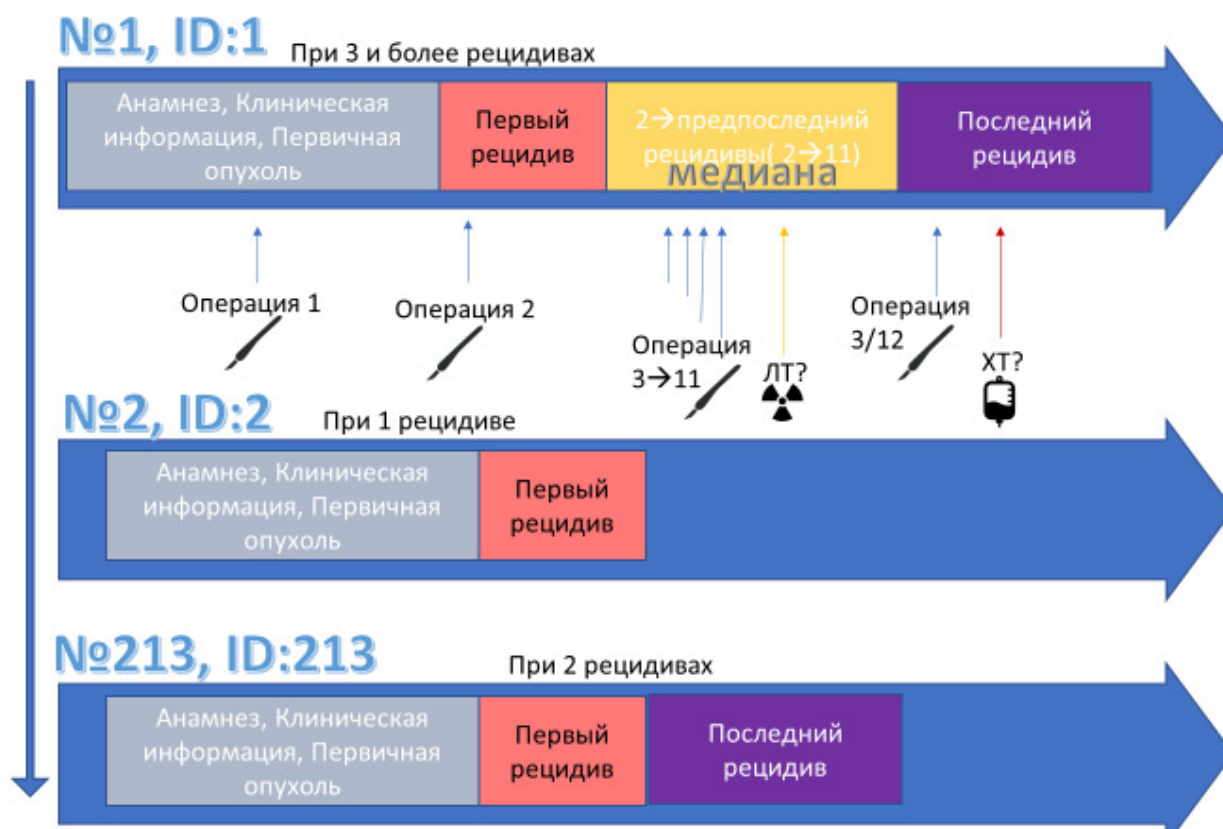


Рисунок 1– Хронологический дизайн (№1) базы данных для анализа общей и безметастатической выживаемости

Благодаря вышеуказанному принципу формирования базы данных произведен как однофакторный (Kaplan-Meier), так и многофакторный (Cox regression) анализ общей, безрецидивной (расчет показателей произведен в отношении возникновения первого рецидива) и безметастатической выживаемости.

Для оценки методов выявления СМТ дизайн базы данных был изменен в соответствии со случаями рецидивирования, так данные 213 больных (213 случаев, использованных в первом дизайне исследования) были трансформированы в 371 случай местного рецидивирования (дизайн №2, рисунок 2).

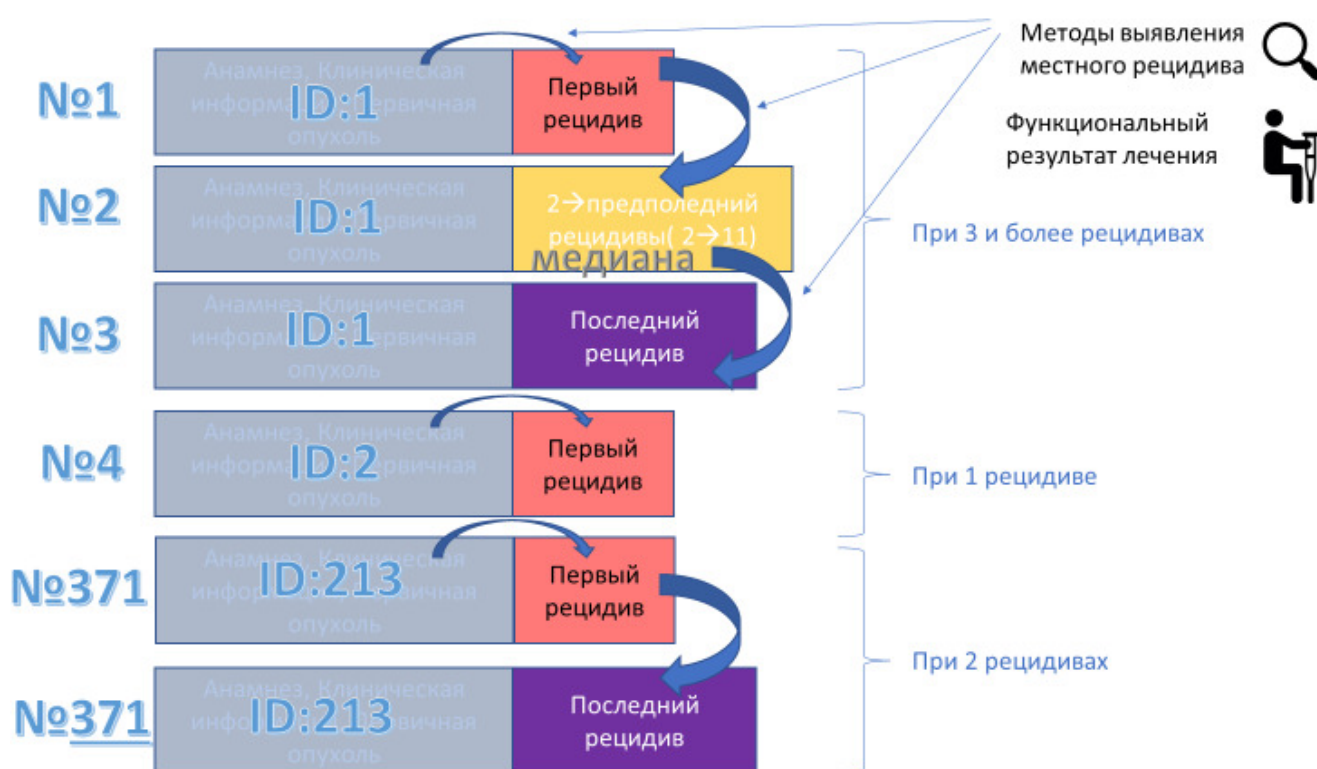


Рисунок 2 - Дизайн (№2) базы данных для анализа методов выявления и клинических проявлений рецидивов СМТ

Данные 371 случая были дополнены после контрольного сбора информации (см. методы сбора информации) и благодаря этому, изучить факторы возникновения всех местных рецидивов удалось в 498 прослеженных случаях СМТ, включенных

в исследование (рисунок 3). Данный дизайн исследования (№3) использован лишь для однофакторного анализа.

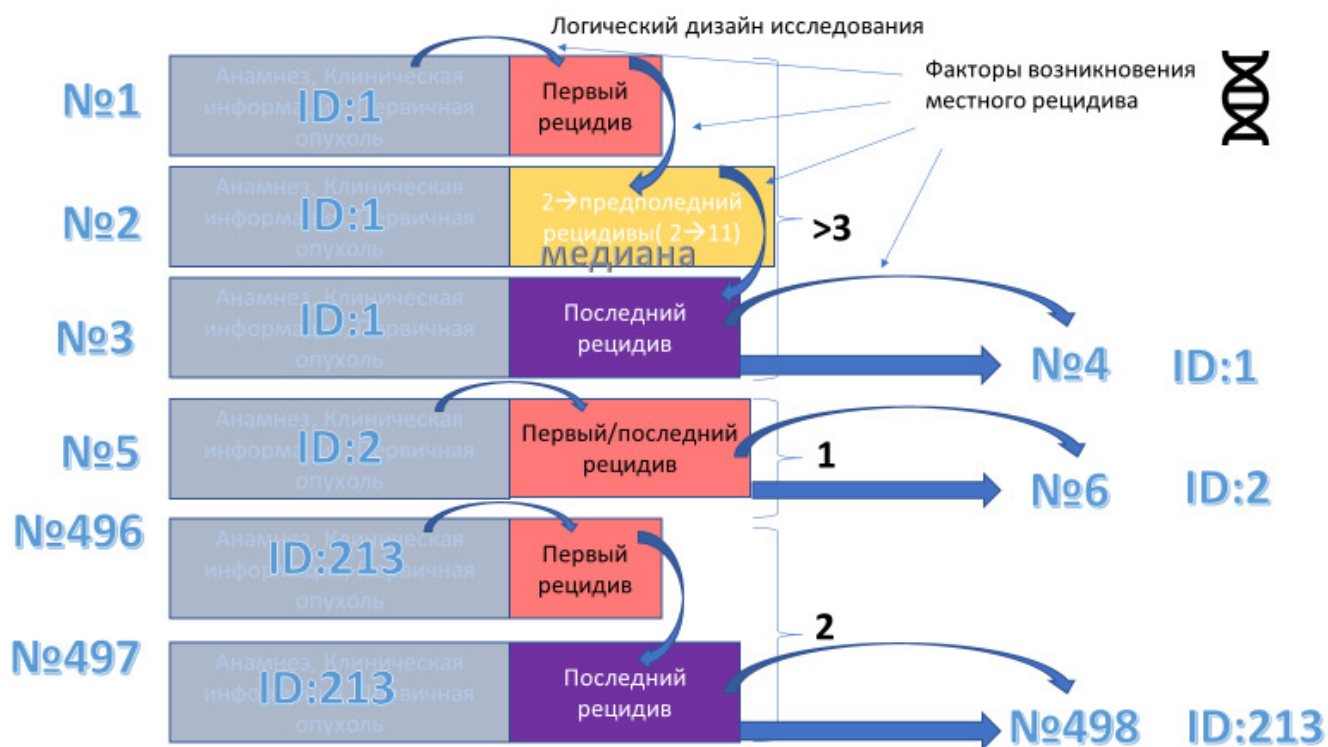


Рисунок 3 - Дизайн (№3) базы данных для анализа безрецидивной выживаемости и основных факторов рецидивирования СМТ

Перед оценкой факторов местного рецидивирования из выборки были исключены случаи нерадикальных предшествовавших операций и ампутации. Таким образом, оценка общей, безметастатической и безрецидивной (в отношении первого локального рецидива) выживаемости включала 213 случаев пациентов, страдавших от СМТ, при течении заболевания которых произошел хотя бы 1 рецидив, а однофакторный анализ безрецидивной выживаемости (Kaplan-Meier) включал 326 случаев рецидивировавшей радикально прооперированной СМТ конечности. Методы анализа и используемый материал отражен в таблице №1.

Таблица 1– Дизайн исследования и материал, используемый для анализа

Параметр	Мера	N	Калькуляция	Методы анализа
Общая выживаемость	пациенты	213	количество пациентов, включенных в исследование	Kaplan-Meier (KM), Cox Regression (CR), Logistic Regression (LR)
Безметастатическая выживаемость	пациенты	213	количество пациентов, включенных в исследование	KM, CR, LR
Безрецидивная выживаемость (первый рецидив)	пациенты	213	количество пациентов, включенных в исследование	KM, CR,
Безрецидивная выживаемость	случаи	326	498(общее количество прослеженных случаев) «-» 171(циторедуктивные операции и ампутации)	KM, LR
Выявление местных рецидивов	случаи	371	Прослеженные случаи местного рецидивирования в условиях НИИ	Описательные методы статистики

2.1.2 Общая характеристика больных, включенных в исследование

Регион проживания больных

В настоящем исследовании преобладают пациенты из Санкт-Петербурга (58%, N=124). Жители Ленинградской области составили всего 8% (N=16). Обращения по поводу основного заболевания из различных регионов РФ были зафиксированы в 30% случаев (N=64). Граждане СНГ 9 (4%).

Пол и возраст больных

В исследуемой группе больных доля мужчин составила 46% (N=116), женщин 54% (N=97). Средний возраст больных на момент дебюта заболевания по поводу СМТ составил 50 лет (от 12 до 86 лет), среди мужчин это показатель составил 49 лет (от 12 до 84 лет), а женщин 50 лет (от 12 до 86 лет) (рисунок 4, таблица 2).

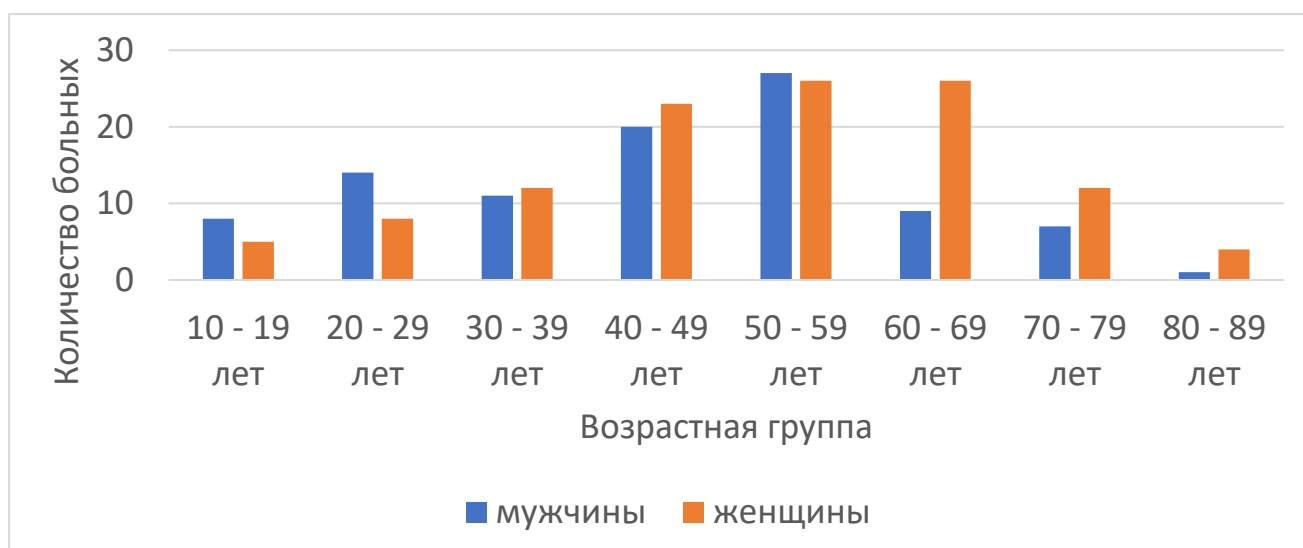


Рисунок 4 - Распределение больных по возрасту на момент дебюта заболевания и половой принадлежности

Таблица 2 – Распределение больных по возрасту на момент дебюта заболевания и половой принадлежности

Распределение по возрасту	мужчины	женщины	всего
12- 19 лет	8	5	13
20 - 29 лет	14	8	22
30 - 39 лет	11	12	23
40 - 49 лет	20	23	43
50 - 59 лет	27	26	53
60 - 69 лет	9	26	35
70 - 79 лет	7	12	19
80 - 86 лет	1	4	5
Общий итог	97	116	213

Вышеуказанные данные свидетельствуют о том, что в возрастных группах до 30 лет преобладали мужчины, а после 60 лет превалировали женщины.

Локализация опухоли

Чаще всего опухоль локализовалась на нижней конечности (N=146, 69%), соответственно на верхней конечности в 31% случаев (N=67) (рисунок 5).

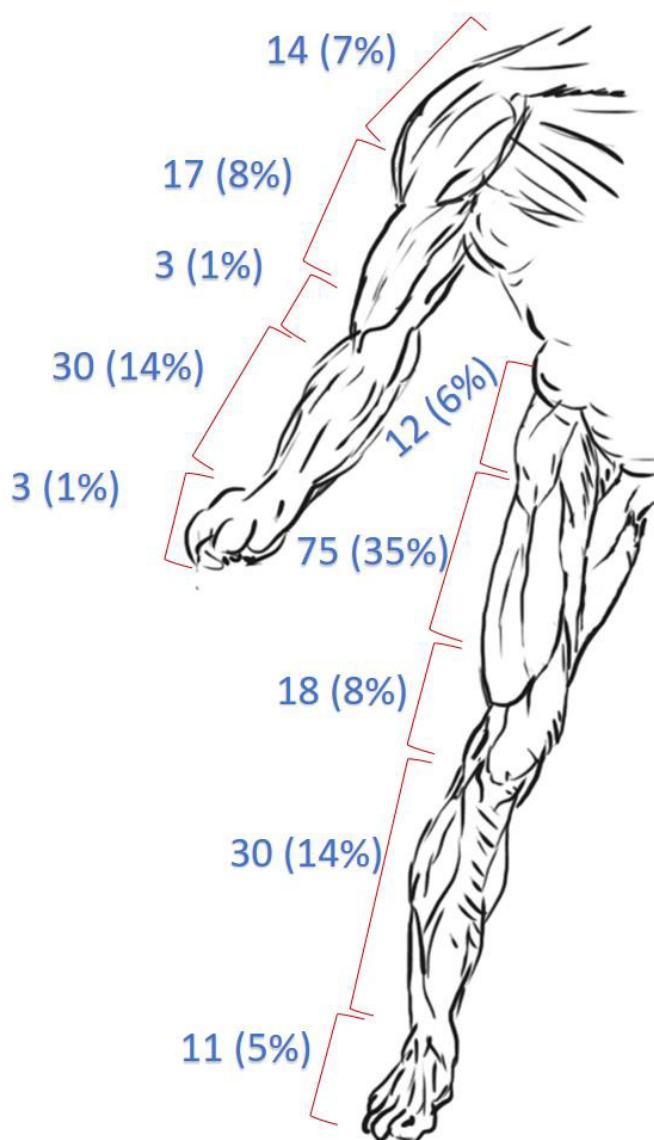


Рисунок 5 – Локализация первичной опухоли

«Излюбленной» в исследуемой группе больных локализацией СМТ на нижней конечности являлось бедро (N=75, 35%), а на верхней конечности – предплечье (N=30, 14%).

Распределение больных в зависимости от гистологических подтипов

Самым распространенным гистологическим подтипом СМТ, включенным в исследование являлась недифференцированная плеоморфная саркома (UPS), некогда именуемая как злокачественная фиброзная гистиоцитома (22,1%) (таблица №3).

Таблица 3 – Распределение больных в зависимости от гистологического подтипа СМТ

Диагноз	N	%
Недифференцированная плеоморфная саркома (UPS)	47	22,1%
Липосаркома	45	21,1%
Лейомиосаркома	29	13,6%
Синовиальная саркома	22	10,3%
Миксофибросаркома	15	7,0%
Эпителиоидноклеточная саркома	9	4,2%
Фибросаркома	9	4,2%
Злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов	8	3,8%
Веретенчатая саркома	7	3,3%
Рабдомиосаркома	6	2,8%
Светлоклеточная саркома	5	2,3%
Экстраоссальная саркома Юинга (PNET)	4	1,9%
Экстраоссальная хондросаркома	3	1,4%
Ангиосаркома	3	1,4%
Саркома Капоши	1	0,5%
Итого	213	100,0%

Среди липосарком преобладала миксоидная морфология (60%) (таблица 4).

Таблица 4 – Распределение больных липосаркомой в зависимости от морфологического подтипа

Подгруппа	N	%
Плеоморфная липосаркома	9	20%
Миксоидная липосаркома	27	60%
Недифференцированная липосаркома	4	9%
Высокодифференцированная липосаркома	5	11%
Итого	45	100%

Стадирование

Стадирование основного заболевания производилось в соответствии с системой TNM (7 пересмотр, 2010г)

T — первичная опухоль: T1— опухоль менее или 5 см в диаметре, T1a — поверхностная опухоль, T1b — глубокая опухоль, T2 — опухоль более 5 см в диаметре, T2a — поверхностная опухоль, T2b — глубокая опухоль;

N — регионарные лимфоузлы: N0 — нет гистологически верифицированных пораженных лимфоузлов, N1 — метастазы в регионарные лимфоузлы;

М — отдаленные метастазы: М0 — нет отдаленных метастазов, М1 — есть отдаленные метастазы

Стадию первичной опухоли удалось уточнить в 180 случаях. В исследуемой группе преобладали крупные (>5см) поверхностно расположенные опухоли. Из 180 больных у 10 на момент лечения первичной опухоли развились метастазы. Поражение лимфатических узлов наблюдалось лишь у 4 пациентов (таблица 5).

Таблица 5– Распределение больных в зависимости от TNM- стадии на момент первичного лечения

T	N	M	Количество случаев	%
T1a	N0	M0	43	23,9%
T1b	N0	M0	19	10,6%
T2a	N0	M0	61	33,9%
T2b	N0	M0	45	25,0%
T1a	N1	M0	1	0,6%
T1b	N1	M0	1	0,6%
T1b	N1	M1	1	0,6%
T2a	N1	M1	1	0,6%
T1a	N0	M1	2	1,1%
T1b	N0	M1	2	1,1%
T2a	N0	M1	1	0,6%
T2b	N0	M1	3	1,7%
Итого			180	100,0%

Количество рецидивов

В изучаемой группе больных чаще всего развивался один рецидив (49,8%), после лечения которого наблюдалась стойкая ремиссия, либо системное прогрессирование. Один из наблюдаемых пациентов подвергся 12 оперативным вмешательствам по поводу локального рецидива заболевания. Ниже представлено распределение больных в зависимости от количества выявленных локальных рецидивов СМТ (рисунок 6, таблица 6).

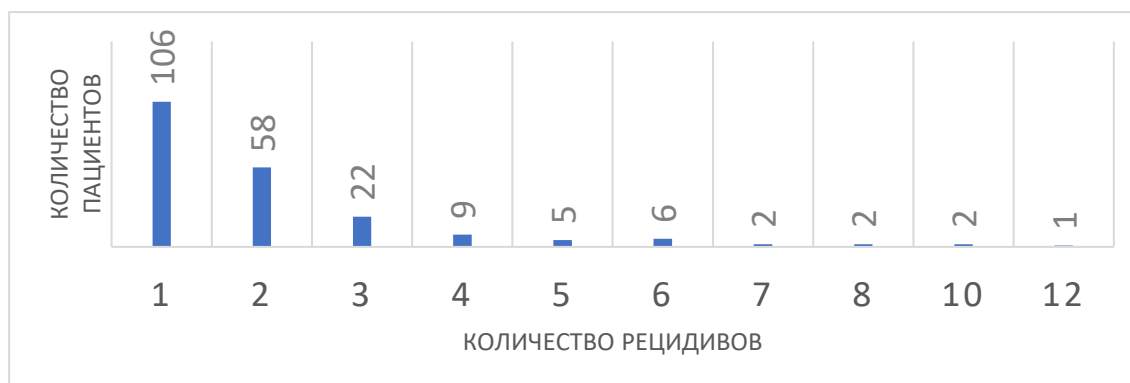


Рисунок 6 – Распределение больных в зависимости от количества возникших локальных рецидивов

Таблица 6 – Распределение больных в зависимости от количества возникших локальных рецидивов СМТ

Количество локальных рецидивов	Количество пациентов	%
1	106	49,8%
2	58	27,2%
3	22	10,3%
4	9	4,2%
5	5	2,3%
6	6	2,8%
7	2	0,9%
8	2	0,9%
10	2	0,9%
12	1	0,5%
Итого	213	100,0%

Клинические проявления первичной опухоли

Наиболее часто причиной обращения в медицинское учреждение по поводу первичной опухоли являлась пальпируемая опухоль (99%), сопровождаемая дискомфортом (71%) и нередко болью (34%) (таблица 7).

Таблица 7 – Симптомы первичной опухоли

Симптомы	N	%
Пальпируемое новообразование	211	99,1%
Дискомфорт	152	71,4%
Боли	74	34,7%
Нарушение функции конечности	19	8,9%
Отек конечности	7	3,3%
Неврологические нарушения	8	3,8%
Кровоточащая/распадающаяся опухоль	4	1,9%
Всего	213	100%

Учреждения первичного обращения

Учреждением первичного обращения в большинстве случаев являлась амбулатория и непрофильный стационар. В профильные онкологические учреждения больной обратился лишь в 29% случаев (20% профильный стационар и 9% НИИ) (таблица 8).

Таблица 8 – Учреждения первичного лечения

Учреждение	N	%
Амбулатория	56	26%
Непрофильный стационар	94	44%
Профильный стационар	43	20%
НИИ	20	9%
Всего	213	100%

Врач первичного контакта в большинстве случаев обращения по поводу первичной опухоли не являлся онкологом (N=133, 62%), лишь в 38% случаев (N=80) больные обращались к профильному специалисту при характерных симптомах опухолевого процесса.

Диапазон диагнозов первичной опухоли

Первичные диагнозы звучали разнообразно. Группа гнойных заболеваний включала в себя: абсцесс, атерома, флегмона, фурункул, язва кожи. Доброкачественные новообразования: липома, ангиолипома, гемангиома, дерматофиброма, лимфангиома, липофиброма, миома, невринома, нейрофиброма, опухоль Барре-Массона, фиброма, шваннома. Неоднократно фигурировал диагноз: инфильтрат, инфильтративные изменения, лимфаденит, метастазы в лимфатических узлах. К сожалению, часто ошибочно диагностировались неопухолевые заболевания опорно-двигательного аппарата (заболевания ОДА), по поводу которых больные получали симптоматическую и физиотерапию: артрит, артроз, гематобурсит, гигрома, киста Беккера, контрактура Дюпюэтрена, теносиновит. Подозрение на опухоль имело место в 45 случаях (21%), а корректно установленный факт наличия саркомы мягких тканей зафиксирован в 39 наблюдениях (18%). Таким образом в 61% случаев был некорректно

сформулирован первичный диагноз. Вышеуказанные данные приведены в таблице № 9.

Таблица 9 – Первичные клинические диагнозы

Диагноз	Амбулатория	Непрофильный стационар	НИИ	Профильный стационар	N	%
Гематома	16	7	-	-	23	11%
Гнойные заболевания	5	4	-	-	9	4%
Доброкачественная опухоль мягких тканей	19	20	1	3	43	20%
Другие заболевания	-	4	-	1	5	2%
Инфильтрат	8	16	1	6	31	15%
Лимфаденит	1	1	-	-	2	1%
Неопухолевые заболевания опорно-двигательного аппарата	3	11	-	2	16	8%
Опухоль	4	25	2	14	45	21%
Саркома	-	5	17	17	39	18%
Общий итог	56	93	21	43	213	100%

Адекватность первичного лечения

В соответствии с ошибочно выставленным диагнозом последовало и лечение в неадекватном объеме: симптоматическая консервативная терапия, физиотерапия и нерадикальные операции (N=68), заключающиеся в попытках дренирования несуществующей гематомы или амбулаторном удалении «доброкачественных» опухолей небольших размеров (таблица 10).

Таблица 10 – Первичные клинические диагнозы

Характер операции	N	%
Нерадикальные операции	68	31,9%
Радикальные операции	145	68,1%
Общий итог	213	100,0%

Метастазирование

Гематогенное метастазирование в течении заболевания наблюдалось у 93 больных. Наиболее частой мишенью метастазирования являлись легкие (68%). Кроме этого, часто (35%) прогрессирование заболевания сопровождалось появлением транзитных метастазов (таблица 11).

Таблица 11 – Мишени метастазирования

Мишень метастазирования	N	%
Мяжки ткани (транзитные метастазы)	33	35%
Легкие	63	68%
Головной мозг	5	5%
Кости	6	6%
Печень	3	3%
Плевра	3	3%
Другие	10	11%

В исследуемой группе в большинстве случаев отдаленные метастазы были выявлены на первом (44%) и втором (29%) рецидиве. Сроки выявления метастазов отражены в таблице №12.

Таблица 12 – сроки выявления метастатической болезни

№ рецидива, на котором развились метастазы	Количество больных	%
0	10	10,7%
1	41	44%
2	27	29%
3	4	4,3%
4	3	3,2%
5	5	5,3%
6	1	1%
8	1	1%
12	1	1%
Всего	93	100,0%

Морфологическими подтипами, наиболее часто проявлявшие метастатическую активность стали: недифференцированная плеоморфная саркома (UPS) (17,2%), синовиальная саркома (15,1%) лейомиосаркома (12,9%) и липосаркомы (14%) (таблица 13).

Таблица 13 – Распределение больных в зависимости от метастатически-активных гистологических подтипов

Морфологический подтип	N	%
Ангиосаркома	3	3,2%
Веретеночлеточная саркома	3	3,2%
Злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов	4	4,3%
Леймиосаркома	12	12,9%
Липосаркома	13	14,0%
Миксофибросаркома	4	4,3%
Рабдомиосаркома	3	3,2%
Светлоклеточная саркома	3	3,2%
Синовиальная саркома	14	15,1%
Фибросаркома	5	5,4%
Экстраоссальная хондросаркома	2	2,2%
Эпителиоидноклеточная саркома	7	7,5%
Недифференцированная плеоморфная саркома (UPS)	16	17,2%
Экстраоссальная саркома Юинга (PNET)	4	4,3%
Общий итог	93	100,0%

Таблица 14 – Основные гистологические подтипы СМТ, метастазировавшие лимфогенно

Морфологический подтип	N	%
Ангиосаркома	1	3,1%
Злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов	2	6,3%
Леймиосаркома	5	15,6%
Липосаркома	2	6,3%
Миксофибросаркома	2	6,3%
Рабдомиосаркома	1	3,1%
Светлоклеточная саркома	2	6,3%
Синовиальная саркома	2	6,3%
Фибросаркома	1	3,1%
Эпителиоидноклеточная саркома	5	15,6%
Недифференцированная плеоморфная саркома (UPS)	6	18,8%
Экстраоссальная саркома Юинга (PNET)	3	9,4%
Общий итог	32	100,0%

Лимфогенное метастазирование наблюдалось у 32 пациентов. Среди них больные, страдавшие от недифференцированных плеоморфных сарком (18,8%), лейомио-(15,6%), синовиальных (6,3%), эпителиодных (15,6%), рабдомио-(3,1),

светлоклеточных (6,3%), экстраоссальная саркома Юинга (PNET) (9,4%) (таблица 14).

Степень злокачественности

Определение степени злокачественности (Grade – (G)) опухоли осуществлялось в соответствии с рекомендациями ВОЗ 2013 по системе FNCLCC, сохраняя двухстепенное деление на опухоли низкой степени злокачественности (low grade) и высокозлокачественные (high grade) саркомы при этом опухоли G1 (по трехстепенной градации) соответствовали категории low grade, а опухоли G2 и G3 – high grade (таблица 15).

Таблица 15 – Адаптация 3- и 4-х степенных систем оценки степени злокачественности СМТ в 2-х степенную

TNM(двухстепенное деление)	Трехстепенное деление	Четырехстепенное деление
Low grade	Grade 1	Grade 1
		Grade 2
High grade	Grade 2	Grade 3
	Grade 3	Grade 4

В наблюдаемой группе степень злокачественности определена в 93 случаях. В указанных случаях преобладали опухоли высокой степени злокачественности (N=53, 25%). Low grade опухоли диагностированы в 19% случаев (N=40).

2.1.3 Клинические особенности местных рецидивов СМТ

Клиническая оценка рецидивной опухоли выполнена так же, как и в случаях первичной опухоли. Как правило, рецидив СМТ был пальпируемый и доставлял пациенту дискомфорт. В случаях повторных рецидивов симптоматика усугублялась. Зафиксировано учащение случаев возникновения болей, отека конечности, неврологических нарушений и распадающихся, изъязвленных опухолей (таблицы 16,17).

Таблица 16 – Симптоматика первого рецидива

Симптомы	N= из 213	%
Пальпируемое новообразование	206	96,71%
Дискомфорт	181	84,98%
Боли	119	55,87%
Нарушение функции конечности	66	30,99%
Отек конечности	49	23,00%
Неврологические нарушения	40	18,78%
Кровоточащая/распадающаяся опухоль	21	9,86%

Таблица 17 – Симптоматика последнего зарегистрированного рецидива

Симптомы	N= из 114	%
Пальпируемое новообразование	107	97,27%
Дискомфорт	107	97,27%
Боли	84	76,36%
Нарушение функции конечности	62	56,36%
Отек конечности	51	46,36%
Неврологические нарушения	43	39,09%
Кровоточащая/распадающаяся опухоль	24	21,82%

Если в группе симптомов первого рецидива возникновение боли отмечено в 55% случаев, то при последующем рецидивировании в 76,3%. Подобная ситуация и с нарушением функции конечности - 31% против 56% соответственно, неврологические нарушения - 18% против 39% и появление изъязвления в 9% против 21%.

Размеры рецидивных опухолей варьировались от небольших узлов 10 мм до гигантских распространенных инфильтратов 570 мм в наибольшем измерении. Среднее значение составило 81 мм.

В зависимости от количества опухолевых инфильтратов выделено 3 группы: единичные, от 1 до 3 и носившие множественный характер поражения. Наиболее часто возникали одноузловые опухолевые инфильтраты (таблица 18).

Таблица 18 – Количество рецидивных опухолевых узлов

Количество	N	%
Единичный	175	49%
1-3	158	44%
Множественный	26	7%
	359	100%

Локализация рецидивных опухолевых узлов была как в ложе удаленной первичной опухоли (92%, N=338), в пределах данного компартмента, так и за пределами первичного фасциального футляра (8%, N=29). Непосредственно в послеоперационном рубце опухолевый инфильтрат определялся в 35% (N=128) случаях локального рецидивирования СМТ (N=367).

2.1.4 Выявление местных рецидивов и методы проведенной диагностики

Основными методами исследования (после проведенного физикального осмотра) являлись УЗИ, КТ и МРТ как в режиме контрастного усиления, так и без.

Выбор метода исследования определялся не только спецификой самого заболевания, но и оснащенностью медицинского учреждения. В качестве уточняющего метода диагностики первичных и рецидивных опухолей мягких тканей применялось и ультразвуковое исследование с контрастным усилением.

Учреждения обращения по поводу рецидива

После проведенного лечения в различных медицинских учреждениях, больные и их лечащие врачи, поняв, что процесс уходит из-под контроля, обращались, как правило, в стационары более высокого ранга. Так 80% обращений по поводу рецидивной опухоли было уже в профильные онкологические стационары (таблица 19).

Таблица 19 – Учреждения лечения больных с рецидивом заболевания

Учреждение	N	%
Амбулатория	17	4,5%
Непрофильный стационар	53	14,2%
Профильный стационар	64	17,2%
НИИ	237	63,8%
Всего	371	100%

2.1.5 Методы проведенного лечения

Терапия первичных опухолей, как правило, носила комбинированный характер (35%). Объем лечения отражен в таблице №20.

Таблица 20 – Объем проведенного лечения

Характер проведенного лечения	N	%
Только хирургическое лечение	55	26%
Комбинированное лечение (Операция+ЛТ)	75	35%
Комплексное лечение (Операция+ЛТ+ХТ)	46	22%
Операция+ХТ	37	17%
Всего	213	100%

Хирургическое лечение

В исследуемой группе все больные подверглись хирургическому лечению первичных СМТ и, соответственно, местных рецидивов заболевания.

Классификация хирургических вмешательств при опухолях мягких тканей в зависимости от края резекции, предложенная Enneking W.F. в 1980 году до сих пор не утратила своей актуальности [66] (таблица 21, рисунок 7).

Таблица 21 - Край резекции СМТ по Enneking W.F. (1980)

Край резекции	Тип операции		Плоскость сечения
	Органосохраняющая	Ампутация	
В пределах очага поражения (Intralesional)	Циторедукция, кюретаж	Ампутация в пределах поражения	Через опухолевый инфильтрат (паллиативное лечение)
Краевая резекция (Marginal)	Краевая en bloc резекция	Краевая ампутация	Через опухолевую реактивную зону
Широкое иссечение (Wide)	Широкое en bloc иссечение	Ампутация с широким краем резекции	Через неизменные ткани, но внутри футляра
Радикальное удаление (Radical)	En bloc	Экзартикуляция	Через неизменные ткани, экстрафутлярно



Рисунок 7– Объем удаляемых тканей (край резекции) по Enneking WF

Все оперативные вмешательства, выполненные по поводу первичной опухоли, носили органосохраняющий характер, однако зафиксировано значительное количество нерадикальных операций (32%). Значительную долю адекватно выполненных оперативных пособий составляли краевые иссечения (46%) (таблица №22).

Таблица 22 – Объем удаляемых тканей при первичной операции

Край резекции	N	%
В пределах очага (1)	68	32%
Краевая резекция (2)	99	46%
Широкое иссечение (3)	40	19%
Футлярное иссечение (4)	6	3%
Калечащие операции (5)	0	0%
	213	100%

Среди операций, выполненных по поводу рецидива заболевания преобладали широкие иссечения (39%) (таблица №23).

