

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ ИМЕНИ Н.Н. ПЕТРОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЭБЕРТ

Мария Альбертовна

**Комбинированное лечение сарком мягких тканей
с использованием стереотаксической лучевой терапии**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Новиков Сергей Николаевич

Санкт-Петербург – 2023

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1 Характеристика заболевания.....	12
1.2 Феномен локального рецидивирования	15
1.3 Хирургическое лечение сарком мягких тканей.....	18
1.4 Системное лечение сарком мягких тканей	20
1.5 Комбинированное лечение сарком мягких тканей.....	23
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	29
2.1 Дизайн исследования.....	29
2.2 Ретроспективная часть исследования.....	31
2.2.1 Материал ретроспективного исследования.....	31
2.2.2. Общая характеристика пациентов.....	33
2.2.3 Методы проведенного лечения.....	37
2.3 Проспективная часть исследования.....	40
2.3.1. Материал проспективного исследования	40
2.3.2 Общая характеристика пациентов.....	42
2.3.3 Методы проведенного лечения.....	45
2.4 Статистическая обработка результатов.....	50
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ	51
3.1 Результаты ретроспективной части исследования.....	51
3.1.1 Общая выживаемость больных саркомаами мягких тканей	51
3.1.2 Безметастатическая выживаемость больных саркомаами мягких тканей.....	52

3.1.3 Безрецидивная выживаемость больных саркомами мягких тканей	53
3.1.4 Послеоперационные осложнения	54
3.1.5 Осложнения после лучевой терапии	57
3.2 Результаты проспективной части исследования	59
3.2.1 Общая выживаемость больных саркомами мягких тканей	59
3.2.2 Безметастатическая выживаемость больных саркомами мягких тканей	60
3.2.3 Безрецидивная выживаемость больных саркомами мягких тканей	61
3.2.4 Осложнения после предоперационной стереотаксической лучевой терапии	62
3.2.5 Послеоперационные осложнения	63
3.2.6 Осложнения послеоперационной дистанционной лучевой терапии	64
3.2.7 Влияние предоперационной стереотаксической лучевой терапии на опухолевую ткань	66
3.3 Сравнительный анализ ретроспективной и проспективной групп	70
3.4 Клиническое наблюдение	77
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ	81
ВЫВОДЫ	84
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	85
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	86
ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ	87
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	88
СПИСОК ИЛЛЮСТРАЦИЙ	99

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Саркомы мягких тканей - редкая и гетерогенная группа опухолей мезенхимальноклеточного происхождения, составляющая всего 1% среди всех злокачественных новообразований [1; 21; 76].

Несмотря на редкость данной патологии, в настоящее время в рубриках и подрубриках классификации ВОЗ 2020г отражено более 150 гистологических подтипов СМТ [44]. В клиническом отношении важно подчеркнуть способность СМТ к многократному и упорному рецидивированию. Частота локальных рецидивов варьирует в широких пределах и может достигать 65% [5, 26].

Основным методом лечения как первичных, так и рецидивных СМТ является хирургический [3, 20]. Конечность сохраняющие операции являются более распространенным видом хирургического вмешательства, чем ампутации [3, 7]. Применение лучевой терапии снижает риски рецидивирования, что, в свою очередь, снижает степень хирургической агрессии [67]. Лучевая терапия может быть применена как перед, так и после операции [68].

Появление новых методик лучевой терапии позволяет нам задуматься о возможностях комбинированного лучевого лечения, которое, с одной стороны, позволило бы агрессивно воздействовать на опухоль, а также позволило бы сократить сроки до начала хирургического лечения, не повышая общую токсичность лечения. В свою очередь, послеоперационная лучевая терапия, воздействовала на зоны субклинического распространения опухоли, позволяя проводить эрадикацию микрометастазов в области компартмента. Это обуславливает необходимость дальнейшего изучения и поиск новых возможностей комбинированного лечения сарком мягких тканей.

Степень разработанности темы

Отличительной характеристикой СМТ является упорное рецидивирование. Каждый последующий рецидив требует проведения более сложных и калечащих операций. В связи с этим важным направлением на пути улучшения результатов лечения сарком мягких тканей является разработка комбинированных методов лечения. Выделяют два основных направления: предоперационная лучевая терапия с последующим конечность-сохраняющим хирургическим лечением и оперативное пособие, дополненное послеоперационной лучевой терапией. До настоящего времени нет общепринятой точки зрения о том, в каких случаях целесообразно неoadьювантное радиационное воздействие, а когда адьювантное [11].

За последнее время стал широко применяться метод гипофракционированного предоперационного облучения [5;11;13].

Одной из крупнейших опубликованных работ является исследование группы авторов из национального исследовательского центра Марии Склодовской-Кюри (Польша). В исследование включено 311 пациентов с СМТ, получивших курс предоперационной ЛТ по схеме 5 фракций по 5 Гр, после которого через 2-4 дня выполнялось оперативное пособие. Авторами не было зафиксировано увеличение количества осложнений в сравнении со стандартным фракционированием [61].

Leite и соавторы [63] в своем проспективном исследовании использовали методику гипофракционирования дозы в режиме 5 фракций по 8 Гр с последующим оперативным пособием через 4 недели. Авторы отметили, что несмотря на улучшение показателей безрецидивной выживаемости, в исследуемой группе пациентов увеличилось количество калечащих операций в связи с поздней сосудистой токсичностью, что требует дальнейшего изучения.

В то же время, Dei Tos показал, что с точки зрения локального контроля, проведение лучевой терапии в режиме гипофракционирования позволяет добиться схожих результатов, что и при нормофракционировании [40].

В. O'Sullivan et al. представили результаты рандомизированного исследования, в рамках которого сравнивалась эффективность предоперационной и послеоперационной лучевой терапии. Более высокие показатели общей выживаемости были отмечены у пациентов, проходивших курс дистанционной лучевой терапии на первом этапе комбинированного лечения. Вместе с тем более высокий процент ранних лучевых реакций наблюдался после проведения неоадьювантного курса дистанционной лучевой терапии (35% против 17%, $p=0,01$), однако более грозные поздние лучевые осложнения в виде постлучевого фиброза и контрактуры суставов значительно преобладали в группе пациентов, получивших адьювантный курс лучевой терапии [67;68].

Впервые в мире в данном исследовании применена методика комбинированного лечения СМТ, сочетающего в себе проведение курса предоперационной стереотаксической лучевой терапии в объеме облучения исключительно опухолевой ткани с последующим радикальным хирургическим лечением с курсом послеоперационной 3D-конформной дистанционной лучевой терапии в объеме облучения компартмента

Цель работы

Улучшение безрецидивной выживаемости пациентов с саркомами мягких тканей I-III стадии.

Задачи исследования

1. Оценить эффективность комбинированного лечения сарком мягких тканей с использованием предоперационной стереотаксической лучевой терапии в режиме гипофракционирования, оперативного вмешательства,

дополненного курсом послеоперационной дистанционной лучевой терапии в режиме нормофракционирования

2. Оценить безопасность комбинированного лечения сарком мягких тканей с использованием предоперационной стереотаксической лучевой терапии в режиме гипофракционирования, оперативного вмешательства, дополненного курсом послеоперационной дистанционной лучевой терапии в режиме нормофракционирования

3. Оценить влияние предоперационной стереотаксической лучевой терапии на опухолевую ткань посредством оценки степени регресса опухоли

Научная новизна

Впервые в Российской Федерации применена методика комбинированного лечения сарком мягких тканей, сочетающего в себе проведение курса предоперационной стереотаксической лучевой терапии в объеме облучения исключительно опухолевой ткани с последующим радикальным хирургическим лечением с курсом послеоперационной 3D-конформной дистанционной лучевой терапии в объеме облучения компартмента. Оценена безрецидивная выживаемость, а также эффективность предоперационной стереотаксической лучевой терапии, выраженная в степени регресса опухоли. Новизна данного метода подтверждена Патентом на изобретение ФИПС РФ №2708946 от 12.12.2019г.

Научно-практическая значимость

Полученные в результате исследования данные позволяют оптимизировать лечебно-диагностическую тактику у больных СМТ. Улучшение безрецидивной выживаемости пациентов СМТ позволит сократить количество оперативных пособий у пациента, уменьшить степень хирургической агрессии, улучшить качество жизни, а также сократить риск возможной инвалидизации.

Методология и методы исследования

Методологической основой для настоящего исследования послужили клинические данные. В работе использован последовательный принцип применения методов. После определения цели и задач, составлен план диссертационного исследования. Диссертационная работа выполнена в дизайне ретро- и проспективного исследования. В ходе проведения исследования были систематизированы и статистически обработаны результаты, обоснованы и сформулированы выводы и практические рекомендации.

Материалом ретроспективной части стал анализ данных обследования, лечения и динамического наблюдения 60 пациентов с СМТ, получавших комбинированное лечение (оперативное пособие, дополненное курсом дистанционной лучевой терапии). Полученные данные прошли статистическую обработку, по результатам которой сделаны выводы.

В проспективной части исследования материалом стали данные обследования, лечения и динамического наблюдения 30 пациентов с СМТ, получивших курс предоперационной СТЛТ в объеме облучения исключительно опухолевой ткани с последующим хирургическим лечением с курсом послеоперационной 3D-конформной ДЛТ в объеме облучения компартмента. В ходе проведения исследования были систематизированы результаты, обоснованы выводы и практические рекомендации

Положения, выносимые на защиту

1. Предоперационная стереотаксическая лучевая терапия в режиме гипофракционирования эффективно воздействует на опухолевую ткань у пациентов с СМТ, что проявляется в высоком проценте регресса опухолевой ткани (43%) по данным гистологического исследования операционного материала. Влияния степени злокачественности опухоли на степень регресса не выявлено, что требует дальнейшего изучения

2. Предложенный метод комбинированного лечения СМТ, включающий в себя предоперационную СТЛТ в режиме гипофракционирования в объеме облучения исключительно опухолевой ткани с последующим радикальным оперативным вмешательством, дополненным курсом послеоперационной ДЛТ в режиме нормофракционирования является безопасным для пациентов с локально-распространенными формами СМТ.

3. Предложенный метод комбинированного лечения СМТ увеличивает показатель однолетней безрецидивной выживаемости.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обусловлена достаточным объемом выборки (60 пациент в первой части исследования; 30 пациентов во второй части), соответствием используемых методов поставленным задачам, воспроизводимостью результатов и применением методов статистического анализа с использованием StatSoftStatistica 13.2.

Основные выводы и результаты были обсуждены на научном заседании отделения общей онкологии и урологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в 2021 и 2022 годах.

Результаты проведенного исследования представлены и обсуждены на следующих конференциях: VI Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи» (Санкт-Петербург, 2020); вебинар «Комплексное лечение сарком»; XII съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии им.Н.Н.Трапезникова (Москва, 2021); VII Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи» (Санкт-Петербург, 2021); Всероссийском форуме 4Life (Москва, 2022). Был представлен постерный доклад на международном онкологическом конгрессе ESTRO в августе 2021 (Мадрид, Испания 2021). Были опубликованы тезисы на международном онкологическом конгрессе ASCO Annual Meeting 2021.

В рамках X юбилейного Всероссийского конкурса молодых ученых (2020г.) присвоен диплом III степени за научную работу.

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 3 публикации в журналах, рекомендованных ВАК РФ, 1 публикации в иностранном журнале 1 квартала, 1 патент на изобретение РФ (№ 2708946, заявка №2018145077 от 18.12.2018г., «Способ проведения лучевой терапии при комбинированном лечении саркомы мягких тканей»), опубликован бюллетень №35 от 12.12.2019).

Внедрение результатов

Результаты работы внедрены в клиническую практику отделения опухолей костей, мягких тканей и кожи ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (акт внедрения от 09.02.2023).

Личный вклад автора

Автором лично разработан дизайн ретроспективного исследования, сформулированы цели и задачи диссертационной работы. Самостоятельно отобран ретроспективный материал, 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 комбинированного лечения сарком мягких тканей разработан и применяется в клинической деятельности автором лично. Самостоятельно разработаны дизайн, цели и задачи, а также сформулированы выводы проспективного исследования. Автор участвовал в отборе пациентов для проспективной части исследования, на всех этапах участвовал в клиническом ведении пациентов, являлся лечащим врачом, участвовал в расчете лучевого плана лечения, самостоятельно осуществлял ряд конечность-сохраняющих оперативных пособий пациентам, а также последующем послеоперационном ведении пациентов, включенных в исследование.

Соответствие диссертации паспорту научной специализации

Диссертационная работа, ее научные положения, результаты и выводы соответствуют п.4 и п.7 паспорта специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки).

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, 3 глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты), обсуждения результатов исследования и заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и иллюстраций. Диссертационная работа изложена на 100 страницах машинописного текста, включает 24 таблицы и 37 рисунков. Список литературы состоит из 93 источников, в том числе 24 отечественных и 69 иностранных авторов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Характеристика заболевания

Саркомы мягких тканей - редкая и гетерогенная группа опухолей мезенхимальноклеточного происхождения, составляющая всего 1% среди всех злокачественных новообразований [2;17; 76].

В России ежегодно регистрируется около 3700 новых случаев сарком мягких тканей, при этом ежегодный темп прироста заболеваемости составил 6.45% за 2019 г. [12], что по мнению Алиева М.Д. (2013) связано, в первую очередь, с улучшением диагностики [2]. Уровень заболеваемости СМТ составляет от 1,5 до 2,5 на 100 000 населения [12,76]. СМТ чаще встречаются в детском возрасте и в возрастной группе 40–70 лет. [12,76].

Несмотря на редкость данной патологии, в настоящее время в рубриках и подрубриках классификации ВОЗ 2020г отражено более 150 гистологических подтипов сарком мягких тканей [44]. Подход к классификации опухолей мягких тканей заключается в следующем: предполагаемое клеточное происхождение и основано на морфологических, иммуногистохимических и генетических особенностях [55]. В настоящее время опухоли делятся на адипоцитарные, фибробластические, гладкомышечные, перицитарные, мышечные, сосудистые, хондроидные, костные и опухоли неопределенной дифференцировки [44]. Несмотря на значительное количество гистологических подтипов, для врача-клинициста важнее ориентироваться в клинической классификации сарком мягких тканей [15;16].

Для определения степени злокачественности СМТ используются две системы – система NCI (Национального онкологического института США) и система FNCLCC (French Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer). Согласно данным Американского Колледжа Патоморфологов, система оценки степени злокачественности FNCLCC, является

предпочтительной и способна лучше прогнозировать риск метастазирования при саркомах мягких тканей [84]. Система FNCLCC основывается на оценке суммарного балла по дифференцировке опухоли, митотическому индексу и количеству некрозов.

По данным Zagars и соавторов (2003), наиболее распространёнными гистологическими подтипами СМТ являются: липосаркома, лейомиосаркома, недифференцированная плеоморфная, синовиальная саркома, а также злокачественные опухоли из оболочек периферических нервов [91].

Gamboа и соавторы (2020) описывают распределение сарком мягких тканей относительно анатомической локализации следующим образом: 35% от общего числа возникают на нижних конечностях, 9% - на верхних конечностях, 13% - туловище, 7% - забрюшинное пространство, а саркомы головы и шеи составляют всего 5% [45].

Саркомы мягких тканей характеризуются преимущественно гематогенным метастазированием, при этом в более чем 50% случаев с локализацией в легких [45]. В работе Cormier J.N (2004) указано, что вероятность метастазирования при саркомах низкой степени злокачественности составляет 5-10%, а при саркомах высокой степени злокачественности не менее 50-60% [37].

Саркомы мягких тканей метастазируют в регионарные лимфоузлы крайне редко. Данное явление характерно для таких гистологических подтипов, как рабдомиосаркома, эпителиоидноклеточная саркома, синовиальная саркома, ангиосаркома, светлоклеточная саркома и злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов [51].

Наличие регионарных метастазов на момент установки диагноза является прогностически неблагоприятным фактором, при этом адекватно выполненное хирургическое вмешательство существенно улучшает показатели общей выживаемости: у пациентов, которым была выполнена лимфодиссекция, 5-летняя выживаемость составила 57%, тогда как пациенты, не получившие адекватное хирургическое лечение, умерли в течение 30

месяцев. Клинические исходы у пациентов с метастазами в лимфатические узлы были значительно лучше таковых у больных с синхронными отдаленными метастазами и метастазами в лимфатических узлах (4-х летняя выживаемость составила 71% против 21% соответственно) [72].

Chang С. К. и соавторы (2004г) доказали, что локализация первичной саркомы мягких тканей конечностей не влияет на показатель общей выживаемости и безрецидивной выживаемости [35].

1.2 Феномен локального рецидивирования

Саркомы мягких тканей характеризуются склонностью к рецидивированию. Частота локальных рецидивов варьирует в широких пределах и может достигать 65% [5, 26]. Частота локальных рецидивов достоверно выше при лечении в неспециализированных лечебных учреждениях [31;25;59].

Исследование Sugiura H. И соавторов показало целесообразность проведения повторной операции (широкого иссечения послеоперационного рубца с окружающими мягкими тканями) после первичного нерадикального удаления опухоли [81]. Карапетян Р.М. и соавторы в своем исследовании получили аналогичные результаты: повторная операция в течение 3-6 недель при положительном крае резекции опухоли сопоставима с первичным широким удалением СМТ [14]. Противоположные данные получены Н.М. Умер и соавт., которые считают, что риск локального рецидива при первично нерадикальном удалении СМТ увеличивается в 1,5 раза [86].

Подход «наблюдения и ожидания» после незапланированных иссечений оценивается во французском исследовании 2019 года, в котором установлено, что, хотя повторное иссечение снижает риск локального рецидива (HR 0,44; P = 0,01), при этом это не влияет на ОВ. Таким образом, наблюдение после незапланированных иссечений может быть разумным подходом для определенной группы пациентов без макроскопической резидуальной опухоли [39].

В 2019 году опубликованы результаты ретроспективного анализа, который показал, что незапланированные иссечения связаны с более ранним рецидивом у пациентов с опухолями высокой степени злокачественности [92].

Активно изучается влияние клиничко-морфологических факторов таких как степень злокачественности, размеры, локализация, возраст больного, а также количество рецидивов, на риски развития рецидива СМТ [4].

Алиев М.Д. считает, что ключевым фактором развития рецидива является нерадикальное хирургическое вмешательство [3]. К аналогичным выводам пришли и другие авторы. Stojadinovic A (2002), Trovik C.S. (2000), Коеа J.B. (2003) выявили неблагоприятное влияние опухолевых клеток в крае резекции неблагоприятно влияет на риски возникновения рецидива [60; 79; 85]. Соблюдение отрицательного края резекции позволяет выполнять вмешательства согласно основным принципам хирургической онкологии – абластичности и футлярности [19]. Для определения границ резекции используется понятие резидуальной болезни (R), в которой выделяют три категории: R0 – микроскопически нет данных за наличие опухолевых клеток в крае резекции, R1 – микроскопическая остаточная опухоль, R2 – макроскопическая остаточная опухоль [1].

Stojadinovic A., Leung D.R. и соавторы (2002) показали, что наличие микроскопически положительного края резекции негативно влияет как на безрецидивную, так и безметастатическую и общую выживаемость [79].

Противоположные данные получил Trovik (2000): в данном исследовании на безметастатическую выживаемость в большей степени влияла степень злокачественности и размер опухоли, а не положительный край резекции. [85].

Выполнение широких и футлярно-фасциальных иссечений позволяет улучшить показатели БРВ (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 [9].

Применение эндоваскулярных технологий при хирургическом лечении СМТ способно улучшить повысить количество органосохраняющих вмешательств [24].

При анализе клинико-морфологических факторов, влияющих на течение заболевания, исследователи из Memorial Sloan-Kettering Cancer Center пришли

к выводу, что опухоли высокой степени злокачественности склонны к метастазированию и рецидивированию больше, чем опухоли низкой степени злокачественности [71].

В проспективном исследовании Коеа J.B. (2003) прогностически неблагоприятными факторами локального рецидива оказались: возраст более 50 лет, наличие микроскопических клеток опухоли в крае резекции, гистологический подтип опухоли – злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов. Неблагоприятными факторами прогрессирования заболевания явились размер опухоли более 5 см, прорастание опухоли в мышечную фасцию, высокая степень злокачественности опухоли и гистологический подтип – лейомиосаркома. На общую выживаемость достоверно повлияли все вышеперечисленные факторы [60].

Группа Kandel R. и соавторы провели оценку 33 публикаций, посвященных вопросу краев резекции сарком мягких тканей с 1975г по 2011г. Так как возникновение рецидивов возможно и при негативном крае резекции, предполагается, что значительное влияние на это событие оказывают характеристики опухоли, а не только отрицательный край резекции [58].

Зиновьев Г.В. (2017г.) в рамках исследования выявил, что 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 – степень злокачественности, 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 [8].

Очевидно, что такие факторы, как гистологический подтип саркомы, степень злокачественности, размер, расположение влияют на развитие как локального рецидива, так и прогрессирования заболевания.

1.3 Хирургическое лечение сарком мягких тканей

Основным методом лечения как первичных, так и рецидивных СМТ является хирургический [3, 20]. Классификация хирургических вмешательств при опухолях мягких тканей в зависимости от края резекции, предложенная Enneking в 1980 году, актуальна и в настоящее время [43]. В соответствии с рекомендациями Европейского Общества Онкологов (ESMO), стандартом оперативного лечения СМТ 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 [34].

Конечность сохраняющие операции являются более распространенным видом хирургического вмешательства, чем ампутации [3, 7]. Благодаря внедрению различных методов пластической и реконструктивной хирургии, количество калечащих операций составляет не более 5 - 15 % в специализированных стационарах [20; 6].

Даже при инвазии опухоли в магистральные сосудисто-нервные пучки удается избежать ампутирующих операций. Допустимым вариантом хирургического пособия является удаление опухоли с резекцией поражённого участка магистрального сосуда с последующей пластикой сосудистого русла при помощи сосудистых протезов [38].

В 1982 году Rosenberg и соавт. опубликовали первое рандомизированное исследование, которое показало отсутствие статистически значимой разницы показателей пятилетней общей выживаемости (71% против 78%; $p = 0.75$) и выживаемости без прогрессирования не выявлено (83% против 88%; $p = 0.99$) у пациентов,

которым выполнена ампутация конечности и пациентов после широкого иссечения в сочетании с послеоперационной лучевой терапией [75].

В ретроспективном исследовании Lin и соавт. в 2002г получены схожие данные: проведение калечащей операции не влияло на развитие регионарных метастазов и не улучшало болезнь специфическую выживаемость [64].

Gundle и соавт. показали, что при мультидисциплинарном подходе к лечению сарком мягких тканей, R0 резекции с отступом менее 1 мм являются адекватным объемом оперативного лечения [50].

Эти результаты позволяют предположить, что хирургическое лечение с сохранением конечности является эффективным вариантом лечения СМТ. Таким образом, в течение последних десятилетий количество калечащих операций неуклонно уменьшается, что обусловлено не только улучшением хирургических техник, но и внедрением методов комбинированного и комплексного лечения.

Вторым по частоте видом оперативного вмешательства при СМТ являются ампутации конечностей. Не допустимо проводить конечность-сохраняющую операцию в ущерб основным принципам зональности и футлярности.

Пятилетняя выживаемость пациентов после калечащих операций ниже, чем после конечность-сохраняющих [7]. Это связано с тем, что прорастание опухоли в кость неблагоприятно влияет на пятилетнюю выживаемости [22; 6].

1.4 Системное лечение сарком мягких тканей

Химиотерапия может быть использована как неoadъювантно, так и адъювантно режиме при лечении локально-распространенных СМТ, однако ее роль до сих пор не определена однозначно. Выделена отдельная группа высоко агрессивных опухолей мягких тканей, лечение которых необходимо начинать с проведения ПХТ. К таким гистологическим подтипам относят семейство экстраоссальных мелкокруглоклеточных опухолей и некоторые подтипы рабдомиосарком. Наиболее эффективны режимы ПХТ с включением винкристина, доксорубицина и ифосфамида или циклофосфамида с добавлением дакарбазина или без него. К сожалению, высоко агрессивный характер данных опухолей обуславливает низкие показатели выживаемости [82].

Cormier в своем исследовании проанализировал результаты лечения пациентов с СМТ конечностей III стадии [36]. Получены данные об улучшении однолетней безрецидивной и общей выживаемости в группе пациентов, получавших ХТ. Однако, при анализе пятилетней выживаемости статистически достоверной разницы не было выявлено.

Рандомизированное исследование EORTC-STBSG 62931 показало, что у пациентов с прогнозируемой общей выживаемостью <60% (группа СМТ высокого риска) наблюдалось значительное улучшение показателей безрецидивной и общей выживаемости при назначении адъювантной химиотерапии [69].

Результаты рандомизированного международного исследования EORTC показали высокую эффективность схемы доксорубицин в сочетании с ифосфамидом по сравнению с применением монотерапии доксорубицином (26 % против 14 %, $p=0,0006$). При этом не было выявлено различий в медиане общей выживаемости (12,8 против 14,3 месяцев, $p=0,0076$) [57].

В то же время, Gronchi и соавт. в своем исследовании не обнаружили преимуществ при проведении неoadъювантного режима химиотерапии с

учетом гистологического подтипа опухоли по сравнению со стандартным режимом химиотерапии у пациентов с СМТ высокого риска [47]. Однако, ретроспективный многоцентровой анализ, проведенный Zaidi и соавт., показал, что у пациентов с недифференцированной плеоморфной саркомой мягких тканей туловища или конечностей, получавших неoadъювантную химиотерапию, наблюдалась тенденция к улучшению 5-летней ОВ (66% против 52%; $P = 0,103$) [93].

Таким образом, доксорубицин в моно-режиме или в комбинации с другими препаратами признан стандартом системной терапии при лечении СМТ [83;89]. Его противоопухолевая эффективность в монорежиме составляет по различным данным от 16 до 40 % [48;56]. При резистентности СМТ к доксорубицину методом выбора будут препараты антрациклиновых антибиотиков [49;77].

Первым таргетным препаратом, одобренным для лечения сарком мягких тканей, является препарат Пазопаниб. Пазопаниб является ингибитором множества тирозинкиназ, в том числе тирозинкиназ рецепторов эндотелиальных факторов роста-1, -2, -3 (VEGFR-1, -2, -3), рецепторов фактора роста тромбоцитов альфа и бета (PDGFR- α , - β), рецепторов фактора роста фибробластов-1 и -3 (FGFR-1 и -3), рецептора фактора стволовых клеток (Kit), а также Т-клеточной киназы и тирозинкиназы рецептора колониестимулирующего фактора макрофагов. Пазопаниб показал свою эффективность уже во время I фазы исследования [54]. Исследование PALETTE подтвердило эффективность Пазопаниба в лечении СМТ, ранее подвергавшихся системной терапии. Получено статистически значимое различие времени без прогрессирования у больных, получавших Пазопаниб по сравнению с плацебо (20 недель и 7 недель соответственно) [87].

Прогресс в лекарственном лечении сарком невероятно медленный: в первую очередь ему препятствует часто развивающаяся устойчивость опухолей к стандартной химиотерапии препаратами в максимально переносимых дозах. Клональная эволюция опухолевых клеток порождает их

высокую генетическую гетерогенность, лежащую в основе устойчивости к химио- и лучевой терапии следствием такой химиорезистентности является местное распространение и диссеминация процесса, что, в свою очередь, существенно снижает качество жизни пациента и повышает вероятность неблагоприятного исхода заболевания [1].

В связи с этим, необходим дальнейший поиск новых препаратов для повышения результатов системной терапии СМТ [23;42;90].

1.5 Комбинированное лечение сарком мягких тканей

Применение лучевой терапии снижает риски рецидивирования, что, в свою очередь, снижает степень хирургической агрессии [67]. Лучевая терапия может быть применена как перед, так и после операции [68].

Целями предоперационного облучения являются: уменьшение частоты рецидивов; расширение показаний к органосохраняющим операциям; снижение биологической агрессивности опухоли; снижение «имплантационного потенциала»; уменьшение риска возникновения диссеминации опухолевого процесса; повышение абластичности оперативного пособия. Кроме того, предоперационная лучевая терапия характеризуется более точным определением объема опухоли, что в свою очередь позволяет точнее выполнить планирование объема облучения.

Основными задачами предоперационного облучения являются: уменьшение размеров опухоли, снятие перифокального сопутствующего воспаления, облитерация мелких кровеносных и лимфатических сосудов, что снижает биологическую агрессивность опухоли [3;74]. Для этого необходимо определить показания к использованию того или иного источника излучения, метода подведения дозы, оптимального интервала между курсом лучевой терапии и операцией, учитывая радиочувствительность отдельных гистологических подтипов, степень злокачественности, локализацию, размеры, темп роста, особенности метастазирования каждой опухоли [45].

Как правило, предоперационная лучевая терапия проводится в дозе 40 - 60 Гр в течение 4-6 недель при суточной дозе 1.8-2.2 Гр, а хирургическое лечение выполняется спустя 2-6 недель после облучения [68;45].

Зиновьев Г.В. (2017) в своей работе указывает, что применение ДЛТ на первом этапе лечения позволяет добиться улучшения показателей общей (5-ти летняя общая выживаемость 72,0% против 52,0% без применения ДЛТ, $p=0,004$), безметастатической (5-ти летняя безметастатическая выживаемость 63,6% против 50,4% соответственно, $p=0,022$) и безрецидивной выживаемости

(3-х летняя безрецидивная выживаемость 20,0% против 10,9% соответственно, $p=0,003$).

Группа канадских авторов, D. Roberge et al. демонстрируют высокие показатели непосредственной эффективности предоперационной лучевой терапии (увеличение частоты частичной и полной регрессии опухоли) [73].

Морфологическое исследования, проведенные после облучения, показали прекращение митотического деления опухолевых клеток, а также усиление явлений некробиоза, дистрофических и репаративных изменений [65]. Ответ опухоли на лечение или патологический некроз был описан как предиктор общей выживаемости, местного рецидива и отдаленных метастазов [65].

Несмотря на выраженную картину лучевого регресса, применение лучевой терапии может сопровождаться развитием поздних осложнений, таких как длительно незаживающие лучевые язвы, повреждение периферических нервов, переломы костей [3;21;53;68;78]. Также, существенным недостатком метода является длительность лечения, что заставляет отложить вопрос о выполнении оперативного лечения на значительные сроки.

За последнее время появляется все больше публикаций, описывающих применение гипофракционированного предоперационного облучения при СМТ [5;11;13;45;65]. Данный метод позволяет сократить время предоперационного облучения, общую продолжительность лечения, при этом сохраняя эффективность лучевой терапии. Предоперационное облучение в режиме гипофракционирования проводится в разовой дозе 5 - 6,5 Гр, суммарная доза находится в пределах 20-30 Гр.

Одной из крупнейших опубликованных работ является исследование группы авторов из национального исследовательского центра Марии Склодовской-Кюри (Польша). В исследование включено 311 пациентов с СМТ, получивших курс предоперационной ЛТ по схеме 5 фракций по 5 Гр, после которого через 2-4 дня выполнялось оперативное пособие. Авторами не

было зафиксировано увеличение количества осложнений в сравнении со стандартным фракционированием [61].

Leite и соавторы [63] в своем проспективном исследовании использовали методику гипофракционирования дозы в режиме 5 фракций по 8 Гр с последующим оперативным пособием через 4 недели. Авторы отметили, что несмотря на улучшение показателей безрецидивной выживаемости, в исследуемой группе пациентов увеличилось количество калечащих операций в связи с поздней сосудистой токсичностью, что требует дальнейшего изучения.

Широкое применение набирает методика IMRT (лучевая терапия с модуляцией по интенсивности), позволяющая более точно подводить дозы на опухолевый очаг и ограничить облучение окружающих тканей [66; 88].

Так, Североамериканская группа по изучению сарком мягких тканей активно изучает вопросы проведения неоадьювантной стереотаксической лучевой терапии в режиме гипофракционирования. В исследование было включено 13 пациентов, которым было выполнено облучение в режиме 5 фракций с РОД=7 Гр до СОД=35 Гр с последующим оперативным лечением. Авторы показали, что количество послеоперационных осложнений не возросло, но при этом, увеличение дозы, подводимой за фракцию, позволило сократить время до начала хирургического лечения. Однако, учитывая малый объем выборки, такой режим лучевой терапии требует дальнейшего изучения [62].