Таблица 23 – Объем удаляемых тканей при операции по поводу рецидива

Край резекции	N	%
В пределах очага (1)	31	10%
Краевая резекция (2)	65	20%
Широкое иссечение (3)	126	39%
Фулярное иссечение (4)	29	9%
Калечащие операции (5)	74	23%
Всего	325	100%

Различные объемы хирургического лечения при первичных и рецидивных опухолях прежде всего связаны с корректностью клинического диагноза (онкологической настороженностью) врачей первичного контакта, а также возможностями лечебного учреждения.

Изолированная регионарная химиоперфузия

В случаях рецидивов СМТ конечностей применение изолированной регионарной перфузии является альтернативой ампутации. В исследуемой ретроспективной группе вышеуказанный метод применен у 21 больного. Частота применения ИРП в комбинации с различными методами лечения отражена в таблице №24.

Таблица 24 – Характер проведенного лечения в комбинации с ИРП

Характер проведенного лечения	N	%
Только хирургическое лечение и ИРП	3	14%
Операция и ИРП+ДЛТ	5	24%
Операция и ИРП+ДЛТ+ХТ	6	29%
Операция и ИРП+ХТ	7	33%
Всего	21	100%

Процедура ИРП применялась по стандартной установленной в клинике методике [7, 63]. В неoadьювантном режиме при рецидивных СМТ конечностей за указанный период времени метод применен всего один раз, в качестве адьювантной терапии 25 раз (21 однократно, у двух больных дважды и у одного

больного трижды). Регресс опухоли при применении методики отмечен в 7 случаях (28%). Некроз макропрепарата достигал 70%.

Лучевая терапия

Дистанционная лучевая терапия применена у 121 больного (57%), при этом лишь в 12 случаях предшествовала оперативному пособию. В 11 случаях ЛТ применялась дважды по поводу основного заболевания и носила адъювантный характер (таблица №25).

Таблица 25 – Рецидив, при котором применена ДЛТ

№ рецидива	Частота ДЛТ	%
Первичная опухоль	17	12,9%
1 рецидив	61	46,2%
2 рецидив	37	28,0%
3 рецидив	10	7,6%
4 рецидив	5	3,8%
7 рецидив	1	0,8%
10 рецидив	1	0,8%
Итого	132	100,0%

Суммарная очаговая доза составляла от 15 Гр до 70 Гр. 50 Гр. Наиболее часто ДЛТ проводилась в СОД 50 Гр (24% и 132 случаев). Повторно дистанционная лучевая терапия проведена у 9 пациентов и СОД в данных случаях варьировала от 40 до 50 Гр (рисунок 8).

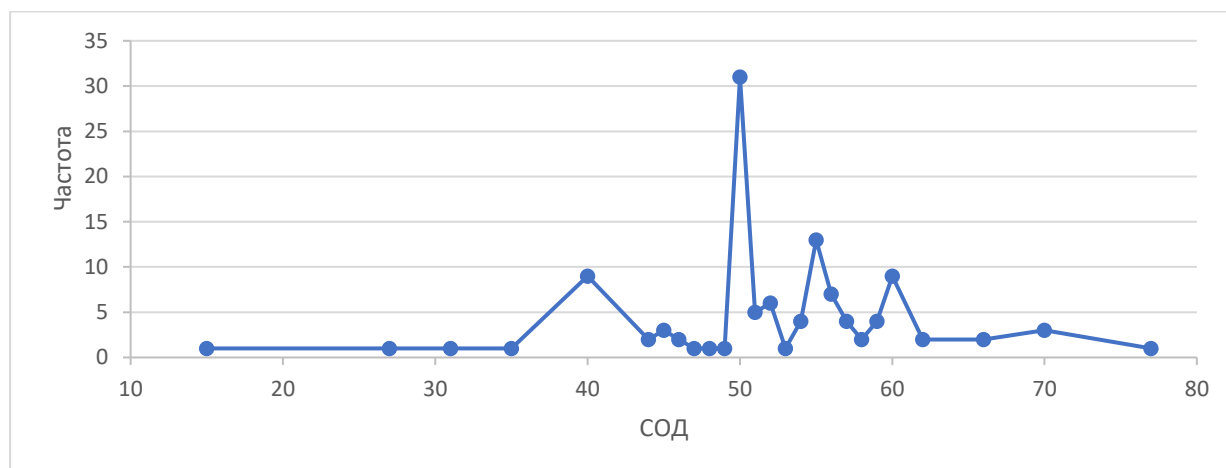


Рисунок 8 - СОД проведенной дистанционной лучевой терапии

Брахитерапия применена у 5 больных при лечении рецидива основного заболевания. Частичный регресс опухоли после проведения данной методики был достигнут в 4 случаях.

Системная терапия

Системная терапия с использованием различных химиотерапевтических схем применена в адъювантном режиме у 83 пациентов (39%), как правило в случаях метастатического поражения и не была направлена для лечения местного рецидива заболевания. В неадъювантном режиме ХТ использована в исследуемой группе у одного пациента, страдавшего от ангиосаркомы.

2.2 Анализ эффективности биопсий первичных и рецидивных опухолей мягких тканей конечностей под контрастно-усиленной ультразвуковой навигацией

2.2.1 Материалы исследования

С марта 2015 по апрель 2017 года в НИИ Онкологии им. Н. Н. Петрова 83 больным с опухолями и опухолеподобными заболеваниями мягких тканей конечностей проведено мультипараметрическое ультразвуковое исследование, включавшее режим контрастного усиления. В рамках предоперационного обследования 59 больных подверглось трепан-биопсии опухоли под контрастно-усиленным наведением (КУУЗ-навигация). Окончательный диагноз установлен по данным патоморфологического исследования операционного материала. Критериями включения в данное исследование являлись: наличие новообразования мягких тканей, подозрительного на первичную СМТ или возможный рецидив; целесообразность выполнения трепан-биопсии, осуществляемой как впервые, так и повторно после предшествовавших неинформативных попыток под УЗ-навигацией в серошкальном режиме.

В основную группу включено 39 случаев сарком мягких тканей, 13 доброкачественных опухолей и опухолеподобных состояний, 7 агрессивных и злокачественных опухолей не саркомной природы. Из них 12 пациентов, изначально подвергшихся неинформативной биопсии в различных медицинских учреждениях (3 – тонкоигольной аспирационной биопсии, 7 – трепан-биопсии, 2 – инцизионной биопсии). В ретроспективную (контрольную) группу отобраны данные 59 пациентов с сопоставимыми по подгрупповой принадлежности опухолями (46 злокачественных опухолей и 13 доброкачественных опухолей), которым была выполнена биопсия под УЗ-навигацией в серошкальном режиме (УЗ-навигация). Больные, включенные в исследование представлены в Таблице 26.

Таблица 26 - Распределение больных в исследуемых группах в зависимости от окончательного диагноза

Основная группа (КУУЗ-навигация)		Контрольная группа (УЗ-навигация)	
<u>Злокачественные процессы</u>	<u>№</u>	<u>Злокачественные процессы</u>	<u>№</u>
Липосаркома	9	Липосаркома	8
Лейомиосаркома	5	Веретеночлеточная саркома	3
Недифференцированная плеоморфная саркома	6	Недифференцированная плеоморфная саркома	6
Веретеночлеточная саркома	3	Десмоид	3
Миксофибросаркома	5	Лейомиосаркома	5
Эпителиоидная саркома	1	Злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов	3
Синовиальная саркома	6	Миксофибросаркома	5
Остеогенная саркома	1	Синовиальная саркома	6
Злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов	2	Дерматофибросаркома	1
Дерматофибросаркома	1	Метастаз меланомы	4
Десмоид	3	Лимфома	1
Лимфома	1	-	
Метастаз рака почки	1	-	
Метастаз меланомы	2	-	
<i>Подитог</i>	<i>46</i>	<i>Подитог</i>	<i>46</i>
<u>Доброкачественные процессы</u>	<u>№</u>	<u>Доброкачественные процессы</u>	<u>№</u>
Гематома	2	Шваннома	3
ГКО сухожилий	1	Гематома	1
Липома	4	ГКО сухожилий	2
Синовит	1	Постоперационный фиброз	3
Шваннома	2	Липома	4
Постоперационный фиброз	3	-	
<i>Подитог</i>	<i>13</i>	<i>Подитог</i>	<i>13</i>
Общий итог	59	Общий итог	59

Исследования в обеих группах выполнялись с использованием УЗ-сканера экспертного класса HITACHI – HI VISION AVIUS® с конвексным и линейным датчиком 5-10 МГц. Получение материала производилось при помощи биопсийной системы «BARD MAGNUM®» и оригинальных трехгранных игл 2.1мм (G 14) в диаметре. В данной методике использовался эхоконтраст Bracco Sonovue® (Соновью) имеющий Решение о государственной регистрации лекарственного препарата Соновью №20-2-404006/Р/РЛП-У от 05.08.2013г.

В конечном итоге все больные подверглись эксцизионной биопсии опухоли (различным по объему удаляемых тканей иссечениям).

Осуществление метода

Предложенная методика осуществляется врачом-оператором и ассистентом. Перед исследованием пациенту устанавливают периферический венозный катетер в кубитальную вену, предпочтительно в левую (при исследовании образований мягких тканей левой верхней конечности - в правую).

Приготовление контрастного препарата производят согласно рекомендациям производителя путем добавления к содержимому флакона (леофилизата для приготовления суспензии) через пробку 5 мл растворителя (состав растворителя на 1 мл - NaCl – 9 мг, вода для инъекций до 1 мл). Таким образом достигается концентрация микропузырьков серы гексафторида - 8 мкл/мл. После разведения эхоконтрастного вещества раствор необходимо энергично встряхнуть в течении 20 секунд, до полного смешивания содержимого.

После санации антисептиками производят сканирование исследуемой области и визуализируют патологическое образование в В-режиме, производят оценку размеров, формы, структуры, контуров (рисунок 9).

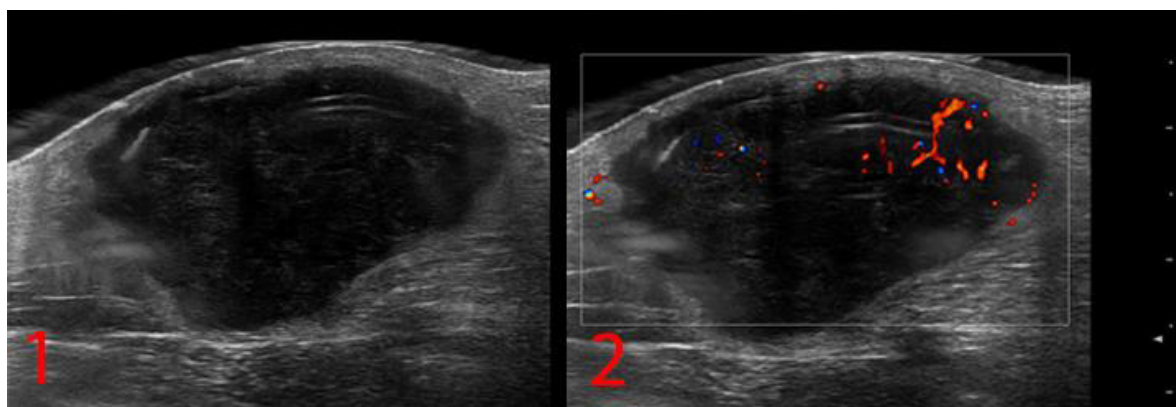


Рисунок 9 - Эпителиоидная саркома мягких тканей бедра. УЗ-картина в серошкальном(1) и ЦДК (2)-режимах визуализации.

Шприц с контрастным веществом присоединяют к венозному крану для инфузионной терапии продольно в соответствии с направлением кубитальной вены. Кроме этого второй шприц с физиологическим раствором (NaCl 0.9%) 5 мл присоединяют к тройнику перпендикулярно. Данная последовательность действий необходима, чтобы снизить потерю (разрушение) микропузырьков во время

введения. Ассистент переводит УЗ сканер в режим эхоконтрастирования, при этом на контрольном экране в В-режиме должно быть выведено исследуемое новообразование так, чтобы расстояние между датчиком и патологическим очагом было минимальным. Ассистент после команды оператора внутривенно болюсно вводит эхоконтраст и незамедлительно переводит кран проводника и вводит физиологический раствор. Ассистент (№2) активирует таймер и запись видеофайла. Данные видеофиксации УЗ-контрастно-усиленного исследования и непосредственного выполнения биопсии были необходимы для дальнейшего анализа как в плане дифференциальной диагностики опухолей мягких тканей с использованием контрастного усиления, так и в клинико-лучевом-морфологическом сопоставлении с операционным материалом. Производят оценку перфузии новообразования. Основной задачей во время биопсии являлся поиск наиболее васкуляризируемой, в данном случае перфузируемой контрастным агентом участок опухоли (рисунок 10).

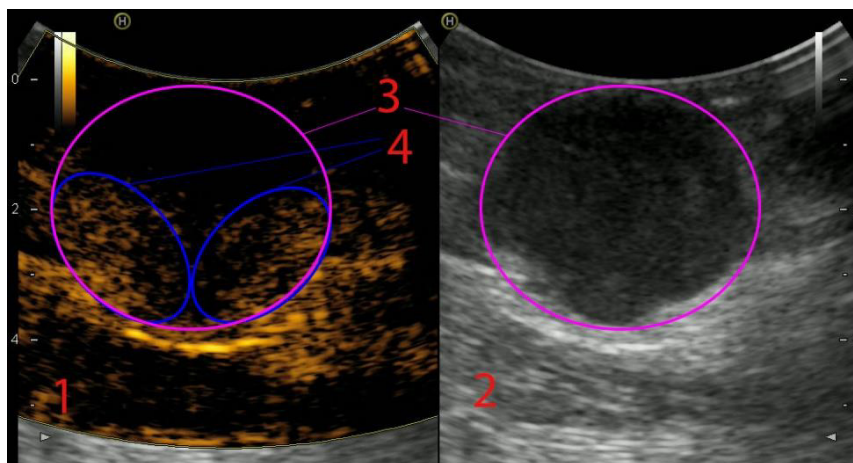


Рисунок 10 - Эпителиоидная саркома мягких тканей бедра. УЗ-картина опухоли (3) в серошкальном(2) и контраст-усиленном (1)-режимах визуализации.

Определение зон усиленного накопления контрастного препарата (4).

Скорость накопления и вымывания контраста отличается в зависимости от гистологического подтипа опухоли. Оператор производит прокол кожи (методика, при необходимости, может выполняться под местной анестезией или наркозом) в проекции планируемой зоны забора материала (используется методика по типу

"свободной руки" - направление движения пункционной иглы определяет врач-оператор, рисунок 11).

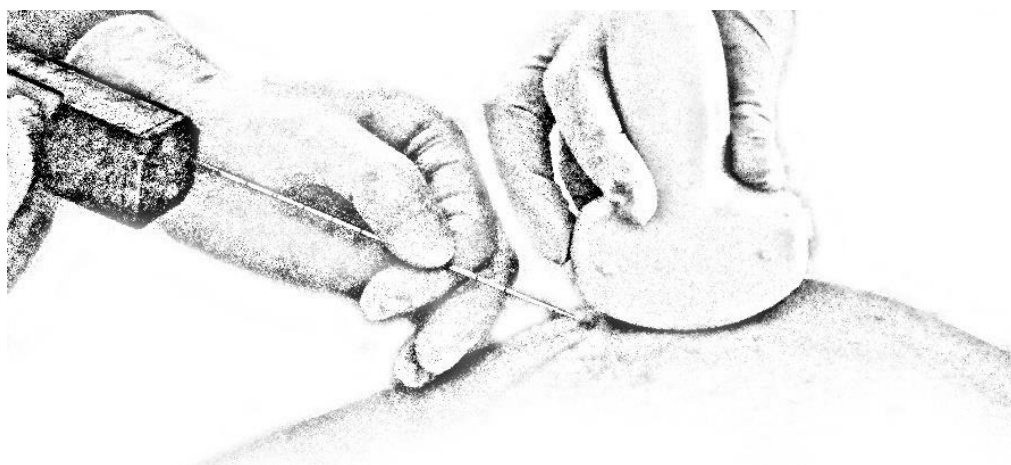


Рисунок 11 – методика биопсии "свободной руки" - направление движения пункционной иглы определяет врач-оператор

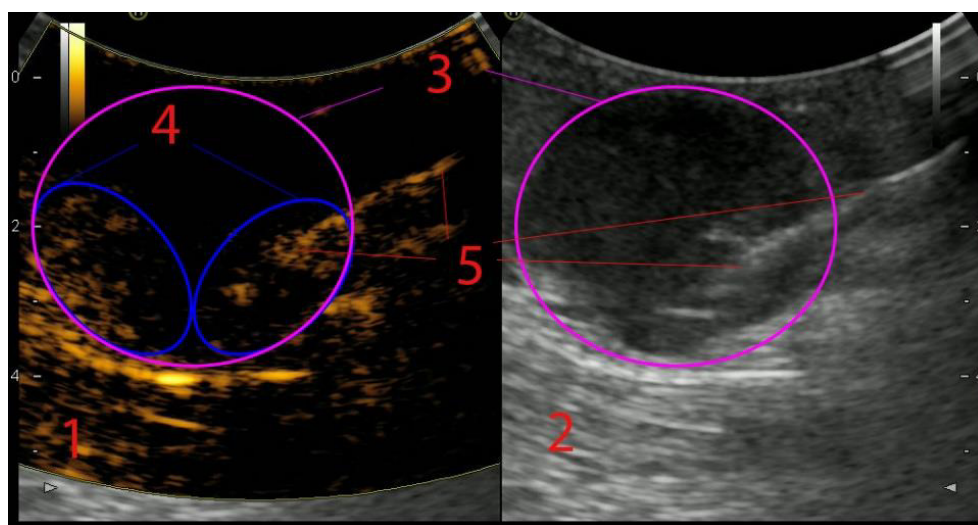


Рисунок 12 - Эпителиоидная саркома мягких тканей бедра. УЗ-картина опухоли (3) в серошкальном(2) и контраст-усиленном (1)-режимах визуализации. Момент наведения биопсийной иглы (5) к зоне усиленного накопления контрастного препарата(4) для осуществления трепан-биопсии.

Направление движения иглы оператор определяет на экране аппарата ультразвуковой диагностики. При достижении концом пункционной иглы необходимой зоны патологического очага врач-оператор производит забор материала путем трепан-биопсии (рисунок 12).

Затем иглу удаляют из тела пациента. Содержимое пункционной иглы переносят на предметное стекло и готовят мазки для цитологического исследования, собранный материал отправляют на гистологическое исследование (рисунок 13). Количество столбиков для морфологического исследования варьировало в зависимости от структуры опухоли и составляло, как правило, не менее 5.

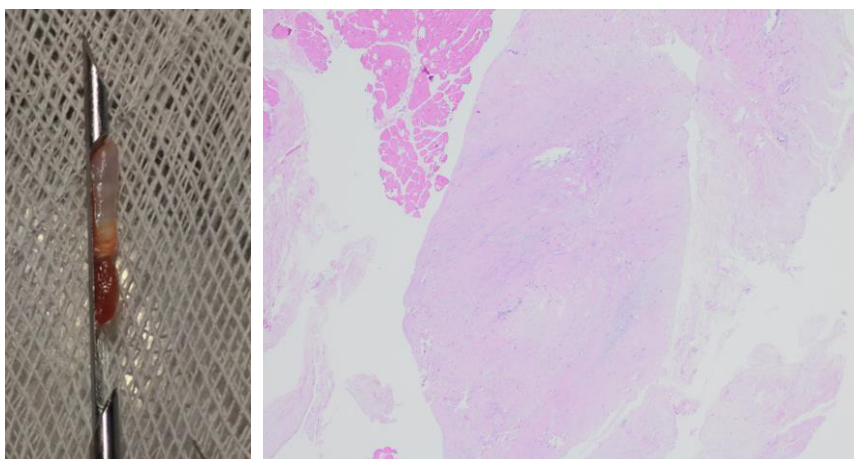


Рисунок 13 - Макро и микроструктура столбика ткани при биопсии по поводу предполагаемого рецидива саркомы мягких тканей. В результате морфологического исследования – данных за рецидив нет.

Данная методика была предложена, описана и осуществлена в первые в России. Новизна данного метода подтверждена заявкой на Патент изобретения ФИПС. Вышеуказанные данные были использованы при разработке формулы изобретения: «Способ проведения пункционно-аспирационной и трепан-биопсии опухолей мягких тканей под ультразвуковым контролем, отличающийся тем, что пациенту вводят внутривенно эхоконтрастный препарат, определяют наиболее перфузируемый эхоконтрастным препаратом участок опухоли и производят забор материала из данной зоны».

Технический результат предложенного способа биопсии

Техническим результатом изобретения является уменьшение травматизации больного за счет получения наиболее диагностически ценного опухолевого

материала, что позволяет сократить количество неинформативных и неэффективных биопсий под УЗ-навигацией.

Дополнительным техническим результатом изобретения является проведение биопсии в режиме реального времени, повышение информативности и эффективности биопсии, сокращение времени исследования, так как выполнение биопсии непосредственно в режиме эхоконтрастирования позволяет максимально объективизировать зону забора биопсийного материала, так как искомый участок опухоли находится постоянно в поле зрения оператора и исключена возможность изменения положения датчика аппарата УЗ-диагностики относительно опухоли или изменение позиции пациента.

В контрольной группе получение материала произведено путем классической ультразвуковой навигации методом свободной руки, осуществляемый врачом-оператором и ассистентом с использованием той же УЗ-аппаратуры, биопсийного пистолета и игл, что и в основной группе.

Количество полученных во время биопсий столбиков ткани варьировалось в зависимости от структуры опухоли составило не менее четырех (от 4 до 8) в обеих группах.

2.2.2 Методы анализа результатов проспективного исследования

Анализ данных биопсии производился по нескольким критериям. Изначально оценивалась информативность или адекватность биопсии – ценность полученного материала в проведении патоморфологического исследования (информативен/неинформативен). В случаях адекватно добытого материала производилось определение характера процесса, то есть подтверждение злокачественности опухоли мягких тканей. Ответ исследования считался истинно отрицательным (ИО), либо истинно положительным (ИП) в случае совпадения результатов гистологического исследования биопсийного материала с послеоперационным патоморфологическим заключением, при несовпадении – ложноположительным (ЛП) либо ложноотрицательным (ЛО) соответственно.

Подсчитаны основные показатели диагностической пробы: чувствительность - вероятность положительного результата при наличии заболевания; специфичность - вероятность отрицательного результата в отсутствии заболевания; предположительная ценность положительного результата — вероятность того, что при положительной пробе заболевание действительно есть; предположительная ценность отрицательного результата — это вероятность того, что при отрицательной пробе заболевания действительно нет, а так же эффективность.

Вышеуказанные показатели рассчитывались с использованием следующих формул:

Чувствительность (Ч), $Ч = ИП / ИП + ЛО$

Специфичность (С), $С = ИО / ИО + ЛП$

эффективность (Э), $Э = \text{Истинные результаты} / \text{общее число ответов}$

Предположительная ценность положительного ответа (ПЦПО), $ПЦПО = ИП / \text{общее число положительных ответов}$

Предположительная ценность отрицательного ответа (ПЦОО), $ПЦОО = ИО / \text{общее число отрицательных ответов}$

Так же определены случаи корректно определенной подгрупповой принадлежности опухолей. Оценка степени злокачественности (Grade) по данным биопсийного материала не производилась, так как принятая на сегодняшний день шкала FNCLCC для определения степени злокачественности СМТ предусмотрена только для операционного материала.

Статистическая обработка материала выполнялась с использованием пакета анализа Microsoft Excel 2016, а также Satsoft Inc. Statistica 12.0 и SPSS v. 23.0.

ГЛАВА III

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Результаты ретроспективного анализа

3.1.1 Общая выживаемость больных рецидивирующими саркомами мягких тканей конечностей.

В исследуемой группе больных показатель пятилетней выживаемости составил 64%, что по данным мировой литературы является среднестатистическим показателем. Медиана общей выживаемости составила 101 мес., стандартная ошибка +/-11,1 мес., 95% доверительный интервал (79,06 – 122,93). Отдаленные результаты лечения больных рецидивирующими саркомами мягких тканей конечностей прослежены в 166 из 213 случаев (77%). Вышеуказанные данные отражены в таблице № 27 и рисунке №14.

Таблица 27 – Показатели общей выживаемости больных.

Годы	Общая выживаемость (%)			
	1	3	5	10
Общая выживаемость	95,2%	77,9%	64%	45%
Стандартная ошибка	1,5%	3%	3,7%	4,7%

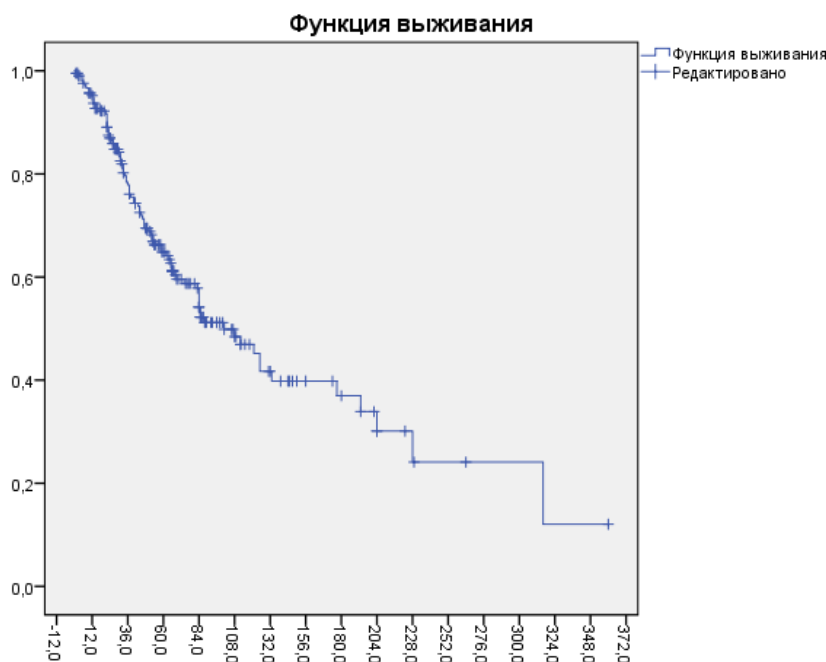


Рисунок 14 – Общая выживаемость больных

Влияние возраста больных на общую выживаемость

Проанализировано влияние возраста на момент дебюта заболевания на общую выживаемость. Выделено 4 возрастных группы: от 12 до 29 лет (1 группа), от 30 до 49 (2 группа), 50 – 69 лет (3 группа), 70 – 89 лет (4 группа) (рисунок 15, таблица 28).

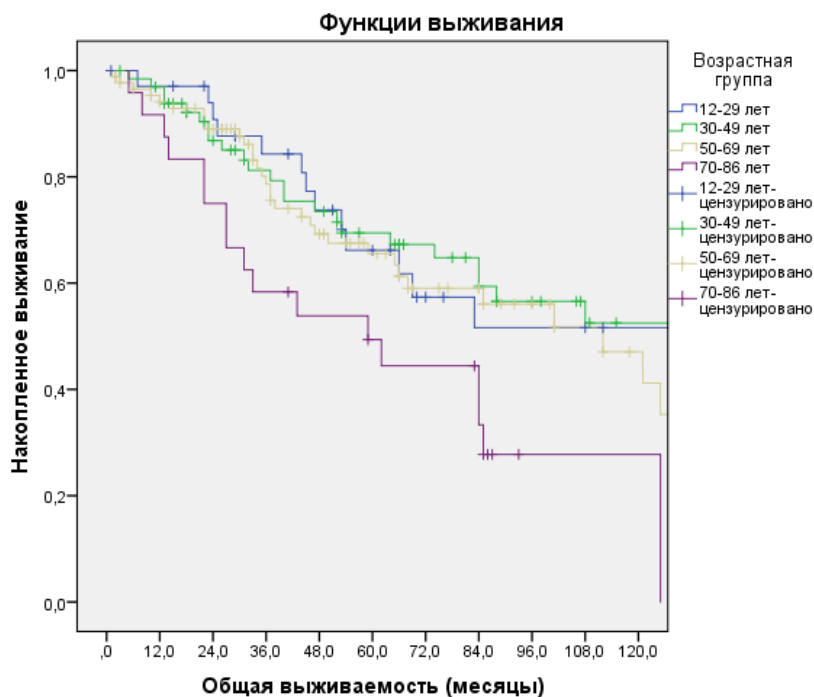


Рисунок 15 – Общая выживаемость больных в зависимости от возраста, $p=0,036$

Таблица 28 – Показатели общей выживаемости больных в зависимости от возраста.

	Годы	Общая выживаемость (%)			
		1	3	5	10
12-29 лет	Общая выживаемость	93,9%	84,3%	61,8%	38,7%
	Стандартная ошибка	4,2%	6,5%	9,3%	13,5%
30-49 лет	Общая выживаемость	93,8%	79,3%	67,3%	47,3%
	Стандартная ошибка	3%	5,4%	6,4%	8,6%
50-69 лет	Общая выживаемость	94,1%	78,6%	65,5%	41,2%
	Стандартная ошибка	2,6%	4,8%	5,8%	9%
70-86 лет	Общая выживаемость	87,5%	58,3%	49,4%	0%
	Стандартная ошибка	6,8%	10,1%	10,3%	0%

Значимое отличие в показателях общей выживаемости было в 4 группе больных возрастной категории от 70 лет. Пятилетняя выживаемость составила 49,4% против 61,8%, 67,3% и 65,5% в 1,2 и 3 группах больных соответственно.

Влияние половой принадлежности больных на общую выживаемость

Далее проанализировано влияние половой принадлежности больных на общую выживаемость (рисунок 16, таблица 29).

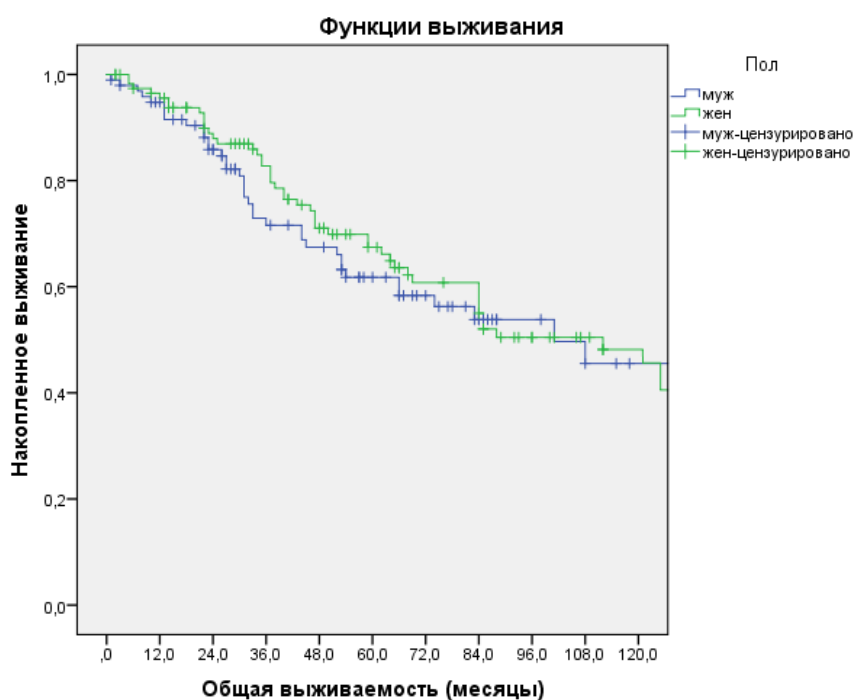


Рисунок 16 – Общая выживаемость больных в зависимости от пола, **$p=0,567$**

Таблица 29 – Показатели общей выживаемости больных в зависимости от пола.

	Годы	Общая выживаемость(%)			
		1	3	5	10
Мужчины	Общая выживаемость	91,5%	71,6%	58,3%	45,5%
	Стандартная ошибка	2,9%	5%	5,7%	7,5%
Женщины	Общая выживаемость	95,6%	79,6%	66,2%	45,6%
	Стандартная ошибка	1,9%	4%	4,9%	6%

Вышеуказанные данные свидетельствуют об отсутствии статистически значимых отличий в исследуемой когорте больных в зависимости от половой принадлежности.

Влияние размеров и локализации первичной опухоли на общую выживаемость

В зависимости от размера первичной опухоли случаи разделены на 2 группы: 1 – менее 50мм в наибольшем измерении N=69) и 2 - более 50 мм N=110) (рисунок 17, таблица 30).

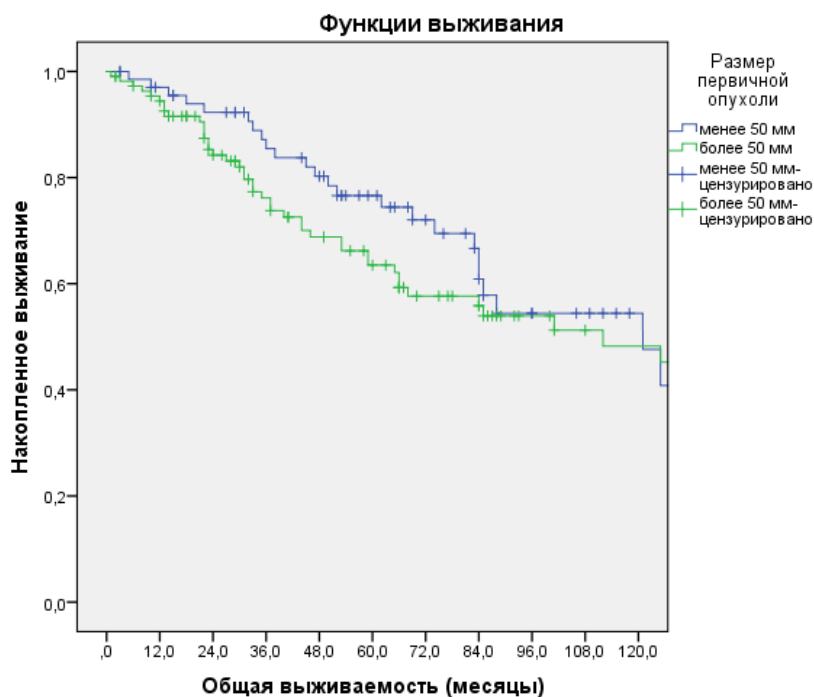


Рисунок 17 – Общая выживаемость больных в зависимости от размера первичной опухоли, **$p=0,463$**

Таблица 30 – Показатели общей выживаемости больных в зависимости от размера первичной опухоли

	Годы	Общая выживаемость(%)			
		1	3	5	10
T1	Общая выживаемость	86,6%	67,8%	60%	39,6%
	Стандартная ошибка	4,2%	5,8%	6,3%	8,7%
T2	Общая выживаемость	85,7%	67,7%	63,2%	56,3%
	Стандартная ошибка	3,4%	4,9%	5,2%	6,1%

Достоверного влияния размера первичной опухоли на общую выживаемость не выявлено ($p=0,463$): 5-летняя выживаемость составила 60% в первой группе против 63,2% во второй.

В то же время, глубина расположения первичной опухоли оказывает большее влияние общую выживаемость (рисунок 18, таблица 31).

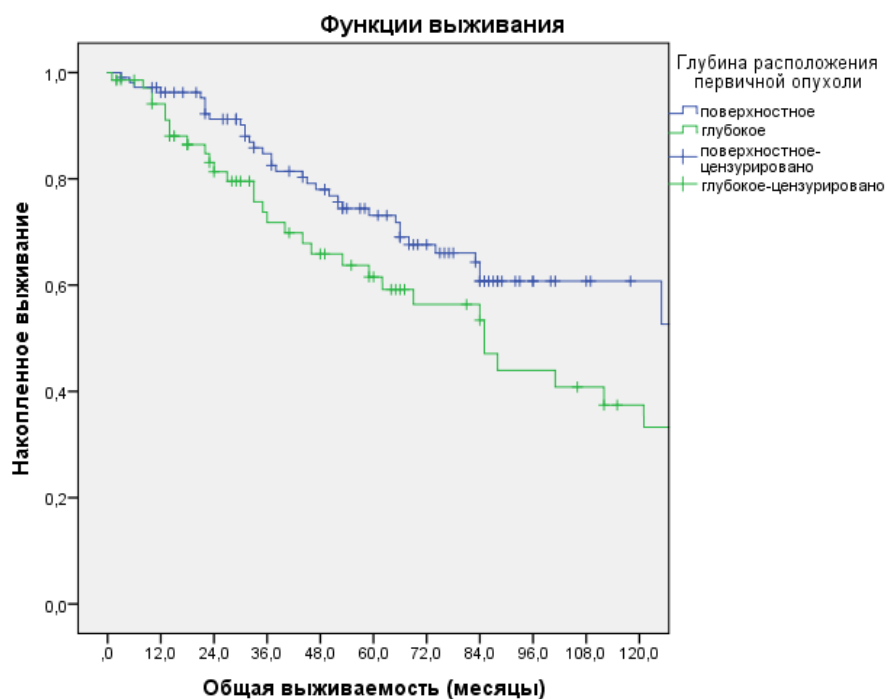


Рисунок 18 – Общая выживаемость больных в зависимости от глубины расположения первичной опухоли, $p=0,08$

Таблица 31 – Показатели общей выживаемости больных в зависимости от глубины расположения первичной опухоли

	Годы	Общая выживаемость(%)			
		1	3	5	10
T(1,2)A (N=108)	Общая выживаемость	96,3%	82,5%	73,1%	52,6%
	Стандартная ошибка	1,8%	3,9%	4,6%	7,2%
T(1,2)B (N=71)	Общая выживаемость	88%	71,8%	59,2%	33,3%
	Стандартная ошибка	4%	5,9%	6,8%	8%

Так независимо от размера первичной опухоли достоверно установлено влияние глубины расположения опухоли (категория T(1,2)B на общую выживаемость ($p=0,046$).