В то же время, Deï Tos показал, что с точки зрения локального контроля, проведение лучевой терапии в режиме гипофракционирования позволяет добиться схожих результатов, что и при нормофракционировании [40].

Нерешенным вопросом является выбор неоадьювантного или адьювантного подхода к проведению лучевой терапии [11;29]. В. O'Sullivan et al. представили результаты рандомизированного исследования, сравнивающего эффективность предоперационной и послеоперационной лучевой терапии. Лучшие показатели общей выживаемости были отмечены в

группе пациентов с неoadьювантной ДЛТ. В то же время, проведение первым этапом ДЛТ значительно увеличивало количество послеоперационных осложнений (35% против 17%, $p=0,01$). При этом, поздние лучевые реакции тяжелой степени преобладали в группе пациентов с послеоперационной ДЛТ [67;68].

Как показывает клиническая практика, послеоперационное облучение применяется значительно чаще. К преимуществам послеоперационного облучения относят: отсутствие в задержке оперативного пособия, наличие точной морфологической характеристики опухоли и степени её местного распространения, а также меньшее количество послеоперационных осложнений [33;68;67;65].

Целью послеоперационного облучения ложа опухоли и зон субклинического распространения является девитализация возможных микрометастазов опухоли [30;3]. Лучевая терапия проводится через 2-4 недели после оперативного вмешательства в классическом режиме фракционирования. Большинство авторов рекомендует суммарные очаговые дозы в пределах 50 - 65 Гр [11; 80].

В ретроспективном исследовании Gingrich и соавт. была оценена частота R0 резекций в группах с предоперационной, послеоперационной и без лучевой терапии. Частота R0 резекции составила 90% в когорте пациентов, получивших курс предоперационной лучевой терапии по сравнению с 75% в группе послеоперационного облучения и 80% в когорте пациентов, не получивших лучевое лечение ($P < 0,001$) [46]. Эти данные, по мнению авторов: могут послужить основой для консультирования пациентов о рисках и преимуществах предоперационного и послеоперационного облучения. Более молодые пациенты могут лучше переносить послеоперационный период и возможные осложнения. И наоборот, пожилые пациенты с большим количеством сопутствующих заболеваний могут быть более восприимчивыми к воздействию осложнений со стороны послеоперационной раны. Это

дополнительно подчеркивает важность мультидисциплинарного обсуждения каждого случая пациентов с саркомами мягких тканей.

Следует рассмотреть вопрос о послеоперационном облучении у больных, имеющих размер опухоли 15 см и более в наибольшем измерении, так как в этих случаях опасность возникновения местных рецидивов велика. Послеоперационная лучевая терапия в таких ситуациях позволяет практически в два раза уменьшить число местных рецидивов и на 15-20% увеличить общую 5-летнюю выживаемость [45].

Активно изучаются вопросы применения брахитерапии в лечении СМТ [32]. Преимуществами данной методики являются низкая доза облучения, ограниченный объём облучаемых тканей, короткое время радиационного воздействия [52]. Однако эффективность брахитерапии всё ещё является предметом обсуждения [27]. Кроме того, есть данные о повышенных рисках костных переломов и постлучевых фиброзов в зоне использования брахитерапии [70]. Поэтому некоторые авторы говорят об ограничении показаний к проведению данного метода лучевого лечения сарком мягких тканей конечностей [41].

Результаты исследования Н. Aiba et al. показали увеличение количества органосохраняющих операций у пациентов с СМТ при использовании локальной гипертермии совместно с лучевой терапией, что требует дальнейшего изучения [28].

Лучевые реакции являются довольно частым осложнением проводимого лучевого лечения. Их частота и тяжесть обусловлена суммарной очаговой дозой, подводимой за курс лечения. Выделяют ранние и поздние лучевые осложнения. Ранние лучевые осложнения развиваются либо в процессе проведения лучевой терапии или в сроки до 3 месяцев после ее окончания [68]. Поздние лучевые осложнения возникают в срок более 3 месяцев с момента окончания курса лучевой терапии. К ним относятся: гиперпигментация кожи, фиброз мягких тканей, нейропатия, а также дистрофия костной ткани, что может привести к патологическому перелому. Частота возникновения поздних

постлучевых осложнений зависит от суммарной очаговой дозы и метода проведения лучевой терапии [68]. Проведение лучевой терапии с модуляцией по интенсивности (IMRT) позволяет сократить количество лучевых осложнений, что объясняется существенным сокращением объема облучения окружающих здоровых тканей [66].

Появление новых методик лучевой терапии позволяет нам задуматься о возможностях комбинированного лучевого лечения, которое, с одной стороны, позволило бы агрессивно воздействовать на опухоль, а также позволило бы сократить сроки до начала хирургического лечения, не повышая общую токсичность лечения. В свою очередь, послеоперационная лучевая терапия, воздействовала на зоны субклинического распространения опухоли, позволяя проводить эрадикацию микрометастазов в области компартмента. Это обуславливает необходимость дальнейшего изучения и поиск новых возможностей комбинированного лечения сарком мягких тканей.

Подводя итоги данного обзора, можно сделать вывод, что комбинированное лечение сарком мягких тканей (сочетание хирургического и лучевого методов лечения) не только улучшает показатели общей и безрецидивной выживаемости, но и может влиять на функциональные исходы при лечении местно-распространенных форм сарком мягких тканей.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Дизайн исследования

В исследование включены 2 группы пациентов с СМТ.

В проспективную группу включены пациенты с СМТ (n=30) I-III стадии, получавшие лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в период с 2018 по 2022гг в рамках протокола комбинированного лечения сарком мягких тканей, включающего три этапа:

I – курс предоперационной стереотаксической лучевой терапии в объеме облучения исключительно опухолевой ткани в режиме 5 фракций по РОД=5 Гр до СОД = 25 Гр

II – хирургическое лечение в объеме: радикальное удаление саркомы мягких тканей с гистологическим исследованием операционного материала (оценка степени регресса опухоли – процент некроза и фиброза опухолевой ткани)

III – курс послеоперационной 3D конформной дистанционной лучевой терапии на ложе удаленного новообразования в режиме 25 фракций по РОД=2 Гр до СОД = 50 Гр

В ретроспективную группу включены данные о пациентах с саркомами мягких тканей I-III стадии (n=60), получавшие лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России с 2014 по 2020гг в рамках комбинированного лечения сарком мягких тканей: хирургическое лечение в объеме радикального удаления опухоли мягких тканей с последующим курсом послеоперационной 3D конформной дистанционной лучевой терапии на ложе удаленного новообразования в режиме 25-30 фракций по РОД=2 Гр до СОД = 50-60 Гр.

Схема дизайна исследования представлена ниже (Рисунок 1)

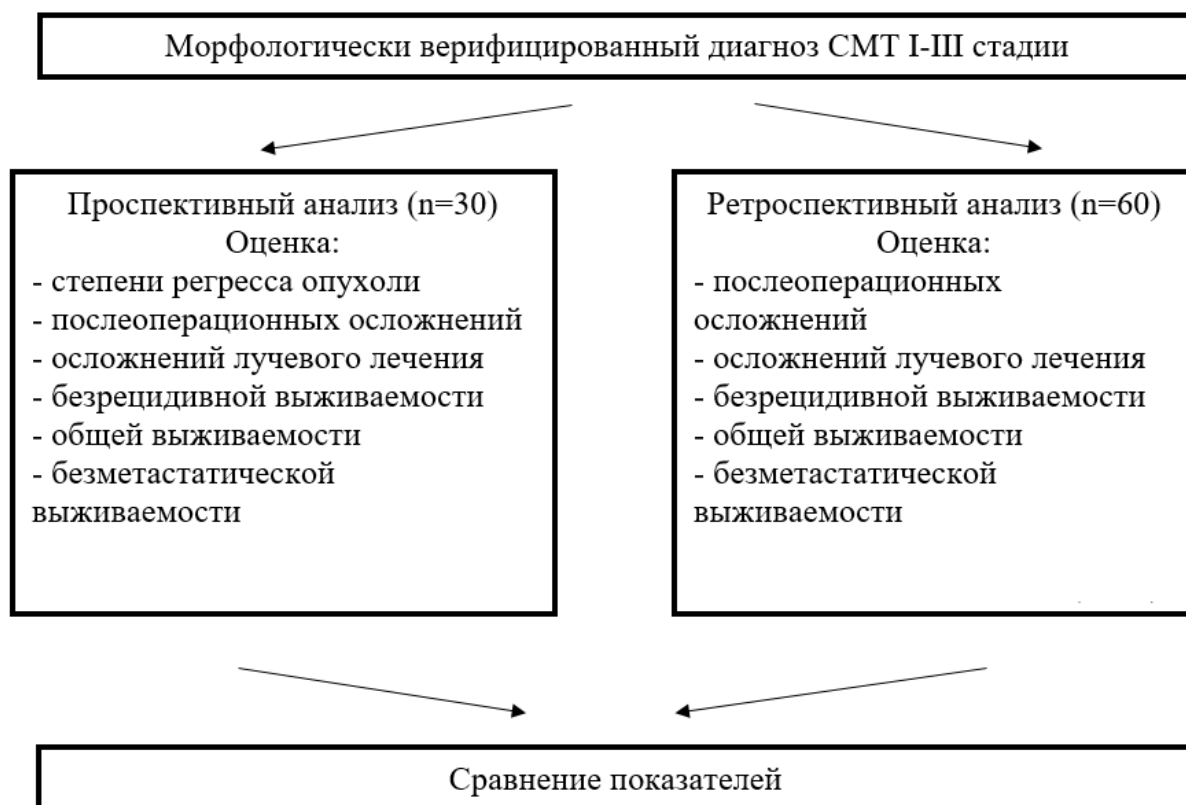


Рисунок 1 Схема дизайна исследования

Исследование одобрено на заседании локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (выписка № 42 от 28.10.2020г.)

2.2 Ретроспективная часть исследования

2.2.1 Материал ретроспективного исследования

Материалом для настоящего исследования послужила ретроспективная группа больных саркома ми мягких тканей конечностей, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России с 2014 по 2020 год.

В соответствии с целью настоящего исследования из зарегистрированных 873 случаев госпитализации в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России по поводу сарком мягких тканей за вышеуказанный период времени отобраны данные о 60 больных, получивших комбинированное лечение, состоящее из оперативного пособия, дополненного послеоперационной лучевой терапией.

Критерии включения больных в ретроспективный анализ:

- Лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в указанный период по поводу сарком мягких тканей.
- Возраст от 18 до 90 на момент дебюта заболевания
- Морфологически подтвержденный диагноз саркомы мягких тканей (первичной опухоли или рецидив).
- Отсутствие данных за отдаленные и регионарные метастазы на момент установления первичного диагноза
- Наличие данных анамнеза, клинической картины, лучевой диагностики в количестве, достаточном для статистической обработки.

Анализируемый материал включал в себя архивные стационарные истории болезни, амбулаторные карты, электронные данные ракового регистра, архив диагностических исследований отделения лучевой

диагностики и архивный материал лаборатории патологической анатомии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

При оценке показателей выживаемости больных использована электронная база данных ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, фиксирующая состояние пациента на момент последнего контакта, телефонная связь с больными и родственниками пациентов. Кроме этого, большинство пациентов, получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, проходит рутинное контрольное обследование с целью выявления рецидива или прогрессирования заболевания.

После завершения каждого этапа лечения (оперативного пособия и послеоперационной лучевой терапии) произведена оценка частоты и степени выраженности осложнений лечения в соответствии с критериями постлучевых осложнений, предложенными Канадской группой по изучению сарком в 2002г. В зависимости от степени тяжести выделено 2 группы осложнений: тяжелые (необходимость выполнения повторного оперативного вмешательства, инвазивных процедур вне зависимости от их характера, требующие повторной госпитализации, случаи вторичного заживления раны в течение 120 суток и более) и легкой степени тяжести (любые осложнения, не входящие в рамки тяжелых осложнений).

Дополнительная оценка и описание осложнений лучевой терапии будет производиться в соответствии с критериями Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 [10]. Согласно критериям CTCAE, осложнения оцениваются по 5-ступенчатой системе отдельно по органам и системам (1 степень – нарушения легкой степени тяжести, 2 степень – нарушения средней степени тяжести, 3 степень - нарушения тяжелой степени тяжести, 4 степень – жизнеугрожающие нарушения, 5 степень – смерть).

2.2.2. Общая характеристика пациентов

В ретроспективную часть исследования включено 60 пациентов. Демографические данные пациентов и характеристики опухоли при постановке диагноза представлены ниже (Таблица 1).

В исследовании преобладают пациенты из Санкт-Петербурга (48%, N=29). Жители Ленинградской области составили 15% (N=9). Обращения по поводу основного заболевания из различных регионов РФ были зафиксированы в 37% случаев (N=22).

В исследуемой группе больных доля мужчин составила 40% (N=24), женщин 60% (N=36). Средний возраст на момент дебюта заболевания составил 53 года (от 21 до 86 лет), среди мужчин этот показатель составил 49 лет (от 29 до 86 лет), а женщин 50 лет (от 25 до 76 лет) (Рисунок 2).

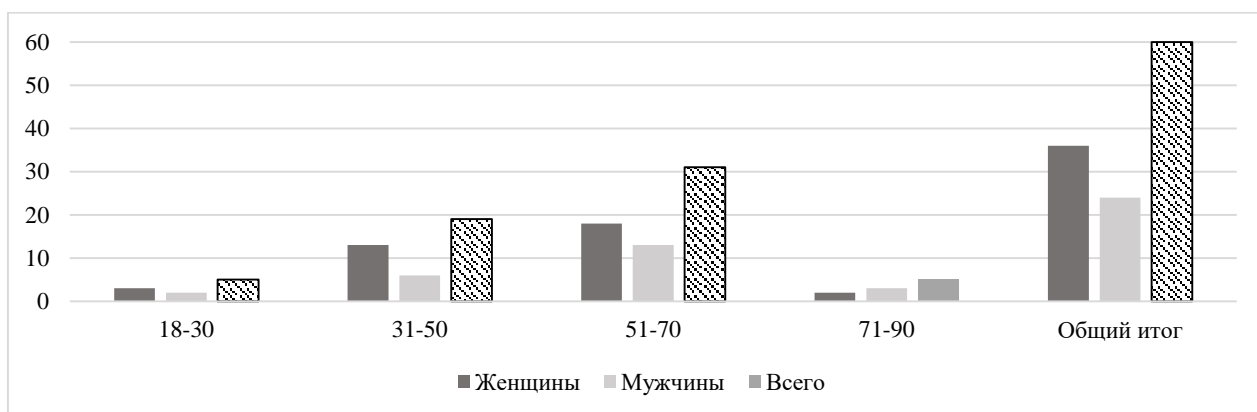


Рисунок 2 Распределение больных по возрасту и половой принадлежности на момент дебюта заболевания

Чаще всего опухоль локализовалась на нижней конечности (N=41, 68%), затем на верхней конечности в 18% случаев (N=11) и туловище в 14% случаев (N=8) (Рисунок 3).

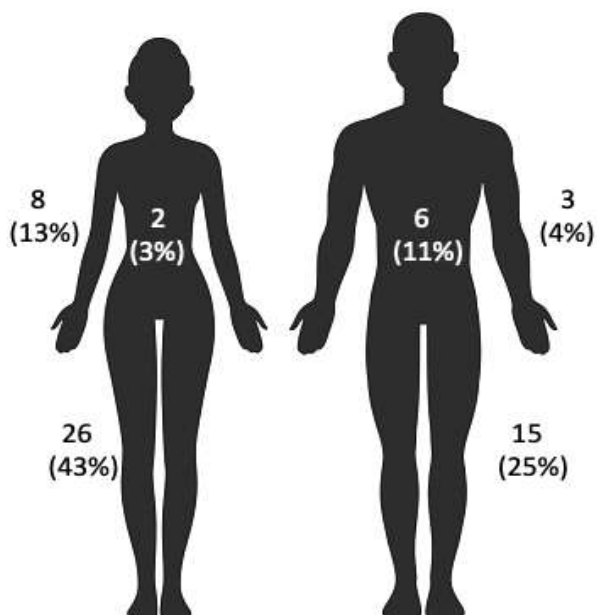


Рисунок 3 Локализация первичной опухоли

Самым распространенным гистологическим подтипом сарком мягких тканей, включенным в исследование, являлась липосаркома (30%).

Стадирование основного заболевания производилось в соответствии с системой TNM (8 пересмотр, 2018г)

T – первичная опухоль:

T1 – опухоль менее или 5 см в максимальном измерении

T2 – опухоль более 5 см и менее 10 см в максимальном измерении

T3 – опухоль более 10 см и менее 15 см в максимальном измерении

T4 – опухоль более 15 см в максимальном измерении

N — регионарные лимфоузлы:

N0 — нет гистологически верифицированных пораженных лимфоузлов

N1 — метастазы в регионарные лимфоузлы;

M — отдаленные метастазы:

M0 — нет отдаленных метастазов

M1 — есть отдаленные метастазы

В исследуемой группе наиболее часто встречались саркомы мягких тканей от 5 см до 10 см (N=24, 40%), что соответствует критерию T2 по системе TNM.

Определение степени злокачественности (Grade – (G)) опухоли осуществлялось в соответствии с рекомендациями ВОЗ 2020 по системе FNCLCC, сохраняя двухстепенное деление на опухоли низкой степени злокачественности (low grade) и высокой степени злокачественности (high grade). При этом по трехстепенной градации опухоли G1 соответствовали категории low grade, а опухоли G2 и G3 – high grade.

В наблюдаемой группе степень злокачественности определена во всех случаях. Превалировали опухоли высокой степени злокачественности (N=49, 82%). Low grade опухоли диагностированы в 18% случаев (N=11).

В ретроспективную часть не были включены пациенты, у которых на момент установления диагноза были отдаленные и регионарные метастазы.

Таблица 1 Клинико-демографические показатели пациентов, включенных в ретроспективную часть исследования (n=60)

	Параметр	n	%
Возраст	18-30	5	8
	31-50	19	31
	31-50	31	53
	71-90	5	8
Пол	Женский	36	60
	Мужской	24	50
Локализация опухоли	Нижняя конечность	41	69
	Верхняя конечность	11	18
	Туловище	8	13
Гистологический подтип	Липосаркома	18	30
	Фибромиксосаркома	12	20

	Недифференцированная саркома	13	21
	Синовиальная саркома	4	6
	Злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов	6	10
	Лейомиосаркома	4	6
	Внескелетная хондросаркома	2	5
	Рабдомиосаркома	1	2
Степень злокачественности	Низкая	49	82
	Высокая	11	18
Размер опухоли	T1	13	21
	T2	24	40
	T3	16	26
	T4	7	13
Стадия (TNM)	I	12	20
	II	13	22
	III	35	58

2.2.3 Методы проведенного лечения

В исследуемой группе все больные подверглись хирургическому лечению первичных и рецидивных сарком мягких тканей.

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 [43] (Таблица 2).

Таблица 2 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

Все оперативные вмешательства, выполненные по поводу первичной опухоли и рецидива, носили органосохраняющий характер и относились к категории «широкое иссечение» в классификации Enneking. Зафиксировано незначительное количество краевых иссечений (3,5%, n=2).

Дистанционная лучевая терапия применена у всех пациентов в рамках комбинированного лечения локально распространенных сарком мягких тканей и во всех случаях следовала за оперативным пособием. Средний промежуток между этапами лечения составил 60 дней (от 10 до 180 дней). ЛТ проводилась на аппарате ЛУЭ ClinaciXSN Eх=6 МэВ. Для формирования «мишени облучения» (GTV) использованы данные предоперационной МРТ, информацию, полученную при хирургическом вмешательстве, данные патоморфологического исследования операционного материала.

Формирование радиационных полей выполняют в соответствии со следующими принципами:

GTV (ложе опухоли) – определяют с учетом объема первичной опухоли, включая зону отека (T2-взвешенные изображения на предоперационного МРТ)

CTV (клинический объем опухоли) – формируют с отступом от GTV на 4 см (не выходя за границы вовлеченного компартмента), в поперечном направлении отступ может быть уменьшен до 2 см.

PTV (планируемый объем опухоли) – формируют с отступом от CTV на 0,5-1 см.

В 24 случаях лучевая терапия применялась по поводу рецидива основного заболевания (Таблица 3).

Таблица 3 Время проведения дистанционной лучевой терапии

Н рецидива	Н	%
Первичная опухоль	36	60
1 рецидив	13	22
2 рецидив	3	5
3 рецидив	5	8
5 рецидив	3	5

Суммарная очаговая доза составляла от 50 Гр до 60 Гр. Наиболее часто дистанционная лучевая терапия проводилась в СОД 50 Гр (35% и 21 случай). Распределение СОД при проведении послеоперационной дистанционной лучевой терапии на ложе удаленного образования представлено ниже (Таблица 4)

Таблица 4 Распределение СОД при проведении послеоперационной дистанционной лучевой терапии

Подведенная доза при ДЛТ	N	%
50 Гр	21	35
52 Гр	1	2
54 Гр	5	8
56 Гр	18	30
60 Гр	15	25

2.3 Проспективная часть исследования

2.3.1. Материал проспективного исследования

Материалом для настоящего исследования послужила группа больных саркомами мягких тканей конечностей, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России с 2018 по 2022 год.

В проспективное исследование включено 34 пациента, 4 которых исключены и не использованы в статистической обработке результатов (1 пациент по причине прогрессирования основного заболевания (метастатическое поражение легких) после проведения курса СТЛТ, 2 пациента – прогрессирование после оперативного вмешательства (метастатическое поражение легких), 1 пациент отказался от участия в исследовании после оперативного вмешательства).

Для статистической обработки использованы данные 30 пациентов, получивших комбинированное лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, состоящее из курса предоперационной стереотаксической лучевой терапии в режиме гипофракционирования в объеме облучения исключительно опухолевой ткани, конечность-сохраняющего оперативного пособия, дополненного курсом послеоперационной дистанционной лучевой терапией в режиме нормофракционирования на ложе опухоли и зоны субклинического распространения.

Основными критериями включения являются:

- Возраст от 18 до 90 лет
- Подписанное информированное согласие
- Морфологически верифицированный диагноз саркомы мягких тканей I-III стадии.
- Возможность проведения стереотаксической лучевой терапии с последующей послеоперационной 3D конформной лучевой терапией.

- Возможность выполнения радикального оперативного вмешательства в пределах необлученных здоровых тканей.

Основными критериями исключения являются:

- Возраст младше 18 и старше 90 лет
- Отказ от подписания информированного добровольного согласия
- Проведенное ранее лучевое лечение в области опухолевого процесса или в непосредственной близости от него.
- Топография и объем опухоли, не позволяющие выполнить стереотаксическую и дистанционную лучевую терапию в запланированных дозе и объемах (обширное прилегание к коже, кости или сосудисто-нервным структурам, распад опухоли, угроза кровотечения).
- Острые инфекционные заболевания.
- Беременность, период лактации.
- Соматические заболевания в стадии декомпенсации
- Состояния, которые, могут повлиять на исход лечения (иммунодефицитное состояние, туберкулез, эпилепсия, шизофрения).
- Подтвержденное наличие отдаленных или регионарных метастазов

2.3.2 Общая характеристика пациентов

В проспективную часть исследования включено 30 пациентов. Демографические данные пациентов и характеристики опухоли при постановке диагноза представлены ниже (Таблица 5)

Превалируют пациенты из Санкт-Петербурга (53%, N=16). Жители Ленинградской области составили 10% (N=3). Обращения по поводу основного заболевания из различных регионов РФ были зафиксированы в 37% случаев (N=11).

В исследуемой группе больных доля мужчин составила 47% (N=14), женщин 53% (N=16). Средний возраст больных на момент дебюта заболевания по поводу саркомы мягких тканей составил 55,4 года (от 22 до 78 лет), среди мужчин это показатель составил 56 лет (от 37 до 78 лет), а женщин 55,5 лет (от 22 до 72 лет) (Рисунок 4).

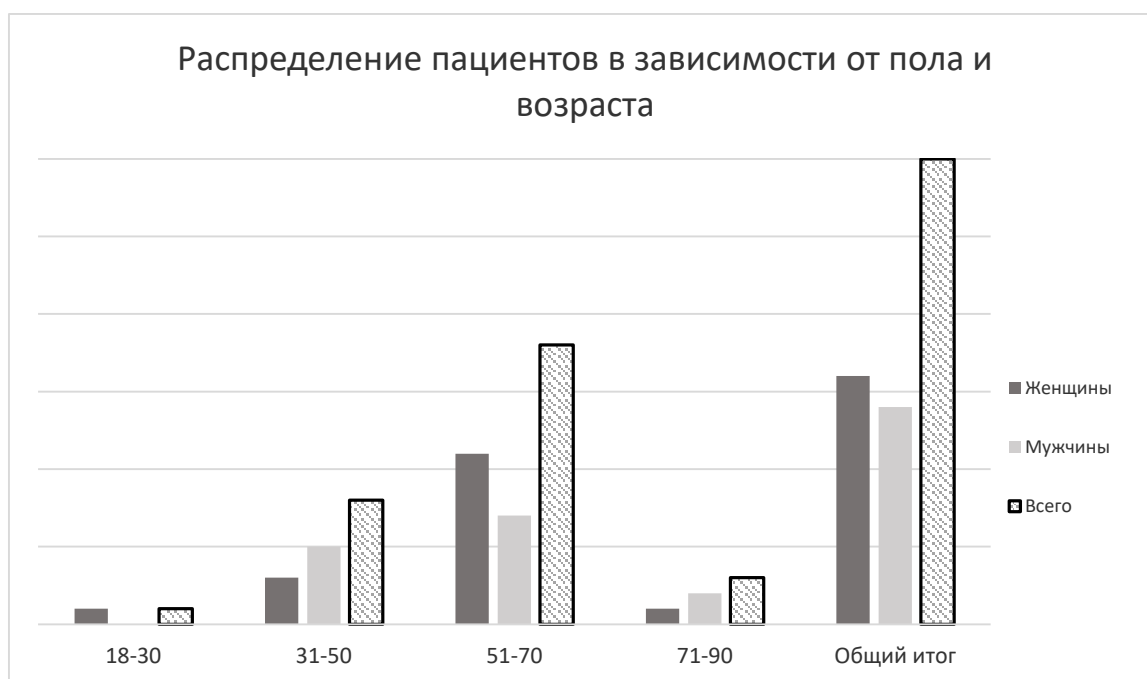


Рисунок 4 Распределение больных по возрасту и половой принадлежности на момент дебюта заболевания

Чаще всего опухоль локализовалась на нижней конечности (N=26, 87%), затем на верхней конечности в 10% случаев (N=3) и туловище в 3% случаев (N=1) (Рисунок 5).

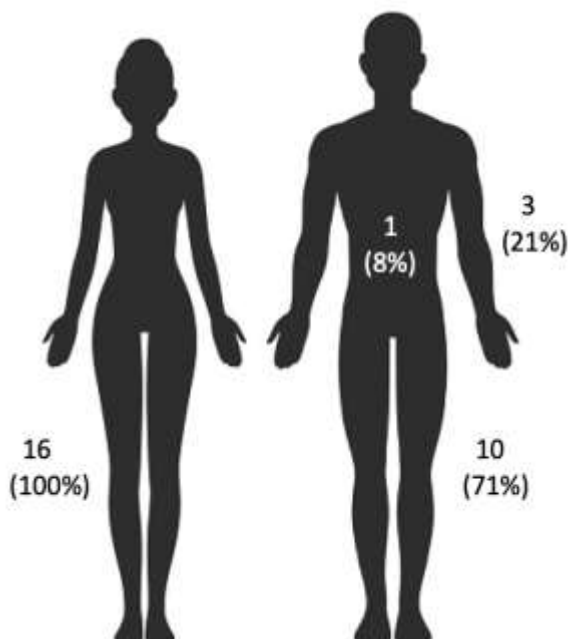


Рисунок 5 Локализация первичной опухоли

Самым распространенным гистологическим подтипом сарком мягких тканей, включенным в исследование, являлась липосаркома (33%).

Стадирование основного заболевания производилось в соответствии с системой TNM (8 пересмотр, 2018г)

В исследуемой группе наиболее часто встречались саркомы мягких тканей от 10 см до 15 см (N=10, 33%), что соответствует критерию T3 по системе TNM.

Определение степени злокачественности (Grade – (G)) опухоли осуществлялось в соответствии с рекомендациями ВОЗ 2020 по системе FNCLCC, сохраняя двухстепенное деление на опухоли низкой степени злокачественности (low grade) и высокой степени злокачественности (high grade). При этом по трехстепенной градации опухоли G1 соответствовали категории low grade, а опухоли G2 и G3 – high grade.

В наблюдаемой группе степень злокачественности определена во всех случаях. Превалировали опухоли высокой степени злокачественности (N=22, 73%). Low grade опухоли диагностированы в 27% случаев (N=8).

В проспективную часть не были включены пациенты, у которых на момент установления диагноза были отдаленные и регионарные метастазы.

Таблица 5 Клинико-демографические показатели пациентов, включенных в проспективную часть исследования (n=30)

	Параметр	n	%
Возраст	18-30	1	3
	31-50	8	26
	31-50	18	60
	71-90	5	11
Пол	Женский	16	53
	Мужской	14	47
Локализация опухоли	Нижняя конечность	26	86
	Верхняя конечность	3	10
	Туловище	1	4
Гистологический подтип	Липосаркома	10	33
	Фибромиксосаркома	5	16
	Недифференцированная саркома	5	16
	Синовиальная саркома	3	10
	Злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов	4	13
	Лейомиосаркома	1	3
	Альвеолярная саркома	1	3
	Рабдомиосаркома	1	3
Степень злокачественности	Низкая	8	27
	Высокая	22	73
Размер опухоли	T1	3	10
	T2	9	30
	T3	10	33
	T4	8	27
Стадия (TNM)	I	8	27
	II	0	0
	III	22	73

2.3.3 Методы проведенного лечения

На первом этапе пациентам проведена предоперационная стереотаксическая лучевая терапия в режиме 5 фракций по 5 Гр на аппарате ЛУЭ ClinaciXSN $E_x=6$ МэВ. Планирование лучевой терапии осуществлено после выполнения топометрического МРТ и КТ исследований в положении лечебной укладки с иммобилизацией пациента на лечебном столе. При планировании облучения выполняется слияние (fusion) МРТ и КТ изображений, оконтуривание мишени, окружающих нормальных тканей, моделирование лучевой терапии и разработка оптимального плана лучевого лечения.

Оконтуривание мишени выполняется по стандартным правилам. Формируется GTV (макроскопический объем опухоли) в соответствии с границами опухоли при топометрическом МРТ и КТ исследованиях. Далее определяется клинически манифестирующий объем опухоли – CTV1, полностью соответствующий GTV. При этом РОД на CTV1 составляет – 5 Гр, СОД – 25 Гр. Кроме того, при планировании стереотаксической лучевой терапии формируется дополнительный объем облучения CTV2 с отступом на 0.5-1 см внутрь от наружной границы CTV1. Разовая доза, предписываемая на CTV 2 составляет 7 Гр, суммарная – 35 Гр. Отступы при формировании планируемого объема (PTV) облучения не превышают 3 мм (Рисунок 6).

При проведении каждой фракции предоперационной стереотаксической лучевой терапии положение мишени верифицируется при помощи КТ в коническом пучке на столе ускорителя до и после облучения, что дает возможность минимизировать отступы при формировании PTV.

В 3 случаях предложенный метод комбинированного лечения применялся по поводу первого рецидива основного заболевания (Таблица 6).