Следующим этапом проанализировано влияние локализации опухоли на общую выживаемость (рисунок 19, таблица 32).

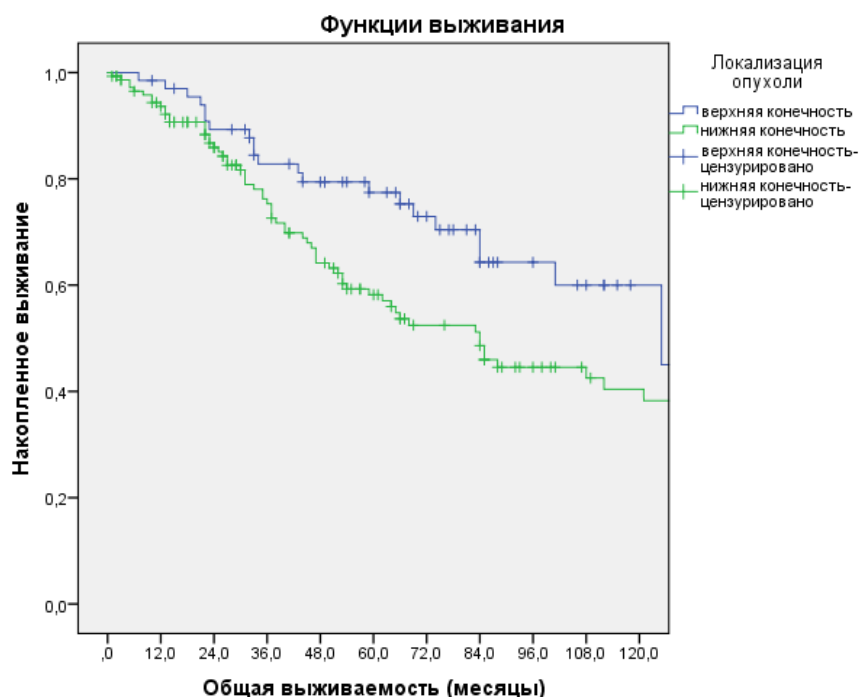


Рисунок 19 – Общая выживаемость больных в зависимости от локализации опухоли, $p=0,02$

Таблица 32 – Показатели общей выживаемости больных в зависимости от локализации опухоли

	Годы	Общая выживаемость(%)			
		1	3	5	10
Верхняя конечность (N=67)	Общая выживаемость	97%	82,8%	77,4%	45,0%
	Стандартная ошибка	2,1%	4,7%	5,3%	10%
Нижняя конечность (N=146)	Общая выживаемость	93,6%	75,3%	57,1%	38,3%
	Стандартная ошибка	2,1%	3,9%	4,7%	5,5%

Локализация первичной опухоли на нижней конечности статистически явилась неблагоприятным фактором, пятилетняя выживаемость составила 57,1% против 77,4% при поражении верхней конечности.

Выживаемость в зависимости от морфологии

Оценка влияния морфологического подтипа на общую выживаемость производилась лишь в случаях наиболее многочисленных подтипов: Недифференцированная плеоморфная саркома (UPS) / злокачественная фиброзная

гистиоцитома (N=46), липосаркома (N=45), синовиальная саркома (N=22), леймиосаркома (N=31). Всего 144 случая (рисунок 20, таблица 33).

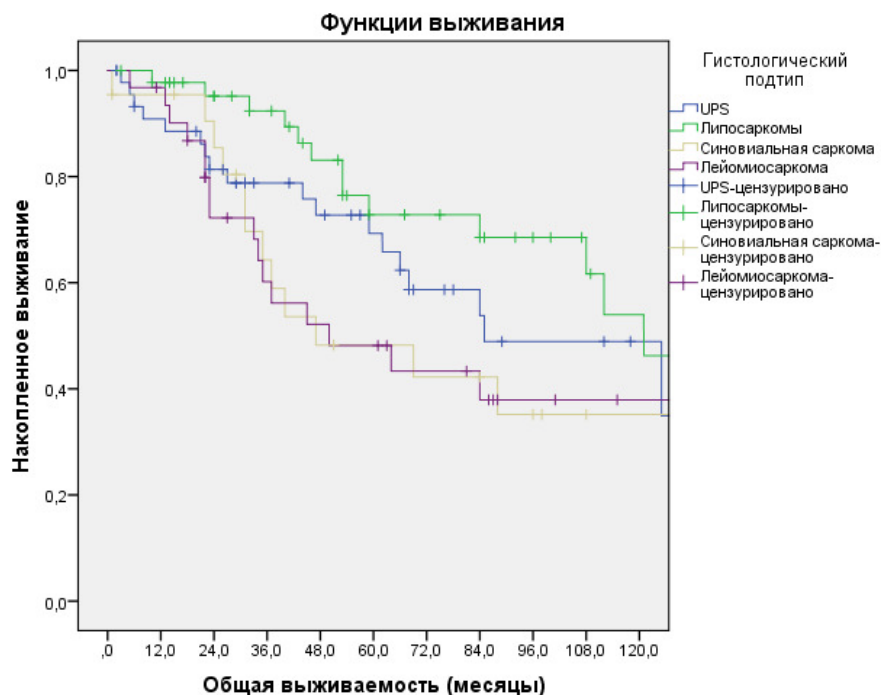


Рисунок 20 – Общая выживаемость больных в зависимости от морфологического подтипа, $p=0,037$

Таблица 33 – Показатели общей выживаемости больных в зависимости от морфологического подтипа

	Годы	Общая выживаемость(%)			
		1	3	5	10
UPS	Общая выживаемость	88,5%	75,8%	65,8%	34,9%
	Стандартная ошибка	4,8%	6,7%	7,9%	10,8%
липосаркома	Общая выживаемость	97,7%	89,4%	72,8%	46,3%
	Стандартная ошибка	2,2%	5,1%	7,9%	12,1%
синовиальная саркома	Общая выживаемость	90,4%	64,3%	42,2%	35,2%
	Стандартная ошибка	6,5%	10,9%	11,5%	11,5%
леймиосаркома	Общая выживаемость	93,4%	56,2%	43,3%	19%
	Стандартная ошибка	4,5%	9,6%	9,9%	14,3%

Лучшие показатели общей выживаемости выявлены в группе липосарком. Различия выживаемости в исследуемых группах оказались статистически значимыми. Если на рубеже 5 года наблюдения показатели ОВ синовиальных сарком составляли 42%, являясь худшими в рассматриваемой группе, то 10-летняя выживаемость при леймиосаркоме составила всего 19%, синовиальной саркоме 32% в то время как данный показатель при липосаркомах составил 46%.

Выживаемость больных в зависимости от степени злокачественности

В течении заболевания СМТ одним из самых сложных морфологических критериев является степень злокачественности. В исследуемой группе степень злокачественности достоверно повлияла на общую выживаемость (рисунок 21, таблица 34).

Таблица 34 – Показатели общей выживаемости больных в зависимости от степени злокачественности

	Годы	Общая выживаемость(%)			
		1	3	5	10
High grade	Общая выживаемость	88,2%	53,2%	32%	16,8%
	Стандартная ошибка	4,5%	7,6%	7,5%	7,6%
Low grade	Общая выживаемость	97,4%	89,4%	83,1%	62,9%
	Стандартная ошибка	2,5%	5,0%	6,3%	11,4%

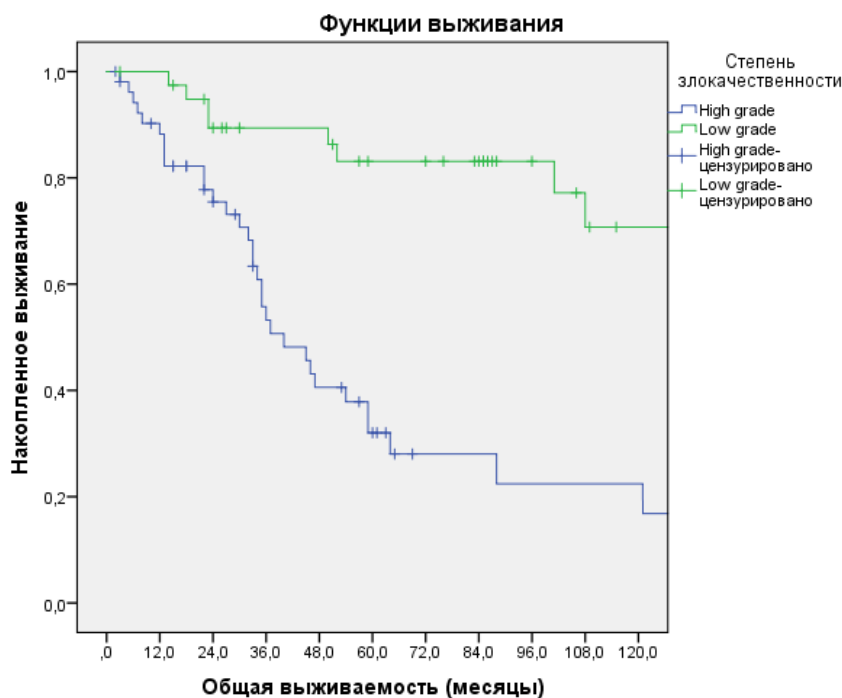


Рисунок 21 – Общая выживаемость больных в зависимости от степени злокачественности, **$p < 0,001$**

В группе больных с опухолями низкой степени злокачественности (low grade) СМТ (N=40) 5-летняя выживаемость составила 83%, в то время как в группе больных с опухолями высокой степени злокачественности (high grade) (N=53) СМТ - 32%. Отчетливой статистически значимой взаимосвязи между количеством

возникших у пациента рецидивов опухоли и степенью злокачественности не получено. Согласованность критериев (Каппа индекс) составила 0,122, $p=0,212$ (таблица 35).

Таблица 35 – Комбинационная таблица степени злокачественности СМТ и количества возникших рецидивов

Комбинационная таблица Grade * количество рецидивов					
			количество рецидивов		Всего
			1	2 и более	
Grade	High grade	Количество	24	29	53
		% в Grade	45,3%	54,7%	100,0%
		% в количество рецидивов	64,9%	51,8%	57,0%
	Low grade	Количество	13	27	40
		% в Grade	32,5%	67,5%	100,0%
		% в количество рецидивов	35,1%	48,2%	43,0%
Всего		Количество	37	56	93
		% в Grade	39,8%	60,2%	100,0%
		% в количество рецидивов	100,0%	100,0%	100,0%

Влияние количества возникших локальных рецидивов на общую выживаемость

Прослежено достоверное различие выживаемости в зависимости от количества местных рецидивов СМТ. Больные разделены на 2 группы: первую - с одним зарегистрированным локальным рецидивом опухоли (N=106) и вторую с 2 и более (N=107). У пациентов с одним местным рецидивом показатель 5-летней общей выживаемости составил 47%, а в группе с 2 и более рецидивами 77%, что явилось статистически значимым различием (рисунок 22, таблица 36).

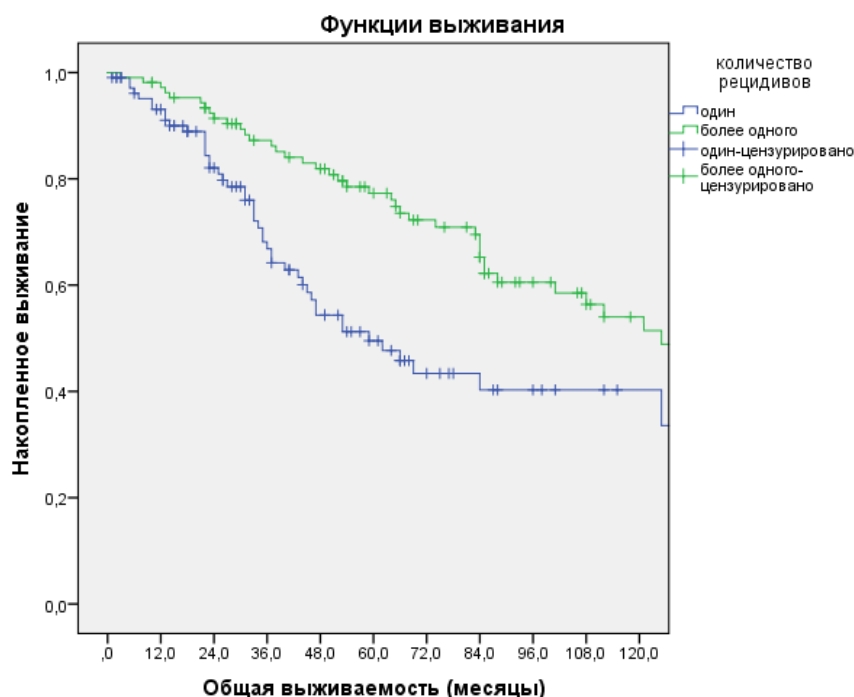


Рисунок 22 – Общая выживаемость больных в зависимости от количества возникших рецидивов (1 и более одного), **p=0,002**

Таблица 36 – Показатели общей выживаемости больных в зависимости от количества возникших рецидивов (1 и более одного)

	Годы	Общая выживаемость(%)			
		1	3	5	10
Возник один рецидив	Общая выживаемость	91%	66,8%	47,7%	33,6%
	Стандартная ошибка	2,9%	5,1%	5,8%	8,1%
Возникло более 1 рецидива	Общая выживаемость	97,2%	86,2%	77,3%	51,4%
	Стандартная ошибка	1,6%	3,4%	4,3%	6,3%

При выделении 3 групп пациентов, первой - с одним рецидивом опухоли (N=106), второй с 2 (N=58), третьей с 3 и более рецидивами (N=49) вышеуказанная статистическая закономерность подтвердилась вновь. В данном случае 5-летняя выживаемость составила 49%, 68% и 84% соответственно. Таким образом, многократное рецидивирование опухоли является положительным прогностическим знаком (рисунок 23, таблица 37).

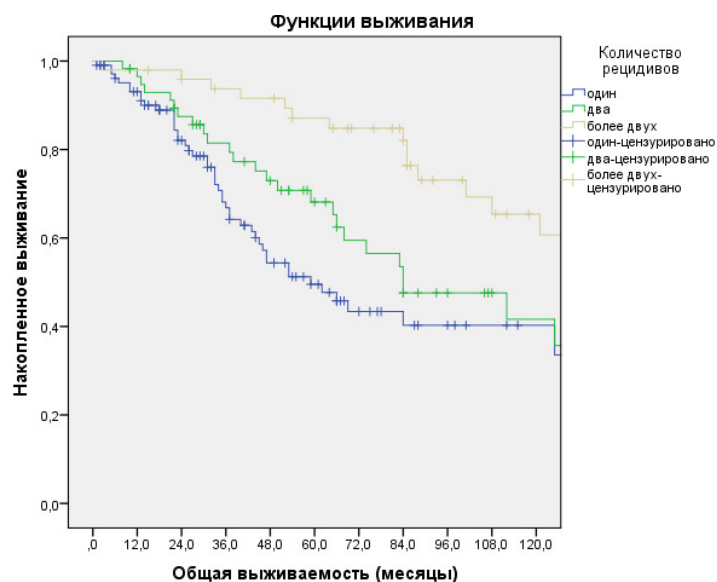


Рисунок 23 – Общая выживаемость больных в зависимости от количества возникших рецидивов (1, 2 и более 2), $p < 0,001$

Таблица 37 – Показатели общей выживаемости больных в зависимости от количества возникших рецидивов (1, 2 и более 2)

	Годы	Общая выживаемость(%)			
		1	3	5	10
1 рецидив	Общая выживаемость	91%	66,8%	49,5%	33,6%
	Стандартная ошибка	2,9%	5,1%	5,8%	8,1%
2 рецидива	Общая выживаемость	96,5%	79,4%	68,1%	35,7%
	Стандартная ошибка	2,4%	5,6%	6,7%	9,4%
более 2 рецидивов	Общая выживаемость	95,9%	91,6%	84,8%	60,7%
	Стандартная ошибка	2,9%	4%	5,3%	8,8%

Влияние учреждения первичного контакта на общую выживаемость

Непосредственного влияния на общую выживаемость учреждения первичного лечения не выявлено, что связано с несопоставимостью выборок, так как основная часть обращений приходилась на непрофильные учреждения. (N=149, 70%) К сожалению, доля пациентов, обратившихся или направленных в профильные стационары (N=43, 20%) и НИИ (N=20, 9%) – совсем невелика. Однако, прослежена достоверная взаимосвязь между центром первичного контакта и фактом продолженного роста опухоли (таблица 38). Согласованность критериев (Каппа индекс) составила 0,091, $p=0,033$.

Таблица 38 – Комбинационная таблица учреждения первичного лечения и развития продолженного роста опухоли (ПРО)

			Учреждение первичного лечения				Всего
			Амбулат.	Непроф.	Проф.	НИИ	
ПРО	1,0	Количество	32	32	4	0	68
		% в ПРО	47,1%	47,1%	5,9%	0,0%	100,0%
		% в Учреждение	57,1%	34,4%	9,3%	0,0%	32,1%
	2,0	Количество	24	61	39	20	144
		% в ПРО	16,7%	42,4%	27,1%	13,9%	100,0%
		% в Учреждение	42,9%	65,6%	90,7%	100,0%	67,9%
Всего	Количество	56	93	43	20	212	
	% в ПРО	26,4%	43,9%	20,3%	9,4%	100,0%	
	% в Учреждение	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Влияние продолженного роста опухоли на общую выживаемость

В свою очередь выявлено достоверное различие общей выживаемости больных, перенесших первичную циторедуктивную операцию (N=68) и подвергшихся удалению опухоли с краем резекции по Enneking 2-5 категории (N=145). В группе продолженного роста опухоли показатель пятилетней выживаемости ниже, чем в группе рецидивирования более, чем в 2 раза и составил всего 32% против 74% соответственно (рисунок 24, таблица 39).

Таблица 39 – Показатели общей выживаемости больных в зависимости от радикальности первичной операции

	Годы	Общая выживаемость(%)			
		1	3	5	10
Нерадикальная первичная операция	Общая выживаемость	84,3%	57,1%	32,7%	-%
	Стандартная ошибка	4,6%	6,8%	8,0%	-%
Радикальная первичная операция	Общая выживаемость	99 %	84,8%	74,0%	52,1%
	Стандартная ошибка	0,7%	3,1%	3,9%	5,5%

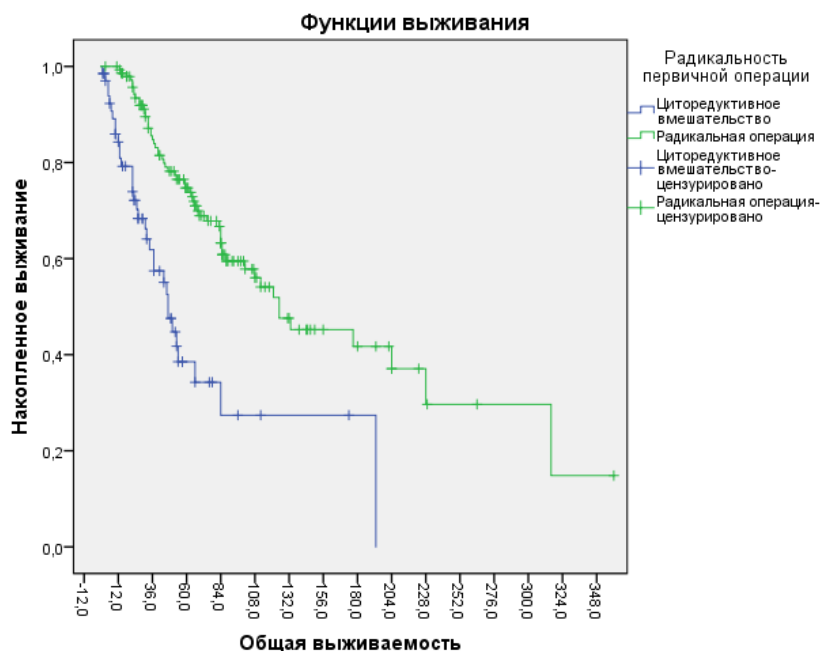


Рисунок 24 – Влияние циторедуктивной операции на общую выживаемость, $p < 0,001$

Влияние объема удаляемых тканей по Enneking на общую выживаемость

Для оценки влияния объема удаляемых тканей при радикальной операции (края резекции по Enneking) больные перенесшие циторедуктивные первичные операции (категория по Enneking 1) были исключены из анализа. На этапе первичной операции калечащие операции в исследуемой группе не производились. Выделено 2 группы: первая – больные, первично перенесшие краевые резекции (категория по Enneking 2), (N=99), и вторая – больные, подвергшиеся широким футлярно-фасциальным иссечениям (категории по Enneking 3,4), (N=46) (рисунок 25, таблица 40).

Таблица 40 – Показатели общей выживаемости больных в зависимости от объема удаляемых тканей.

	Годы	Общая выживаемость при радикальных первичных операциях (%)			
		1	3	5	10
Край резекции по Enneking II (N=99)	Общая выживаемость	99%	85,5%	76,9%	52,1%
	Стандартная ошибка	1 %	3,7%	4,6%	7,1%
Край резекции по Enneking II, III (N=46)	Общая выживаемость	97,7 %	80,5%	67,7%	44,5%
	Стандартная ошибка	2,2%	6,2%	7,4%	9,6%

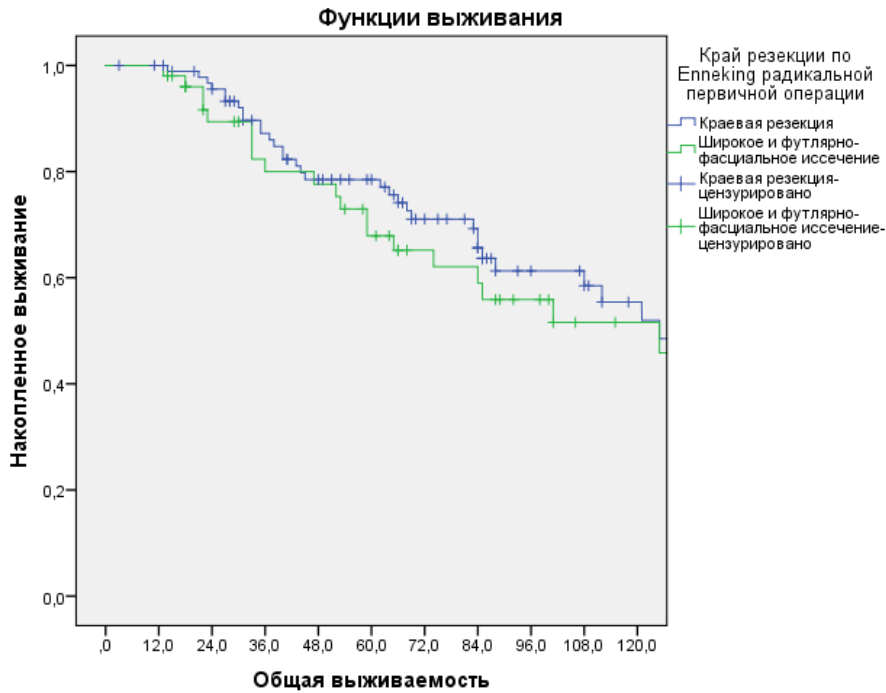


Рисунок 25 – Влияние объема удаляемых тканей на общую выживаемость, $p=0,898$

Из вышеуказанных данных следует, что выполнение обширных травматичных вмешательств принципиально не влияет на общую выживаемость, пятилетние показатели составили в группе краевых иссечений 76,9% против 67,7% при выполненных широких и футлярно-фасциальных резекций.

Влияние раннего рецидива на общую выживаемость

В соответствии со сроками возникновения локального рецидива СМТ прослежены показатели общей выживаемости при скорых, возникших ранее 6 месяцев после проведенного оперативного пособия (N=50), рецидивах и в случаях местного рецидивирования позднее 6 месяцев (N=95) (рисунок 26, таблица 41).

Таблица 41 – Показатели общей выживаемости больных в зависимости от сроков возникновения рецидива.

	Годы	Общая выживаемость(%)			
		1	3	5	10
Рецидив до 6 мес	Общая выживаемость	97,9%	67,4%	54,3%	28,5%
	Стандартная ошибка	2,1%	7,9%	8,7%	12%
Рецидив после 6 мес	Общая выживаемость	98,9%	91,3%	81,1%	54%
	Стандартная ошибка	1,1%	2,9%	4,1%	6,6%

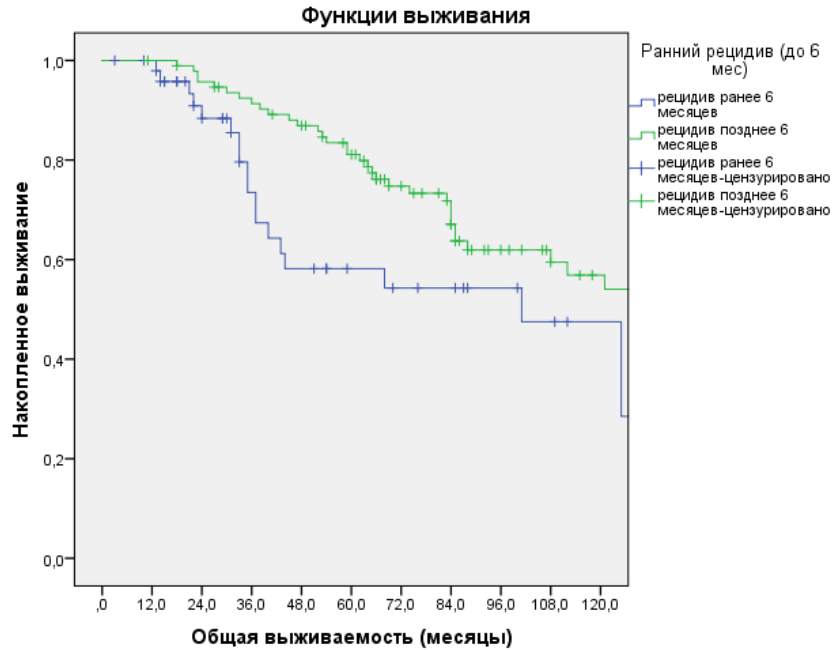


Рисунок 26 – Выживаемость больных с ранними (<6мес) и поздними (>6мес) рецидивами, **p=0,026**

Случаи продолженного роста опухоли, являющиеся следствием нерадикальных предшествовавших операций, в данном анализе не учитывались.

Вышеуказанные данные свидетельствуют и достоверном влиянии раннего рецидива на общую выживаемость больных СМТ конечностей. Пятилетняя выживаемость в данных случаях составляет 54,3% против 81,1% в группе рецидивов, возникших позднее 6 месяцев после проведенной первичной радикальной операции.

Влияние проведенной лучевой терапии на общую выживаемость

Следующим этапом работы стал анализ влияния различных режимов лечения на общую выживаемость. Одним из основных адъювантных методов терапии СМТ является дистанционная лучевая терапия, анализ показателей выживаемости при комбинированном лечении и без приведен ниже в таблице №42 и рисунке №27.

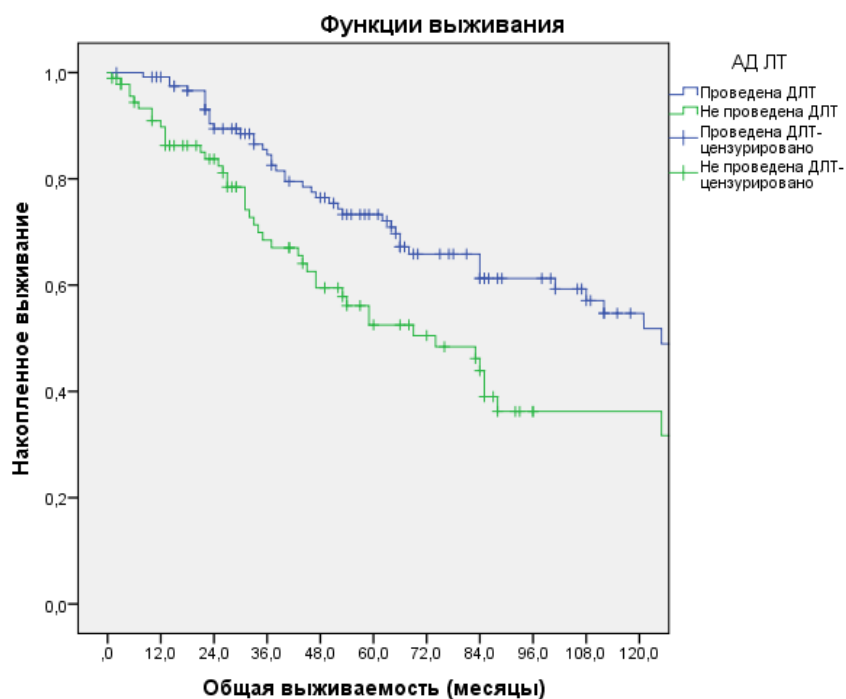


Рисунок 27 – Влияние дистанционной лучевой терапии на общую выживаемость, **$p=0,004$**

Таблица 42 – Показатели общей выживаемости больных в зависимости от проведенной дистанционной лучевой терапии.

	Годы	Общая выживаемость (%)			
		1	3	5	10
ДЛТ (+) (N=121)	Общая выживаемость	97,5%	84,5%	72,1%	51,8%
	Стандартная ошибка	1,4%	3,5%	4,4%	6,2%
ДЛТ (-) (N=92)	Общая выживаемость	89,8 %	67%	52,5%	31,7%
	Стандартная ошибка	3,2%	5,4%	6,0%	7,2%

Применение дистанционной лучевой терапии при рецидивных СМТ (N=121) достоверно улучшает показатели общей выживаемости. Так 5-летняя выживаемость при наличии ДЛТ как этапа комбинированного лечения рецидивирующих СМТ составила 72% против 52% без вышеуказанной терапии.

Более того, произведен анализ влияния ДЛТ на общую выживаемость, при этом из исследования исключены случаи первичных нерадикальных операций. В таком случае влияние ДЛТ хоть и теряет статистическую достоверность, но полностью не теряет своей значимости ($p=0,07$) (рисунок 28, таблица 43).

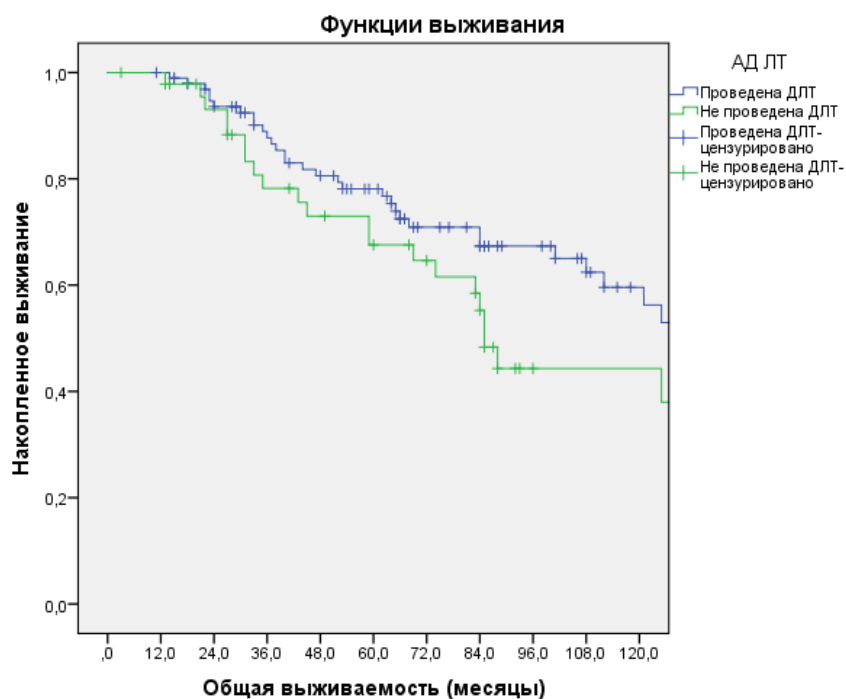


Рисунок 28 – Влияние дистанционной лучевой терапии на общую выживаемость в случаях радикальной первичной операции, $p=0,07$

Таблица 43 – Показатели общей выживаемости больных в зависимости от проведенной дистанционной лучевой терапии при радикально выполненных первичных операциях.

		Общая выживаемость при радикальных первичных операциях (%)			
		Годы	1	3	5
(+) ДЛТ	Общая выживаемость	98,9%	87,3%	75,9%	54,8%
	Стандартная ошибка	1,1%	3,6%	4,7%	7,0%
(-) ДЛТ	Общая выживаемость	97,7 %	77%	65,8%	34,9%
	Стандартная ошибка	2,3%	6,7%	7,8%	9,7%

Многофакторный анализ общей выживаемости

Для выполнения многофакторной оценки общей выживаемости с использованием Соx-регрессии в первый блок анализа включены следующие факторы: возраст дебюта заболевания(непрерывная кодировка данных), половая принадлежность, учреждение первичного лечения, Т-критерий, размер первичной опухоли, глубина расположения первичной опухоли, локализация опухоли, факт возникновения раннего рецидива (до 6 мес от первичной операции), радикальность первичной операции, объем удаления тканей при первичной операции (тип

резекции по Enneking), морфологический подтип опухоли (каждый в данном исследовании кодирован бинарно), степень злокачественности, а так же применение лучевой терапии на первом и последующих этапах лечения. Значимость данной модели составила в соответствии с критерием Хи-квадрат (=34,352) составила $p < 0.0001$.

Многофакторный анализ показал наибольшее влияние на общую выживаемость степени злокачественности СМТ, половой принадлежности, ранг учреждения первичного лечения, развитие раннего рецидива, а также морфологические подтипы – синовиальная саркома и лейомиосаркома (таблица 44).

Таблица 44 – Итоги последнего блока многофакторного анализа общей выживаемости (Cox – регрессии)

Факторы	Отношение шансов (В)	Exp (В)	Значимость (р)	ДИ 95,0% для Exp(В)	
				Нижний	Верхний
Пол	1,505	4,504	0,001	1,826	11,105
степень злокачественности (Grade)	-2,164	0,115	<0.001	0,388	0,980
Учреждение первичного лечения	0,772	2,164	0,002	1,342	3,491
Ранний рецидив (до 6 мес)	-1,467	0,231	0,006	0,081	0,657
Синовиальная саркома	1,421	4,142	0,035	1,106	15,517
Лейомиосаркома	0,895	2,448	0,053	0,990	6,057

3.1.2 Безметастатическая выживаемость больных рецидивирующими саркомами мягких тканей конечностей

Следующим этапом работы стал анализ безметастатической выживаемости. В исследуемой группе больных показатель пятилетней безметастатической выживаемости составил 58,3%. Медиана 106 мес., стандартная ошибка +/-23,5 мес., 95% доверительный интервал (59,833 – 152,167) (рисунок 29, таблица 45).

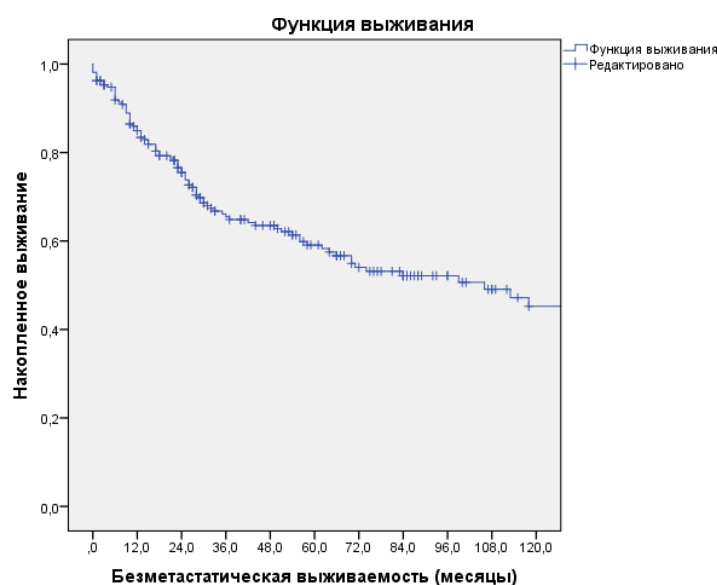


Рисунок 29 – Безметастатическая выживаемость больных.

Таблица 45 – Показатели общей и безметастатической выживаемости больных.

Годы	Выживаемость(%)			
	1	3	5	10
Общая выживаемость	95,2%	77,9%	64%	45%
Стандартная ошибка	1,5%	3%	3,7%	4,7%
Безметастатическая выживаемость	84,9%	65,5%	58,3%	45,2%
Стандартная ошибка	2,5%	3,5%	3,8%	4,8%

Влияние степени злокачественности на безметастатическую выживаемость

Ожидаемым негативным прогностическим фактором метастазирования является степень злокачественности. Что и было подтверждено в исследуемой группе больных (рисунок 30, таблица 46).