Таблица 6 Время проведения лучевой терапии

№ рецидива	N	%
Первичная опухоль	27	90
1 рецидив	3	10
Общий итог	30	100%

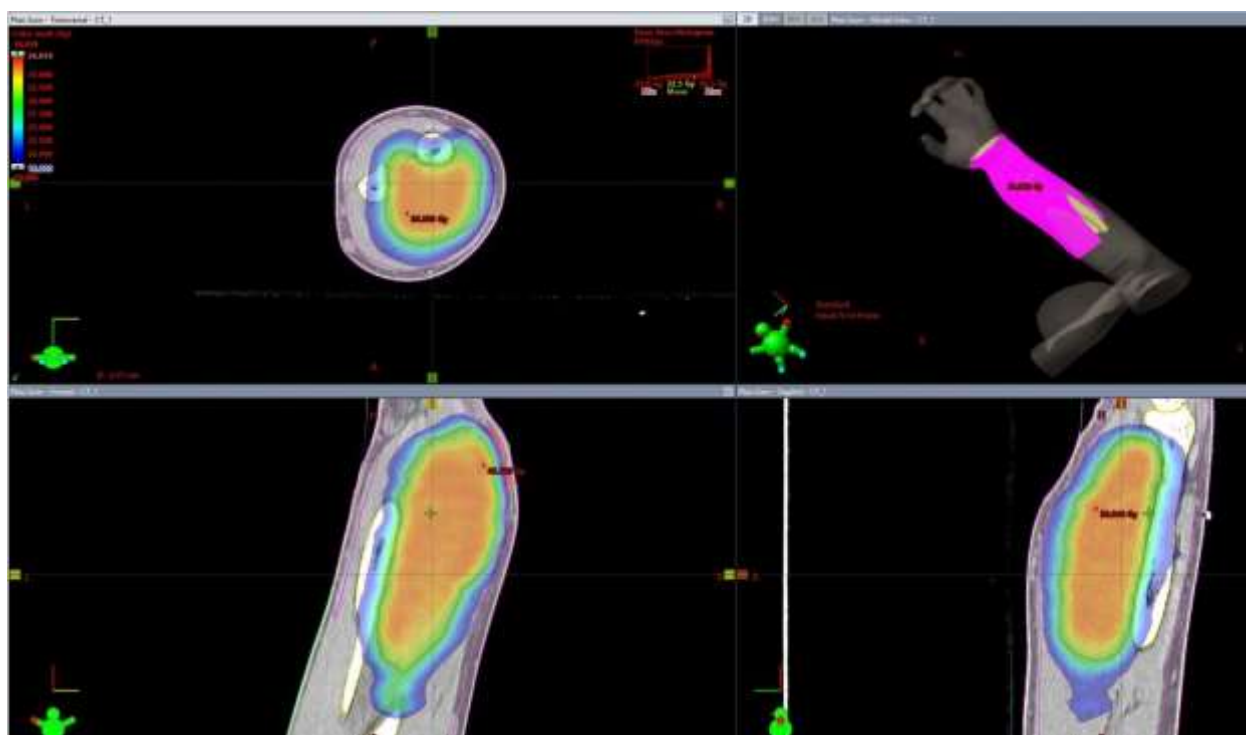


Рисунок 6 Дозиметрический план проведения стереотаксической лучевой терапии

Вторым этапом пациентам проведено хирургическое лечение. С целью реализации лучевого эффекта хирургическое лечение выполнено в течение 21-28 дней после завершения курса предоперационной стереотаксической лучевой терапии.

Использовалась классификация хирургических вмешательств по Enneking при опухолях мягких тканей в зависимости от края резекции.

Все оперативные вмешательства, выполненные по поводу первичной опухоли и рецидива, носили органосохраняющий характер. Зафиксировано незначительное количество краевых иссечений (6%).

Степень регресса опухоли определена самостоятельно и выделено 3 степени:

Неудовлетворительный регресс — более 50% опухолевой паренхимы сохранено;

Хороший регресс — сохранено 20–50% опухолевой паренхимы;

Отличный регресс – сохранено менее 20% опухолевой паренхимы;

На третьем этапе через 30-60 дней после хирургического лечения и полного заживления послеоперационной раны выполнена послеоперационная 3D конформная дистанционная лучевая терапия на аппарате ЛУЭ ClinaciXSN $E_x=6$ МэВ на ложе удаленного новообразования в режиме 25 фракций с РОД=2 Гр до СОД = 50 Гр. Для формирования «мишени» - ложа опухоли (GTV) использованы данные предоперационной МРТ, информация, полученная при хирургическом вмешательстве, данные патоморфологического исследования операционного материала (Рисунок 7).

Формирование радиационных полей выполняют в соответствии со следующими принципами:

GTV (ложе опухоли) – определяют с учетом объема первичной опухоли, включая зону отека (T2-взвешенные изображения на предоперационного МРТ)

CTV (клинический объем опухоли) – зона субклинического распространения, формируют с отступом от GTV на 4 см (не выходя за границы вовлеченного компартмента), в поперечном направлении отступ может быть уменьшен до 2 см.

PTV (планируемый объем опухоли) – формируют с отступом от CTV на 0,5-1 см.

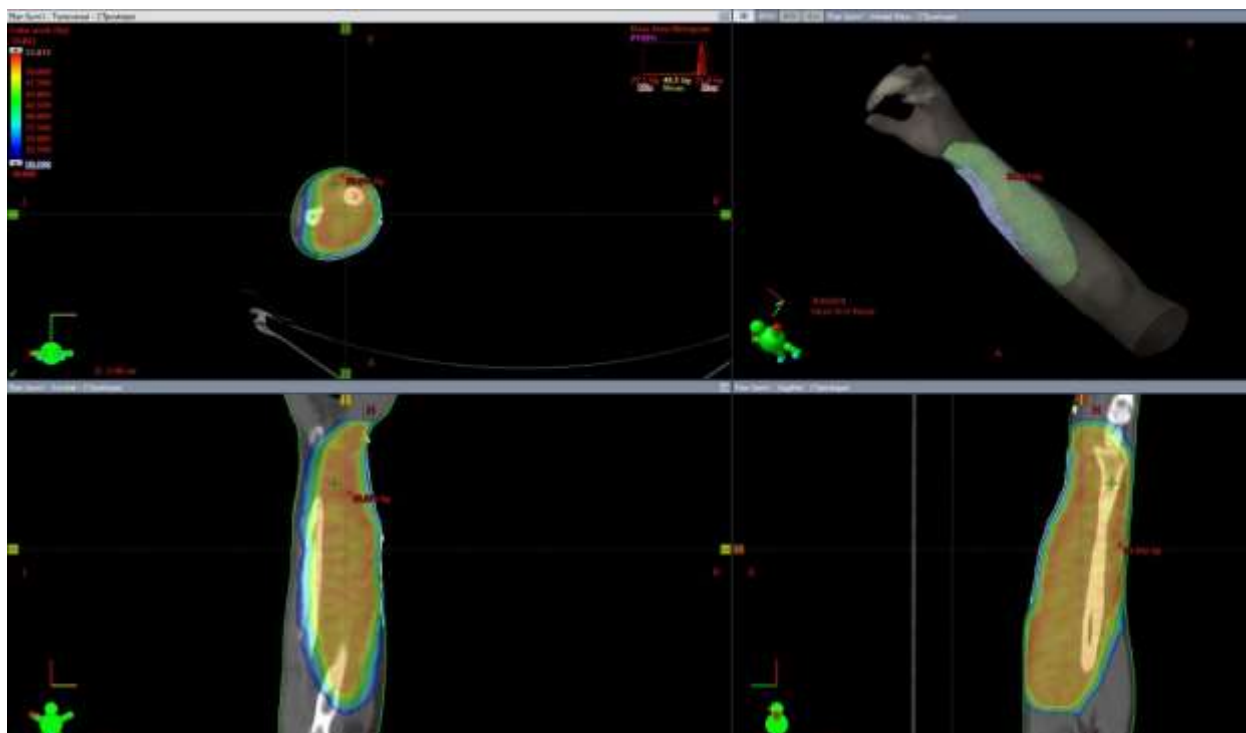


Рисунок 7 Дозиметрический план курса послеоперационной дистанционной лучевой терапии

В обязательном порядке контролируются суммарные дозы и объемы облучения костной ткани, спинного мозга, подкожной жировой клетчатки и кожи, сосудисто-нервных пучков. В ряде случаев контролировалась радиационная нагрузка на печень, кишечник, почки, мочевой пузырь.

Безопасность предложенного метода лечения оценивалась путем сравнения количества и характера осложнений в ретроспективной и проспективной группах.

После завершения каждого этапа лечения (предоперационной ЛТ, оперативного пособия и послеоперационной лучевой терапии) произведена оценка частоты и степени выраженности осложнений лечения в соответствии с критериями постлучевых осложнений, предложенными Канадской группой по изучению сарком в 2002г. В зависимости от степени тяжести выделено 2 группы осложнений: тяжелые (необходимость выполнения повторного оперативного вмешательства, инвазивных процедур вне зависимости от их

характера, требующие повторной госпитализации, случаи вторичного заживления раны в течение 120 суток и более) и легкой степени тяжести (любые осложнения, не входящие в рамки тяжелых осложнений).

Дополнительная оценка и описание осложнений лучевой терапии проведена в соответствии с критериями Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 [10]. Согласно критериям CTCAE, осложнения оцениваются по 5-ступенчатой системе отдельно по органам и системам (1 степень – нарушения легкой степени тяжести, 2 степень – нарушения средней степени тяжести, 3 степень - нарушения тяжелой степени тяжести, 4 степень – жизнеугрожающие нарушения, 5 степень – смерть).

2.4 Статистическая обработка результатов

Полученные в процессе выполнения работы клинические результаты обработаны с использованием программы MS Excel 2016. Статистический анализ проведен на персональном компьютере с операционной системой Windows 10, обработка результатов выполнена в программе StatSoftStatistica 13.2 с использованием параметрической и непараметрической статистики. Использован дискриминантный метод, кластерный анализ, корреляционный метод, метод Пуассона. Для качественных параметров определены абсолютные значения и процентные доли в соответствующих задачам работы группах и подгруппах. Анализ выживаемости проведен на основе оценки функции выживания Каплана-Мейера. Статистическую значимость сравнения между группами определялась как $p < 0,05$. Для визуализации исходных клинических данных и результатов их анализа использовали модуль построения диаграмм системы Microsoft Office

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Результаты ретроспективной части исследования

3.1.1 Общая выживаемость больных саркомами мягких тканей

Отдалённые результаты лечения пациентов СМТ прослежены в 100% случаев. В исследуемой группе больных показатель пятилетней выживаемости составил 72%, что коррелирует с данными мировой литературы. Вышеуказанные данные отражены ниже (Рисунок 8, Таблица 7). Медиана выживаемости не может быть рассчитана, так как событие (смерть) достигнуто менее чем в 50% наблюдений.

Таблица 7 Показатели общей выживаемости

Годы	Общая выживаемость, %			
	1	2	3	5
Общая выживаемость	95%	86%	80%	72%
Стандартная ошибка	1,7%	1,67%	0,55%	0,33%

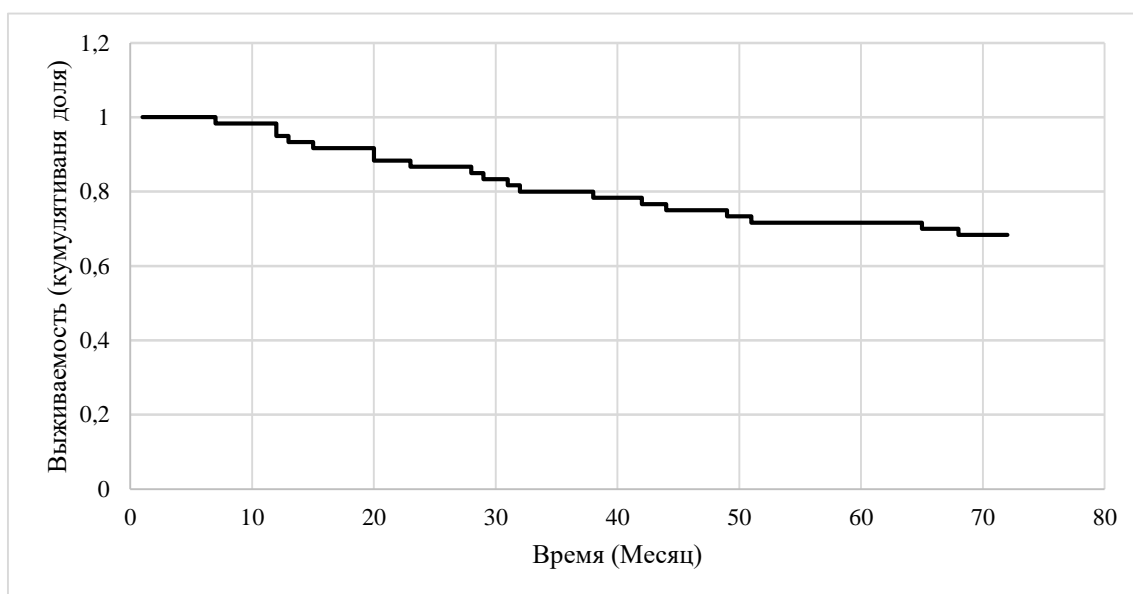


Рисунок 8 Общая выживаемость

3.1.2 Безметастатическая выживаемость больных саркомами мягких тканей

Отдалённые результаты лечение пациентов СМТ прослежены в 100% случаев. В исследуемой группе больных показатель пятилетней БМВ выживаемости составил 67%, что существенно не отличается от общемировых результатов. Средний безметастатический период составил 11 мес. +/- 0,82 мес. Вышеуказанные данные отражены ниже (Таблица 8, Рисунок 9). Медиана выживаемости не может быть рассчитана, так как событие (прогрессирование) достигнуто менее чем в 50% наблюдений.

Таблица 8 Показатели безметастатической выживаемости

Годы	Безметастатическая выживаемость, %			
	1	2	3	5
Безметастатическая выживаемость	81%	69%	67%	67%
Стандартная ошибка	3,5%	1,96%	2,8%	2,8%

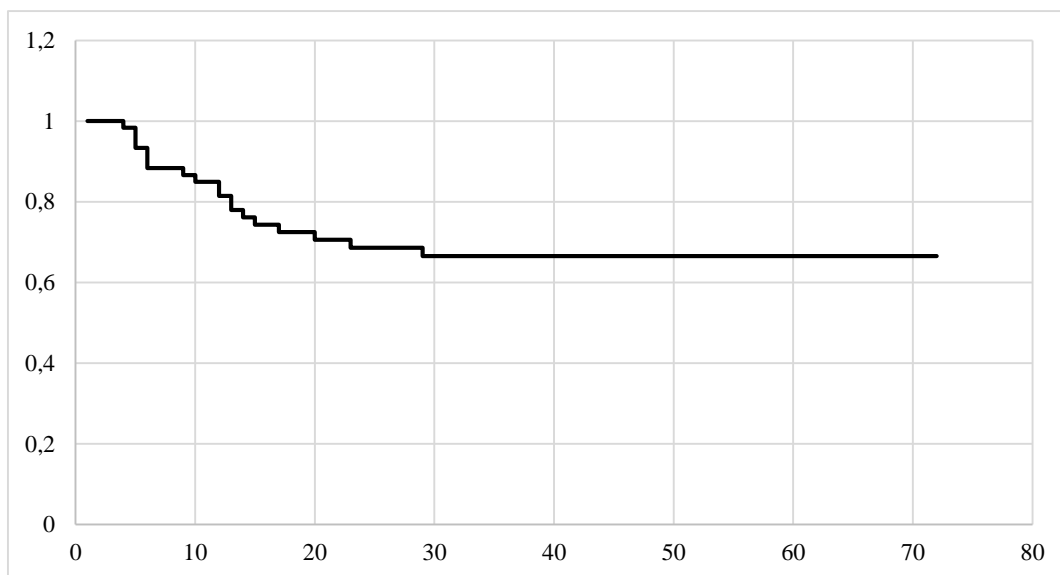


Рисунок 9 Показатели безметастатической выживаемости

3.1.3 Безрецидивная выживаемость больных саркомами мягких тканей

Отдалённые результаты лечение пациентов СМТ прослежены в 100% случаев. В исследуемой группе больных показатель пятилетней БРВ составил 65%, что совпадает с данными мировой литературы. Средний безрецидивный период составил 5,8 мес. +/- 0,074 мес. Вышеуказанные данные отражены ниже (Рисунок 10, Таблица 9). Медиана выживаемости не может быть рассчитана, так как событие (рецидив) достигнуто в менее чем 50% наблюдений.