Таблица 46 – Показатели безметастатической выживаемости больных в зависимости от степени злокачественности

	Годы	Безметастатическая выживаемость(%)			
		1	3	5	10
High grade (N=53)	Общая выживаемость	75,8%	34,9%	22,4%	16,8%
	Стандартная ошибка	6,1%	7,4%	7,8%	7,6%
Low grade (N=40)	Общая выживаемость	89,7%	83,7%	77,2%	63,3%
	Стандартная ошибка	4,9%	6,1%	7,2%	10,8%

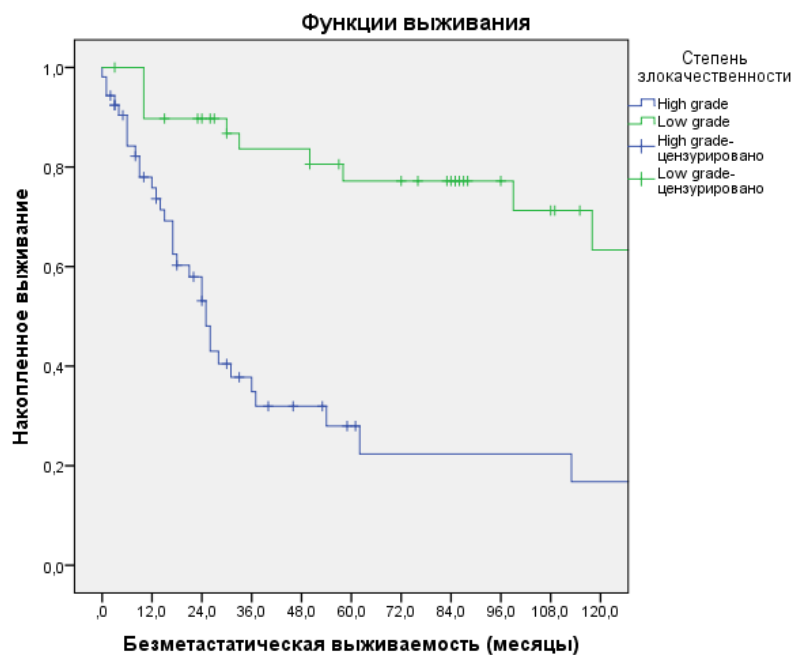


Рисунок 30 – Безметастатическая выживаемость в зависимости от степени злокачественности, $p < 0,0001$

Затем выявлена достоверная взаимосвязь между степенью злокачественности и фактом возникновения метастазов, прослеженная при помощи комбинационных таблиц (таблица 47).

Таблица 47 – Комбинационная таблица степени злокачественности и развития метастатической болезни

Комбинационная таблица МТС * Grade					
			Grade		Всего
			High	Low	
МТС	«+»	Количество	35	11	46
		% в МТС	76,1%	23,9%	100,0%
		% в Grade	66,0%	27,5%	49,5%
	«-«	Количество	18	29	47
		% в МТС	38,3%	61,7%	100,0%
		% в Grade	34,0%	72,5%	50,5%
Всего	Количество	53	40	93	
	% в МТС	57,0%	43,0%	100,0%	
	% в Grade	100,0%	100,0%	100,0%	

Согласованность критериев (Каппа индекс) составила 0,377, $p < 0,0001$.

Влияние раннего рецидива на возникновение метастазов

При расчете влияния раннего рецидива на безметастатическую выживаемость исключены случаи продолженного роста опухоли и выделено 2 группы больных в зависимости от того, что первый рецидив возник до 6 месяцев или позднее (рисунок 31, таблица 48).

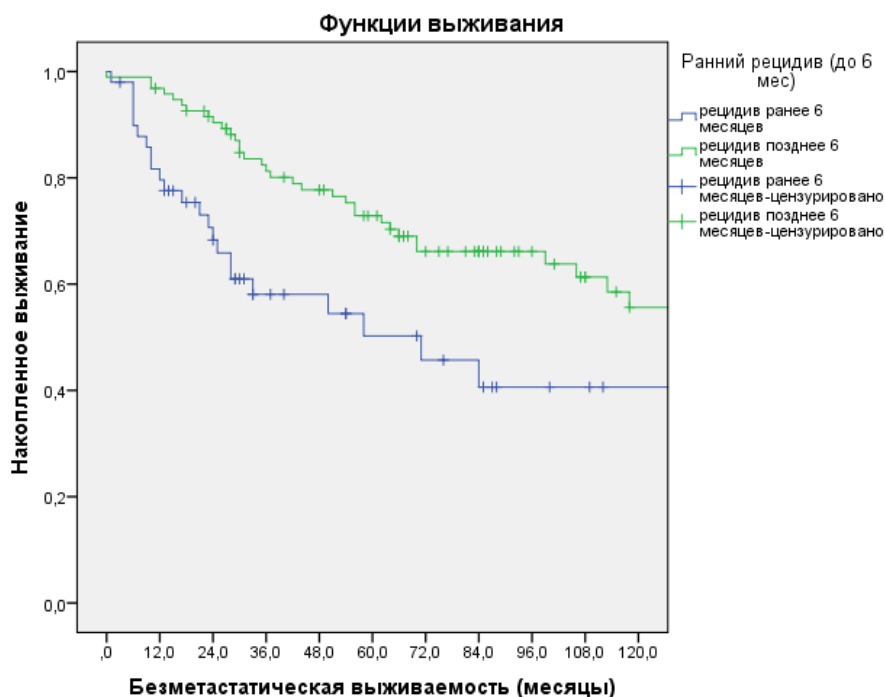


Рисунок 31 – Безметастатическая выживаемость в зависимости от скоротечности рецидивирования, $p=0,003$

Таблица 48 – Показатели безметастатической выживаемости больных в зависимости от скоротечности рецидивирования

	Годы	Безметастатическая выживаемость(%)			
		1	3	5	10
Ранний рецидив (N=50)	Безметастатическая выживаемость	77,6%	58,1%	50,3%	40,6%
	Стандартная ошибка	6%	7,5%	8,3%	9,1%
Рецидив (N=95)	Безметастатическая выживаемость	95,8%	81,2%	71,6%	55,6%
	Стандартная ошибка	2,1%	4,1%	4,8%	6,5%

Вышеизложенные данные указывают на значимое влияние на безметастатическую выживаемость ранних сроков развития первого рецидива. При возникновении рецидива в первые полгода после операции показатель пятилетней безрецидивной выживаемости составляет 50,3% против 71,6% при более поздних сроках развития рецидива.

Влияние количества рецидивов на безметастатическую выживаемость

Следующей задачей являлось определение влияния количества возникших рецидивов на безметастатическую выживаемость. Выделено три группы больных: 1 – страдавшие от 1 рецидива, 2 – от двух, и третья группа, в которой возникло 3 и более (3-12) рецидивов (рисунок 32, таблица 49).

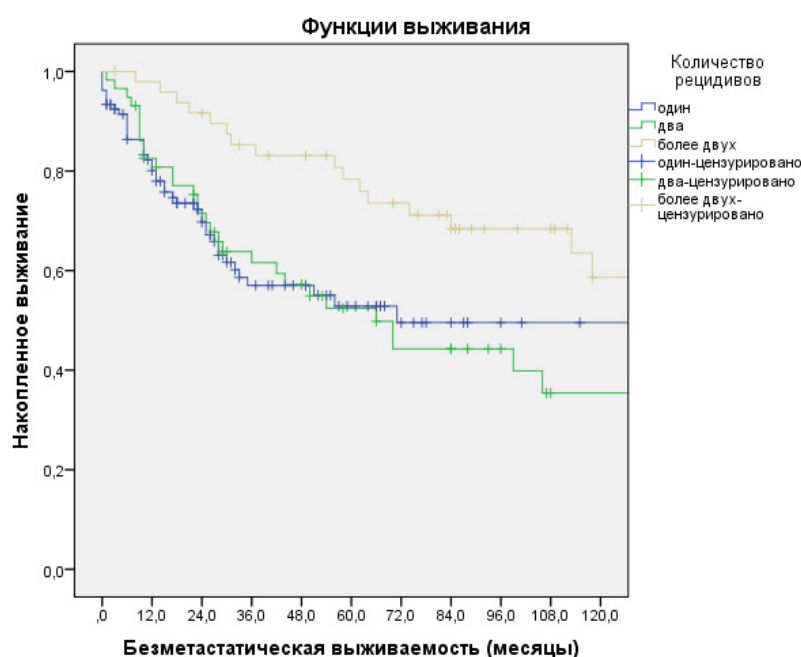


Рисунок 32 – Безметастатическая выживаемость в зависимости от количества возникших рецидивов заболевания, **$p=0,011$**

Если ощутимой разницы в значениях пятилетней безметастатической выживаемости в группах с одним и двумя рецидивами не наблюдалось (52,9% и 61,6% соответственно), то в группе многократного рецидивирования данный

показатель составил уже 76%. Таким образом, многократное местное рецидивирование является благоприятным прогностическим фактором при СМТ в отношении метастатической болезни (таблица 48).

Таблица 49 – Показатели безметастатической выживаемости больных в зависимости от количества возникших локальных рецидивов

	Годы	Безметастатическая выживаемость (%)			
		1	3	5	10
1 рецидив (N=106)	Безметастатическая выживаемость	80,1%	57%	52,9%	37,2%
	Стандартная ошибка	4%	5,5%	5,8%	11,7%
2 Рецидива (N=58)	Безметастатическая выживаемость	80,8%	61,6%	49,8%	35,4%
	Стандартная ошибка	5,2%	6,6%	7,2%	8,1%
3 и более рецидивов (N=49)	Безметастатическая выживаемость	95,8%	83,1%	76%	58,6%
	Стандартная ошибка	2,9%	5,5%	6,4%	8,8%

Влияние морфологии на безметастатическую выживаемость

Оценка безметастатической выживаемости в группах с различными гистологическими подтипами в связи с несопоставимостью в количестве пациентов производилась лишь в случаях недифференцированной плеоморфной саркомы (N=46), липосарком (N=45), синовиальной саркомы (N=22) и лейомиосаркомы (N=31) (рисунок 33, таблица 50).

Таблица 50 – Показатели безметастатической выживаемости больных в зависимости от морфологического подтипа

	Годы	Безметастатическая выживаемость (%)			
		1	3	5	10
UPS	Безметастатическая выживаемость	88,2%	70,5%	62,1%	45,9%
	Стандартная ошибка	5%	7,7%	8,8%	10%
липосаркомы	Безметастатическая выживаемость	95,2%	78,7%	-%	61,3%
	Стандартная ошибка	3,3%	6,8%	-%	12,3%
синовиальная саркома	Безметастатическая выживаемость	75,4%	44,7%	27,9%	-%
	Стандартная ошибка	9,6%	11,2%	10,4%	-%
лейомиосаркома	Безметастатическая выживаемость	73,4%	56,2%	-%	-%
	Стандартная ошибка	8,1%	9,8%	-%	-%

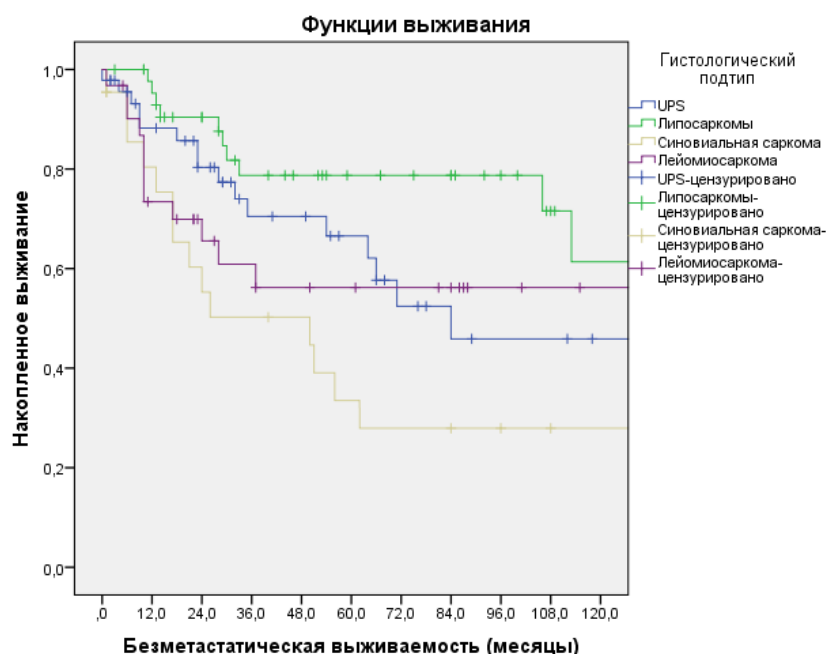


Рисунок 33– Безметастатическая выживаемость в зависимости от морфологического подтипа, $p=0,022$

Скромная когорта пациентов позволяет сравнить лишь показатели 1- и 3- лет безметастатической выживаемости, которые составили в вышеуказанных группах: (88,2%, 95,2%, 75,4%, 73,4%) и (70,5%, 78,7%, 44,7%, 56,2%) соответственно. Что явилось в данном анализе статистически значимым различием. Из вышеуказанных данных следует, что лучшими показателями безметастатической выживаемости в данном исследовании обладают липосаркомы.

Влияние лучевой терапии на безметастатическую выживаемость

Проанализировано влияние дистанционной лучевой терапии на сроки возникновения метастазов (рисунок 34, таблица 51).

Таблица 51 – Показатели безметастатической выживаемости больных в зависимости от применения дистанционной лучевой терапии

	Годы	Безметастатическая выживаемость(%)			
		1	3	5	10
ДЛТ (+) N=121	Безметастатическая выживаемость	89,9%	69,4%	63,6%	48,8%
	Стандартная ошибка	2,8%	4,4%	4,8%	6,4%
ДЛТ (-) N=92	Безметастатическая выживаемость	78,1 %	58,5%	50,4%	34,8%
	Стандартная ошибка	4,5%	5,7%	6,2%	8,3%

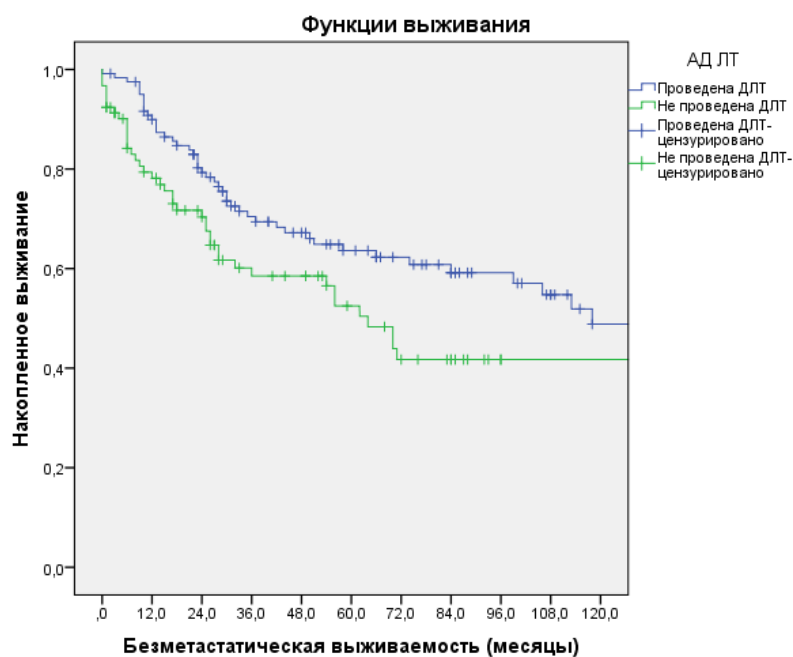


Рисунок 34 – Влияние применения дистанционной лучевой терапии на безметастатическую выживаемость, $p=0,022$

Вышеуказанные данные свидетельствуют о том, что метод дистанционной лучевой терапии не только значительно улучшает показатели безрецидивной выживаемости, но и в рамках данного исследования благоприятно влияет на безрецидивную выживаемость. Разница в показателях пятилетней безметастатической выживаемости составила 13%.

Влияние размера и локализации опухоли на безметастатическую выживаемость

Так же проверено влияние на безметастатическую выживаемость таких факторов как размер, глубина залегания и локализация первичной опухоли.

Показатель 5-летней безметастатической выживаемости в зависимости от размеров первичной опухоли составил 60% +/-6,3% в группе пациентов с первичной опухолью до 50мм (N=69) в наибольшем измерении и 55,1% +/-7.1% в группе с опухолью крупнее 50мм(N=110), $p=0,369$. При оценке влияния глубины залегания первичной опухоли аналогичный показатель составил 66,6% +/-4,8% в группе поверхностных опухолей (N=108) и 52,4% +/- 7,2% при глубоком расположении СМТ (N=71) $p=0,192$. Тот же показатель в случаях локализации

опухоли на верхней конечности (N=67) составил 63,6% +/- 6,2% и 55,6 % +/- 4,8% в случаях поражения нижней конечности (N=146) $p=0,354$. Таким образом, статистически значимого влияния вышеуказанных факторов не выявлено.

Влияние ранга лечебного учреждения на безметастатическую выживаемость

Достоверного влияния ранга лечебного учреждения на безметастатическую выживаемость выявлено не было (рисунок 35, таблица 52).

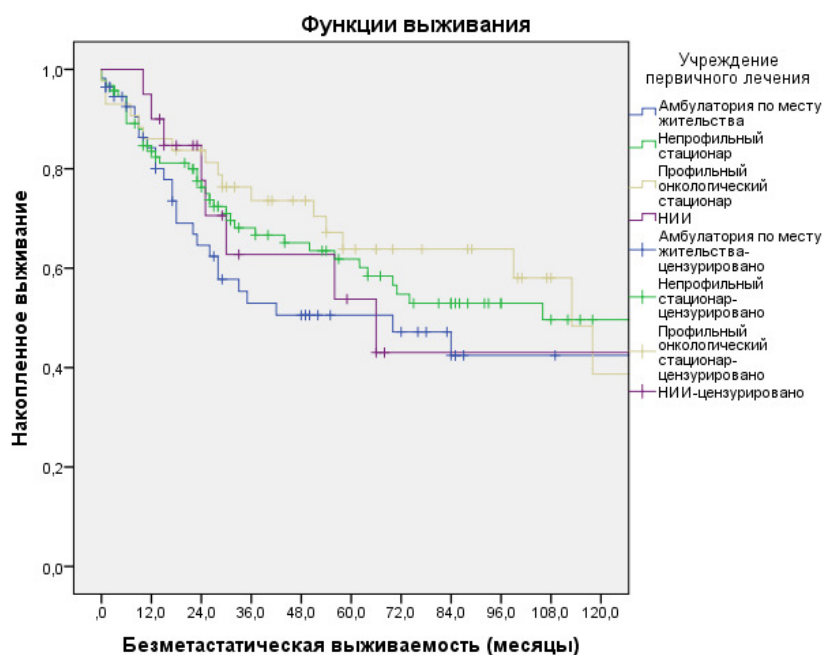


Рисунок 35 – Влияние ранга лечебного учреждения на безметастатическую выживаемость, $p=0,465$

Таблица 52 – Показатели безметастатической выживаемости больных в зависимости от ранга лечебного учреждения

	Годы	Безметастатическая выживаемость(%)			
		1	3	5	10
Амбулатория по месту жительства (N=56)	Безрецидивная выживаемость	80,0%	52,9%	47,2%	28,3%
	Стандартная ошибка	5,7%	7,4%	7,7%	12,8%
Непрофильный стационар (N=93)	Безрецидивная выживаемость	83,5%	66,7%	60,1%	49,6%
	Стандартная ошибка	3,9%	5,2%	5,7%	6,5%
Профильный онкологический стационар(N=43)	Безрецидивная выживаемость	86,0%	73,6%	63,8%	38,7%
	Стандартная ошибка	5,3%	6,9%	7,9%	12,7%
НИИ (N=20)	Безрецидивная выживаемость	90,0%	62,7%	43,0%	-
	Стандартная ошибка	6,7%	12,5%	14,5%	-

Край резекции первичной опухоли

В зависимости от состояния края резекции первичной опухоли выделено 2 группы больных: перенесшие первично циторедуктивные вмешательства (N=68) и подвергшиеся радикальному (отрицательный край резекции) удалению опухоли (N=145) (рисунок 36, таблица 53).

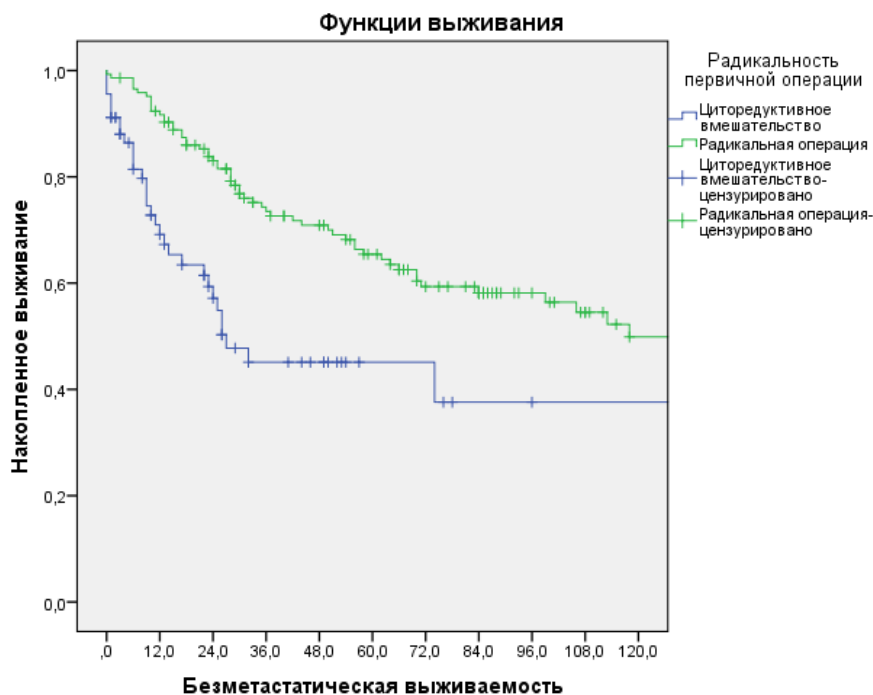


Рисунок 36 – Безметастатическая выживаемость в зависимости от радикальности первичной операции, $p < 0,0001$

Таблица 53 – Показатели безметастатической выживаемости больных в зависимости от радикальности первичной операции

		Безметастатическая выживаемость(%)			
		Годы	1	3	5
Первичные нерадикальные вмешательства (N=68)	Безметастатическая выживаемость	69,1	45,1	37,6	18,8
	Стандартная ошибка	5,9	7,1	9,1	1,4
Первичные нерадикальные вмешательства (N=145)	Безметастатическая выживаемость	91,7	73,5	65,4	49,9
	Стандартная ошибка	2,3	3,8	4,2	5,5

Тип резекции первичной операции

В соответствии с классификацией края резекции СМТ конечностей по Enneking выделено 5 групп больных, перенесших первично: циторедуктивное вмешательство (N=68), краевое иссечение (N=99), широкое иссечение (N=40), футлярно-фасциальное иссечение (N=6) (рисунок 37, таблица 54).

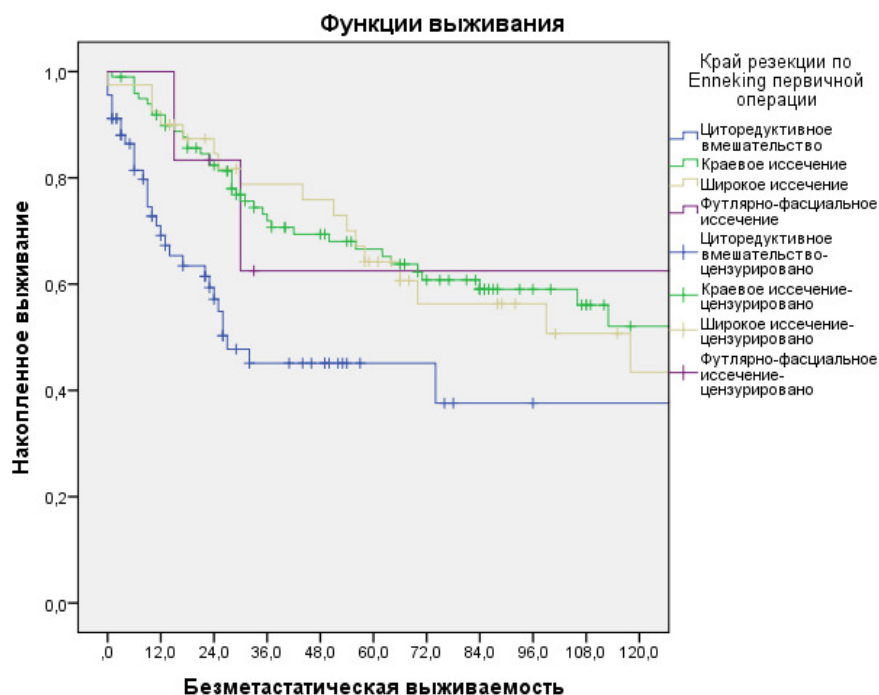


Рисунок 37 – Безметастатическая выживаемость в зависимости от объема операции по Enneking, $p=0,001$

Таблица 54 – Показатели безметастатической выживаемости больных в зависимости от объема операции по Enneking

	Годы	Безметастатическая выживаемость (%)			
		1	3	5	10
Enneking 1 (N=68)	Общая выживаемость	69,1	45,1	37,6	18,8
	Стандартная ошибка	5,9	7,1	9,1	1,4
Enneking 2 (N=99)	Общая выживаемость	89,8	71,9	65,2	52,1
	Стандартная ошибка	3,1	4,7	5,1	6,8
Enneking 3 (N=40)	Общая выживаемость	90	78,8	64,2	43,4
	Стандартная ошибка	4,7	6,7	8,0	10,6
Enneking 4 (N=6)	Общая выживаемость	83,3	62,5	-	-
	Стандартная ошибка	15,2	21,3	-	-

Для оценки влияния на безметастатическую выживаемость объема удаляемых тканей при первичной операции, с учетом известного влияния нерадикальных пособий на время до развития метастазов, из когорты больных исключены случаи циторедуктивных операций (край резекции по Enneking 1) (рисунок 38, таблица 55).

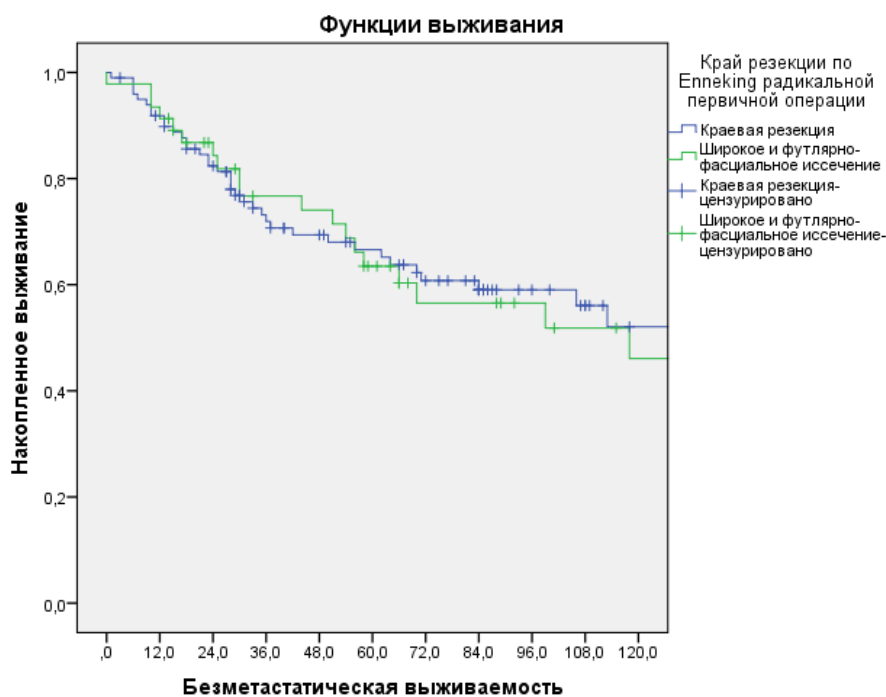


Рисунок 38 – Безметастатическая выживаемость в зависимости от объема радикальной операции, $p=0,740$

Таблица 55 – Показатели безметастатической выживаемости больных в зависимости от объема радикальной операции

	Годы	Безметастатическая выживаемость(%)			
		1	3	5	10
Enneking 2 (N=99)	Общая выживаемость	89,8	71,9	65,2	52,1
	Стандартная ошибка	3,1	4,7	5,1	6,8
Enneking 3,4 (N=46)	Общая выживаемость	91,3	74,1	63,5	46,1
	Стандартная ошибка	4,2	6,8	7,6	9,5

Достоверного влияния объема удаляемых тканей при радикально выполненной операции по поводу первичной опухоли на время до развития метастазов не выявлено. Так в группе, где были выполнены краевые иссечения искомый показатель составил 64,1%, а в группе широких и футлярно-фасциальных иссечений - 61,4%.

Используя комбинационные таблицы не выявлено взаимосвязи между нерадикальной первичной операцией и появлением транзитных метастазов (таблица 56).

Таблица 56 – Комбинационная таблица первичной нерадикальной операции (продолженного роста опухоли) и факта возникновения транзитных метастазов

Комбинационная таблица Транзитные метастазы * Продолженный рост опухоли					
			Продолженный рост опухоли		Всего
			«+»	«-»	
Транзитные метастазы	«+»	Количество	9	24	33
		% в Транзитные метастазы	27,3%	72,7%	100,0%
		% в Продолженный рост опухоли	13,2%	16,6%	15,5%
	«-»	Количество	59	121	180
		% в Транзитные метастазы	32,8%	67,2%	100,0%
		% в Продолженный рост опухоли	86,8%	83,4%	84,5%
Всего	Количество		68	145	213
	% в Транзитные метастазы		31,9%	68,1%	100,0%
	% в Продолженный рост опухоли		100,0%	100,0%	100,0%

Согласованность критериев (Каппа индекс) составила - 0,038, $p=0,53$.

Основные факторы возникновения метастазов

Методом многофакторного анализа с применением логистической регрессии определено основное влияние на возникновение метастатической болезни таких факторов, как степень злокачественности (Grade), применения дистанционной лучевой терапии, края резекции по Enneking первичной опухоли, количества рецидивов (1,2 и более), а также морфологического подтипа опухоли (таблица 57).

Таблица 57 – Данные логистической регрессии в отношении факта возникновения метастатической болезни

Факторы	Отношение шансов (В)	Значимость (p)
степень злокачественности (Grade)	2,182391201	0,0006
морфологический подтип	-0,093429	0,1060
количество рецидивов	0,038742657	0,9049
ДЛТ	-0,155640	0,7948
край резекции по Enneking первичной опухоли	-0,327764	0,4018
Константа	-1,344344	0,4138

Метод логистической регрессии показал основное и статистически достоверное влияние степени злокачественности на развитие метастатической болезни. Отношение шансов (В) составило 2,18, $p=0.001$.

Многофакторный анализ безметастатической выживаемости

Для выполнения многофакторной оценки безметастатической выживаемости с использованием Соx-регрессии в первый блок анализа включены следующие факторы: возраст дебюта заболевания (непрерывная кодировка данных), половая принадлежность, учреждение первичного лечения, Т-критерий, размер первичной опухоли, глубина расположения первичной опухоли, локализация опухоли, факт возникновения раннего рецидива (до 6 мес от первичной операции), радикальность первичной операции, объем удаления тканей при первичной операции (тип резекции по Enneking), морфологический подтип опухоли (каждый в данном исследовании кодирован бинарно), степень злокачественности, а так же применение лучевой терапии на первом и последующих этапах лечения. Значимость данной модели составила в соответствии с критерием Хи-квадрат ($=44,575$) составила $p<0.0001$.

Многофакторный анализ показал наибольшее влияние на безметастатическую выживаемость степени злокачественности СМТ, лучевой терапии первичной опухоли, развитие раннего рецидива, а также размер опухоли более 50 мм (таблица 58).

Таблица 58 – Итоги последнего блока многофакторного анализа безметастатической выживаемости (Cox – регрессии)

Факторы	Отношение шансов (В)	Exp (В)	Значимость (р)	ДИ 95,0% для Exp(В)	
				Нижний	Верхний
Лучевая терапия первичной опухоли	-1,299	0,273	0,016	0,095	0,781
Степень злокачественности	-2,233	0,107	0,000	0,036	0,316
Ранний рецидив (до 6 мес)	-1,805	0,164	0,001	0,058	0,467
Размер первичной опухоли	-2,625	0,072	0,019	0,008	0,645

3.1.3 Безрецидивная выживаемость больных саркомами мягких тканей конечностей (N=213)

Следующим этапом стала оценка показателей безрецидивной выживаемости (БРВ). Использован хронологический дизайн исследования (изложен в главе материалов и методов. п.2.1), таким образом произведен анализ в 213 случаях возникновения первого рецидива (рисунок 39, таблица 59).

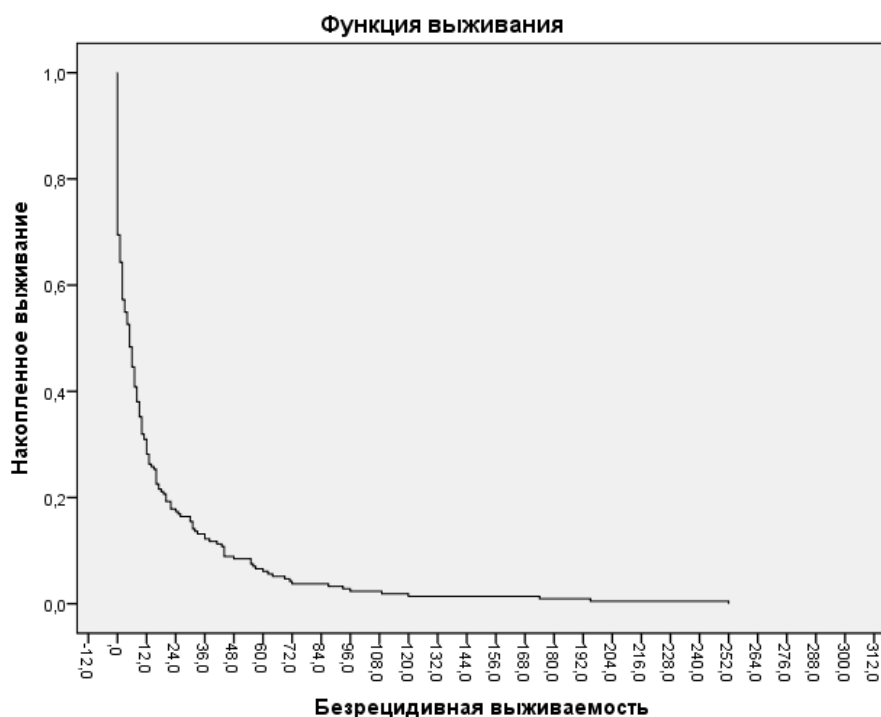


Рисунок 39 – Безрецидивная выживаемость больных

Таблица 59 – Показатели безрецидивной и общей выживаемости больных

Годы	Выживаемость (%)			
	1	3	5	10
Безрецидивная выживаемость	28,2%	12,2%	6,1%	1,4%
Стандартная ошибка	3,1%	2,2%	1,6%	0,8%
Общая выживаемость	95,2%	77,9%	64%	45%
Стандартная ошибка	1,5%	3%	3,7%	4,7%

Таким образом, в исследуемой группе у 64% больных, переживших пятилетний рубеж, в 93,9% случаев развивался первый местный рецидив заболевания. Медиана безрецидивной выживаемости составила 5 мес, стандартная ошибка +/- 1,08, 95% доверительный интервал 2,88 – 7,11.

Для первично радикально прооперированных больных кривая безрецидивной выживаемости, а также ее показатели имели совсем другой вид (рисунок 40, таблица 60).



Рисунок 40 – Безрецидивная выживаемость первично радикально прооперированных больных

Таблица 60 – Показатели безрецидивной и общей выживаемости первично радикально прооперированных больных

Годы	Выживаемость(%)			
	1	3	5	10
Безрецидивная выживаемость	41,4%	17,9%	9,0%	2,1%
Стандартная ошибка	4,1%	3,2%	2,4%	1,2%

В случаях первично радикально прооперированных больных медиана безрецидивной выживаемости составила 10 мес, стандартная ошибка +/- 1,145, 95% доверительный интервал 7,75 – 12,24.

Влияние возраста больных на безрецидивную выживаемость

Проанализировано влияние возраста на момент дебюта заболевания на сроки развития первого рецидива выживаемость. Как и при оценке общей выживаемости выделено 4 возрастных группы: от 12 до 29 лет (1 группа), от 30 до 49 (2 группа), 50 – 69 лет (3 группа), 70 – 89 лет (4 группа) (рисунок 41, таблица 61).

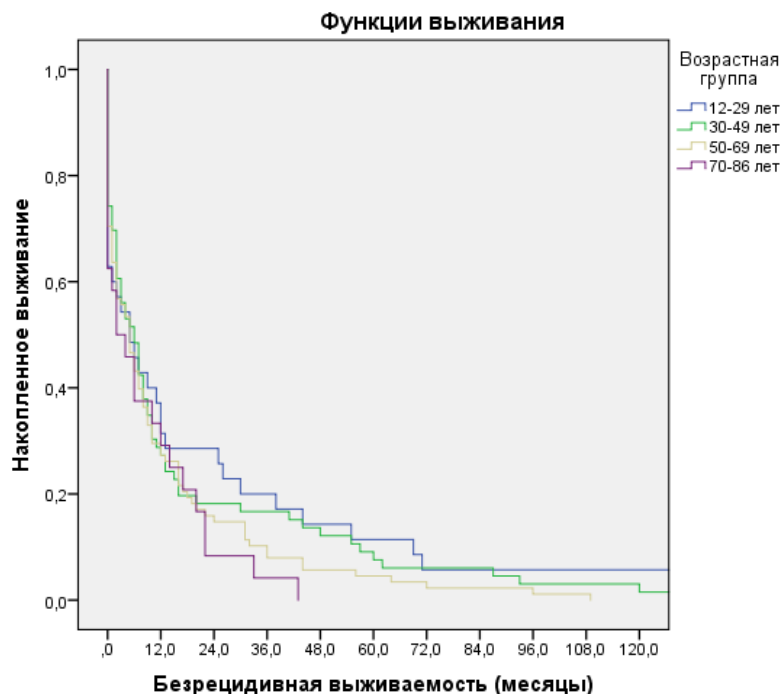


Рисунок 41 – Общая выживаемость больных в зависимости от возраста, **p=0,400**

Таблица 61 – Показатели общей выживаемости больных в зависимости от возраста.

	Годы	Безрецидивная выживаемость (%)		
		1	3	5
лет 12-29	Общая выживаемость	31,4%	17,1%	11,4%
	Стандартная ошибка	7,8%	6,4%	5,4%
лет 30-49	Общая выживаемость	27,3%	15,2%	7,6%
	Стандартная ошибка	4,7%	4,4%	3,3%
лет 50-69	Общая выживаемость	27,3%	8%	3,4%
	Стандартная ошибка	4,7%	2,9%	1,9%
лет 70-86	Общая выживаемость	29,2%	4,2%	0%
	Стандартная ошибка	9,3%	4,1%	0%

Статистически значимого влияния на безрецидивную выживаемость возраста больных на сроки возникновения первого рецидива заболевания не выявлено.

Влияние размера первичной опухоли на безрецидивную выживаемость

При оценке влияния размеров первичной или рецидивной опухоли на сроки возникновения последующего местного рецидива заболевания выделено 2 группы случаев. В первую группу вошли случаи, где первичная опухоль обладала размерами менее 50мм в наибольшем измерении (N=110), а во вторую – более 50 мм (N=69) (рисунок 42, таблица 62).

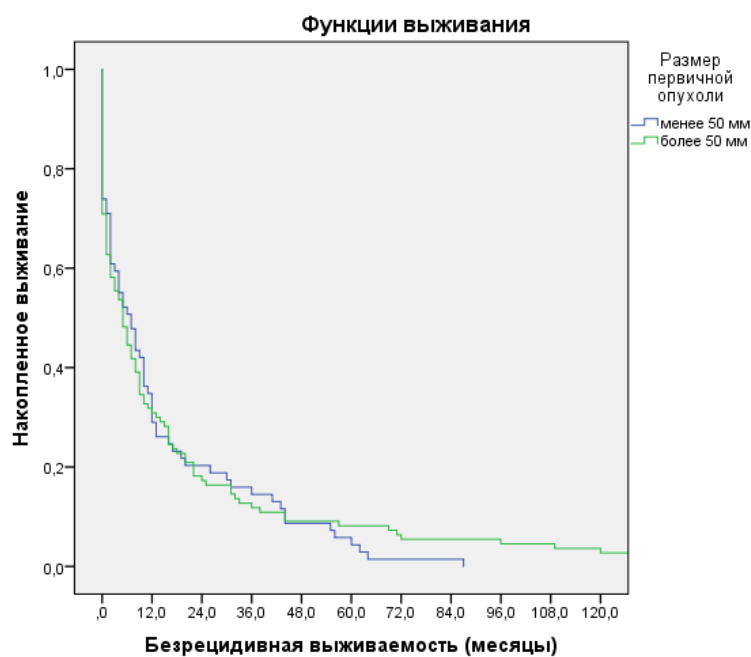


Рисунок 42 – Безрецидивная выживаемость в зависимости от размеров первичных и рецидивных опухолевых узлов, $p=0,746$

Таблица 62 – Показатели безрецидивной выживаемости больных в зависимости от размеров первичных и рецидивных опухолевых узлов

	Годы	Безрецидивная выживаемость(%)		
		1	3	5
До 5 см	Безрецидивная выживаемость	29%	14,5%	4,3%
	Стандартная ошибка	5,5%	4,2%	2,5%
Более 5 см	Безрецидивная выживаемость	30,9%	11,8%	8,2%
	Стандартная ошибка	4,4%	3,1%	2,6%

Вышеуказанные данные свидетельствуют о том, что размеры первичных опухолевых инфильтратов не оказывают достоверного влияния на сроки возникновения локального рецидива.

Кроме этого проанализировано влияние глубины расположения первичной опухоли. Выделено 2 группы случаев рецидивирования в зависимости от глубины расположения – глубокие (N=98) и поверхностные (N=172). Анализ данных безрецидивной выживаемости и соответствующие графики представлены в таблице №63 и рисунке №43.

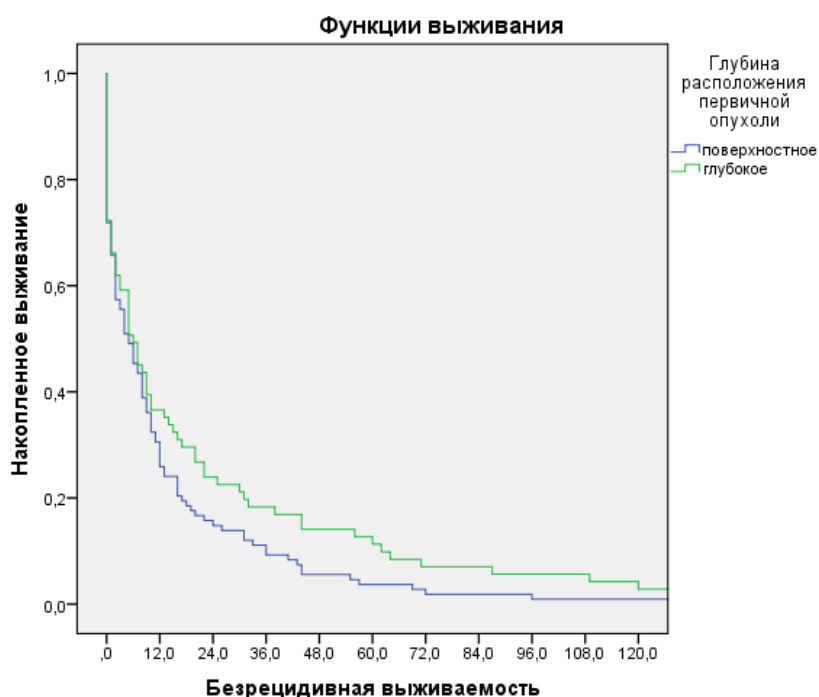


Рисунок 43 – Безрецидивная выживаемость в зависимости от глубины расположения первичной опухоли, $p=0,095$

Таблица 63 – Показатели безрецидивной выживаемости больных в зависимости от глубины расположения первичной опухоли

	Годы	Безрецидивная выживаемость(%)		
		1	3	5
Поверхностные опухоли (T1,2 A)	Безрецидивная выживаемость	25,9%	9,3%	3,7%
	Стандартная ошибка	4,2%	2,8%	1,8%
Глубокие опухоли (T1,2B)	Безрецидивная выживаемость	35,2%	16,9%	11,3%
	Стандартная ошибка	5,7%	4,4%	3,8%

Таким образом, размер и глубина расположения первичной опухоли так же достоверно не влияют на сроки возникновения местного рецидива.

Влияние локализация первичной опухоли на безрецидивную выживаемость

Достоверной разницы в сроках развития рецидивов в случаях опухолей, локализованных на верхней конечности (N=67) и на нижней конечности (N=146) не выявлено (рисунок 44, таблица 64).

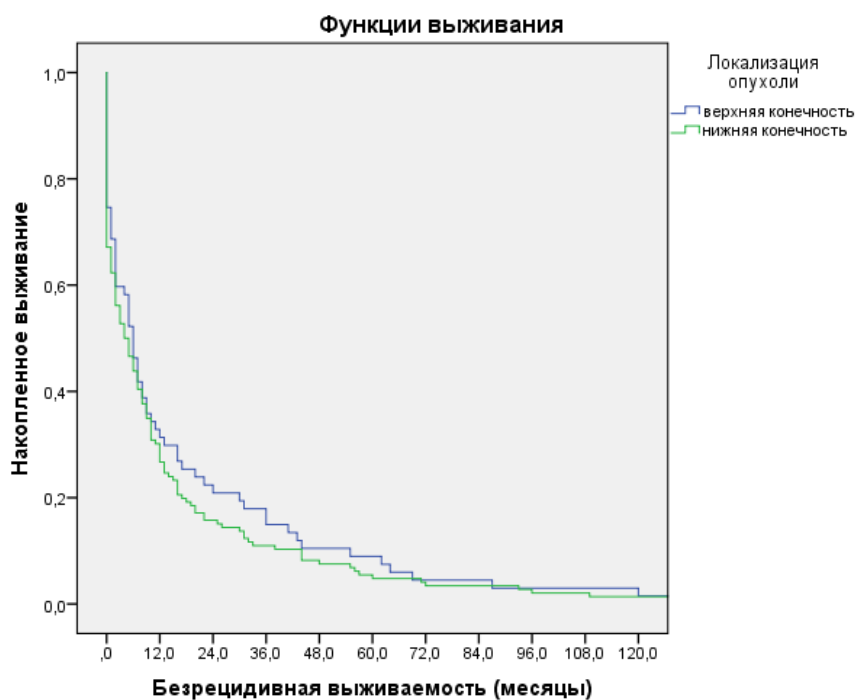


Рисунок 44 – Безрецидивная выживаемость в зависимости от локализации СМТ, **p=0,456**

Таблица 64 – Показатели безрецидивной выживаемости больных в зависимости от локализации СМТ

	Годы	Безрецидивная выживаемость(%)		
		1	3	5
Верхняя конечность	Безрецидивная выживаемость	31,3%	14,9%	7,5%
	Стандартная ошибка	5,7%	4,4%	3,2%
Нижняя конечность	Безрецидивная выживаемость	26,7%	10,3%	4,8%
	Стандартная ошибка	3,7%	2,5%	1,8%

Влияние количества опухолевых узлов на БРВ

Практически во всех первичных случаях СМТ конечностей (N=209) преобладали опухоли с солитарным характером роста. Многоузловая инфильтрация зарегистрирована в 4 случаях. Несопоставимость групп не позволяет провести статистически достоверный анализ.

Влияние края первичной резекции по Enneking на БРВ

Несомненно, одним из наиболее «ожидаемых» факторов местного рецидивирования является объем удаляемых непораженных опухолью тканей (рисунок 45, таблица 65).

Таблица 65 – Показатели безрецидивной выживаемости больных в зависимости от объема удаляемых тканей.

	Годы	Безрецидивная выживаемость(%)		
		1	3	5
Циторедуктивное вмешательство	Безрецидивная выживаемость	0%	0%	0%
	Стандартная ошибка	0%	0%	0%
Краевое иссечение	Безрецидивная выживаемость	37,4%	12,1%	6,1%
	Стандартная ошибка	4,9%	3,3%	2,4%
Широкое иссечение	Безрецидивная выживаемость	50%	30%	10%
	Стандартная ошибка	7,9%	7,2%	4,7%
Футлярно-фасциальное иссечение	Безрецидивная выживаемость	33,3%	-	16,7%
	Стандартная ошибка	1,6%	-	12,2%

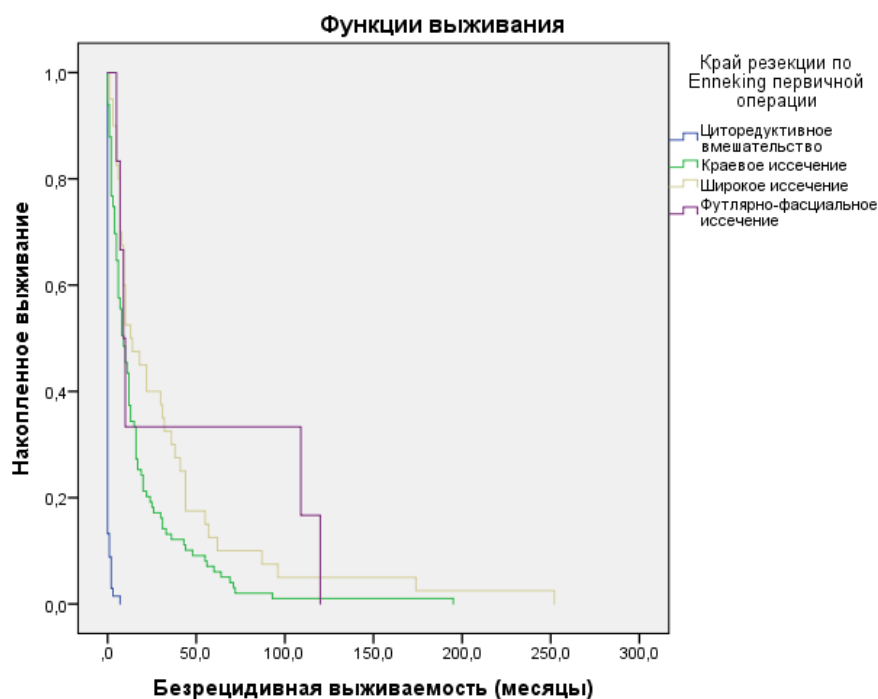


Рисунок 45 – Влияние объема удаляемых тканей на безрецидивную выживаемость, $p < 0,0001$

В указанной выше таблице отражено прогнозируемое негативное влияние циторедуктивных вмешательств на сроки развития рецидива.

После исключения из анализа случаев нерадикальных воздействий, а также калечащих вмешательств, выделено 2 группы в соответствии с категориями края резекции по Enneking: краевое иссечение (N=99), широкое и футлярно-фасциальное иссечение (N=46) (рисунок 46, таблица 66).

Таблица 66 – Показатели безрецидивной выживаемости больных в зависимости от объема удаляемых тканей при радикальной операции.

	Годы	Безрецидивная выживаемость(%)		
		1	3	5
краевое иссечение	Безрецидивная выживаемость	37,4%	12,1%	6,1%
	Стандартная ошибка	4,9%	3,3%	2,4%
широкое и футлярно-фасциальное иссечение	Безрецидивная выживаемость	47,8%	30,4%	13,0%
	Стандартная ошибка	7,4%	6,8%	5,0%

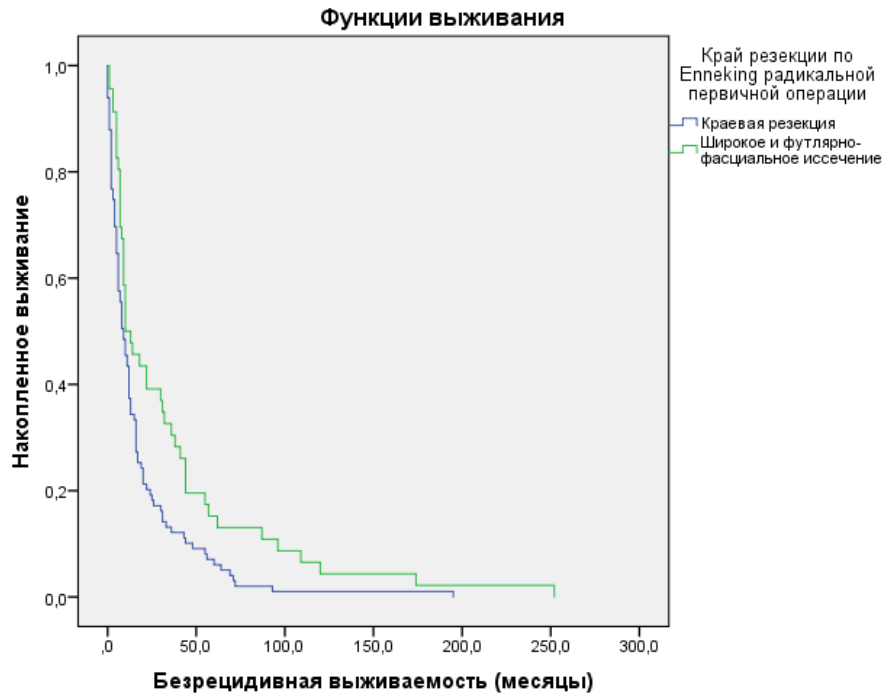


Рисунок 46 – Влияние объема удаляемых тканей при радикальной операции на безрецидивную выживаемость, $p=0,007$

Таким образом, обширность операции принципиально влияет на показатели безрецидивной выживаемости, в то время как воздействие на общую выживаемость в исследуемой группе больных было не достоверно.

Влияние гистологического подтипа на безрецидивную выживаемость

Как и при оценке общей выживаемости отобраны случаи радикально удаленных СМТ наиболее многочисленных гистологических подтипов: недифференцированная плеоморфная саркома (UPS) / злокачественная фиброзная гистиоцитома (N=46), липосаркомы (N=45), синовиальная саркома (N=22), леймиосаркома (N=31) и миксофибросаркома (№15). Всего 159 случаев (рисунок 47, таблица 67).

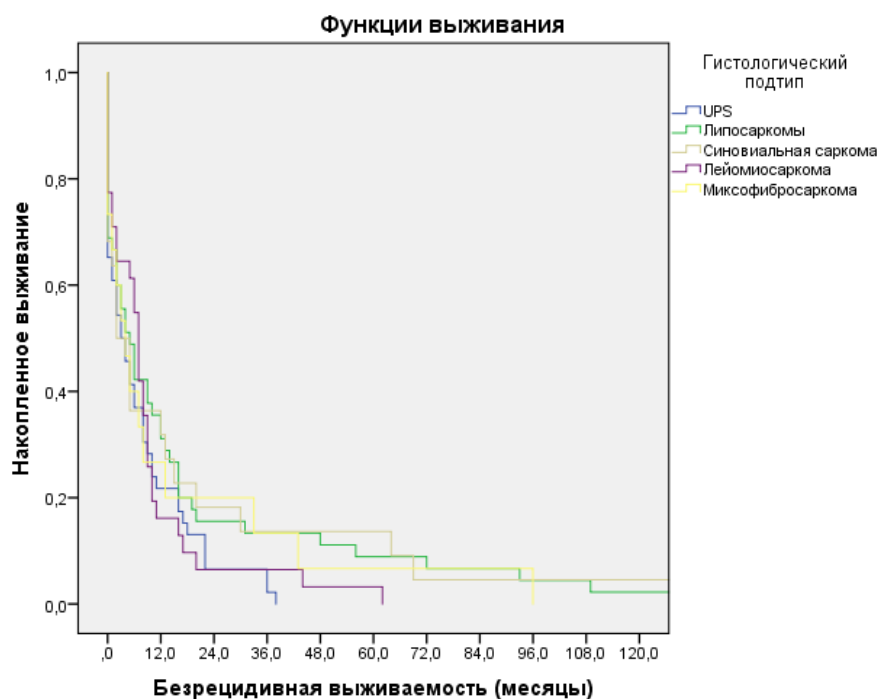


Рисунок 47 – Влияние гистологического подтипа СМТ на общую выживаемость, $p=0,511$

Таблица 67 – Показатели общей выживаемости больных в зависимости от гистологического подтипа СМТ.

	Годы	Безрецидивная выживаемость(%)		
		1	3	5
UPS	Безрецидивная выживаемость	21,7%	2,2%	0%
	Стандартная ошибка	6,1%	2,2%	0%
липосаркомы	Безрецидивная выживаемость	31,1%	13,3%	8,9%
	Стандартная ошибка	6,9%	5,1%	4,2%
Синовиальная саркома	Безрецидивная выживаемость	31,8%	13,6%	9,1%
	Стандартная ошибка	9,9%	7,3%	6,1%
леймиосаркома	Безрецидивная выживаемость	16,1%	3,2%	0%
	Стандартная ошибка	6,6%	3,2%	0%
миксофибросаркома	Безрецидивная выживаемость	20,0%	13,3%	0%
	Стандартная ошибка	10,3%	8,8%	0%

Из вышеизложенных данных следует, что гистологический подтип опухоли не оказывает достоверного влияния на безрецидивную выживаемость.

Влияние степени злокачественности на безрецидивную выживаемость

Не смотря на относительно скромное количество случаев с определенной патоморфологией степенью злокачественности (N=93), как и при анализе общей

выживаемости подтверждено достоверное отрицательное влияние высокой степени злокачественности (N=53) на сроки возникновения рецидивной опухоли (рисунок 48, таблица 68).

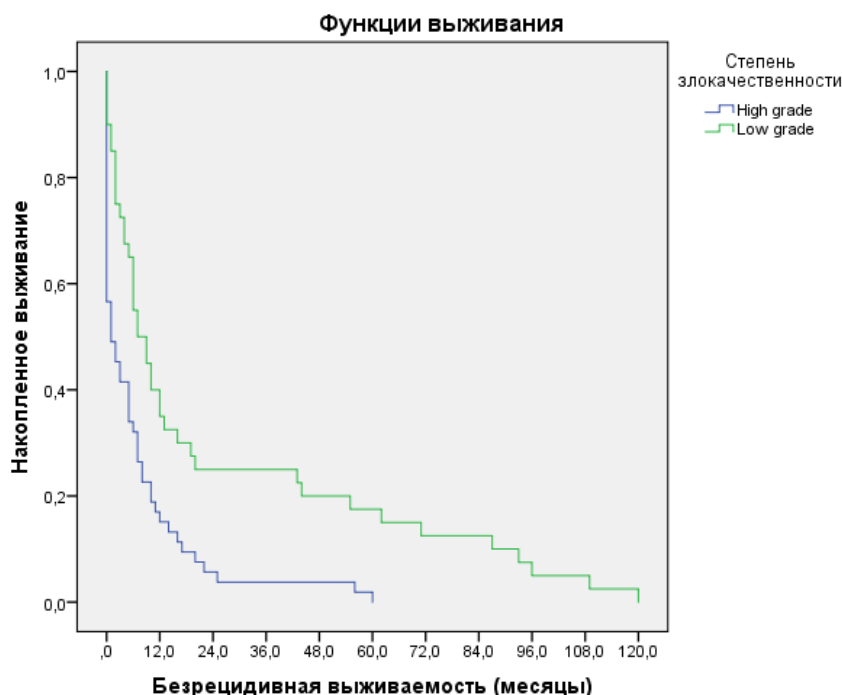


Рисунок 48 – Влияние степени злокачественности СМТ на безрецидивную выживаемость, $p < 0,001$

Таблица 68 – Показатели безрецидивной выживаемости больных в зависимости от степени злокачественности СМТ

	Годы	Безрецидивная выживаемость(%)		
		1	3	5
High grade	Безрецидивная выживаемость	15,1%	3,8%	1,9%
	Стандартная ошибка	4,9%	2,6%	1,9%
Low grade	Безрецидивная выживаемость	35,0%	22,5%	15,0%
	Стандартная ошибка	7,5%	6,6%	5,6%

В соответствии с вышеуказанными данными, степень злокачественности явилась не только отрицательным прогностическим фактором общей выживаемости, но и безрецидивной выживаемости.

Влияние лучевой терапии первичной опухоли на безрецидивную выживаемость

Одним из ключевых факторов в отношении местного рецидивирования является дистанционная лучевая терапия. Однако, в исследуемой группе больных дистанционная лучевая терапия при воздействии на первичную опухоль как нео-, так и в адъювантном режиме применена лишь в 20 случаях. Данные безрецидивной выживаемости указаны в таблице №69 и рисунке №49.

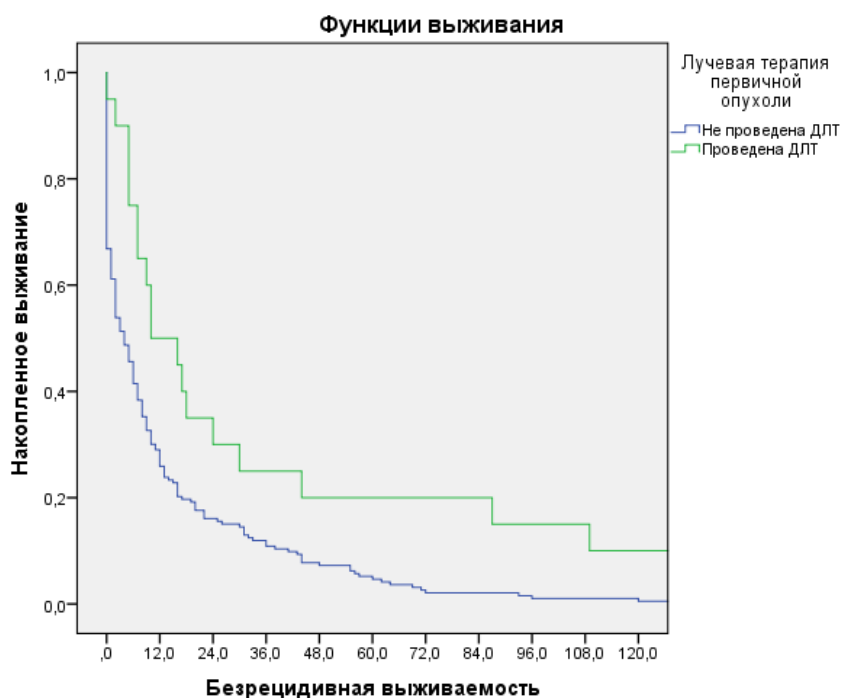


Рисунок 49 – Влияние дистанционной лучевой терапии на безрецидивную выживаемость, $p=0,003$

Таблица 69 – Показатели безрецидивной выживаемости больных в зависимости от проведения дистанционной лучевой терапии

	Годы	Безрецидивная выживаемость(%)		
		1	3	5
Дистанционная лучевая терапия (+) N20	Безрецидивная выживаемость	25,9%	10,9%	4,7%
	Стандартная ошибка	3,2%	2,2%	1,5%
Дистанционная лучевая терапия(-) N203	Безрецидивная выживаемость	50,0%	20,0%	15,0%
	Стандартная ошибка	11,2%	8,9%	8,0%

Из вышеуказанных данных следует, что проведение дистанционной лучевой терапии достоверно улучшает показатели безрецидивной выживаемости при СМТ конечностей. С точки зрения практической значимости произведена попытка анализа влияния дистанционной лучевой терапии на безрецидивную выживаемость пациентов, радикально прооперированных по поводу сарком мягких тканей конечностей небольших (до 50мм) размеров. Скучное количество описанных случаев (N=46, из них лишь в 3 проведена дистанционная лучевая терапия по поводу первичной опухоли) в данной выборке не позволило провести статистически значимое исследование.

Влияние медицинского учреждения первичного лечения на безрецидивную выживаемость

К сожалению, частота обращений в профильные стационары по поводу первичной СМТ конечности не столь высока. Как правило, значительные размеры опухолевых инфильтратов, нарушение функции конечности приводило пациентов в саркома-центры. Анализ безрецидивной выживаемости в зависимости от уровня учреждения, в которых проведено первичное лечение СМТ конечностей отражен в таблице №70 и рисунке №50.

Таблица 70 – Показатели безрецидивной выживаемости больных в зависимости от от уровня лечебного учреждения

	Годы	Безрецидивная выживаемость(%)		
		1	3	5
Амбулатория по месту жительства (N=33)	Безрецидивная выживаемость	16,1%	1,8%	0%
	Стандартная ошибка	4,9%	1,8%	0%
Непрофильный стационар (N=88)	Безрецидивная выживаемость	28,0%	12,9%	8,6%
	Стандартная ошибка	4,7%	3,5%	2,9%
Профильный онкологический стационар	Безрецидивная выживаемость	37,2%	18,6%	4,7%
	Стандартная ошибка	7,4%	5,9%	3,2%
НИИ	Безрецидивная выживаемость	40,0%	15,0%	10,0%
	Стандартная ошибка	11,0%	8,0%	6,7%

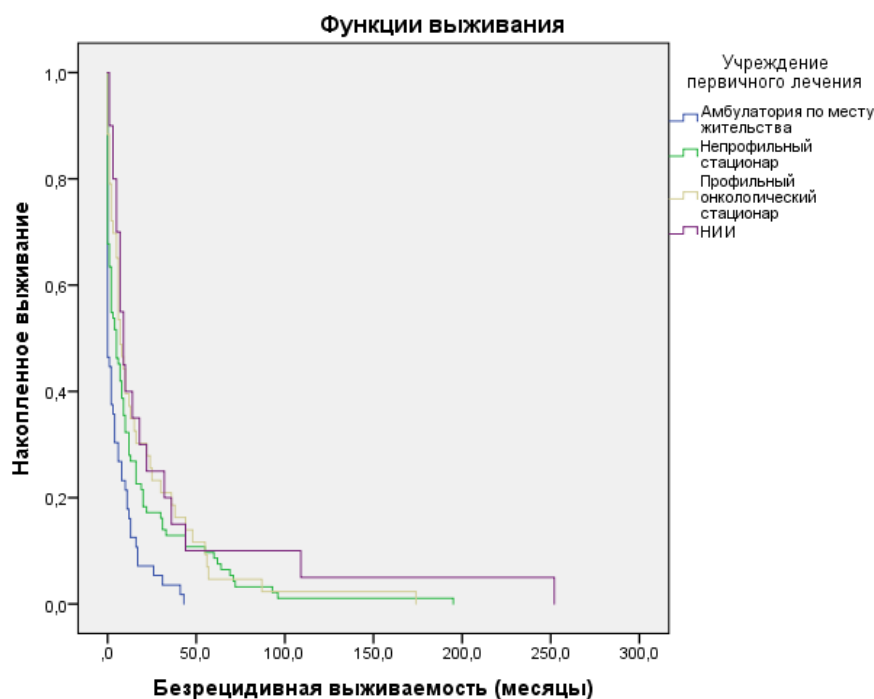


Рисунок 50 – Безрецидивная выживаемость в зависимости от уровня лечебного учреждения, $p < 0,0001$

Таким образом, специализация первичного учреждения достоверно повлияло на показатели безрецидивной выживаемости.

Многофакторный анализ безрецидивной выживаемости (возникновение первого рецидива)

Для выполнения многофакторной оценки безрецидивной выживаемости с использованием Cox-регрессии в первый блок анализа включены следующие факторы: возраст дебюта заболевания (непрерывная кодировка данных), половая принадлежность, учреждение первичного лечения, T-критерий, размер первичной опухоли, глубина расположения первичной опухоли, локализация опухоли, морфологический подтип опухоли (каждый в данном исследовании кодирован бинарно), степень злокачественности, радикальность операции (бинарно), край резекции в соответствии с классификацией по Enneking, а так же применение лучевой терапии на первом этапе лечения.

Значимость данной модели составила в соответствии с критерием Хи-квадрат ($=29,855$) составила $p < 0.0001$.

Многофакторный анализ показал наибольшее влияние типа резекции первичной опухоли и степени злокачественности СМТ. Данные анализа представлены в таблице №71.

Таблица 71 – Итоги последнего блока Cox – регрессии при анализе безрецидивной выживаемости

Факторы	Отношение шансов (В)	Exp (В)	Значимость (р)	ДИ 95,0% для Exp(В)	
				Нижний	Верхний
край резекции по Enneking первичной опухоли	-0,760	0,468	0,0006	0,323	0,678
степень злокачественности (Grade)	-0,483	0,617	0,041	0,388%	0,980

Следующим этапом стала подготовка данных для многофакторного анализа исключительно для случаев радикальных первичных операций, но составив первый блок факторов, стало очевидным, что сформировать статистически достоверную модель для Cox -регрессии не представляется возможным.

3.1.4 Безрецидивная выживаемость больных саркомами мягких тканей конечностей (N=498, N=326)

Безрецидивная выживаемость

Следующим этапом стала оценка показателей безрецидивной выживаемости. Прослежена в 498 случаях хирургического лечения первичных и рецидивных СМТ конечностей (рисунок 51, таблица 72).

Таблица 72 – Показатели безрецидивной и общей выживаемости больных (N=498)

Годы	Выживаемость (%)			
	1	3	5	10
Безрецидивная выживаемость	51%	31,7%	22%	7,6%
Стандартная ошибка	2,4%	2,4%	2,4%	2,4%



Рисунок 51 – Безрецидивная выживаемость больных

Таким образом, в исследуемой группе у 64% больных, переживших пятилетний рубеж, в 78% случаев развивался местный рецидив заболевания. Медиана безрецидивной выживаемости составила 13 мес, стандартная ошибка +/- 1,405, 95% доверительный интервал 10,245 – 15,755.

При определении прогностических факторов рецидивирования СМТ в статистический анализ включены только случаи после радикальных органосохраняющих операций (N=326). В данном случае кривая выживаемости имела следующий вид (рисунок 52, таблица 73).

Таблица 73 – Показатели безрецидивной выживаемости радикально прооперированных больных

Годы	Выживаемость(%)			
	1	3	5	10
Безрецидивная выживаемость	58,2%	33,1%	21,7%	7,1%
Стандартная ошибка	2,9%	3,0%	2,9%	2,4%

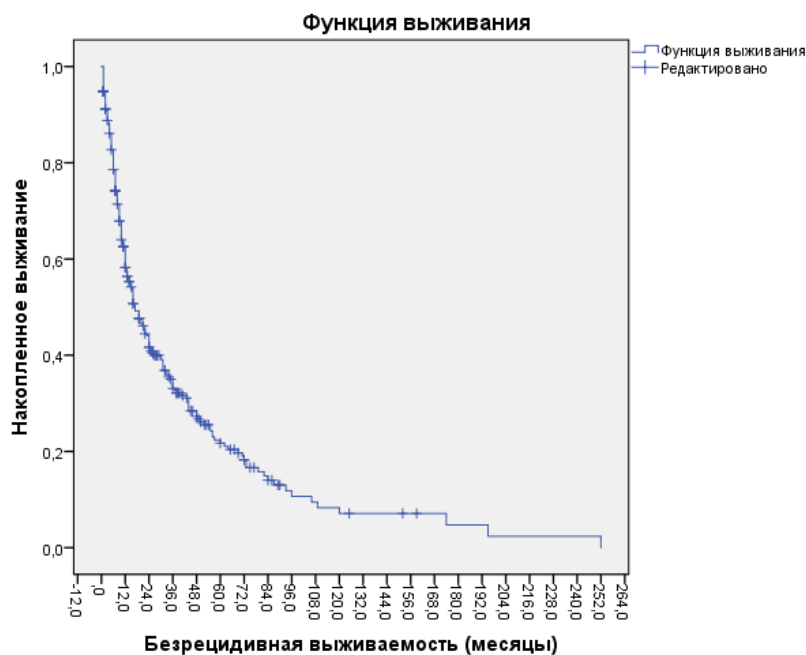


Рисунок 52 – Безрецидивная выживаемость радикально прооперированных больных

В случаях первично радикально прооперированных больных медиана безрецидивной выживаемости составила 17 мес, стандартная ошибка $\pm 2,206$, 95% доверительный интервал 12,676 – 21,324.

Влияние размера опухоли, оперированной перед возникновением местного рецидива

При оценке влияния размеров первичной или рецидивной опухоли на сроки возникновения последующего местного рецидива заболевания выделено 2 группы случаев. В первую группу вошли случаи, где предшествующая операции опухоль обладала размерами менее 50мм в наибольшем измерении (N=148), а во вторую – более 50 мм (N=133) (рисунок 53, таблица 74).

Таблица 74 – Показатели безрецидивной выживаемости больных в зависимости от размеров первичных и рецидивных опухолевых узлов

	Годы	Безрецидивная выживаемость(%)		
		1	3	5
До 5 см	Безрецидивная выживаемость	60,7%	37,4%	25,8%
	Стандартная ошибка	4,1%	4,3%	4,3%
Более 5 см	Безрецидивная выживаемость	55,2%	29,8%	22,1%
	Стандартная ошибка	4,6%	4,5%	4,5%

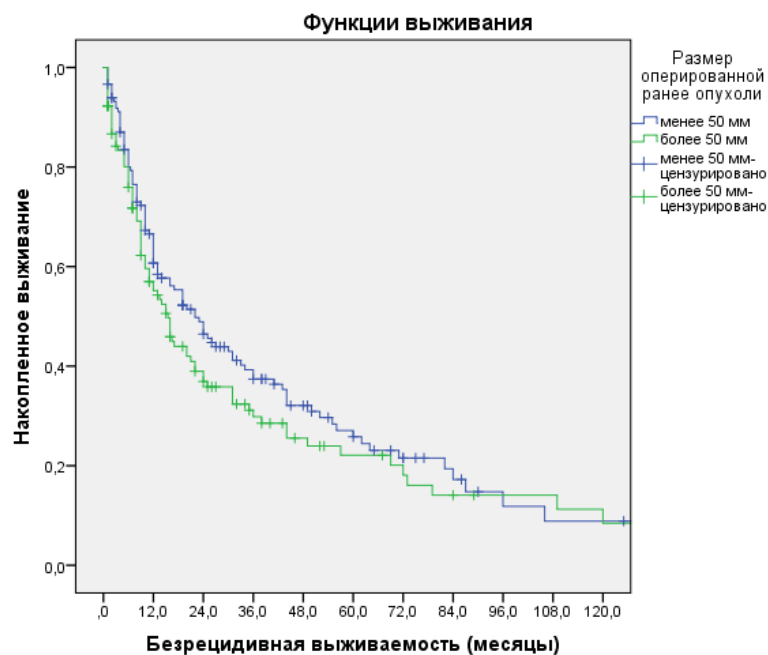


Рисунок 53 – Безрецидивная выживаемость в зависимости от размеров первичных и рецидивных опухолевых узлов, $p=0,206$

Вышеуказанные данные свидетельствуют о том, что размеры опухолевых инфильтратов не оказывают достоверного влияния на сроки возникновения последующего локального рецидива.