Таблица 9 Показатели безрецидивной выживаемости

Годы	Безрецидивная выживаемость, %			
	1	2	3	5
Безрецидивная выживаемость	73%	67%	67%	65%
Стандартная ошибка	1,78%	1,93%	1,93%	2,88%

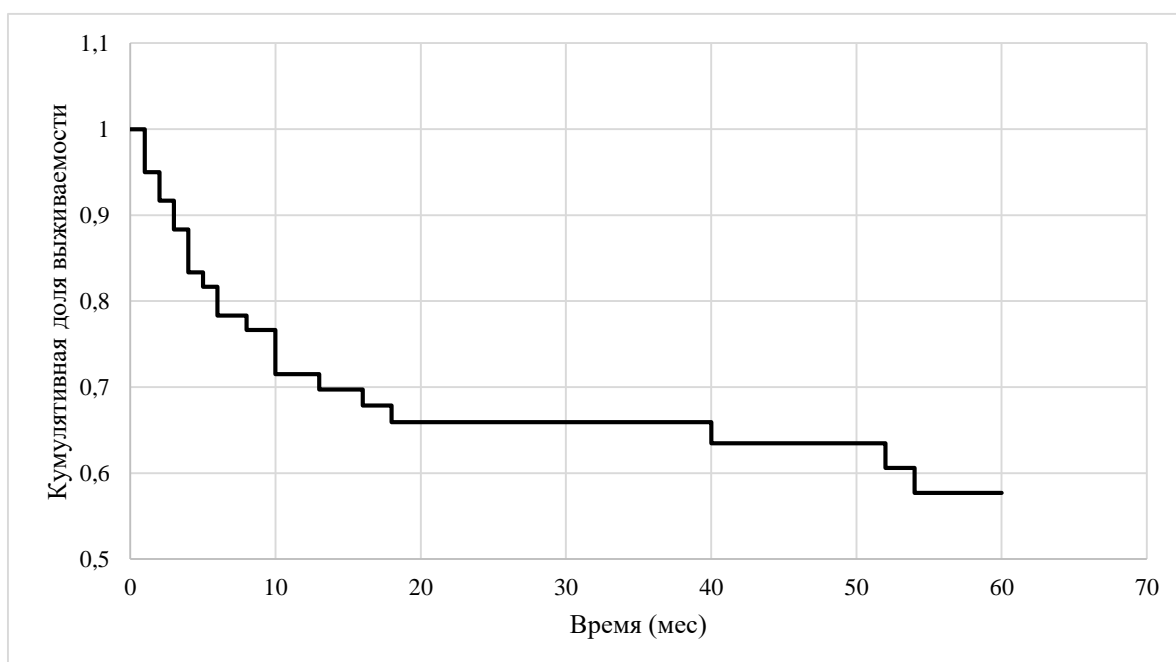


Рисунок 10 Безрецидивная выживаемость

3.1.4 Послеоперационные осложнения

Все оперативные вмешательства (n=60), выполненные по поводу первичной опухоли и рецидива, носили конечность-сохраняющий характер. Радикальности удаления опухоли удалось достичь в 78% случаев (n=47).

Во всех случаях послеоперационная рана была укрыта местными тканями. В 90% случаях (n=54) послеоперационная рана зажила первичным натяжением. У 6 пациентов зафиксирован некроз кожно-фасциального лоскута, что потребовало первичной хирургической обработки с последующими ежедневными перевязками послеоперационной раны.

Длительность дренирования послеоперационной раны определялась в зависимости от объема жидкости, отделяемой по дренажной системе, и в среднем составила 14 дней. Распределение длительности дренирования представлено ниже (Таблица 10). Удаление дренажной системы проводилось при скоплении отделяемого менее 50 мл за сутки.

Таблица 10 Длительность дренирования послеоперационной раны

Н рецидива	N	%
Без дренажной системы	13	22
До 1 месяца	37	62
До 2 месяцев	6	10
До 3 месяцев	4	6
Общий итог	60	100%

Ниже (Рисунок 11) показано точечное распределение объема опухолей (ось ординат) и сформированные группы по длительности дренирования послеоперационной раны (ось абсцисс). Экспоненциальная функция возрастает в отношении длительности к объёму, что может свидетельствовать о зависимости между этими факторами, что означает увеличение ожидаемой

длительности дренирования послеоперационной раны при увеличении размера удаляемой опухоли.

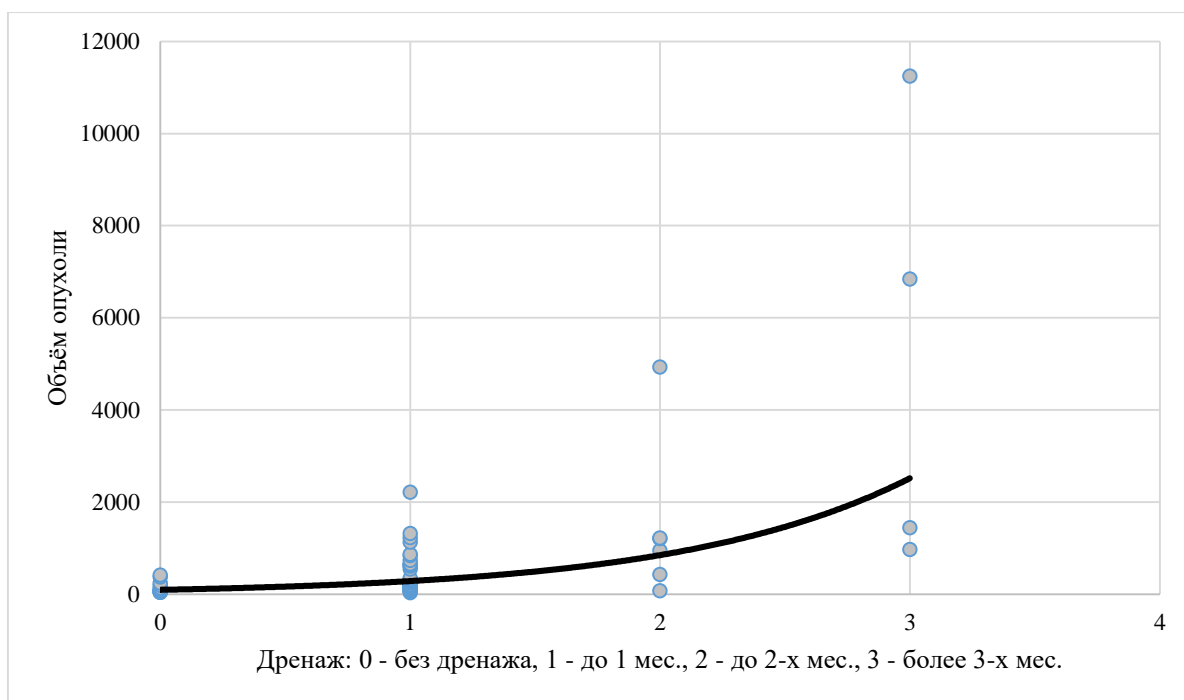


Рисунок 11 Распределение зависимостей срока удаления дренажа от объема опухоли

Для подтверждения данной зависимости, произведён корреляционный анализ, как условное распределение случайных величин, входящих в систему 2-х случайных величин. Коэффициент корреляции составил 0,58997, что говорит о том, что связь сильная ($0,58997 > 0,5$), прямая ($0,58997 > 0$). Осуществлена проверка с помощью критерия Стьюдента, согласно которому коэффициент корреляции оказался значимым ($5,56 > 1,98$ с достоверностью $p=0,95$).

После удаления дренажной системы 15 пациентам потребовались пункции послеоперационной раны для дренирования образовавшейся лимфокисты.

В 4 случаях (6%) послеоперационный период осложнился инфицированием послеоперационной раны, что потребовало назначения антибактериальной терапии. Данные о возбудителях инфекционного процесса

и примененных антибактериальных препаратах представлены ниже (Таблица 11).

Таблица 11 Инфекционные агенты и антибактериальные препараты

Код пациента	Возбудитель	Антибактериальный препарат
6	Staphylococcus aureus	Линезолид, Ванкомицин
8	Escherichia coli	Линезолид, Ванкомицин
12	Staphylococcus aureus	Ванкомицин, Ципрофлоксацин
38	Enterobacter cloacae	Ципрофлоксацин

Онемение в зоне операции возникло у 31 пациента (51%). По истечению 6 месяцев изменений все пациенты не отметили.

3.1.5 Осложнения после лучевой терапии

Дистанционная лучевая терапия применена у всех пациентов в рамках комбинированного лечения локально распространенных сарком мягких тканей и во всех случаях следовала за оперативным пособием. Средний промежуток между началом курса послеоперационной лучевой терапии и оперативным пособием составил 60 дней (от 10 до 180 дней).

Наиболее частым проявлением токсичности лучевой терапии были ранние осложнения со стороны кожи (40%, n=24). Степень тяжести ранней кожной токсичности представлены ниже (Таблица 12).

Таблица 12 Кожная токсичность

Кожная токсичность	Степень тяжести (СТСАЕ)	N	%
Лучевой эпителиит	1	8	33
Гиперпигментация и уплотнение	2	6	25
Лучевой ожог	3	5	20
Лучевая язва	3	2	8
Некроз кожно-фасциального лоскута	4	3	14
Общий итог	-	24	100%

В 22 случаях (36%) в сроки до 120 дней зафиксирован лимфостаз пораженной конечности, не требующий медикаментозной и хирургической коррекции, что соответствует критериям 2 степени тяжести по критериям СТСАЕ.

У 9 пациентов (15%) после завершения всех этапов комбинированного лечения сарком мягких тканей развился хронический болевой синдром, не

требующий постоянного медикаментозного купирования, что соответствует 1 степени тяжести по критериям СТСАЕ.

У 6 пациентов (10%) развилась контрактура сустава (ограничение в объёме движений более 50%) в области проведения лучевой терапии (3 степень тяжести по критериям СТСАЕ), что потребовала хирургической коррекции у 1 пациента.

3.2 Результаты проспективной части исследования

3.2.1 Общая выживаемость больных саркомами мягких тканей

Отдалённые результаты лечение пациентов СМТ прослежены в 100% случаев (медиана наблюдения 18 месяцев. В исследуемой группе больных показатель однолетней общей выживаемости составил 86% (Таблица 13, Рисунок 12). Медиана выживаемости не может быть рассчитана, так как событие (смерть) достигнуто менее чем в 50% наблюдений.

Таблица 13 Показатели общей выживаемости

Годы	Общая выживаемость, %	
	1	2
Общая выживаемость	86%	69%
Стандартная ошибка	2,86%	2,86%

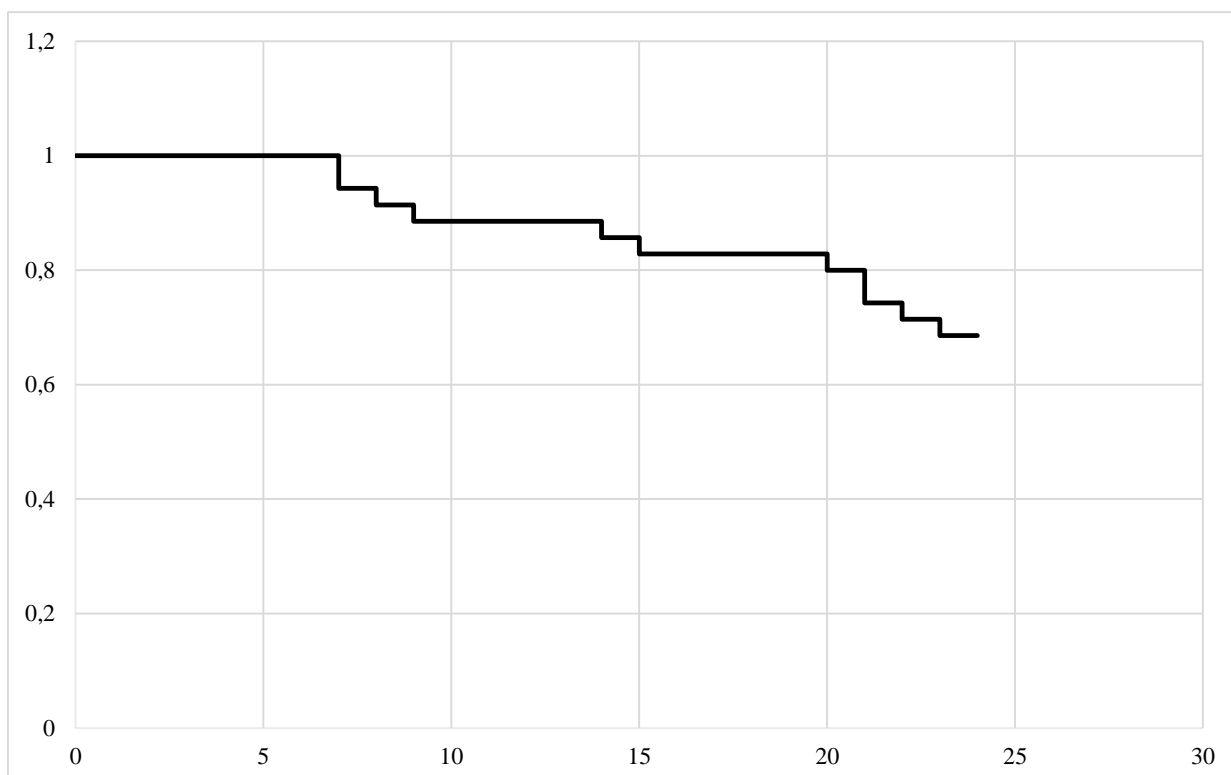


Рисунок 12 Показатели общей выживаемости

3.2.2 Безметастатическая выживаемость больных саркомами мягких тканей

Отдалённые результаты лечение пациентов СМТ прослежены в 100% случаев (медиана наблюдения 18 месяцев). В проспективной группе больных показатель однолетней безметастатической выживаемости составил 71% (Рисунок 13, Таблица 14). Средний безметастатический период составил 9,22 мес. +/- 0,26 мес. Медиана выживаемости не может быть рассчитана, так как событие (прогрессированием) достигнуто в менее чем 50% наблюдений.

Таблица 14 Показатели безметастатической выживаемости

Годы	Безметастатическая выживаемость, %	
	1	2
Безметастатическая выживаемость	71%	65%
Стандартная ошибка	3,1%	3,1%

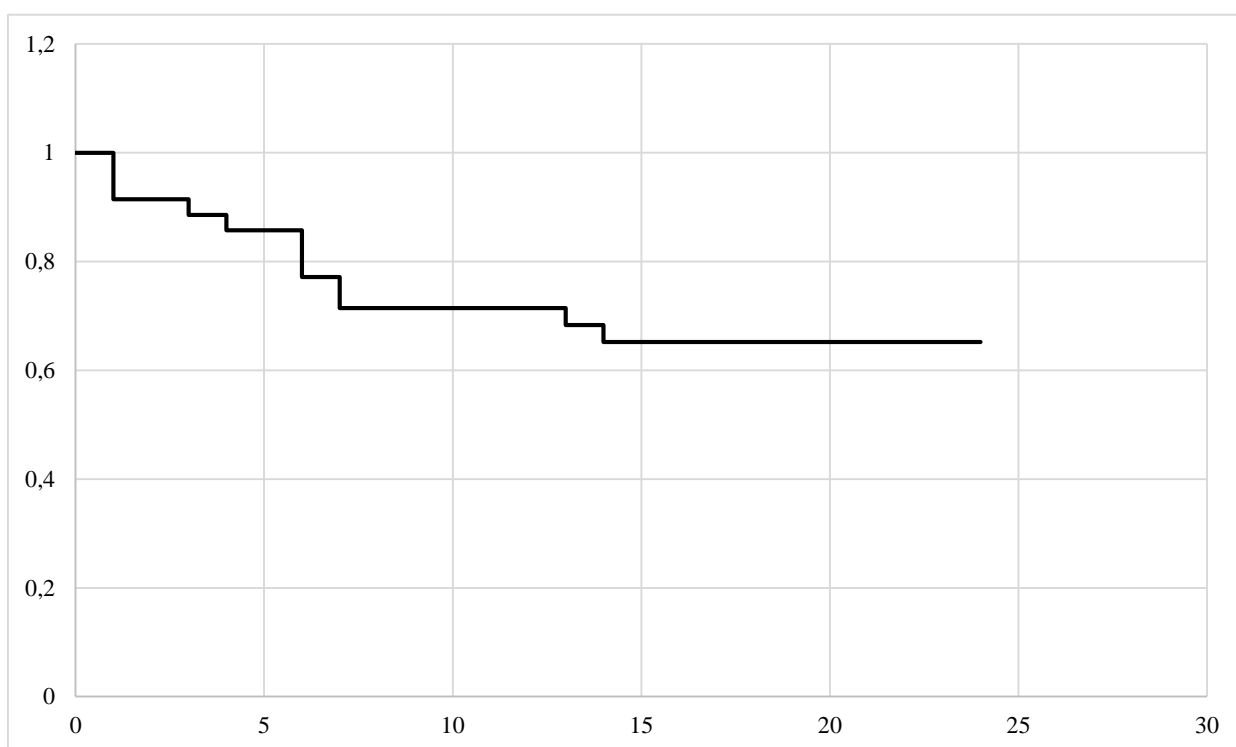


Рисунок 13 Показатели безметастатической выживаемости

3.2.3 Безрецидивная выживаемость больных саркомами мягких тканей

Отдалённые результаты лечение пациентов СМТ прослежены в 100% случаев (медиана наблюдения 18 месяцев). В исследуемой группе больных показатель однолетней БРВ составил 93% (Таблица 15, Рисунок 14). Средний безрецидивный период составил 4,5 мес. +/- 0,13 мес. Медиана выживаемости не может быть рассчитана, так как событие (рецидив) достигнуто в менее чем 50% наблюдений.