Влияние локализации опухоли на время до возникновения местного рецидива

Статистически достоверного влияния на безрецидивную выживаемость локализации опухоли не выявлено. Достоверной разницы в сроках развития рецидивов в случаях опухолей, локализованных на верхней конечности (N=109) и на нижней конечности (N=198) не выявлено (рисунок 54, таблица 75).

Таблица 75 – Показатели безрецидивной выживаемости больных в зависимости от локализации СМТ

	Годы	Безрецидивная выживаемость(%)		
		1	3	5
Верхняя конечность	Безрецидивная выживаемость	64,1%	37,9%	23,3%
	Стандартная ошибка	4,6%	5,0%	4,9%
Нижняя конечность	Безрецидивная выживаемость	54,9%	30,4%	19,7%
	Стандартная ошибка	3,7%	3,6%	3,5%

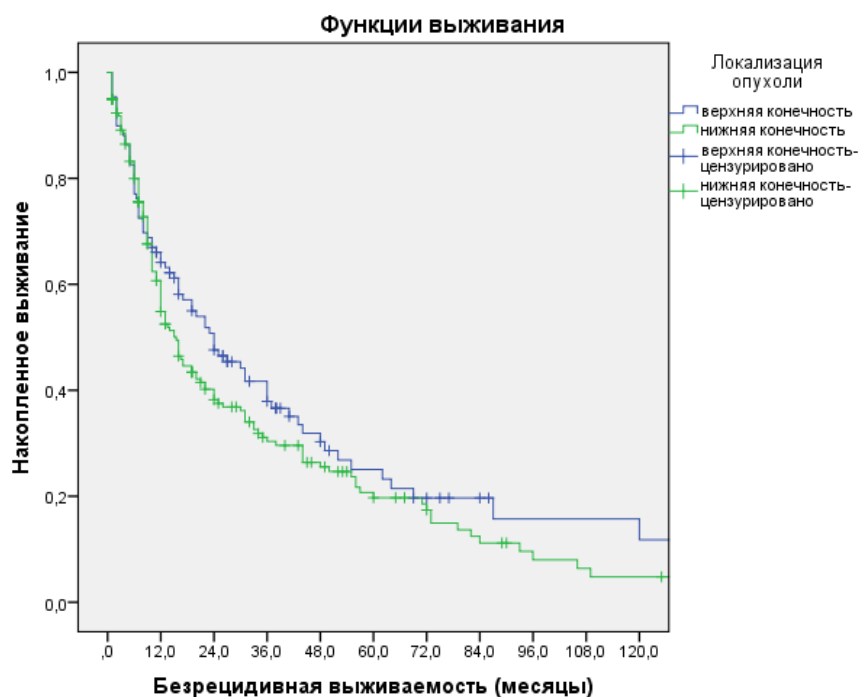


Рисунок 54 – Безрецидивная выживаемость в зависимости от локализации СМТ, $p=0,200$

Влияние количества рецидивов на время до возникновения местного рецидива

Произведена оценка взаимосвязи между количеством возникших рецидивов и сроками их появления. С этой целью сформировано 2 группы случаев: первая – в течении заболевания зарегистрирован лишь один рецидив (N=97), в то время, как во второй группе – 2 и более локальных рецидивов (N=211) (рисунок 55, таблица 76).

Таблица 76 – Показатели безрецидивной выживаемости больных в зависимости от количества возникших рецидивов (1 и более одного)

	Годы	Безрецидивная выживаемость(%)		
		1	3	5
1 рецидив	Безрецидивная выживаемость	66,4%	52,4%	39,2%
	Стандартная ошибка	5,0%	5,6%	6,7%
2 и более рецидивов	Безрецидивная выживаемость	60,9%	25,2%	13,2%
	Стандартная ошибка	3,4%	3,3%	2,7%

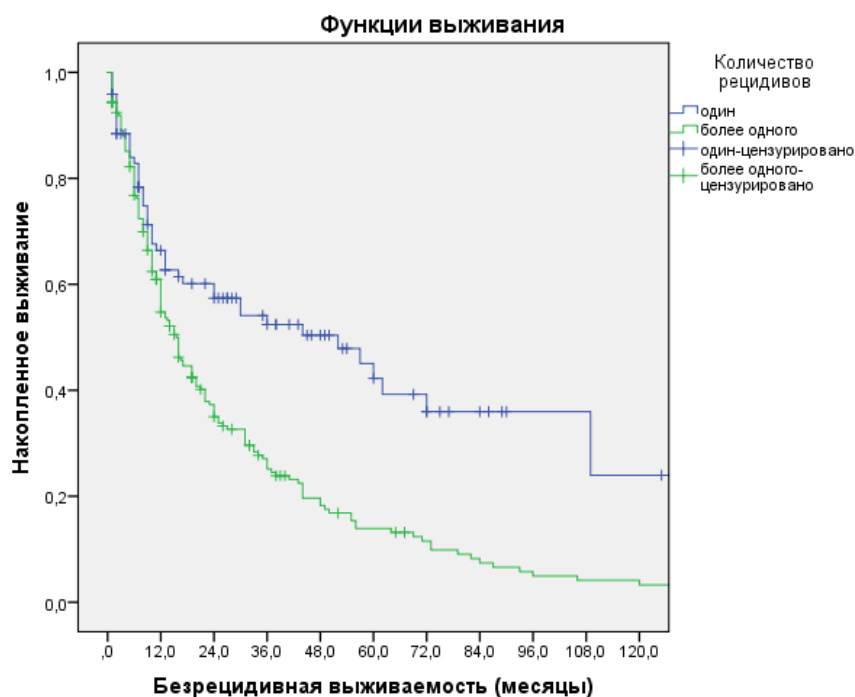


Рисунок 55 – Безрецидивная выживаемость в зависимости от количества возникших рецидивов (1 и более одного), $p < 0,0001$

Представленные данные указывают на достоверную взаимосвязь между количеством местных рецидивов и сроками их возникновения. В случаях развития более одного рецидива происходило сокращение времени до возникновения следующего (трехлетняя безрецидивная выживаемость составила 25% против 52% в группе однократного рецидивирования).

Влияние количества опухолевых узлов на время до возникновения местного рецидива

Оценивалось и влияние на безрецидивную выживаемость характера роста опухоли. Многоузловые опухолевые инфильтраты встречались значительно реже одноузловых (60/238), при этом трехлетняя безрецидивная выживаемость составила 56,7% против 30,6% соответственно (рисунок 56, таблица 77).

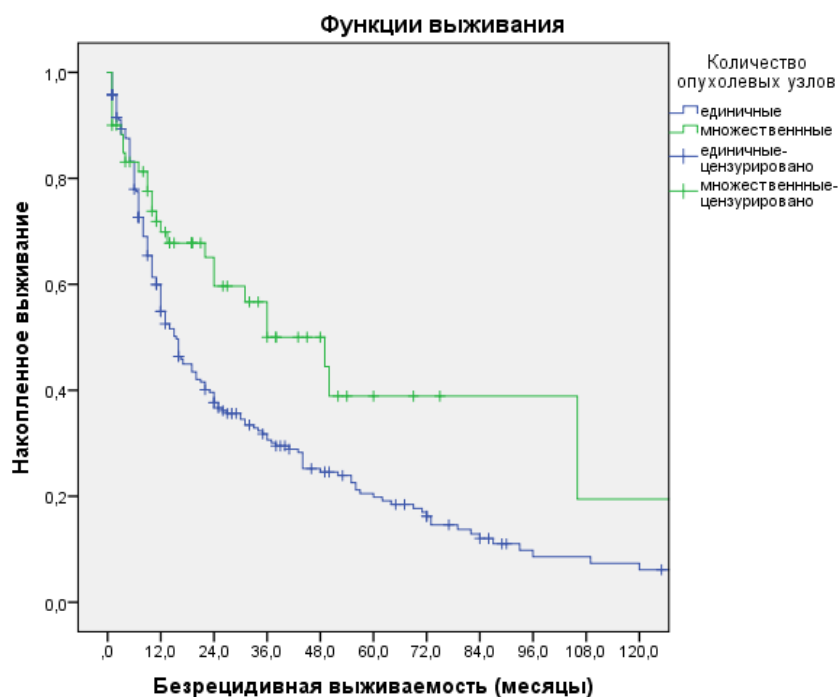


Рисунок 56 – Безрецидивная выживаемость в зависимости от количества рецидивных опухолевых узлов, $p=0,005$

Таблица 77 – Показатели безрецидивной выживаемости больных в зависимости от количества рецидивных опухолевых узлов

	Годы	Безрецидивная выживаемость(%)		
		1	3	5
Одноузловая опухоль	Безрецидивная выживаемость	54,9%	30,6%	19,8%
	Стандартная ошибка	3,3%	3,2%	3,0%
Мультифокальная опухоль	Безрецидивная выживаемость	69,9%	56,7%	38,9%
	Стандартная ошибка	6,2%	7,3%	9,2%

Влияние края резекции по Enneking на время до возникновения местного рецидива

Несомненно, один из наиболее «ожидаемых» факторов местного рецидивирования является объем удаляемых непораженных опухолью тканей. После исключения из анализа случаев нерадикальных воздействий, а также калечащих вмешательств, выделено 3 группы в соответствии с категориями края

резекции по Enneking W.F.: краевое иссечение (N=131), широкое иссечение (N=141), футлярно-фасциальное иссечение (N=36) (рисунок 57, таблица 78).

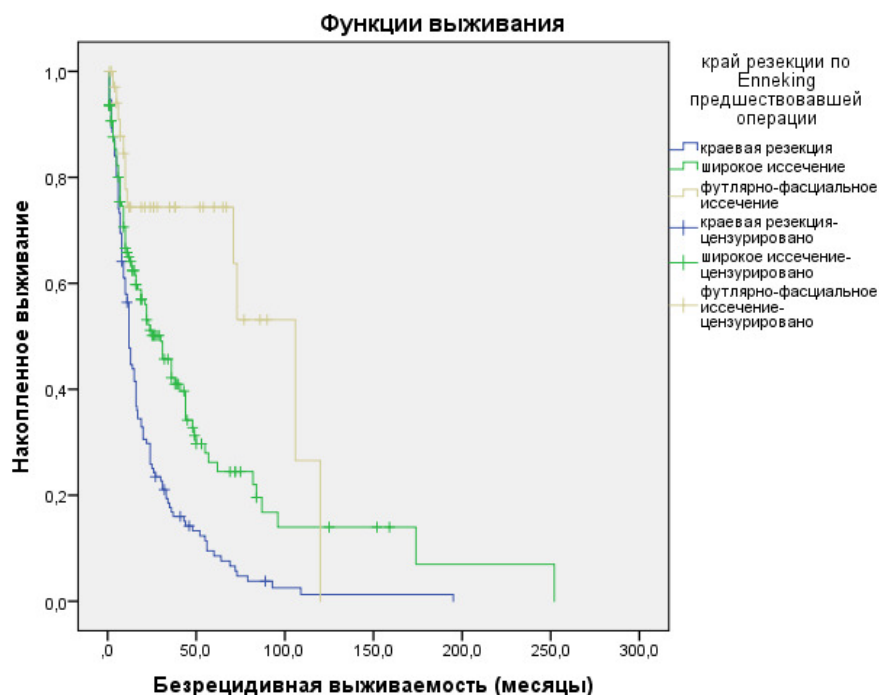


Рисунок 57 – Влияние объема удаляемых тканей на БРВ, $p < 0,001$

Таблица 78 – Показатели безрецидивной выживаемости больных в зависимости от объема удаляемых тканей.

	Годы	Безрецидивная выживаемость(%)		
		1	3	5
краевое иссечение	Безрецидивная выживаемость	48,8%	16,9%	8,5%
	Стандартная ошибка	4,4%	3,3%	2,6%
широкое иссечение	Безрецидивная выживаемость	65%	42,2%	24,5%
	Стандартная ошибка	4,2%	4,8%	4,9%
футлярно-фасциальное иссечение	Безрецидивная выживаемость	74,4%	63,7%	%
	Стандартная ошибка	7,9%	11,9%	%

Влияние гистологического подтипа на время до возникновения местного рецидива

Как и при оценке общей выживаемости отобраны случаи радикально удаленных СМТ наиболее многочисленных гистологических подтипов:

недифференцированная плеоморфная саркома (UPS) / злокачественная фиброзная гистиоцитома (N=61), липосаркомы (N=70), синовиальная саркома (N=28), леймиосаркома (N=49) и миксофибросаркома (№16). Всего 233 случая (рисунок 58, таблица 79).

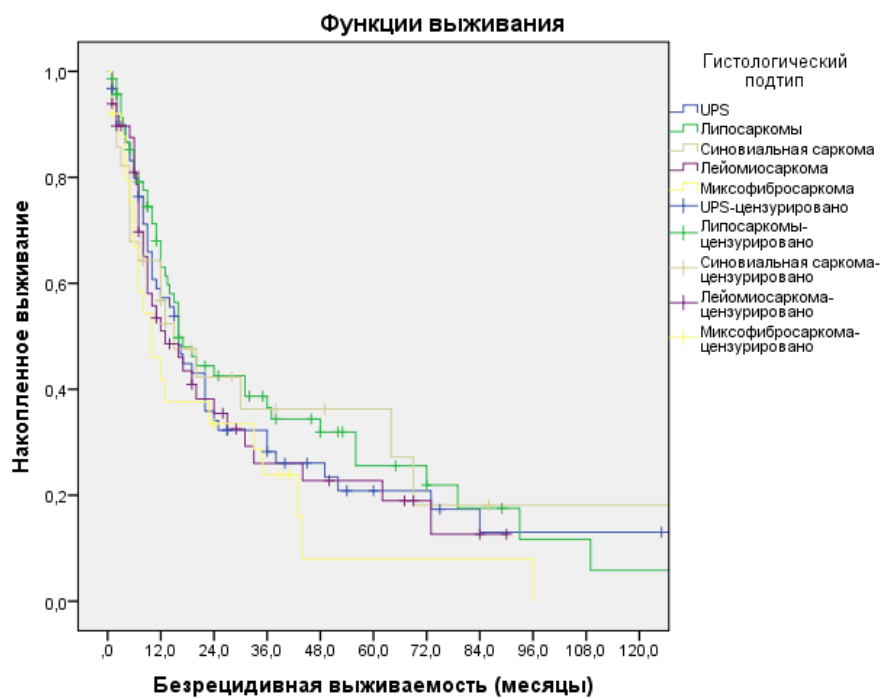


Рисунок 58 – Влияние гистологического подтипа СМТ на общую выживаемость, $p=0,503$

Таблица 79 – Показатели общей выживаемости больных в зависимости от гистологического подтипа СМТ.

		Безрецидивная выживаемость(%)		
		Годы	1	3
UPS	Безрецидивная выживаемость	57,3%	28,2%	20,9%
	Стандартная ошибка	6,5%	6,1%	5,8%
липосаркомы	Безрецидивная выживаемость	63%	36,5%	25,6%
	Стандартная ошибка	6,0%	6,3%	6,5%
Синовиальная саркома	Безрецидивная выживаемость	56,7%	36,3%	27,2%
	Стандартная ошибка	9,4%	10,3%	11%
леймиосаркома	Безрецидивная выживаемость	51%	26%	19%
	Стандартная ошибка	7,5%	7,2%	6,8%
миксофибросаркома	Безрецидивная выживаемость	41,8%	23,9%	8%
	Стандартная ошибка	10,1	8,9%	7,2%

Из вышеизложенных данных следует, что гистологический подтип опухоли не оказывает достоверного влияния на безрецидивную выживаемость. Значения трехлетней БРВ варьировали в пределах 10%.

Влияние степени злокачественности на время до возникновения местного рецидива

Несмотря на относительно скромное количество случаев с определенной патоморфологией степенью злокачественности (N=109), как и в случае с общей выживаемостью подтверждено достоверное отрицательное влияние высокой степени злокачественности (N=39) на сроки возникновения рецидивной опухоли (рисунок 59, таблица 80).

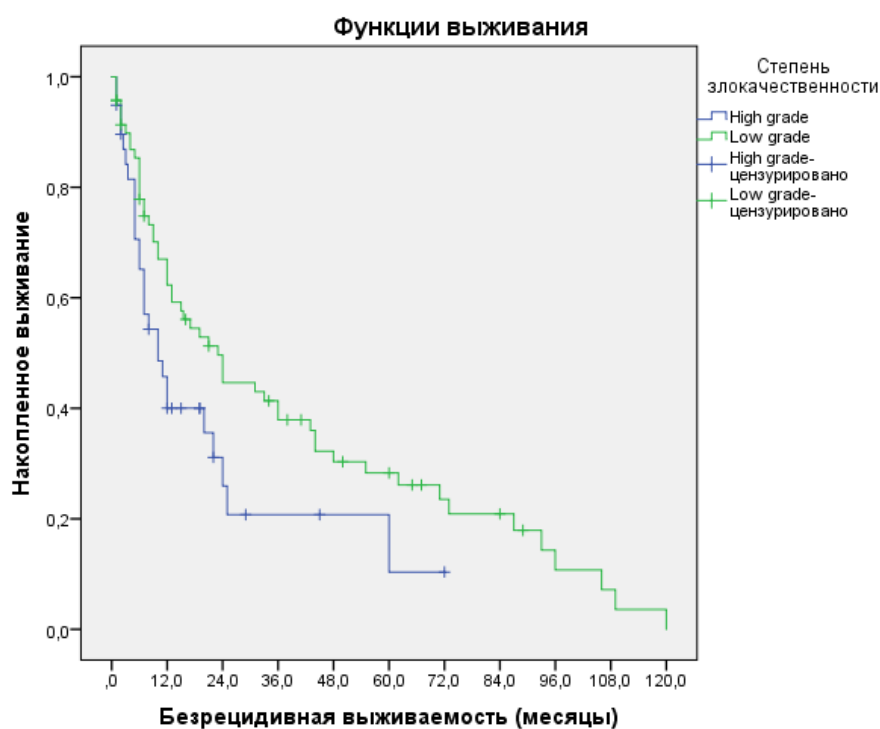


Рисунок 59 – Влияние степени злокачественности СМТ на безрецидивную выживаемость, $p=0,040$

Таблица 80 – Показатели безрецидивной выживаемости больных в зависимости от степени злокачественности СМТ

	Годы	Безрецидивная выживаемость(%)		
		1	3	5
High grade	Безрецидивная выживаемость	40%	20,7%	10,7%
	Стандартная ошибка	8,2%	8,2%	8,4%
Low grade	Безрецидивная выживаемость	62,3%	37,9%	26,1%
	Стандартная ошибка	6%	6,1%	5,8%

В соответствии с вышеуказанными данными – 1-3-5 летняя выживаемость в группе high grade СМТ составила 40%, 20,7%, 10,7% соответственно, против 62,3%, 37,9%, 26,1% в группе low grade СМТ. Таким образом, степень злокачественности явилась не только отрицательным прогностическим фактором общей выживаемости, но и безрецидивной выживаемости.

Влияние лучевой терапии на время до возникновения местного рецидива

Одним из ключевых факторов в отношении местного рецидивирования явилась дистанционная лучевая терапия. Влияние лучевой терапии на безрецидивную выживаемость оценивалось с учетом сроков проведения данного метода лечения. Факт проведения ЛТ учитывался лишь в случае неоадьювантного применения при текущем случае рецидивирования, либо при предшествовавшем лечении (рисунок 60, таблица 81).

Таблица 81 – Показатели безрецидивной выживаемости больных в зависимости от проведения дистанционной лучевой терапии

	Годы	Безрецидивная выживаемость(%)		
		1	3	5
Дистанционная лучевая терапия (+) N79	Безрецидивная выживаемость	72,3%	52,5%	37,8%
	Стандартная ошибка	5,3%	6,3%	6,9%
Дистанционная лучевая терапия (-) N229	Безрецидивная выживаемость	53,7%	26,9%	16,8%
	Стандартная ошибка	3,4%	3,2%	2,9%

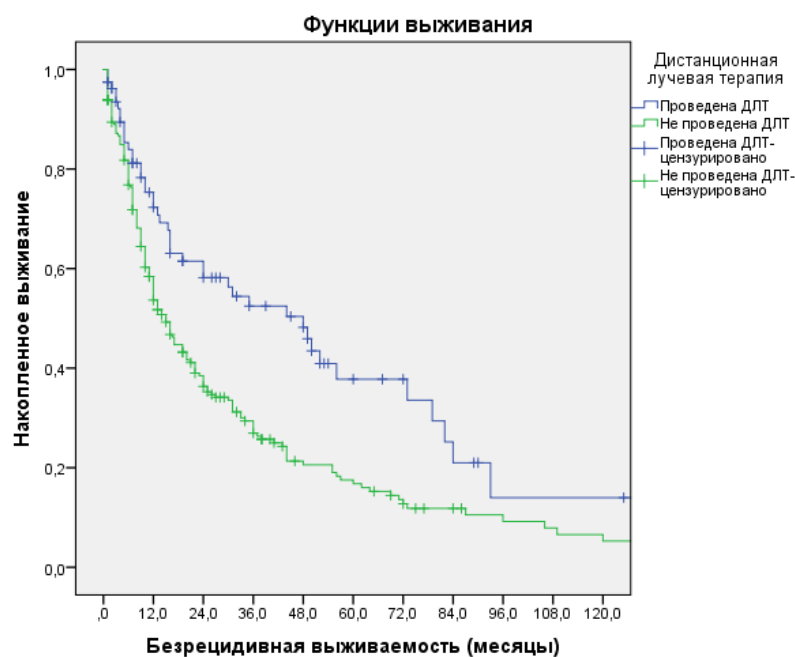


Рисунок 60 – Влияние дистанционной лучевой терапии на безрецидивную выживаемость, $p=0,001$

Из вышеуказанных данных следует, что проведение дистанционной лучевой терапии достоверно улучшает показатели безрецидивной выживаемости при рецидивирующих СМТ конечностей.

С точки зрения практической значимости выполнен анализ влияния дистанционной лучевой терапии на БРВ в случаях радикально прооперированных сарком мягких тканей небольших (до 50мм) размеров (рисунок 61, таблица 82).

Таблица 82 – Показатели безрецидивной выживаемости больных в зависимости от проведения дистанционной лучевой терапии в случаях опухолей до 50мм

	Годы	Безрецидивная выживаемость(%)		
		1	3	5
Дистанционная лучевая терапия(+)(N=35)	Безрецидивная выживаемость	72,1%	61,4%	49,6%
	Стандартная ошибка	7,9%	8,9%	10,4%
Дистанционная(N=113) лучевая терапия (-)	Безрецидивная выживаемость	57,4%	30,5%	18,9%
	Стандартная ошибка	4,7%	4,7%	4,4%

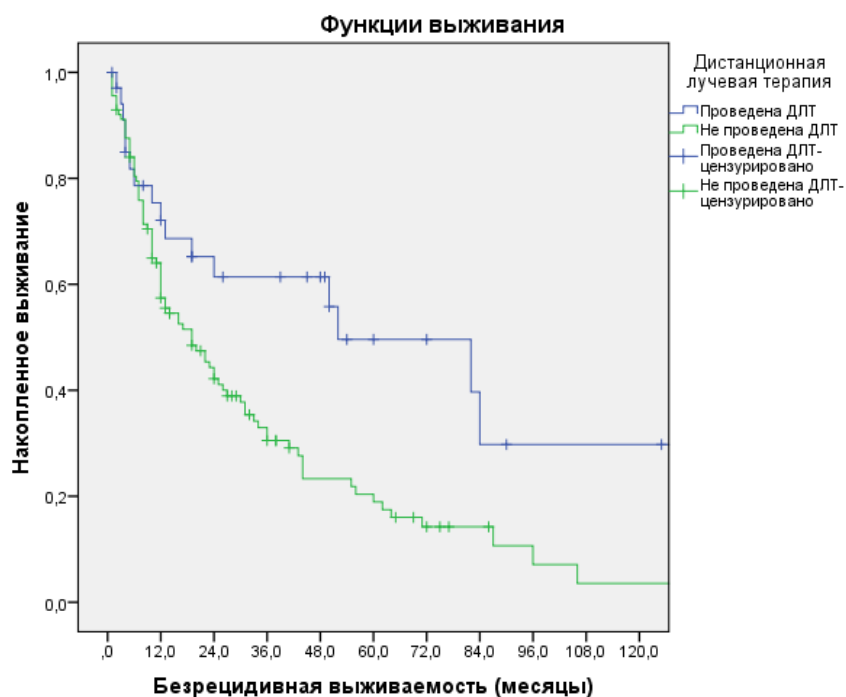


Рисунок 61 – Влияние дистанционной лучевой терапии на безрецидивную выживаемость в случаях опухолей до 50мм, $p=0,005$

Результатом исследования, как указано в вышеизложенных данных, стало достоверное влияние ДЛТ на безрецидивную выживаемость даже в более жестких условиях анализа. Так на третьем году наблюдения БРВ в группе применения ДЛТ в два раза превысила аналогичный показатель в группе без использования лучевой терапии в адьювантном режиме.

Влияние медицинского учреждения на время до возникновения местного рецидива

Чем более очевидной была злокачественная природа заболевания, тем более многочисленными были случаи обращения в специализированные онкологические центры (N=76 – специализированные стационары, N111 – НИИ). Анализ безрецидивной выживаемости в зависимости от уровня учреждения, в которых проведено лечение СМТ конечностей отражен ниже (рисунок 62, таблица 83).

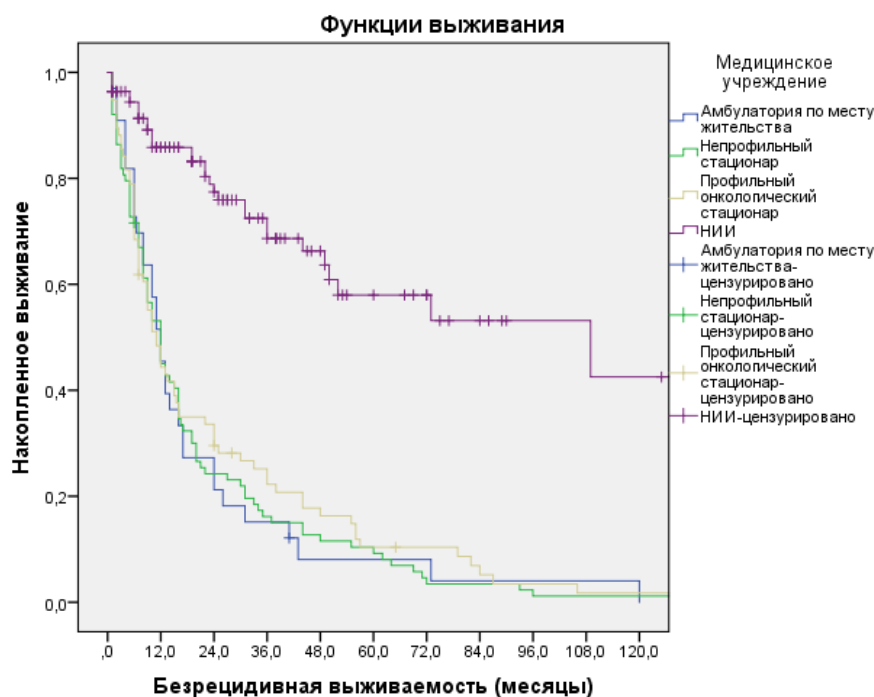


Рисунок 62 – Безрецидивная выживаемость в зависимости от уровня лечебного учреждения, $p < 0,0001$

Таблица 83 – Показатели безрецидивной выживаемости больных в зависимости от уровня лечебного учреждения

	Годы	Безрецидивная выживаемость(%)		
		1	3	5
Амбулатория по месту жительства	Безрецидивная выживаемость	51,5%	8,1%	4,0%
	Стандартная ошибка	8,7%	5,0%	3,8%
Непрофильный стационар	Безрецидивная выживаемость	33,5%	15%	5,8%
	Стандартная ошибка	5,1%	3,8%	2,5%
Профильный онкологический стационар	Безрецидивная выживаемость	48,4%	22,2%	10,4%
	Стандартная ошибка	5,8%	4,9%	3,7%
НИИ	Безрецидивная выживаемость	85,8%	68,7%	58%
	Стандартная ошибка	3,5%	5,5%	6,8%

Несмотря на то, что из данного анализа были исключены случаи нерадикально прооперированных СМТ – выявлено достоверное влияние ранга медицинского учреждения на безрецидивную выживаемость.

Основные факторы возникновения ранних рецидивов

Методом многофакторного анализа с применением логистической регрессии определено влияние на возникновение ранних рецидивов таких факторов, как степень злокачественности, применение дистанционной лучевой терапии, край резекции по Enneking (2,3,4), количества рецидивов (1,2 и более) и гистологический подтип опухоли (включены в анализ только многочисленные гистологические подтипы: Недифференцированная плеоморфная саркома (UPS) / злокачественная фиброзная гистиоцитома, липосаркома, синовиальная саркома, леймиосаркома, миксофибросаркома). В анализе участвовали данные прослеженных случаев местного рецидивирования при радикально выполненных операциях. Результаты приведены в таблице 84.

Таблица 84 – результат многофакторного анализа (логистической регрессии) возникновения раннего рецидива

Факторы	ОШ (В)	Значимость (p)	ДИ	
			от	до
Степень злокачественности (Grade)	0,113	0,793	0,481	2,605
Морфологический подтип	-0,012	0,753	0,914	1,067
Количество рецидивов	0,292	0,284	0,785	2,284
ДЛТ	0,886	0,107	0,826	7,119
Край резекции по Enneking	0,727	0,026	1,090	3,924
Константа	-3,259	0,055	-	-

Данные анализа свидетельствуют о том, что главным фактором развития раннего местного рецидива является объем удаляемых тканей ($p=0,026$, отношение шансов (В) =0,727, доверительный интервал от 1 до 3,9), даже с учетом вышеуказанных поправок.

3.1.5 Выявление местных рецидивов

Рекомендации о наблюдении после проведенного лечения

Рекомендации по послеоперационному мониторингу заболевания были получены лишь в 60% случаев. Так, после проведенного лечения в непрофильных стационарах контрольным осмотрам и контрольным обследованиям подвергалось 16% пациентов. Основным фактором в данном случае является не только нежелание и незнание врача первичного контакта рекомендаций о тактике ведения данной группы пациентов, но и во многих случаях некорректный диагноз даже на послеоперационном этапе (не выполнено гистологическое исследование операционного материала). Так, при незапланированных оперативных пособиях по поводу различных «заболеваний», оказавшихся по результатам гистологического исследования саркомами, больной был перенаправлен в профильное учреждение в 15% случаев.

Методы выявления рецидивной опухоли

Для оценки показателей выявления локальных рецидивов оценивались данные о том, каким образом была выявлена опухоль и какие методы лучевой диагностики применялись. Информация о сроках выявления рецидива не может быть учтена, так как тонкую грань между непосредственным возникновением местного рецидива и его выявлением проследить не удастся.

В 4 % случаев местный рецидив был выявлен во время выполнения или осмотра, не связанного с наблюдением по поводу основного заболевания. Больные перенаправлены в профильные учреждения по поводу СМТ конечностей после нерадикально выполненных операций. При контрольном обследовании (осмотрах и инструментальных исследованиях) опухоль обнаружена в 46% случаев. Кроме того, каждый третий рецидив (30%) был обнаружен самостоятельно самим пациентом, что определяет важность самообследования.

В подавляющем количестве случаев дообследование и лечение рецидивного заболевания предпринималось уже в условиях специализированных стационаров. Частота обращений в медицинские учреждения различного уровня отражена в таблице №85.

Таблица 85 – учреждения, в которых выполнено обследование по поводу рецидива заболевания

Учреждение лечения рецидива	N	%
Амбулатория	17	5%
Непрофильный стационар	53	14%
Профильный стационар	64	17%
НИИ	237	64%
Всего	371	100%

На предоперационном этапе ультразвуковое исследование, являясь самым доступным и популярным методом лучевой диагностики СМТ конечностей, было выполнено в 80% (N=299) случаев. МРТ в 41% (N=153) случаев, КТ в 15% (N=54).

Как правило, ультразвуковой мониторинг за больными СМТ конечностей проводился в профильных стационарах, где рецидив опухоли был зафиксирован в 77% случаев (таблица №86).

Таблица 86 – Лечебные учреждения, в которых выявлен рецидив СМТ при УЗИ

Ранг учреждения, в котором выявлен рецидив при УЗИ	N	%
Амбулатория	2	2%
Непрофильный стационар	8	8%
Профильный стационар	13	13%
НИИ	77	77%
Всего	100	100%

Таким образом, наиболее часто и эффективно примененной модальностью лучевой диагностики для выявления местного рецидива СМТ конечностей явилась ультрасонография. Из 127 случаев локального рецидивирования, выявленного посредством лучевой диагностики местных рецидивов – 100 зафиксировано при помощи УЗИ (таблица №87).

Таблица 87 – Методы лучевой диагностики, зафиксировавшие рецидив СМТ

Метод лучевой диагностики, выявивший рецидив СМТ	N	%
УЗИ	100	78%
МРТ	22	18%
КТ	5	4%
Всего	127	100%

Магнитно-резонансная томография – наиболее чувствительная методика в отношении визуализации мягкотканых новообразований, во время контрольного наблюдения в послеоперационном периоде в исследуемой группе позволила выявить рецидив лишь в 22 случаях, что связано не с эффективностью данного метода лучевой диагностики, а с низкой доступностью и, соответственно, эпизодичностью назначений МРТ в рутинном мониторинге СМТ. Компьютерная томография из 54 случаев использования в данной группе больных в качестве уточняющего метода визуализации в 5 случаях позволила обнаружить рецидив заболевания. Более того, в 12 случаях применения КТ убедительных данных за рецидив заболевания получено не было (таблица №88).

Таблица 88– Методы лучевой диагностики, не зафиксировавшие рецидив СМТ

Рецидив не визуализирован	N	%
УЗИ	7	2%
МРТ	8	5%
КТ	12	22%
Всего	371	100%

В случаях неэффективной визуализации рецидивных опухолевых узлов лучевая картина обычно трактовалась как постоперационные и постлучевые изменения.

Лечение несуществующих рецидивов

Среди прошедших лечение в НИИ зафиксировано 7 операций «профилактического» характера, псевдоопухолевые клинические изменения, подтвержденные данными лучевой диагностики, послужили причиной ненужных иссечений послеоперационной области.

Морфологическая верификация

Морфологическая верификация рецидива осуществлена в 12,7% случаев и, как правило, была осуществлена посредством трепан-биопсии (таблица 89).

Таблица 89 – Методы верификации рецидивной опухоли

Способ верификации рецидивного процесса	N	%
Не проводилась	324	87,3%
ТАБ	10	2,7%
Трепан-биопсия	28	7,5%
Открытая биопсия	9	2,4%
	371	100%

3.2. Результаты проспективного исследования

3.2.1 Информативность первичного биопсийного материала.

В первой группе (биопсий под навигацией с контрастным усилением – «SEUS-G») материал был информативен во всех 59 случаях, что позволило в дальнейшем определить как характер заболевания, так и подгрупповую принадлежность. В контрольной группе (биопсий под навигацией в В-режиме – «US-G») в 5 случаях информативного материала оказалось недостаточно для интерпретации (2 опухоли веретенчаточного строения с обширными полями некротических изменений, 2 недифференцированные плеоморфные саркомы и 1 миксофибросаркома), таким образом, информативность первичной биопсии (истинные результаты /общее число ответов=54/59) составила 91%, против 100% в основной группе (таблицы 90,91).

Таблица 90 - Информативность первичной биопсии в **контрольной** группе

характер заболевания	информативный материал	неинформативный материал
доброкачественный	13	0
злокачественный	41	5
итог	54	5
эффективность	54/59=91%-	

Таблица 91 - Информативность первичной биопсии в **основной** группе

характер заболевания	информативный материал	неинформативный материал
доброкачественный	13	0
злокачественный	46	0
итог	59	0
эффективность	100%	

Из информативного материала дальнейшая диагностика осуществлялась посредством рутинного гистологического исследования, дополненного в ряде случаев ИГХ-окрашиванием без использования молекулярно-генетического исследования. Таким образом, в контрольной группе дальнейшей оценке подверглось 54 случая (против 59 в основной).

3.2.2 Определение характера заболевания

По данным биопсии под ультразвуковым контрастно-усиленным наведением удалось корректно определить характер заболевания во всех 59 случаях, следовательно, показатели чувствительности и специфичности, а так же прогнозируемой ценности ответа составили 100% в отличие от контрольной группы, где в 2 случаях (высокодифференцированная липосаркома, миксоидная липосаркома) злокачественных заболеваний представленный морфологам материал не имел признаков атипии, что и снизило показатели чувствительности, составившей 95%. Постановка доброкачественного диагноза в обеих группах осуществлена в 100% случаев (13). Данные представлены в таблицах №92 и №93.

Таблица 92 - Оценка злокачественности процесса по информативному биопсийному материалу в **контрольной** группе.

Истинный характер заболевания	характер заболевания определен как доброкачественный	характер заболевания определен как злокачественный
доброкачественный	13	
злокачественный	2	39
итог	39+13=52	
	ИП=39 ИО=13 ЛП=0 ЛО=2	
Чувствительность(Ч) Специфичность(С)	Ч = 39/(39+2)=95%	С = 13/(13+0)=100%
Предположительная ценность ответа	ПЦОО=13/13+2=87%	ПЦПО=39/39=100%

Таблица 93 - Оценка злокачественности процесса по информативному биопсийному материалу в **основной** группе.

Истинный характер заболевания	характер заболевания определен как доброкачественный	характер заболевания определен как злокачественный
доброкачественный	13	
злокачественный		46
итог	59	
	ИП=46 ИО=13 ЛП=0 ЛО=0	
Чувствительность(Ч), Специфичность(С)	Ч=100%	С=100%
Предположительная ценность ответа	ПЦОО=46/46=100%	ПЦПО=13/13=100%

3.2.3 Определение подгрупповой принадлежности опухоли.

Трудности в определении подгрупповой принадлежности по данным биопсийного материала возникли в обеих группах. В основной группе из 59 случаев удалось корректно установить подгрупповой диагноз в 53 (89%) случаев, так лишь с установленным фактом наличия саркомы мягких тканей операции подверглось 6 больных (высокодифференцированная липосаркома, миксоидная липосаркома, недифференцированная липосаркома, недифференцированная веретеночлечная саркома, недифференцированная веретеночлечная и плеоморфная саркомы, синовиальная, лейомио- и микофибро- саркомы). Вышеуказанные данные представлены в таблице №94.

Таблица 94 - Оценка подгрупповой принадлежности по информативному биопсийному материалу в **основной группе**.

Характер заболевания	установлена подгруппа	не установлена подгруппа
доброкачественный	13	0
злокачественный	40	6
итог	53	6
эффективность	53/59*100=90%	

В контрольной группе расхождение в подгрупповой принадлежности произошло в 23% от всех информативных биопсий, позволивших корректно определить характер заболевания (54) случаев. Основные трудности так же, как и в основной группе возникли с низкодифференцированными, веретеночлеточными, липосаркомами, а также с миксоидными опухолями (5 липосарком, 1 лейомиосаркома, 2 миксофибросаркома, 2 веретеночлеточные, 2 недифференцированные плеоморфные саркомы, 1 злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов, 1 экстраабдоминальный десмоид). Вышеуказанные данные представлены в таблице №95.

Таблица 95 - Оценка подгрупповой принадлежности по информативному биопсийному материалу в **контрольной группе**.

Характер заболевания	установлена подгруппа	не установлена подгруппа
доброкачественный	13	0
злокачественный	27	14
итог	40	14
эффективность	40/54*100=74%	

В итоге корректная постановка диагноза на дооперационном этапе была осуществлена в исследуемой группе в 90% случаев (53/59*100), против 68% (40/59*100) в контрольной, что отражено в сводной таблице №96.

Таблица 96 - Данные анализа биопсийного материала в основной (КУУЗ-навигация) и контрольной (УЗ-навигация) группах

Информативность первичной биопсии				
характер заболевания	КУУЗ-навигация информативный материал	КУУЗ-навигация не информативный материал	УЗ-навигация информативный материал	УЗ-навигация не информативный материал
доброкачественный	13	0	13	0
злокачественный	46	0	41	5
итог	59		54	
Оценка злокачественности процесса по информативному биопсийному материалу				
	КУУЗ-навигация добро	КУУЗ-навигация зло	УЗ-навигация добро	УЗ-навигация зло
доброкачественный	13	0	13	0
злокачественный	0	46	2	39
итог	59		52	
Оценка подгрупповой принадлежности по информативному биопсийному материалу и адекватной оценке злокачественности				
	КУУЗ-навигация установлена подгруппа	КУУЗ-навигация не установлена подгруппа	УЗ-навигация установлена подгруппа	УЗ-навигация не установлена подгруппа
доброкачественный	13	0	13	0
злокачественный	40	6	27	14
итог	53		40	
Общая эффективность	89,8%		67,9%	

ГЛАВА IV

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ

Ретроспективный анализ

В соответствии с целью настоящего исследования из зарегистрированных 1802 случаев госпитализации в ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» по поводу СМТ конечностей с 2004 по 2016 год, отобраны данные 213 больного СМТ конечностей, страдавшего как минимум от одного рецидива заболевания.

В исследуемой группе больных показатель пятилетней общей выживаемости составил 64%, что по данным мировой литературы является среднестатистическим показателем. Медиана общей выживаемости составила 101 мес., стандартная ошибка +/-11,1 мес., 95% доверительный интервал (79,06 – 122,93).

Безметастическая пятилетняя выживаемость составила 58,3%, медиана 106 мес., стандартная ошибка +/-23,5 мес., 95% доверительный интервал (59,833 – 152,167). У больных, переживших пятилетний рубеж, в 93,9% случаев развивался первый местный рецидив заболевания. Медиана безрецидивной выживаемости составила 5 мес, стандартная ошибка +/- 1,08, 95% доверительный интервал 2,88 – 7,11. В случаях первично радикально прооперированных больных медиана безрецидивной выживаемости составила 10 мес, стандартная ошибка +/- 1,145, а 95% доверительный интервал 7,75 – 12,24. При анализе сроков возникновения рецидива заболевания во всех прослеженных случаях пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 22% при медиане безрецидивной выживаемости 13 мес.

В исследуемой группе больных доля мужчин составила 46 % (N=116), соответственно женщин 54% (N=97). Средний возраст больных на момент дебюта заболевания по поводу СМТ составил 50 лет (от 12 до 86лет), среди мужчин это показатель составил 49 лет (от 12 до 84лет), а женщин 50 лет (от 12 до 86лет). В соответствии с данными многофакторного анализа мужской пол оказывает негативное влияние на показатели общей выживаемости. (p=0,001). Возрастная группа после 70 лет на момент дебюта заболевания ожидаемо обладает более

низкими показателями общей выживаемости (пятилетняя выживаемость 49,4%, $p=0,036$).

Чаще всего происходило поражение нижней конечности (69% случаев), при этом «излюбленной» локализацией СМТ стало бедро (35%), а на верхней – предплечье (14%). При этом достоверного влияния на течение заболевания локализация опухоли не оказала. Показатели пятилетней общей, безметастатической и безрецидивной выживаемости при локализации СМТ на верхней конечности составили 77,4%, 63,6%, 7,5% против 57,1%, 55,6 %, 4,8% соответственно, при локализации на нижней конечности.

В исследуемой группе преобладали крупные ($N=110$) (>5 см) поверхностно расположенные ($N=108$) первичные опухоли. Размеры рецидивных опухолей варьировали от небольших узлов 10 мм до гигантских распространенных инфильтратов 570 мм в наибольшем измерении. Среднее значение составило 81 мм. Размер первичной опухоли по данным многофакторного анализа (Cox-регрессии) оказал достоверное влияние ($p=0,019$) на безметастатическую выживаемость.

В изучаемой группе больных чаще всего развивался один рецидив (49%) после лечения которого наблюдалась стойкая ремиссия, либо системное прогрессирование. Один из наблюдаемых пациентов подвергся 12 оперативным вмешательствам по поводу локального рецидива заболевания. У пациентов с одним зарегистрированным рецидивом показатель 5-летней ОВ составил 47%, а в группе с 2 и более рецидивами 77%, что явилось статистически значимым различием ($p=0,002$). При выделении 3 групп пациентов, первой - с одним рецидивом опухоли ($N=106$), второй с 2 ($N=58$), третьей с 3 и более рецидивами ($N=49$) вышеуказанная статистическая закономерность подтвердилась вновь. Пятилетняя общая выживаемость составила 49%, 68% и 84% соответственно. Таким образом, многократное рецидивирование опухоли является положительным прогностическим знаком ($p=0,001$). Точно так же, наличие у пациента более двух рецидивов СМТ в анамнезе, явилось благоприятным прогностическим фактором в отношении безметастатической выживаемости ($p=0,011$), пятилетние показатели

которой составили 76%, против 52,9% и 49,8% в случаях однократного и двухкратного рецидивирования соответственно.

Для случаев радикально прооперированных больных (N=145) выделена группа ранних рецидивов, возникших не позднее, чем через 6 месяцев после хирургического лечения (N=50). Как по данным однофакторного анализа ($p=0,026$), так и в соответствии с результатами Cox-регрессии ($p=0,006$) вышеуказанное событие является неблагоприятным прогностическим фактором в отношении общей выживаемости.

Наиболее часто причиной обращения в медицинское учреждение по поводу первичной опухоли являлась пальпируемая опухоль (99%), сопровождаемая дискомфортом (71%) и нередко болью (34%). Если в группе симптомов первого рецидива возникновение боли отмечено в 55% случаев, то при последующем рецидивировании в 76,3%. Подобная ситуация и с нарушением функции конечности (31% --> 56%), неврологическими нарушениями (18,7% --> 39%) и появлением изъязвления (9,8% --> 21,8%).

Учреждением первичного обращения, как правило, являлась амбулатория и непрофильный стационар. Врач первичного контакта в большинстве случаев обращения по поводу первичной опухоли не являлся онкологом (62%). В профильные онкологические учреждения больной обратился лишь в 29% случаев.

Подозрение на опухоль имело место в 45 случаях (21%), а корректно установленный факт наличия саркомы мягких тканей зафиксирован в 39 наблюдениях (18%). Таким образом, в 61% случаев был некорректно сформулирован первичный диагноз.

В соответствии с ошибочно выставленным диагнозом последовало и лечение в неадекватном объеме: симптоматическая консервативная терапия, физиотерапия и нерадикальные операции (N=63), заключавшиеся в попытках дренирования несуществующей гематомы или амбулаторном удалении «доброкачественных» опухолей небольших размеров. К сожалению, доля пациентов, обратившихся или направленных в профильные стационары (N=43, 20%) и НИИ (N=20, 9%) – совсем невелика. После проведенного лечения в различных медицинских учреждениях,

больные и их лечащие врачи, осознав, что процесс уходит из-под контроля, обращались, как правило, в стационары более высокого ранга. Так 80% госпитализаций по поводу рецидивной опухоли было в профильные онкологические стационары.

Установлена достоверная взаимосвязь между рангом первичного учреждения и возникновением продолженного роста опухоли. Согласованность критериев (Каппа индекс) составила 0,091, $p=0,033$. Однофакторный анализ показал негативное влияние непрофильных лечебных учреждений на безрецидивную выживаемость ($p<0,0001$), трехлетние показатели которой составили : 1,8% при обращении в амбулаторию по месту жительства, 12,9%-непрофильный стационар, против 18,6 и 15% в случаях лечения в профильных учреждениях. Результатом Сох-регрессии стало достоверное негативное влияние непрофильных медицинских учреждений на общую выживаемость ($p=0,011$). Достоверного влияния на безметастатическую выживаемость не выявлено ($p=0,465$).

Самым распространенным гистологическим подтипом СМТ, включенным в исследование являлась недифференцированная плеоморфная саркома (UPS), некогда именуемая как злокачественная фиброзная гистиоцитома (22,1%). Среди липосарком (21,1%) преобладала миксоидная морфология (60%) Не смотря на отсутствие достоверного влияния на безрецидивную выживаемость, однофакторный анализ позволил установить негативное воздействие на безметастатическую выживаемость синовиальной саркомы ($p=0,022$). Лучшие показатели общей выживаемости выявлены в группе липосарком. Если на рубеже пятого года наблюдения показатели ОВ синовиальных сарком составляли 42%, являясь худшими в рассматриваемой группе, то десятилетняя выживаемость при лейомиосаркоме составила всего 19%, синовиальной саркоме 32% в то время как данный показатель при липосаркомах составил 46%. Данные Сох-регрессии отражают статистически достоверное негативное воздействие лейомиосарком ($p=0,053$) и синовиальных сарком ($p=0,035$) на общую выживаемость.

В наблюдаемой когорте больных степень злокачественности определена в 93 случаях. В указанных случаях преобладали опухоли высокой степени

злокачественности (N=53). Высокая степень злокачественности явилась достоверным ($p<0,01$) отрицательным прогностическим знаком как при однофакторном, так и при многофакторном анализе всех исследуемых видов выживаемости больных. Для low grade СМТ(N=40) 5-летняя общая выживаемость составила 83%, в то время как в группе high grade (N=53) СМТ 32%, безрецидивная выживаемость 10,7% против 26,1% в анализе всех случаев рецидивирования и 15% против 1,9% в отношении первого рецидива. Пятилетняя безметастатическая выживаемость составила 77,2% против 22,4% соответственно. Показатели безрецидивной выживаемости составили 15% против 1,9% соответственно. Достоверность влияния степени-злокачественности при Cox-регрессии для ОВ – $p<0.001$, БРВ – $p=0,041$, БМВ – $p<0.001$.

Отчетливой статистически значимой взаимосвязи между количеством возникших у пациента рецидивов опухоли и степенью злокачественности не получено. Согласованность критериев (Каппа индекс) составила 0,122, $p=0,212$.

Все оперативные вмешательства, выполненные по поводу первичной опухоли, носили органосохраняющий характер, однако зафиксировано значительное количество нерадикальных операций (32%). Значительную долю адекватно выполненных оперативных пособий составляли краевые иссечения (44%). Среди операций, выполненных по поводу рецидива заболевания преобладали широкие иссечения (39%). Различные объемы хирургического лечения при первичных и рецидивных опухолях прежде всего связаны с низкой онкологической настороженностью врачей первичного контакта, а также возможностями лечебного учреждения.

В случаях рецидивов СМТ конечностей применение изолированной регионарной перфузии является альтернативой ампутации. Так в исследуемой ретроспективной группе вышеуказанный метод применен у 21 больного.

При проведении обширных калечащих операций, а также изолированной регионарной химиоперфузии предложен и апробирован в клинике института оригинальные методы борьбы с вынужденной кровопотерей, подтвержденные патентами РФ.

Выявлено отрицательное влияние циторедуктивных первичных вмешательств на общую и безметастатическую выживаемость ($p < 0,001$). Так, в группе с зафиксированным продолженным ростом опухоли показатель пятилетней общей выживаемости ниже, чем в группе рецидивирования более, чем в 2 раза и составил всего 32% против 74% соответственно. Как и при анализе общей выживаемости - циторедуктивные вмешательства явились отрицательным прогностическим фактором возникновения метастатической болезни ($p < 0,0001$), показатели пятилетней безметастатической выживаемости составили 37,6% и 65% соответственно.

Для оценки влияния объема удаленных непораженных тканей (края резекции по Enneking W.F.) первичной опухоли на общую выживаемость больные перенесшие нерадикальные первичные операции (1 категория по Enneking) были исключены из анализа. Первично ампутация в исследуемой группе не производилось. Выделено 2 группы: первая – больные, первично перенесшие краевые резекции (2 категория по Enneking), ($N=99$), и вторая – больные, подвергшиеся широкому футлярно-фасциальному иссечению (3 и 4 категории по Enneking), ($N=46$). Достоверных различий выживаемости в указанных группах не выявлено ($p=0,898$). При оценке показателей безметастатической выживаемости в указанных группах статистически достоверных различий также не выявлено ($p=0,740$).

Однако, объем удаляемых тканей как при однофакторном (в группах оценки сроков возникновения первого рецидива ($p=0,007$) и всех последующих ($p < 0,001$)), так и, выдержав поправки сопутствующих ковариант при многофакторном анализе, явился значимым прогностическим фактором местного рецидивирования ($p=0,0006$). При оценке сроков появления первого рецидива трехлетняя безрецидивная выживаемость в группе краевых резекций составила 12,1% против 30,4% в группе широких и футлярно-фасциальных иссечений.

Из вышеуказанных данных следует, что выполнение обширных травматичных вмешательств достоверно не влияет на общую ($p=0,898$) и

безметастатическую выживаемость ($p=0,740$), однако принципиально сказывается на безрецидивной выживаемости ($p<0,001$).

Дистанционная лучевая терапия применена у 121 больного (57%), при этом лишь в 12 случаях предшествовала оперативному пособию. В 11 случаях ЛТ применялась дважды по поводу основного заболевания и носила адьювантный характер. Брахитерапия применена у 5 больных при лечении рецидива основного заболевания. Частичный регресс опухоли после проведения данной методики был достигнут в 4 случаях.

Применение дистанционной лучевой терапии при рецидивных СМТ ($N=121$) достоверно улучшает показатели общей выживаемости ($p=0,004$). Так 5-летняя общая выживаемость при наличии ДЛТ как этапа комбинированного лечения рецидивирующих СМТ составила 72% против 52% без вышеуказанной терапии. В случаях радикальных первичных операций ДЛТ так же не теряет своей актуальности, хоть и снижается статистическая значимость ($p=0,07$), 5-летняя общая выживаемость составила 75,9% против 65,8% соответственно.

Подтверждено достоверное влияние ДЛТ на безметастатическую выживаемость как при однофакторном анализе (пятилетняя безметастатическая выживаемость составила 63,6% в группе с применением ДЛТ против 50,4% без вышеуказанной терапии, $p=0,022$), так и при многофакторном анализе ($p=0,016$). Немаловажно, что в последнем случае принципиально было проведение ЛТ в рамках лечения первичной опухоли.

Применение лучевой терапии оказало статистически значимый ($p=0,003$) эффект и на безрецидивную выживаемость. Так на третьем году наблюдения за областью первичной операции показатели безрецидивной выживаемости в группе применения ДЛТ в два раза превысили аналогичный показатель в группе без использования лучевой терапии (20,0% против 10,9% соответственно). При однофакторном анализе безрецидивной выживаемости всех зарегистрированных случаев рецидивирования СМТ, радикально прооперированных по поводу предшествовавшей опухоли, также выявлены статистически значимые различия ($p=0,001$). Кроме этого, даже в более жестких условиях анализа (предшествовавшая

радикальная операция по поводу опухоли менее 50мм) указанный фактор не утратил своей значимости ($p=0,005$).

Таким образом, с учетом полученных данных, применение ДЛТ оправдано во всех случаях СМТ конечностей и наиболее эффективно на первом этапе лечения.

Основными методами исследования (после проведенного физикального осмотра) являлись УЗИ, КТ и МРТ как в режиме контрастного усиления, так и без. При дооперационном дообследовании наиболее часто применялось УЗИ. Выбор метода исследования определялся не только спецификой самого заболевания, но и оснащенностью медицинского учреждения. На предоперационном этапе ультразвуковое исследование, являясь самым доступным и популярным методом лучевой диагностики СМТ конечностей, было выполнено в 80% (N=299) случаев. МРТ в 41% (N=153) случаев, КТ в 15% (N=54).

Как правило, ультразвуковой мониторинг за больными СМТ конечностей проводился в профильных стационарах, где рецидив опухоли был зафиксирован в 77% случаев. Таким образом, наиболее часто и эффективно примененной модальностью лучевой диагностики для выявления местного рецидива СМТ конечностей явилась ультрасонография. Из 127 случаев локального рецидивирования, выявленного посредством лучевой диагностики, 100 зафиксировано при помощи УЗИ.

Однако, наиболее простым и необходимым методом мониторинга местного рецидивирования СМТ конечностей является самоконтроль пациента, эффективность которого напрямую зависит от качества и объема рекомендаций лечащего врача.

Перспективный анализ

Целью нашего исследования стало определить диагностическую ценность предложенного метода трепан-биопсии под контраст-усиленной ультразвуковой навигацией в условиях одного онкологического центра при усилиях единой междисциплинарной команды.

Ультразвуковой контроль при осуществлении пункционной/трепан биопсии является самым распространенным и легкоосуществимым методом навигации. Описаны различные модификации и способы, направленные на упрощение выполнения данной процедуры и более точное наведение на патологический очаг, такие как: пункция под контролем ультразвукового изображения методом «свободной руки»; с визуализацией продвижения биопсийного материала в пункционной игле; с предварительной разметкой точки пункции и использованием пункционных адаптеров ультразвуковых датчиков. Однако, решающую роль играет идентификация наиболее информативных участков опухоли, визуализация и наведение на которые является нерешенной в настоящее время задачей. Так у всех вышеописанных и применяемых на практике способов имеется существенный недостаток – забор гистологического материала производится из произвольной, субъективно определяемой оператором области опухолевого образования.

Mitsuyoshi (2009) на примере 72 больных с опухолями мягких тканей сообщает о 83% информативно выполненных биопсиях под УЗ-навигацией, что позволило установить характер заболевания в 94% случаях СМТ с точностью 68% [102]. Ноебер и соавт. (2001) при проведении 570 трепан-биопсий установили злокачественность опухолей с 99% чувствительностью и 98% специфичностью, однако подгрупповая принадлежность и грейд был установлен лишь 80% случаев [83]. Wu (2008) сообщает о 76% диагностической продуктивности данного метода, в то время как Torrani (2002) на примере 48 больных опухолями опорно-двигательного аппарата установили корректный диагноз в 97% случаев [148].

Гетерогенность мягкотканых опухолевых масс определяет значительные различия в гистологической структуре различных участков опухоли (рисунок 63). Постановка окончательного диагноза при СМТ трудна даже для опытных искусных различными диагностическими средствами патоморфологов. При получении материала путем трепан-биопсии очевидна невозможность объективно оценить участки опухоли с различной степенью дифференцировки и злокачественного потенциала для определения степени злокачественности (Grade) СМТ.

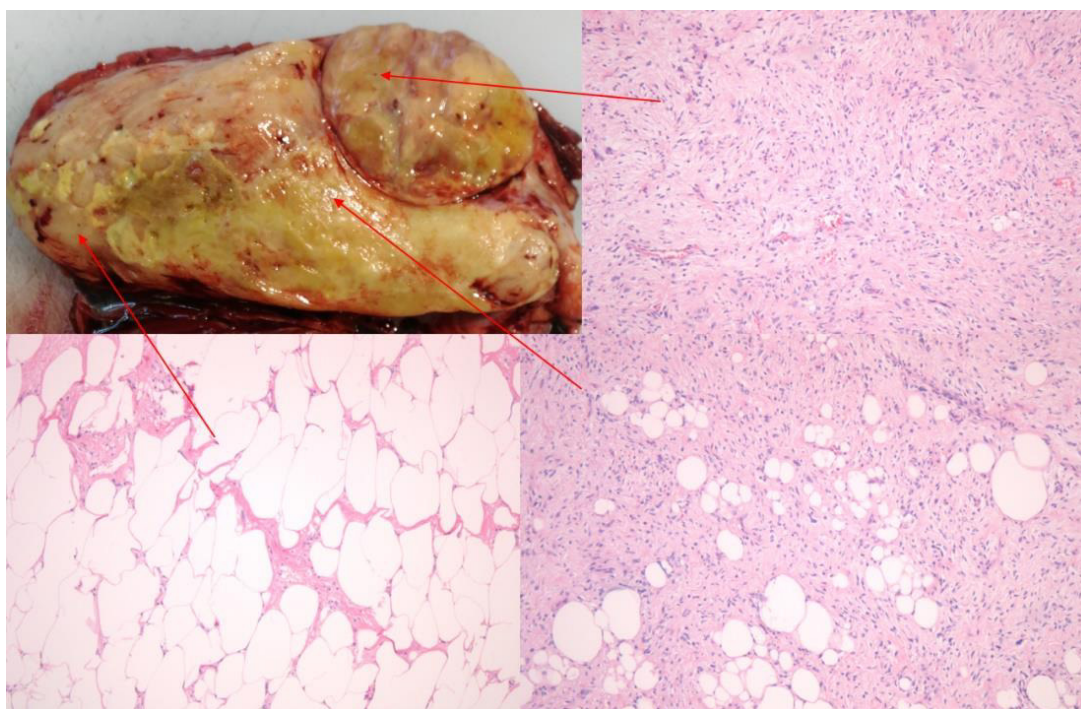


Рисунок 63 - Высоккодифференцированная липосаркома. Координальное различие клеточности в различных участках опухоли

В последние годы растет актуальность метода контраст усиленного ультразвукового исследования (КУ-УЗИ, CEUS – contrast enhanced ultrasound) в диагностике различных опухолей. Данные о применении КУ-УЗИ при СМТ скудны и предварительны, а в отечественной литературе отсутствуют вовсе.

В данном исследовании применен ультразвуковой контраст второго поколения, представляющий собой суспензию микропузырьков (диаметром 2,5 мкм), окруженных упругой мембраной фосфолипидов и наполненных инертным газом с низким уровнем растворимости в воде (гексафторид серы SF₆), который при попадании в кровь остается внутри микропузырьков, но легко диффундирует через альвеолы легких и выделяется с выдыхаемым воздухом. [20]. Мембраны микропузырьков служат границей раздела фаз и обладают высоким уровнем сопротивления давлению. Это приводит к сильному обратному рассеиванию ультразвукового сигнала, выражающемуся в высокой эхогенности микропузырьков [115]. Возможность изменения характеристики отраженного эхосигнала лежит в основе ряда технологий обработки информации, позволяющих «вычленять» импульс от контрастного вещества из всего потока отраженных

ультразвуковых колебаний [20]. Различные режимы доплерографического исследования (дуплексные и триплексные режимы сканирования) позволяют визуализировать внутриопухолевые сосуды диаметром не менее 100 мкм, в то же время контраст-усиленное сканирование позволяет выявить мельчайшие сосуды диаметром около 40 мкм [146]. Благодаря физико-химическим особенностям микропузырьковых контрастов отсутствует интерстициальная фаза, характерная для контрастных агентов других методов визуализации, что гарантирует отображение истинной тканевой перфузии и позволяет выявить картину неоваскуляризации. Оценка кинетических кривых накопления и выведения контрастного препарата и сосудисто-капиллярной архитектоники позволила предположить наиболее метаболически-активные зоны опухоли.

Методика динамического МРТ сканирования, применяемая в дифференциальной диагностике опухолей мягких тканей, основана на том же принципе определения кинетики контрастного препарата. Так Shapeero LG и соавт (2002) подвергли биопсиям 40 больных с опухолями опорно-двигательного аппарата после выполнения динамической МРТ с целью определения наиболее информативного очага опухоли. Данный подход показал высокую чувствительность, однако на скромной выборке пациентов, кроме того не стоит забывать о высокой трудоемкости и стоимости контраст-усиленной МРТ, а также отсутствие возможности выполнения биопсии в режиме «реального времени» в отличие от эхоконтрастных методов визуализации [127].

Основной задачей предложенного метода биопсии является достижение пункционной иглой вышеуказанных участков повышенной перфузии контрастным препаратом (предполагаемой зоны неоангиогенеза), представляющих для морфологов основной интерес при анализе материала.

Очень важным составляющим проведенного исследования является участие единой высококвалифицированной команды как при выполнении предварительной дифференциальной диагностики новообразований мягких тканей, так и при выполнении биопсии. Таким образом при определении диагностической ценности методик не было составляющей разноуровневой подготовки специалистов в

основных исследуемых группах, что могло непосредственным образом повлиять на результаты исследования.

Гетерогенная структура сарком мягких тканей – появление обширных зон распада и миксоматоза или склероза, в частности после проведенной радиотерапии определяют сложности в определении количества столбиков ткани опухоли. Какие из этих образцов окажутся информативными, в какой момент остановить биопсию и мучения пациента? Именно для этого и необходим грамотный специалист-оператор и врач лучевой диагностики.

Анализ основных показателей диагностической пробы осуществлялся на основании материала первичной биопсии. Акцент на результативности первой попытки сделан по нескольким причинам. Во-первых, биопсия – травматичная для пациента процедура, связанная с определенными рисками повреждения окружающих опухоль сосудисто-нервных структур с последующим формированием гематом и некротических затеков. Во-вторых, при каждой последующей биопсии нарушается футлярность опухоли, формирование дополнительных биопсийных каналов влияет на выбор доступа при оперативном пособии и снижает его абластичность. Также увеличивается риск изъязвления опухоли, что ограничивает возможность проведения органосохраняющей операции как таковой. В-третьих, немаловажна экономическая составляющая, так как любая пункционная биопсия – затратная манипуляция, требующая времени, сил, средств пациента и медицинского учреждения. Для достижения наиболее информативных результатов биопсии как при подозрении на местный рецидив, так и при наличии местно-распространенного заболевания предложен оригинальный метод биопсии, подтвержденный приоритетной справкой на патент РФ.

В исследовании показана высокая информативность биопсийного материала (100% против 91% в контрольной группе), получаемого под контраст-усиленной ультразвуковой навигацией. При использовании данной методики раскрыта высокая специфичность (100%, как и в контрольной группе) и чувствительность (100% против 95%) при определении характера заболевания, а также точность в постановке диагноза подгрупповой принадлежности СМТ (90% против 77%).

Данный анализ подтверждает потенциальную диагностическую ценность предложенного метода биопсии в выявлении первичных и рецидивных опухолей мягких тканей.

На высокую результативность данного исследования повлияло участие в осуществлении и планировании биопсий мультидисциплинарной команды: специалистов лучевой диагностики, хирургов и, конечно же, патоморфологов. Основным ограничением нашего исследования является скромное количество принявших участие пациентов, что объясняется редкостью патологии. Предложенная методика вошла в арсенал уточняющих средств в случаях предшествовавших неинформативных биопсий как пункционного, так и инцизионного характера.

Необходимо комплексное изучение данной проблемы и проведение проспективных рандомизированных исследований на примерах более многочисленных групп пациентов. Накопленная информация является частью регулярно пополняемой базы данных сарком мягких тканей НИИО и может стать звеном последующего мультицентрового исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Саркомы мягких тканей – редкие и относительно малоизученные опухоли человека, что сказывается на низкой онкологической настороженности врачей первичного контакта в отношении новообразований мягких тканей. Высокая частота диагностических и тактических ошибок на первом этапе лечения губительно влияет на исход заболевания. Диагностика и лечение сарком мягких тканей, а также наблюдение в послеоперационном периоде должно проводиться только в профильных специализированных медицинских учреждениях (специализированных саркома-центрах).

В рамках данного исследования основными прогностическими факторами общей выживаемости явились: степень злокачественности (grade), половая принадлежность, ранг учреждения первичного лечения, развитие раннего рецидива, а также морфологические подтипы – синовиальная саркома и лейомиосаркома. Основными прогностическими факторами безметастатической выживаемости - степени злокачественности СМТ, проведение лучевой терапии первичной опухоли, развитие раннего рецидива, а также размер опухоли. Основными прогностическими факторами безрецидивной выживаемости явились: тип резекции первичной опухоли и степень злокачественности СМТ. Однофакторный анализ всех возникших рецидивов указал на влияние ранга медицинского учреждения и применение лучевой терапии даже в случаях небольших радикально удаленных опухолей. Таким образом, основным неблагоприятным прогностическим фактором СМТ конечностей является высокая степень злокачественности (High Grade).

Выполнение объемных травматичных операций (футлярно-фасциальных и широких резекций) позволило значительно улучшить показатели безрецидивной выживаемости, однако достоверно не повлияло на общую и безметастатическую выживаемость.

Применение лучевой терапии является благоприятным прогностическим фактором в отношении общей и безрецидивной выживаемости, а при лечении первичной опухоли также позволяет улучшить показатели безметастатической

выживаемости. Возникновение первого рецидива – ключевой момент в течении СМТ конечностей, характер терапии первичной опухоли оказывает значительное влияние на дальнейшую судьбу пациента как в отношении общей, так и безрецидивной выживаемости. Применение лучевой терапии на первом этапе лечения позволяет добиться улучшения показателей общей, безметастатической и безрецидивной выживаемости.

Выявление рецидива зачастую осуществляется самим пациентом, а не во время контрольных осмотров, что связано не только с организационными проблемами и техническими возможностями медицинских учреждений, но и с отсутствием четких рекомендаций после выписки из стационара. Рутинное применение УЗИ при наблюдении за СМТ позволяет выявить местный рецидив заболевания в подавляющем количестве случаев.

Предложенный метод биопсии под контрастно-усиленной ультразвуковой навигацией является эффективным, уточняющим методом диагностики СМТ в случаях предшествовавших неинформативных биопсий первичных и рецидивных опухолей мягких тканей.

ВЫВОДЫ

1. Клиническими особенностями, характеризующими местное рецидивирование СМТ конечностей, явились: развитие рецидивных опухолей как в ложе удаленной первичной опухоли (92%), так и за пределами первичного фасциального футляра (8%); количество локальных рецидивов варьировалось от 1 до 12 (в 49,8% случаев развивался один рецидив); отдаленные метастазы чаще возникали на первом (44%) и втором (29%) рецидивах. Выявление локального рецидива в 50% случаев осуществлялось самим пациентом, а не во время контрольного осмотра, что зачастую связано с отсутствием четких рекомендаций после выписки из стационара (40%), при этом рутинное применение УЗИ позволило диагностировать местный рецидив в 78% случаев.
2. По данным многофакторного анализа основными неблагоприятными факторами общей выживаемости явились: степень злокачественности СМТ ($p < 0.001$), половая принадлежность ($p = 0,001$), ранг учреждения первичного лечения ($p = 0,002$), развитие раннего рецидива (ранее 6 месяцев после хирургического лечения, $p = 0,006$), а также морфологический подтип опухоли – синовиальная саркома ($p = 0,035$); безметастатической выживаемости: степень злокачественности СМТ ($p < 0.001$), развитие раннего рецидива ($p = 0,001$), а также размер опухоли более 50 мм ($p = 0,019$); безрецидивной выживаемости: тип резекции первичной опухоли ($p = 0,0006$) и высокая степень злокачественности СМТ ($p = 0,041$). Однофакторный анализ всех прослеженных случаев местно-рецидивирующих СМТ показал статистически достоверное влияние ранга медицинского учреждения ($p < 0,001$) и применения лучевой терапии даже в случаях небольших (<50мм) радикально удаленных опухолей ($p = 0,005$) на безрецидивную выживаемость.
3. Применение дистанционной лучевой терапии на первом этапе лечения позволяет добиться улучшения показателей общей (5-ти летняя ОВ в случаях применения ДЛТ составила 72,0% против 52,0% без применения ДЛТ, $p = 0,004$), безметастатической (5-ти летняя БМВ составила 63,6% против 50,4%

соответственно, $p=0,022$) и безрецидивной выживаемости (3-х летняя БРВ составила 20,0% против 10,9% соответственно, $p=0,003$).

4. Выполнение обширных оперативных вмешательств (широких и футлярно-фасциальных иссечений) позволяет добиться лучших показателей безрецидивной выживаемости (3-х летняя БРВ составила 30,4% против 12,1% в группе краевых иссечений, $p=0,007$), однако достоверно не влияет на показатели общей (5-ти летняя ОВ составила 76,9% против 67,7% соответственно, $p=0,898$) и безметастатической (5-ти летняя БМВ составила 65,2% против 63,5% соответственно, $p=0,740$) выживаемости.
5. Метод биопсии опухолей мягких тканей под контраст-усиленной ультразвуковой навигацией обладает высокой специфичностью (100%) и чувствительностью (100%), а также характеризуется точностью в постановке диагноза подгрупповой принадлежности СМТ (90%) и высокой информативность биопсийного материала (100%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Диагностика и лечение сарком мягких тканей, а также послеоперационное наблюдение должно осуществляться в специализированных саркома-центрах.
2. Диагностические мероприятия при первичной диагностике сарком мягких тканей конечностей должны включать в себя клинический осмотр, УЗИ, МРТ с контрастированием.
3. При дифференциальной диагностике опухолей мягких тканей целесообразно выполнение трепан-биопсии опухоли. Рекомендуемый объем биопсийного материала составляет не менее 4-х биопсийных столбиков G 14 mm.
4. При СМТ конечностей с целью повышения показателей безрецидивной выживаемости - рекомендуемый объем операции является широкое и футлярно-фасциальное иссечение опухоли (тип иссечения по Enneking - 3,4).
5. Выполнение дистанционной лучевой терапии оправдано во всех случаях сарком мягких тканей конечностей в том числе и в случаях радикально удаленных опухолей размером до 5 см.
6. Высокая эффективность метода трепан-биопсии под контрастным усилением позволяет рекомендовать вышеуказанный способ в случаях предшествовавших неинформативных биопсий первичных и рецидивных опухолей мягких тканей.