Таблица 15 Показатели безрецидивной выживаемости

Годы	Безрецидивная выживаемость, %	
	1	2
Безрецидивная выживаемость	93%	88%
Стандартная ошибка	3%	3%

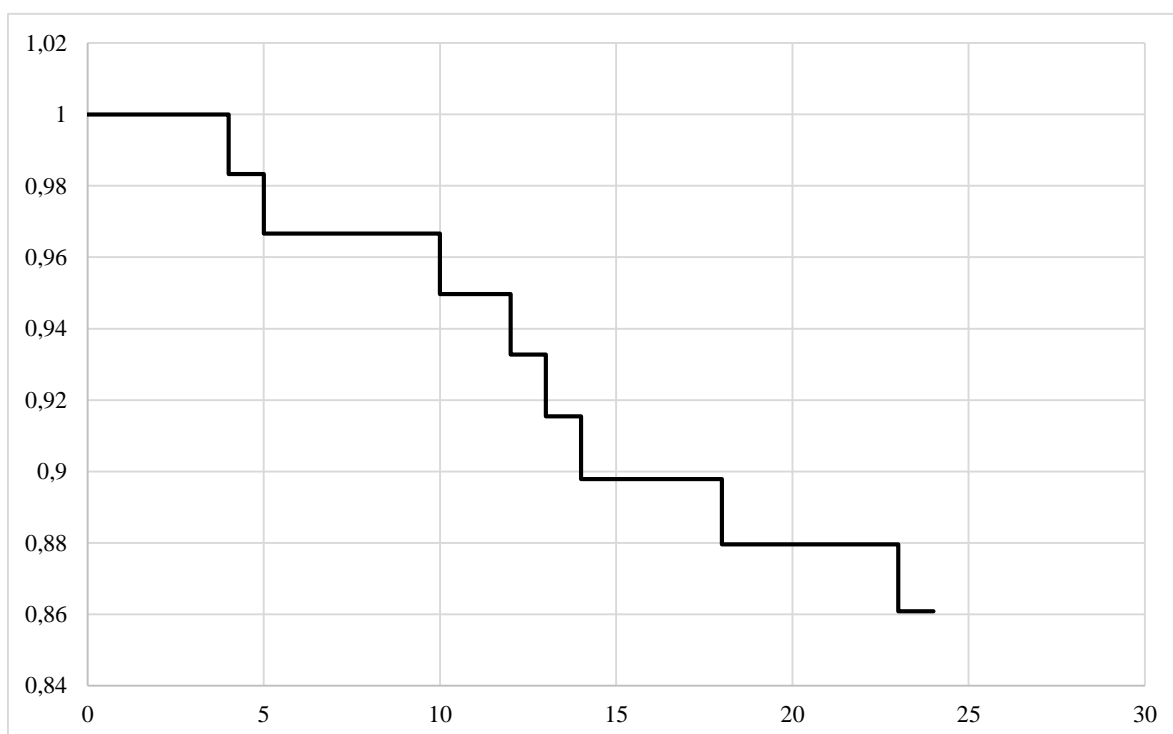


Рисунок 14 Показатели безрецидивной выживаемости

3.2.4 Осложнения после предоперационной стереотаксической лучевой терапии

В соответствии с классификацией СТСАЕ у 2 пациентов (6%) предоперационная СТЛТ способствовала развитию постлучевого эпителиита 1 степени.

Других ранних проявлений лучевых реакций не определялось.

3.2.5 Послеоперационные осложнения

Среднее количество дней между окончанием курса СТЛТ и оперативным пособием составило 25,7 (от 8 до 38 дней).

Все оперативные вмешательства носили органосохраняющий характер. Радикальности удаления опухоли удалось достичь в 93% случаев (n=28).

Во всех случаях послеоперационная рана была укрыта местными тканями. В 100% случаях послеоперационная рана зажила первичным натяжением.

Длительность дренирования послеоперационной раны определялась в зависимости от объема жидкости, отделяемой по дренажной системе, и в среднем составила 17 дней. Распределение длительности дренирования представлено в ниже (Таблица 16). Удаление дренажной системы проводилось при скоплении отделяемого менее 50 мл за сутки.

Таблица 16 Длительность дренирования послеоперационной раны

Н рецидива	N	%
Без дренажной системы	4	13
До 1 месяца	21	70
До 2 месяцев	2	7
До 3 месяцев	3	10
Общий итог	30	100%

После удаления дренажной системы 12 пациентам потребовались пункции послеоперационной раны для дренирования образовавшейся лимфокисты.

Онемение в зоне операции возникло у 12 пациентов (40%).

3.2.6 Осложнения послеоперационной дистанционной лучевой терапии

Средний промежуток между началом курса послеоперационной лучевой терапии и оперативным пособием составил 46 дней (от 27 до 99 дней).

Наиболее частым ранним нежелательным явлением после проведения курса лучевой терапии явилось кожная токсичность (60%, n=18). Степень тяжести представлена ниже (Таблица 17).

Таблица 17 Кожная токсичность

Кожная токсичность	Степень тяжести (СТСАЕ)	N	%
Лучевой эпителиит	1	7	39
Гиперпигментация и уплотнение	2	7	39
Лучевая язва	3	1	6
Некроз кожно-фасциального лоскута	4	3	16
Общий итог	-	18	100%

В 6 случаях (20%) в сроки до 120 дней зафиксирован лимфостаз пораженной конечности, не требующий медикаментозной и хирургической коррекции, что соответствует критериям 2 степени тяжести по критериям СТСАЕ.

У 2 пациентов (6%) после завершения всех этапов комбинированного лечения сарком мягких тканей развился хронический болевой синдром, не требующий постоянного медикаментозного купирования, что соответствует 1 степени тяжести по критериям СТСАЕ.

У 10% пациентов (n=3) развилась контрактура сустава (ограничение в объёме движений более 50%) в области проведения лучевой терапии (3

степень тяжести по критериям CNCAE), что потребовала хирургической коррекции у 1 пациента.

У 2 пациентов на 90 сутки и 1 одного пациента на 180 сутки после завершения всех этапов лечения предложенного метода зафиксировано развитие флегмоны мягких тканей в области оперативного вмешательства, что потребовало госпитализации для хирургической, антибактериальной и симптоматической терапии. У 2 пациентов за период госпитализации удалось добиться полного заживления раны. У 1 пациента после вскрытия и дренирования флегмоны рана заживает вторичным натяжением.

3.2.7 Влияние предоперационной стереотаксической лучевой терапии на опухолевую ткань

При гистологическом исследовании послеоперационного материала средний процент регресса опухоли (некроз, фиброз по данным макроскопического и микроскопического исследований послеоперационного материала) составил 43% (от 0% до 98%). При этом, у 18 пациентов (60%) зафиксирована хорошая и отличная степень регресса опухоли (менее 50% живой опухолевой ткани), а у 2 пациентов зафиксирован практически полный некроз опухолевой ткани.

Регресс опухоли в соответствии с гистологическим подтипом представлен ниже (Таблица 18). Статистическая обработка результатов невозможна ввиду разнородности группы и малого объема выборки.

Таблица 18 Распределение степени регресса опухоли в соответствии с гистологическим подтипом опухоли

Гистологический подтип опухоли	Регресс опухоли
Липосаркома	50; 0; 5; 80; 70; 30; 30; 50; 20; 80
Злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов	60; 50; 80; 75
Фибромиксосаркома	40; 20; 10; 98; 98; 10
Недифференцированная плеоморфная саркома	80; 60; 30; 50
Синовиальная саркома	20; 40; 0
Альвеолярная саркома	0
Рабдомиосаркома	50
Лейомиосаркома	10

Регресс опухоли в соответствии со степенью злокачественности опухоли представлен ниже (Таблица 19).

Таблица 19 Распределение степени регресса опухоли в соответствии со степенью злокачественности опухоли

Степень злокачественности опухоли	Степень регресса опухоли
Низкая степень злокачественности	40; 50; 60; 0; 5; 80; 50; 10;
Высокая степень злокачественности	80; 60; 20; 20; 70; 60; 50; 40; 80; 30; 0; 30; 50; 75; 30; 20; 80; 10; 98; 50; 98; 0

Выдвинута гипотеза, что существует зависимость степени регресса от степени злокачественности опухоли в группе из 33 человек. Пациенты дифференцированы на 3 группы, в зависимости от степени регресса. Так, 1-ую группу составили пациенты с неудовлетворительным регрессом, т. е. живая опухолевая ткань составляет более 50%, во 2-ую группы выделены пациенты с хорошим регрессом (живая опухолевая ткань 50–20%), следовательно, оставшиеся пациенты (менее 20% остаточной опухолевой массы) распределены в 3-ю группу, где степень регресса соответствует параметру «отличный».

Произведено ранжирование и выделена процентная доля по предложенным гипотезам (Таблица 20, Рисунок 15) и составлены графики распределения этих чисел. В результате, в 1-ую группу вошло 15 человек, из которых 5 случаев – низкой степени злокачественности, 10 – высокой степени злокачественности, во 2-ую – 11 человек, из которых 3– низкой степени злокачественности, 8 – высокой степени злокачественности, в 3-ю – 7 человек, где встречались опухоли низкой (1 пациент) и высокой (6 пациентов) степени злокачественности. Суммарно случаев с низкой степенью злокачественности – 9 пациентов, высокой степени злокачественности – 24.

Таблица 20 Ранжирование пациентов в зависимости степени регресса от степени злокачественности в процентном соотношении

	Неудовлетворительный (<50%)	Хороший (50- 80%)	Отличный (>80%)
Grade 1	55,56%	33,33%	11,11%
Grade 2	44%	32%	24%
Общий итог	47,71%	32,35%	20,59%

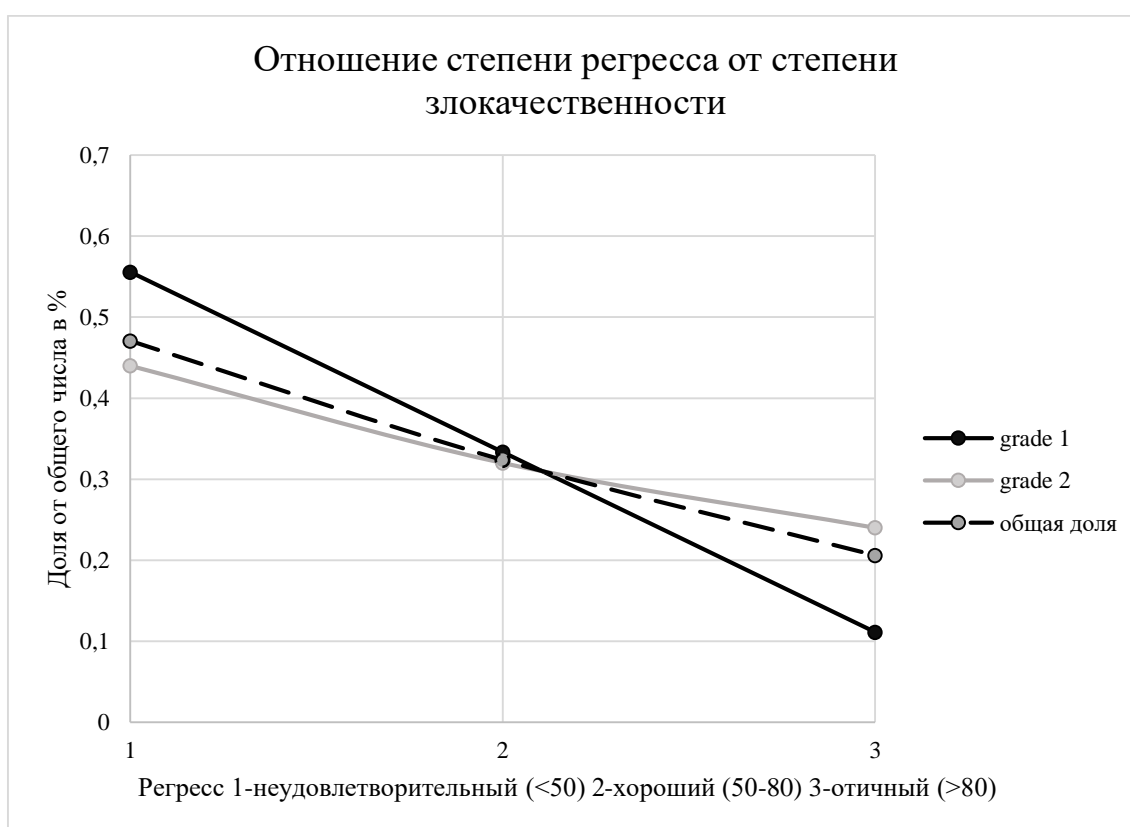


Рисунок 15 Отношение степени регресса от степени злокачественности в процентном соотношении от общего числа группы. Степень злокачественности Grade: 1, 2; Степень регресса: 1 – менее 50%, 2 – от 50% до 80%, 3 – более 80%

На графике отношения степени регресса от степени злокачественности чётко прослеживается отсутствие зависимости, количество пациентов в процентной доле практически равны, максимальное расхождение в группе «отлично» 11,89%, минимальное – в группе «хороший» 1,3%.

Для подтверждения отсутствия зависимости степени регресса от степени злокачественности, использован вычислен коэффициент корреляции. Коэффициент корреляции составил 0,07, что свидетельствует об очень слабой, но достоверной связи между этими параметрами.

3.3 Сравнительный анализ ретроспективной и проспективной групп

При сравнительном анализе 1-летней ОВ (рисунок 100) и БМВ (Рисунок 16, Рисунок 17) в ретроспективной и проспективной статистически значимых различий между группами обнаружено не было.