Перечень условных сокращений

БМВ – безметастатическая выживаемость
БРВ - безрецидивная выживаемость
ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения
ДЛТ – дистанционная лучевая терапия
ИО – истинно отрицательный (ответ)
ИОЛТ – интраоперационная лучевая терапия
ИП - – истинно положительный (ответ)
ИРП – изолированная региональная перфузия
КТ – компьютерная томография
КУУЗИ – контраст-усиленное ультразвуковое исследование
ЛО – ложно отрицательный (ответ)
ЛП - ложно положительный (ответ)
МРТ - магнитно-резонансная томография
ОВ – общая выживаемость
ОФЭКТ - однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ПЦОО – предположительная ценность положительного ответа
ПЦПО - предположительная ценность отрицательного ответа
ПХТ-полихимиотерапия
ПЭТ-КТ - позитронно-эмиссионная компьютерная томография
ПРО – продолженный рост опухоли
С - специфичность
СМТ – саркомы мягких тканей
СОД – суммарная очаговая доза
ТАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия
УЗИ – ультразвуковое исследование
ХТ - химиотерапия
Ч – чувствительность
Э - эффективность
CEUS - contrast enhanced ultrasound
CR – Cox regression
ESMO - European Society for Medical Oncology
FNCLCC - Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer
G - grade
GIST - Gastrointestinal stromal tumor
KM – Kaplan-Meier
LR – Logistic regression
NCCN - National Comprehensive Cancer Network
NCI - National Cancer Institute
PNET - Primitive neuroectodermal tumor
R – residual disease
UPS - undifferentiated pleomorphic sarcoma
USSS - ultrasound-based sarcoma screening score

Список литературы

1. Алиев, М.Д. Современные подходы к лечению сарком мягких тканей / М.Д. Алиев // Практическая онкология. -2004. - № 4. - С. 112-116.
2. Алиев, М.Д. Заболеваемость саркомами мягких тканей в России / М.Д. Алиев, Т. Х. Мень // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. – 2013. - №3. – С. 3-9.
3. Алиев, М.Д. Факторы прогноза сарком мягких тканей / М.Д. Алиев, Н.И. Мехтиева, Б.Ю. Бохян // Вопросы онкологии. - 2005. - Т.51. - №3. - С.37-39.
4. Боберь, Е.Е. МРТ в диагностике и оценке эффективности лечения сарком мягких тканей (обзор литературы) / Е.Е. Боберь, И.Г.Фролова, О.В. Котова [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2016. – Т15. - № 2. – С. 69 – 75.
5. Буров, Д.А. Ошибки диагностики сарком мягких тканей / Д.А. Буров, Б.Б. Бохян, А.А. Феденко [и др.] // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. - 2009. - № 1. С. 48–53.
6. Веснин, А.Г. Лучевая диагностика опухолей мягких тканей / А.Г. Веснин // Практическая онкология. - 2004. - Т. 5. - № 4. - С. 243–249.
7. Гафтон, Г.И. Перспективные методы терапии больных саркомами мягких тканей конечностей (изолированная регионарная перфузия, локальная гипертермия) / Г.И.Гафтон, Н.Р.Пхакадзе, К.Ю.Сенчик [и др.] // Практическая онкология. - 2004. - Т.5. - №4. - С. 276-284.
8. Давыдов, М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 году / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина. М., 2014. С. 51–77.
9. Дарьялова, С.Л. Современные возможности лучевой терапии злокачественных опухолей / С.Л. Дарьялова, А.В. Бойко, А.В. Черниченко // Российский онкологический журнал. - 2000. - №1. - С. 48– 55.
10. Деньгина, Н.В. Возможности современной лучевой терапии в лечении сарком мягких тканей / Н.В. Деньгина, А.В. Жинов // Практическая онкология. - 2013. - Т. 14. - №2. - С. 101-111.

11. Жамгарян, Г.С. Влияние факторов прогноза на частоту местных рецидивов сарком мягких тканей / Г.С. Жамгарян // Сибирский онкологический журнал. - 2009. - №1. - С. 69–70.
12. Зайцев, А.Н. Допплерографическая картина опухолей мягких тканей в их дифференциальной диагностике/ А.Н. Зайцев // Тез. докл. 4 съезда Российской ассоциации специалистов УЗД в медицине. - М. - 2003. - С. 270–271.
13. Зайцев, А.Н. Эластография в алгоритмах эхографической дифференциации опухолей мягких тканей, содержащих жировую ткань / А.Н. Зайцев, Ю.Ф. Негусторов, О.А. Атавина, Е.А. Бусько // Бюллетень сибирской медицины. - 2012. - № 5. С. - 47.
14. Замогильная, Я.А. Современные методы лучевой диагностики в оценке эффекта предоперационной химиотерапии у больных с саркомами мягких тканей конечностей / Я.А. Замогильная // Автореферат дис.канд.мед. наук. - Москва. - 2014. 25 с.
15. Зубарев, А.Л. Комплексное лечение местно-распространённых сарком мягких тканей с применением интраоперационной лучевой терапии / А.Л. Зубарев // Автореферат дис.канд.мед. наук. – Обнинск, 2008.
16. Канаев, С.В. Возможности лучевой терапии сарком мягких тканей / С.В. Канаев // Практическая онкология - 2004. - Т5. - №4. - С. 256-264.
17. Карапетян, Р.М. Результаты повторного широкого иссечения после нерадикального удаления сарком мягких тканей / Р.М. Карапетян, Б.Ю. Бохян, С.М. Иванов, Н.И. Мехтиева// Вопросы онкологии. – 2005. - №3. – С. 372-376.
18. Кочнев, В.А. Клиника, дифференциальная диагностика и стадирование сарком мягких тканей / В.А. Кочнев // Практическая онкология. - 2004. - №4. - С. 237 - 248.
19. Мацко, Д.Е. Современные представления о морфологической классификации сарком мягких тканей и их практическое значение / Д.Е. Мацко // Практическая онкология. – 2013. - Т. 14, №2. – С. 77 – 83.

20. Новиков, Н.Е. Контрастно-усиленные ультразвуковые исследования. История развития и современные возможности / Н.Е. Новиков // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2012. - Т.2. - №1. – С. 20 – 28.
21. Раков, А.И. Злокачественные опухоли мягких тканей конечностей и туловища. / А.Н. Раков, Е.А. Чехарина // – Л.: Медицина, 1968. – 120 с.
22. Семенов, И.И. Методы диагностики и оценки степени распространения процесса при саркомах мягких тканей / И.И. Семенов, А.Н. Зайцев, П.И. Крживицкий, А.И. Пономарева // Практическая онкология. - 2013. - Т. 14. - № 2. С. - 87–96.
23. Семенова, А.И. Принципы цитостатической терапии сарком мягких тканей / А.И. Семенова // Практическая онкология. - 2013. - Т. 14. - №2. - С.112-121.
24. Татьяничева, Н.В. Оценка эффективности метода изолированной регионарной перфузии в комбинированном лечении больных саркомами мягких тканей и меланомой кожи конечностей / Н.В. Татьяничева // Автореферат дис.канд.мед. наук. – Санкт-Петербург, 2012.
25. Тепляков, В.В. Ошибки в диагностике и лечении сарком мягких тканей / В.В. Тепляков, А.В. Бухаров., А.Н. Урлова, В.Ю. Карпенко [и др.]// Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. - 2012. - № 1. - С. 29-35.
26. Тришкин, В.А. Оценка эффективности комбинированного лечения больных первичными саркомами мягких тканей конечностей, подвергшихся сберегательным операциям. / В.А. Тришкин [и др.]// Вопросы онкологии. - 2009. – Т.55. - №6. - С.722-726.
27. Феденко, А.А. Модификация режимов химиотерапии сарком мягких тканей. Старые препараты и новые возможности / А.А. Феденко // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. — 2015. — № 4. — С. 3-20.
28. Феденко, А.А. Таргетная терапия в лечении сарком мягких тканей / А.А. Феденко // Практическая онкология. — 2013. — Т. 14, № 2 (54). — С. 122-126.
29. Федорова, И.В. Оценка рецидивов сарком мягких тканей при использовании данных Комплексной ультрасонографии / И.В. Федорова, И.Г. Фролова, Е.Л.

- Чойнзонов [и др.] // Сибирский онкологический журнал. - 2011. - № 2. - С. 37-39.
30. Фролова, И.Г. Возможности ультразвукового метода в диагностике сарком мягких тканей / И.Г. Фролова, О.В. Котова, Ю.И. Тюкалов [и др.] // Сибирский онкологический журнал. - 2015. - № 3. - С. 82–89.
31. Хусаинова, Г.Н. Современные возможности фотодинамической терапии в диагностике и лечении злокачественных новообразований. / Г.Н. Хусаинова, Е.А. Дуглав, А.Р. Савинова [и др.] // - Поволжский вестник. - 2013. - №2. - С. 33-37.
32. Abatzoglou, S. Recurrence After Initial Multidisciplinary Management of Soft Tissue Sarcoma. Is there a Way Out? / S. Abatzoglou, R.E. Turcotte, M.H. Isler [et al.] // Clin Orthop Relat Res. - 2010. Vol. 468. P. 3012–3018.
33. Aga, P. Imaging Spectrum in Soft Tissue Sarcomas / P. Aga, R. Singh, A. Parihar [et al.] // Indian J Surg Oncol. - 2011. - Vol.2(4). - P. 271–279.
34. Alekhteyar, K. The effect of combined external beam radiotherapy and brachytherapy on local control and wound complications in patients with high - grade soft tissue sarcomas of the extremity with positive microscopic margin / K. Alekhteyar, D. Leung, M. Brennan [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. - 1996. - Vol. 36. - P. 321.
35. Alexander, A.A. Superficial soft-tissue masses suggestive of recurrent malignancy: sonographic localization and biopsy / A.A. Alexander, L.N. Nazarian, R.I. Feld // AJR . - 1997. - Vol. 169. - P. 1449-1451.
36. Al-Ibraheem, A. (18) Fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for the detection of recurrent bone and soft tissue sarcoma / A. Al-Ibraheem, A.K. Buck, M.R. Benz [et al.] // Cancer. - 2013. Vol. 119. - P. 1227–34.
37. Arya, S. Soft tissue sarcomas: ultrasonographic evaluation of local recurrences / S. Arya, D.G. Nagarkatti, S.B. Dudhat [et al.] // Clin Radiol. - 2000. - Vol. 55(3). - P. 193–7.

38. Azinovic, I. Intraoperative radiotherapy electron boost followed by moderate doses of external beam radiotherapy in resected soft tissue sarcoma of the extremities / I. Azinovic, R. Martinez Monge, J. Aristu [et al.] // *Radiother Oncol.* - 2003. - Vol. 67. - P. 331–337.
39. Baldini, E.H. Long-term outcomes after function-sparing surgery without radiotherapy for soft tissue sarcoma of the extremities and trunk / E.H. Baldini, L. Goldberg, C. Jenner [et al.] // *J. Clin. Oncol.* 1999. - Vol. 17. - P. 3252-3259.
40. Benz, M.R. FDG-PET/CT imaging predicts histopathologic treatment responses after the initial cycle of neoadjuvant chemotherapy in high-grade soft-tissue sarcomas / M.R. Benz, J. Czernin, M.S. Allen-Auerbach [et al.] // *Clin Cancer Res.* – 2009. – Vol. 15. – P.2856-2863.
41. Bhangu, A. Outcomes of isolated limb perfusion in the treatment of extremity soft tissue sarcoma: a systematic review / A. Bhangu, L. Broom, D. Nepogodiev [et al.] // *Eur J Surg Oncol.* - 2013. - Vol. 39. - P. 311-319.
42. Brady, M.S. Isolated limb infusion with melphalan and dactinomycin for regional melanoma and soft-tissue sarcoma of the extremity: final report of a phase II clinical trial. / M.S. Brady, K. Brown, A. Patel [et al.] // *Melanoma Res.* - 2009. - Vol. 19. - P. 106-111.
43. Brennan, M.F. Soft tissue sarcoma. In: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, / M.F. Brennan, S. Singer, R. Maki [et al.] // 7th ed. - Philadelphia . - 2005. - Lippincott Williams & Wilkins. - P. 1581-637.
44. Briccoli, A. Ultrasonography is superior to computed tomography and magnetic resonance imaging in determining superficial resection margins of malignant chest wall tumors / A. Briccoli, S. Galletti, M. Salone [et al.] // *J Ultrasound Med.* - 2007. - Vol. 26(2). P.157–162.
45. Pisters, P.W.T. *Cancer Management: A Multidisciplinary Approach Medical, Surgical, & Radiation Oncology* (ed 14) / P.W.T. Pisters, M. Weiss, R. Maki [et al.] // - UBM Medica LLC, 2011.

46. Catton, C. Soft tissue sarcoma of the extremity. Limb salvage after failure of combined conservative therapy / C. Catton, A. Davis, R. Bell, B. O'Sullivan // *Radiotherapy and oncology*. - 1996. - Vol. 41. - P. 209-214.
47. Chang, C. K. Anatomic location does not impact survival in soft tissue sarcoma of the extremities / C. K. Chang, I. A. Jacobs, G. I. Salti // *SCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edison) / Journal of Clinical Oncology*. - 2004. - Vol 22. - P14S.
48. Charest, M. FDG PET/CT imaging in primary osseous and soft tissue sarcomas: a retrospective review of 212 cases / M. Charest, M. Hickeson, R. Lisbona [et. al.] // *Europ. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. - 2009. - Vol.36 - P.1944-1951
49. Chiou, H.J. Differentiation of benign and malignant superficial soft-tissue masses using grayscale and color Doppler ultrasonography / H.J. Chiou, Y.H. Chou, S.Y. Chiu [et al.] // *J. Chin. Med. Assoc.*, 2009. - Vol. 72(6). - P. 307-315.
50. Chou, Y.S. Follow-up after primary treatment of soft tissue sarcoma of extremities: impact of frequency of follow-up imaging on disease-specific survival / Y.S. Chou, C.Y. Liu, W.M. Chen [et al.] // *J Surg Oncol*. - 2012. - Vol. 106(2). P. 155–61.
51. Coindre, J.M. Predictive value of grade for metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcomas: a study of 1240 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group / J.M. Coindre, P. Terrier, L. Guillou [et al.] // *Cancer*. - 2001. - Vol. 91(10). - P. 1914-1926.
52. Comandone, A. Salvage Therapy in Advanced Adult Soft Tissue Sarcoma: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials / A. Comandone, F. Petrelli, A. Boggione [et al.] // *The Oncologist*. - 2017. - Vol. 22. -P. 1-10.
53. Cormier, J.N. Soft Tissue Sarcomas / J.N. Cormier, R.E. Pollock // *CA Cancer J Clin*. – 2004. - Vol.54. – P.94.
54. Cormier, J.N. Cohort analysis of patients with localized, high-risk, extremity soft tissue sarcoma treated at two cancer centers: chemotherapy-associated outcomes / J.N. Cormier, X. Huang, Y. Xing [et al.] // *J Clin Oncol*. - 2004. - Vol. 22. - P. 4567-4574.

55. De Marchi, A. Can contrast-enhanced ultrasonography (CEUS) distinguish benign from malignant soft-tissue masses? Preliminary results / A. De Marchi, S. Pozza, E. Brach del Prever [et al.] // ECR 2013. - 2013. Scientific Exhibit.
56. De Schepper, A.M. Magnetic resonance imaging of soft tissue tumors / A.M. De Schepper, L. De Beuckeleer, J. Vandevenne [et al.] // Eur Radiol. - 2000. - Vol. 10(2). - P.213-23.
57. De Silva, M.V. Prognostic factors associated with local recurrence, metastases, and tumor-related death in patients with synovial sarcoma / M.V. De Silva, A.D. McMahon, R. Rei // Amer. J. Clin. Oncol. - 2004. - Vol. 27. - P. 113-121.
58. Deroose, J.P. Isolated limb perfusion with TNF-alpha and melphalan for distal parts of the limb in soft tissue sarcoma patients / J.P. Deroose, A.N. van Geel, J.W. Burger [et al.] // J. Surg. Oncol. - 2012. - Vol. 105. - P. 563-569.
59. Deroose, J.P. Longterm results of tumor necrosis factor alpha- and melphalan-based isolated limb perfusion in locally advanced extremity soft tissue sarcomas / J.P. Deroose, A.M.M. Eggermont, A.N. van Geel [et al.] // J Clin Oncol. - 2011. - Vol 29. - P. 4036-4044.
60. Dimitrakopoulou-Strauss, A. Prediction of chemotherapy outcome in patients with metastatic soft tissue sarcomas based on dynamic FDG PET (dPET) and a multiparameter analysis / A. Dimitrakopoulou-Strauss, L.G. Strauss, G. Egerer [et al.] // Europ. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. - 2010. - Vol. 37. - P. 1481-1489.
61. Eckert, F. Radiotherapy and Hyperthermia with Curative Intent in Recurrent High Risk Soft Tissue Sarcomas. / F. Eckert, L.H. Braun, F. Traub [et al.] // Int J Hyperthermia. - 2017. - Vol. 21. - P 1-24.
62. Edge, S. AJCC Cancer Staging Manual, Seventh Edition. / S. Edge, D.R. Byrd, C.C. Compton [et al.] // - New York: Springer science. - 2010. - P. 643.
63. Eggermont, A.M. Evolving imaging technology: contrast-enhanced Doppler ultrasound is early and rapid predictor of tumour response / A.M. Eggermont // Ann Oncol. - 2005. Vol. 16. P. 995-996.

64. Eilber, F.C. Prognostic factors for survival with locally recurrent extremity soft tissue sarcomas / F.C. Eilber, M.F. Brennan, E. Riedel [et al.] // *Ann Surg Oncol.* - 2005. - Vol. 12. P. 228-36.
65. Engellau, J. Time dependence of prognostic factors for patients with soft tissue sarcoma: a Scandinavian Sarcoma Group Study of 338 malignant fibrous histiocytomas / J. Engellau, H. Anderson, A. Rydholm [et al.] // *Cancer.* - 2004. - Vo. 100. - P. 2233-2239.
66. Enneking, W.F. Staging of musculoskeletal sarcomas. In Uthoff HK, Stahl E (eds): *Current Concepts of Diagnosis and Treatment of Bone and Soft Tissue Tumors.* / W.F. Enneking // - New York: Springer-Verlag. - 1984. - pp 1-21.
67. European Sarcoma Network Working Group, The ESMO Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. of Oncol.* - 2012. - Vol.23 (suppl 7). - P.92-99.
68. Fayad, L.M. Musculoskeletal tumors: how to use anatomic, functional, and metabolic MR techniques / L.M. Fayad, M.A. Jacobs, X. Wang [et al.] // *Radiology.* - 2012. - Vol. 265(2). - P. 340–356.
69. Fletcher, C.D.M. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. / C.D.M. Fletcher, J.A.Bridge, P.C.W. Hogendoorn [et al.] // - Lyon: IARC Press, 2013.
70. Fong, Y. Lymph node metastasis from soft tissue sarcoma in adults. Analysis of data from a prospective database of 1772 sarcoma patients / Y. Fong, D.G. Coit, J.M. Woodruff [et al.] // *Ann Surg.* - 1993. - Vol.217. - P. 72–77.
71. Fornage, B. Soft tissue masses: the underutilization of sonography / B. Fornage // *Cancer Imaging.* - 2008. - Vol. 8. P. 8-18.
72. Frustaci, S. Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: results of the Italian randomized cooperative trial / S. Frustaci, F. Gherlinzoni, A. De Paoli [et al.] // *J Clin Oncol.* - 2001. - Vol. 19. - P. 1238-1247.
73. Gaynor, J.J. Refinement of clinicopathologic staging for localized soft tissue sarcoma of the extremity: a study of 423 adults / J.J. Gaynor, C.C. Tan, E.S. Casper [et al.] // *J. Clin. Oncol.* - 1992. - Vol. 10. - P. 1317-1329.

74. Gerrand, C.H. Follow-up after primary treatment of soft tissue sarcoma: a survey of current practice in the United Kingdom / C.H. Gerrand, L.J. Billingham, P.J. Woll [et al.] // *Sarcoma*. - 2007. - Vol. 34. - P. 1-28.
75. Ghert, M.A. The surgical and functional outcome of limb-salvage surgery with vascular reconstruction for soft tissue sarcoma of the extremity / M.A. Ghert [et al] // *Ann Surg Oncol*. - 2005. - Vol. 12(12). - P. 1102-10.
76. Goldberg, B. Ultrasound contrast agents: basic principles and clinical applications. / B. Goldberg, J.S. Raichlen, F. Forsberg [et al] // - *Dunitz*. - 2001. - P. 15-23.
77. Grabelius, F. Soft Tissue Sarcoma Resection Specimens after Isolated Limb Perfusion with TNF- α and Melphalan: Histologically Characterized Improved Margins Correlate with Absence of Recurrences / F. Grabelius, C. Kraft, S. Sheu [et al.] // *Bone And Soft Tissue Sarcomas Annals of Surgical Oncology*. - 2009. - Vol. 16. - P. 676-686.
78. Grimer, R. Guidelines for the management of soft tissue sarcomas / R. Grimer, I. Judson, D. Peake [et al.] // *Sarcoma*. - 2010. - Vol. 50. - P. 61-82.
79. Gronchi, A. Short full-dose adjuvant chemotherapy in high-risk adult soft tissue sarcomas: a randomized clinical trial from the Italian sarcoma group and the Spanish sarcoma group / A. Gronchi, S. Frustaci, M. Mercuri [et al.] // *J. Clin. Oncol.* - 2012. - Vol. 30. - P. 850-856.
80. Grunhagen, D.J. Outcome and prognostic factor analysis of 217 consecutive isolated limb perfusions with tumor necrosis factor- α and melphalan for limb-threatening soft tissue sarcoma / D.J. Grunhagen, J.H.W. de Wilt, W.J. Graveland [et al.] // *Cancer*. - 2006. - Vol. 106. - P. 1776-1784.
81. Gutierrez, J. Should Soft Tissue Sarcomas Be Treated at High-volume Centers? An Analysis of 4205 Patients / J. Gutierrez, E.A. Perez, F.L. Moffat [et al.] // *Annals of Surgery*. - 2007. - Vol. 245. P. 6.
82. Hayes, A.J. Isolated limb perfusion with melphalan and tumor necrosis factor α for advanced melanoma and soft-tissue sarcoma / A.J. Hayes // *Ann Surg Oncol*. - 2007. - Vol. 14(1). P. - 230-238.

83. Hoerber, I. Accuracy of biopsy techniques for limb and limb girdle soft tissue tumors / I. Hoerber, A.J. Spillane, C. Fisher [et al.] // *Ann Surg Oncol.* -2001. - Vol. 1. - P. 80–87
84. Hohenberger, P. Management of locally recurrent soft tissue sarcoma after prior surgery and radiation therapy / P. Hohenberger, M.H. Schwarzbach // *Recent Results Cancer Res.* - 2009. - Vol. 179. - P. 271-283.
85. Houdek, M.T. What Factors Influence the Outcome of Surgically Treated Soft Tissue Sarcomas of the Hand and Wrist? / M.T. Houdek, B.E. Walczak, B.K. Wilke [et al.] // *Hand (NY).* - 2017. - Vol. 12. - P - 493-500.
86. In, G.K. Treatment of advanced, metastatic soft tissue sarcoma: latest evidence and clinical considerations / G.K. In, J.S. Hu, W.W. Tseng // *Ther Adv Med Oncol.* - 2017. - Vol. 8. - P 533-550
87. James, S.L. Post-operative imaging of soft tissue sarcomas / S.L. James, A.M. Davies // *Cancer Imaging* - 2008. - Vol. 8. - P. 8-18.
88. Janjan, N. Brachytherapy for locally recurrent soft-tissue sarcoma / N. Janjan, C. Crane, M. Delclos [et al.] // *Am J Clin Oncol.* - 2002. - Vol. 25. - P. 9-15.
89. Kandel, R. Surgical margins and handling of soft-tissue sarcoma in extremities: a clinical practice guideline / R. Kandel, N. Coakley, J. Werier [et al.] // *Curr Oncol.* – 2013. – Vol. 20(3). – P. 247-254.
90. Khangembam, B. Detection of recurrent soft tissue sarcomas with 18F-FDG PET/CT: A single institutional experience / B. Khangembam, V. Dhull, A. Singhal // *J Nucl Med.* - 2014. - Vol.55. - P. 1676.
91. Kim, S. Pulmonary resection of metastatic sarcoma: prognostic factors associated with improved outcomes / S. Kim, H.C. Ott, C.D. Wright [et al.] // *Ann Thorac Surg.* - 2011. - Vol. 92. - P. 1780-1786.
92. Koea, J.B. Histopathologic type: An independent prognostic factor in primary soft tissue sarcoma of the extremity? / J.B. Koea, D. Leung, J. Lewis [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* - 2003. - Vol. 10(4). - P. 432-440.

93. Labarre, D. Detection of local recurrences of limb soft tissue sarcomas: Is magnetic resonance imaging (MRI) relevant? / D. Labarre, R. Aziza, T. Filleronb [et al.] // *European Journal of Radiology*. - 2009. - Vol. 72. - P. 50-53.
94. Lassau, N. Doppler US with perfusion software and contrast medium injection in the early evaluation of isolated limb perfusion of limb sarcomas: prospective study of 49 cases / N. Lassau, M. Lamuraglia, D. Vanel [et al.] // *Ann Oncol*. - 2005. - Vol. 16. - P. 1054-1060.
95. Lewis, J.J. Effect of resection in extremity soft tissue sarcoma / J.J. Lewis, D. Leung, J. Espat [et al.] // *Ann Surg*. - 2000. - Vol. - 231. - P. 655-63.
96. Lin, P.P. Surgical management of soft tissue sarcomas of the hand and foot / P.P. Lin, V.B. Guzel, P.W. Pisters [et al.] // *Cancer*. - 2002. - Vol. 95. - P. 852-861.
97. Lintz, F. Critical study of resection margins in adult soft-tissue sarcoma surgery / F. Lintz, A. Moreau, G.-A. Odri [et al.] // *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*. - 2012. - Vol. 98. - P.9—18.
98. Loizides, A. Perfusion pattern of musculoskeletal masses using contrastenhanced ultrasound: a helpful tool for characterisation? / A. Loizides, S. Peer, M. Plaikner // *Eur Radiol*. - 2012. - Vol. 22. - P. 1803–1811.
99. Loizides, A. Optimizing ultrasound-guided biopsy of musculoskeletal masses by application of an ultrasound contrast agent / A. Loizides, G. Widmann, T. Freuis [et al.] // *Ultraschall Med*. - 2011. - Vol.32. - P. 307–310.
100. Lucas, D.R. Histologic alterations from neoadjuvant chemotherapy in high-grade extremity soft tissue sarcoma: clinicopathological correlation / D.R. Lucas, M.P. Kshirsagar, J.S. Biermann [et al.] // *Oncologist*. - 2008. - Vol. 13 (4). - P. 451–458.
101. Mazon, J.J. Lymph nodes as sites of metastases from sarcomas of soft tissue / J.J. Mazon, H.D. Suit // *Cancer*. - 1987. - Vol.60(8). - P.1800-8.
102. Mitsuyoshi, G. Accurate diagnosis of musculoskeletal lesions by core needle biopsy / G. Mitsuyoshi, N. Naito, A. Kawai [et al.] // *J Surg Oncol*. - 2006. - Vol. 94. - P. 21–27.

103. Moureau-Zabotto, L. Management of soft tissue sarcomas in first isolated local recurrence: a retrospective study of 83 cases / L. Moureau-Zabotto, L. Thomas, B.N. Bui [et al.] // *Cancer Radiother.* - 2004. - Vol. 8(5). - P.279-287.
104. Nagano, S. Doppler ultrasound for diagnosis of soft tissue sarcoma: efficacy of ultrasound-based screening score / S. Nagano, Y. Yahiro, M. Yokouchi [et al.] // *Radiol Oncol.* - 2015. Vol. - 49(2). - P. 135-140.
105. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Soft Tissue Sarcomas, Version 1.2017
106. O'Sullivan, B. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial / B. O'Sullivan, A.M. Davis, R. Turcotte [et al.] // *Lancet.* - 2002. - Vol.359. - P. 2235-2241.
107. Papp, D. Magnetic Resonance Imaging of Soft-Tissue Tumors: Determinate and Indeterminate Lesions / D. Papp, A. Khanna, E. McCarthy [et al.] // *J Bone Joint Surg Am.* - 2007. - Vol. 89. - P. 103-115.
108. Park, J.W. Preoperative Factors Associated with Infiltrative Histologic Growth Patterns in Extremity Soft Tissue Sarcoma / J.W. Park, H.S. Kim, C. Lee C // *Sarcoma.* - 2017. - Vol. 5. - P. - 193-94.
109. Patel, S.R. The follow-up of adult soft tissue sarcomas / S.R. Patel, G.K. Zagars, P.W.T. Pisters // *Sem Surg Oncol.* - 2003. - Vol. 30. - P. 413-416.
110. Paulino, A.C. Synovial sarcoma prognostic factors and patterns of failure / A.C. Paulino // *Amer. J. Clin. Oncol.* - 2004. - Vol. 27. - P. 122-127.
111. Pervaiz, N. A systematic metaanalysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft tissue sarcoma / N. Pervaiz, N. Colterjohn, F. Farrokhyar [et al.] // *Cancer.* - 2008. - Vol.113. - P.573-581.
112. Pisters, P. Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremity / P. Pisters, D. Leung, J. Woodruff [et al.] // *J Clin Oncol.* - 1996. - Vo. 14. - Vol. 1679-1689.
113. Pollack, A. Preoperative vs. postoperative radiotherapy in the treatment of soft tissue sarcomas: a matter of presentation / A. Pollack, G. Zagars, M. Goswitz [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* - 1998. - Vol. 42. - P. 563.

114. Puri, A. RA Does intensity of surveillance affect survival after surgery for sarcomas? Results of a randomized noninferiority trial / A. Puri, A. Gulia, R. Hawaldar [et al.] // Clin Orthop Relat Res. - 2014. Vol - 472. - P 1568–1575.
115. Quaia, E. Characterization of focal liver lesions with contrast-specific US modes and a sulfurhexafluoride-filled microbubble contrast agent: diagnostic performance and confidence / E. Quaia, F. Calliada, M. Bertolotto [et al.] // Radiology. - 2004. -Vol. 232(2). - P. 420–430.
116. Raaf, J.H. Soft tissue sarcomas: diagnosis and treatment. / J.H. Raaf // - N.Y.. - 1993. - Year Book Medical Pub.
117. Ramanathan, R.C. Prognostic index for extremity soft tissue sarcomas with isolated local recurrence / R.C. Ramanathan, R. A'Hern, C. Fisher [et al.] // Ann. Surg. Oncol. — 2001. - Vol. 8. - P. 278-289.
118. Riad, S. Lymph node metastasis in soft tissue sarcoma in an extremity / S. Riad, A.M. Griffin, B. Liberman [et al.] // Clin Orthop Relat Res. - 2004. - P. 129-134.
119. Roberge, D. Radiological and pathological response following pre-operative radiotherapy for soft-tissue sarcoma / D. Roberge, T. Skamene, A. Nahal [et al.] // Radiother. Oncol. - 2010. - Vol. 97 (3). - P. 404–407.
120. Rodriguez-Alfons, B. 18F-FDG–PET–CT in soft tissue sarcomas: When to image? / B. Rodriguez-Alfons [et al.] // Rev Esp Med Nucl Imagen. - 2014. - Vol.33. - P. 43-49.
121. Rosenberg, S.A. The treatment of soft- tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy / S.A. Rosenberg, J. Tepper, E. Glatstein [et al.] // Ann Surg. - 1982. - Vol. 196. - P. 305-315.
122. Ruka, W. Soft tissue sarcomas in adult patients –guidelines for diagnosis and treatment / W. Ruka, P. Rutkowski, M. Krzakowski [et al.] // Nowotwory – Journal of Oncology. - 2010. - Vol.60. - P.55–65.
123. Rutkowski P Follow-up in soft tissue sarcomas / P. Rutkowski, I. Lugowska // Magazine of European Medical Oncology. - 2014. - Vol. 7. - P. 92-96.

124. Sakata, K. How surgeon age affects surveillance strategies for extremity soft tissue sarcoma patients after potentially curative treatment / K. Sakata, A.L. Beitler, J.F. Gibbs [et al.] // *J Surg Res.* - 2002. - Vol. 108. - P. 227–34.
125. Sampath, S. Preoperative Versus Postoperative Radiotherapy in SoftTissue Sarcoma: MultiInstitutional Analysis of 821 Patients / S. Sampath, T.E. Schultheiss, Y.J. Hitchcock [et al.] // *J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2011. – Vol.81(2) . – P.498505.
126. Schuetze, S.M. Use of positron emission tomography in localized soft tissue sarcoma treated with neoadjuvant chemotherapy / S.M. Schuetze, B.P. Rubin, C. Vernon [et al.] // *Cancer.* - 2005. - Vol. 103 (2). - P. 339–348.
127. Shapeero, L.G. Fast magnetic resonance imaging with contrast for soft tissue sarcoma viability / L.G. Shapeero, D. Vanel, K.L. Verstraete [et al.] // *Clin OrthopRelat.* - 2002. - Vol. 397. - P. 212–227.
128. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics / // *CA Cancer J Clin.* - 2016. - Vol. 66. - P. 7-30.
129. Singer, S. Long-termsalvageability for patients with locally recurrent soft-tissue sarcomas / S. Singer, K. Antman, J.M. Corson [et al.] // *Arch Surg.* - 1992. - Vol.127. - P.548-553.
130. Stojadinovic, A. Primary adult soft tissue sarcoma: time - dependent influence of prognostic variables / A. Stojadinovic, D.R. Leung, P. Allen [et al.] // *J. Clin. Oncol.* - 2002 - Vol. 20(21). - P. 4344-4352.
131. Stramare, R. Contrast-enhanced ultrasound findings in soft-tissue lesions: preliminary results / R. Stramare, M. Gazzola, A. Coran // *J Ultrasound.* - 2013. - Vol. 16. - P. 21–27.
132. Strander, H. A systemic overview of radiation therapy effects in soft tissue sarcomas / H. Strander, I. Turesson, E. Cavallin-Stahl // *Acta Oncologica.* - 2003. - Vol. 42. - P. 516-531
133. Sugiura, H. Additional wide resection of malignant soft tissue tumors / H. Sugiura, M. Takahashi, H. Katagiri [et al.] // *Clinical orthopaedics and related research.*- 2002.- 394.- P. 201-10.

134. Szurian, K. Role of Next-Generation Sequencing as a Diagnostic Tool for the Evaluation of Bone and Soft-Tissue Tumors / K. Szurian, K. Kashofer, B. Liegl-Atzwanger // *Pathobiology*. - 2017. - Vol. 12. - P 10-36
135. Tanaka, A. Prediction of muscle strength and postoperative function after knee flexor muscle resection for soft tissue sarcoma of the lower limbs / A. Tanaka, Y. Yoshimura, K. Aoki [et al.] // *Orthop Traumatol Surg Res*. - 2017. - Vol.17. - P 1-23.
136. Torres, M.A. Management of locally recurrent soft-tissue sarcoma after prior surgery and radiation therapy / M.A. Torres, M.T. Ballo, C.E. Butler [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. - 2007. - Vol.67. - P. 1124-1129.
137. Torriani, M. Sonographically guided core needle biopsy of bone and soft tissue tumors / M. Torriani, M. Etchebehere, E. Amstalden // *J Ultrasound Med*. - 2002. - Vol. 21. - P. 275–281.
138. Trovik, C.S. Surgical margins, local recurrence and metastasis in soft tissue sarcomas: 559 surgically treated patients from the Scandinavian Sarcoma Group Register / C.S. Trovik, H.C. Bauer, T.A. Alvegard, H. Anderson [et al.] // *Europ. J. Cancer*. - 2000. - Vol. 36(6). - P. 688-690.
139. Turaga, K.K. Limb preservation with isolated limb infusion for locally advanced nonmelanoma cutaneous and soft-tissue malignant neoplasms / K.K. Turaga, G.M. Beasley, J.M. Kane [et al.] // *Arch Surg*. - 2011. - Vol. 146. - P. 870-875.
140. Van Geel, A.N. The surgical treatment of lung metastases. The European organization for research and treatment of cancer—soft tissue and bone sarcoma group study of 255 patients / A.N. Van Geel, U. Pastorini, K.W. Jauch [et al.] // *Cancer*. - 1996. - Vol. 77. - P.675–682.
141. Walker, A. Magnetic Resonance Imaging of Benign Soft Tissue Neoplasms in Adults / A. Walker, M. Fenton, J. Salesky [et al.] // *Radiol Clin*. - 2011. - Vol. 49. - P. 1197-1217.
142. Wang, S. Survival changes in Patients with Synovial Sarcoma, 1983-2012. / S. Wang, R. Song, T. Sun // *J Cancer*. - 2017. - Vol. 10. - P 1759-1768.

143. Watts, A.C. MRI surveillance after resection for primary musculoskeletal sarcoma / A.C. Watts, K. Teoh, T. Evans [et al.] // *J Bone Jt Surg Br.* - 2008. - Vol. 90(4). - P. 484-487.
144. Wernberg, J.A. Isolated regional Therapy / J.A. Wernberg [et al.] // - *The Chemotherapy Source Book*, Perry M.C. – 2008 – P. 99-107.
145. Whooley, B.P. Primary extremity sarcoma: What is the appropriate follow-up? / B.P. Whooley, J.F. Gibbs, M.M. Mooney [et al.] // *Ann Surg Oncol.* - 2000. - Vol.7. - P. 9–14.
146. Wilson, S.R. Enhancement patterns of focal liver masses: discordance between contrastenhanced sonography and contrastenhanced CT and MRI / S.R. Wilson, T.K. Kim, H.J. Jang [et al.] // *AJR Am J Roentgenol.* – 2007. – Vol. 189 (1). – P.7–12.
147. Wray, C.J. Isolated limb perfusion for unresectable extremity sarcoma: Results of 2 single-institution phase 2 trials / C.J. Wray, R.S. Benjamin, K.K. Hunt [et al.] // *Cancer.* - 2011. - Vol. 117. - P. 3235-3241.
148. Wu, J.S. Bone and soft tissue lesions: what factors affect diagnostic yield of image-guided core needle biopsy? / J.S. Wu, J.D. Goldsmith, P.J. Horwich [et al.] // *Radiology.* - 2008. - Vol. 248. -P. 962–970
149. Yaser, S. A Prognostic factors that govern localized synovial sarcoma: a single institution retrospective study on 51 patients / S. Yaser, S. Salah, M. Al-Shatti [et al.] // *Med Oncol.* - 2014. Vol.31. - P. 958.
150. Zagars, G.K. Prognostic factors for disease-specific survival after first relapse of soft-tissue sarcoma: analysis of 402 patients with disease relapse after initial conservative surgery and radiotherapy / G.K. Zagars, M.T. Ballo, P.W.T. Pisters [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* - 2003. - Vol.57. - P. 739-747.
151. Zahm, S.H. The epidemiology of soft tissue sarcoma / S.H. Zahm, J.F. Jr. Fraumeni // *Semin Oncol.* - 1997. - Vol. 24. - P. 504–514.