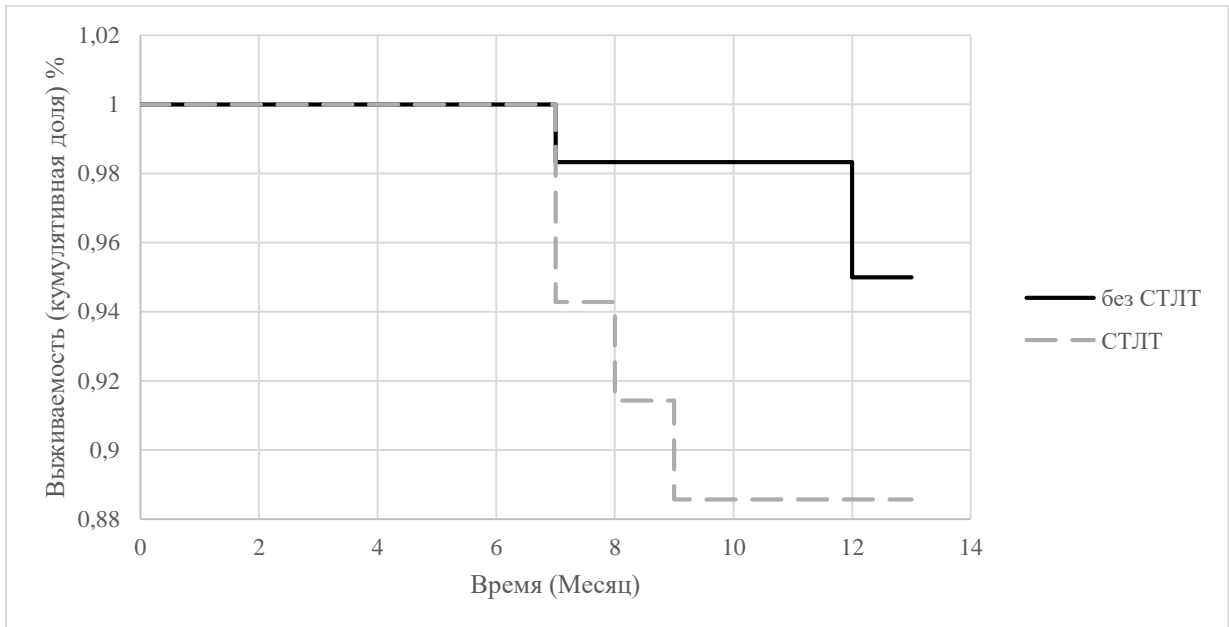


Рисунок 16 Общая выживаемость в исследуемой группе и группе контроля

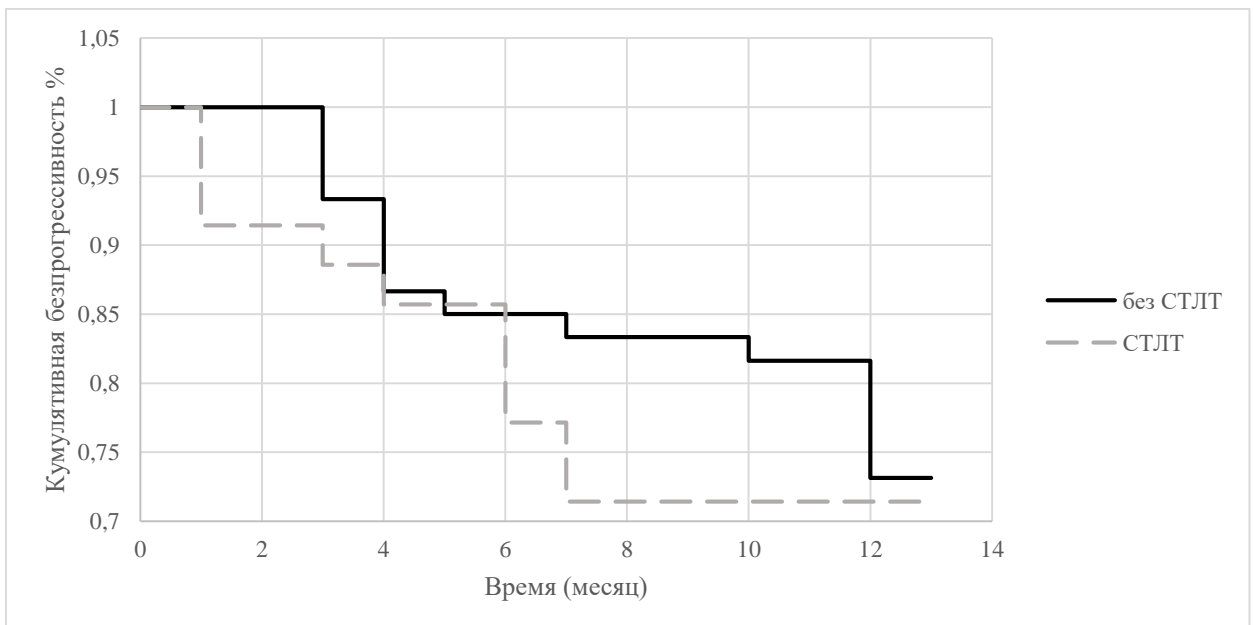


Рисунок 17 Безметастатическая выживаемость в исследуемой группе и группе контроля

При сравнительном анализе 1-летней БРВ (Рисунок 18) в ретроспективной и проспективной выявлено статистически достоверное повышение показателей БРВ в группе пациентов, получавших лечение в рамках предложенного протокола лечения СМТ, включающего в себя курс предоперационной стереотаксической лучевой терапии в режиме гипофракционирования в объеме облучения исключительно опухолевой ткани, дополненного радикальным оперативным вмешательством с последующей дистанционной лучевой терапией на ложе удаленной опухоли и зоны субклинического распространения в режиме нормофракционирования ($p=0,0018$).

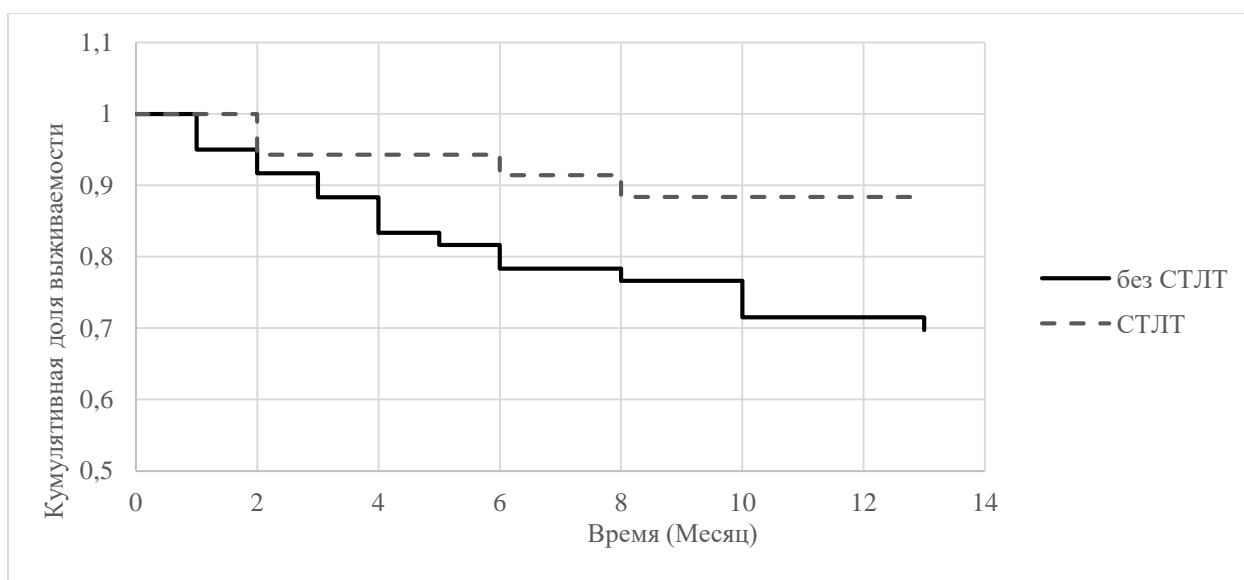


Рисунок 18 Безрецидивная выживаемость в исследуемой группе и группе контроля

Для качественной оценки осложнений после завершения всех этапов лечения и сравнительного анализа в двух группах выбран метод кластерного анализа k-means для ретроспективной группы.

Пациенты, в количестве 60 человек были разделены на 4 кластера: 1 – лёгкая форма, где осложнений не было выявлено либо осложнений 1 степени тяжести по критериям СТСАЕ; 2 – средняя форма, где было выявлено

несколько осложнений 1 степени тяжести; 3 – средне-тяжёлая форма, где было выявлено одно или несколько осложнений 2 степени тяжести и 4 – тяжёлая форма, где было выявлено одно или несколько осложнений 3-4 степени тяжести.

Кластерный анализ произведён по четырём измерениям, в которых шкала отображала степень того или иного вида осложнения. Так, кожная токсичность имела следующие координаты: 1 – без осложнений, 2 – лучевой эпителиит, 3 – гиперпигментация и уплотнение, 4 – ожог и/или язва и/или некроз кожно-фасциального лоскута. Координаты, связанные с отёком, имели следующее значение: 1 – отсутствие отёка, 2 – наличие отека. Координаты, связанные с болевым синдромом и координаты, связанные с функцией сустава имели те же значения, что и предыдущие координаты (1 – отсутствие показателя, 2 – наличие показателя).

Эти разграничения позволяют построить мысленную, четырёхмерную проекцию с разбросанными точками по соответствующим координатам. Выбраны 4 пациента, чьи координаты будут центрированными точками (Таблица 21). Разброс определен минимальным расстоянием на 4-х мерной проекции к каждой координате, каждого пациента.

Таблица 21 Координаты центрированных точек на основе случайного выбора

Кластер	Пациент	Кожная токсичность	Отек	Боль	Контрактура сустава
Легкая форма	1	1	1	1	1
Средняя форма	28	2	2	1	2
Средне-тяжелая форма	51	3	2	1	2
Тяжелая форма	55	4	2	1	2

Произведённый расчёт расстояния координат до точки центрирования распределил пациентов на предложенные кластеры, однако, некоторые пациенты попали в несколько групп одновременно, что не является корректным распределением. Квадратная сумма первого распределения составила $S=45$. Следующим шагом необходимо произвести расчёт координат центрирования по имеющимся кластерам, вычислив среднее значение координаты в каждой группе. Получены следующие значения (Таблица 22). В данном распределении уже отсутствовали пациенты, попавшие одновременно в разные группы, что свидетельствует о правильных координатах центра кластера. $S_1=24,84$ – ниже предыдущего показателя, что также показывает о правильности выбора центра тяжести.

Таблица 22 Повторное центрирование координат на основе средних значений предыдущего распределения

Кластер	Кожная токсичность	Отек	Боль	Контрактура сустава	Итого
Легкая форма	1,058824	1,205882	0,970588	1,058824	35
Средняя форма	2	1,681818	1,227273	1,090909	10
Средне-тяжелая форма	2,857143	1,571429	1,142857	1,285714	6
Тяжелая форма	4	1,555556	1,444444	1,111111	9

Произведены контрольные расчёты со средним значением, полученным из предыдущих расчётов. $S_{\text{контр}}=24,21$, что ненамного меньше S_1 , и количество человек в кластерах осталось неизменным – это показатель, что дальнейшая кластеризация не имеет смысла и распределение составлено точно. Для проверки точности распределения использован дискриминантный анализ.

С помощью дискриминантного анализа в мысленной 4-мерной модели, разбросанных по кластерам точек, вычислим границу кластеров. Для этого

необходимо вычислить линейную регрессию массива данных координат «а», в которых многомерные функции выполняют степени осложнений. В результате дискриминантного анализа вычислены среднее значение дискриминантной функции «G» в группе и рассчитана граница кластеров «с». Данные приведены ниже (Таблица 23). Анализ выявил полное соответствие групп внутри границ кластера, что позволяет сделать точную оценку распределения.

Таблица 23 Дискриминантное распределение в группе без СТЛТ

Кластер	а	G	с	n
Лёгкая форма	0,97	1,012	1,225	35
Средняя форма	0,03	1,973	2,356	10
Среднетяжёлая	0,16	2,994	3,590	6
Тяжёлая	0,13	3,987	∞	9

На основании дискриминантного анализа распределения в ретроспективной группе проспективную группу пациентов разделена по тем же кластерам, в тех же границах. В результате расчётов, получены следующие данные: в группе, с лёгкой формой оказались 20 человек, в средней и среднетяжёлой по 7 человек и лишь 1 пациент в группе с тяжёлой формой. Сравнение показателей представлено ниже (Таблица 24).

Таблица 24 Сравнение показателей в ретроспективной и проспективной группах

Кластер	N ₁	Процентная доля	N ₂	Процентная доля
Лёгкая форма	35	58%	20	57%
Средняя форма	10	17%	7	20%
Среднетяжёлая	6	10%	7	20%
Тяжёлая	9	15%	1	3%

Итого, количество пациентов в лёгкой и средней форме осложнений относительно одинаковое, у пациентов в проспективной группе количество осложнений средне-тяжёлой формы ненамного выше, а тяжёлая форма осложнений значительно выше в ретроспективной группе пациентов.

На графике (Рисунок 19) построено распределение по группам в процентном отношении пациентов в группах по формам осложнениям, где 1 – лёгкая форма, 2 – средняя, 3 – средне-тяжёлая, 4 – тяжёлая. Для отображения значений, без привязки к общему количеству участников, вычислены и построены экспоненциальные кривые для обеих групп. На экспоненте видно, что пациентов с лёгкими осложнениями в ретроспективной группе меньше, чем в проспективной, а в группе с тяжёлыми – наоборот.

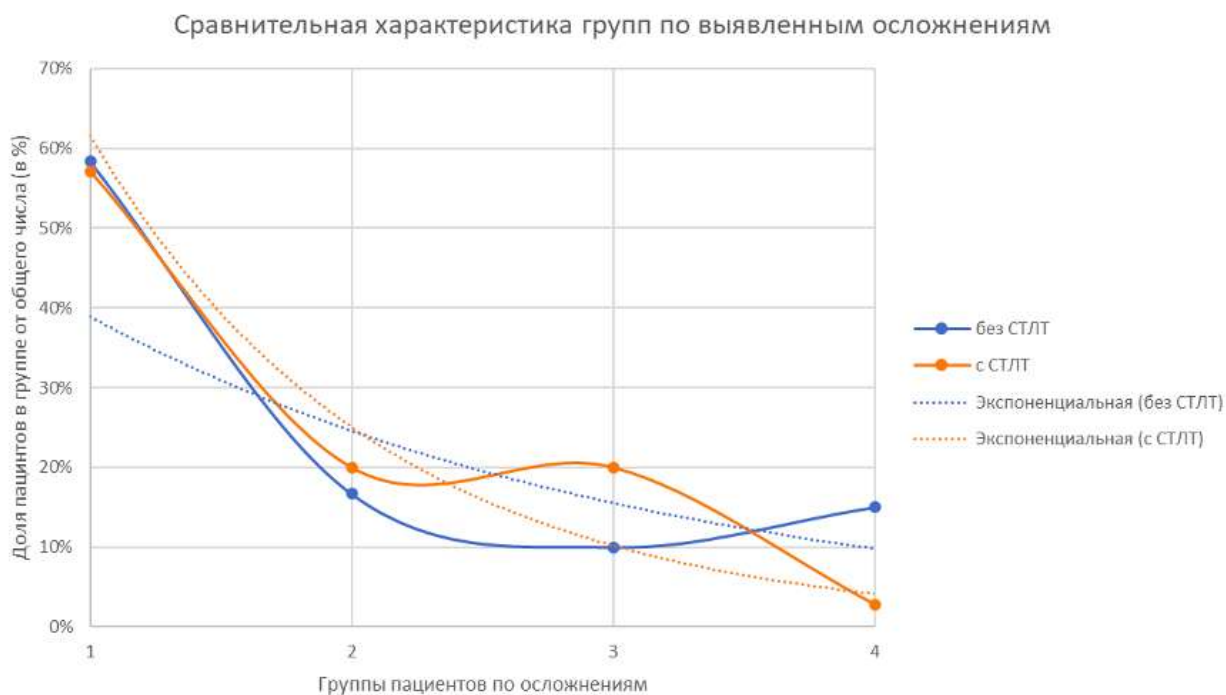


Рисунок 19 Сравнительная характеристика групп по выявленным осложнениям с построением экспоненциальной кривой

Обращает на себя внимание, более высокий процент радикальных операций (78% в ретроспективной группе vs 93% в проспективной группе), что, в определенной степени, можно объяснить выраженным отграничением опухоли от окружающих тканей.

3.4 Клиническое наблюдение

Женщина 68 лет без отягощенного онкологического анамнеза самостоятельно заметила образование на бедре. Обратилась за медицинской помощью по месту жительства. Направлена к онкологу. По данным МРТ - образование мягких тканей размерами 68*50*92 мм, контур образования нечеткий, сосудисто-нервные пучки интактны, бедренная кость не вовлечена. По месту жительства выполнена трепан-биопсия, гистологическое заключение – липосаркома. По данным КТ данных за регионарные и отдаленные метастазы не получено. Самостоятельно обратилась в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Пересмотр гистологического исследования - дедифференцированная липосаркома мягких тканей бедра (8858/3) (Рисунок 20).

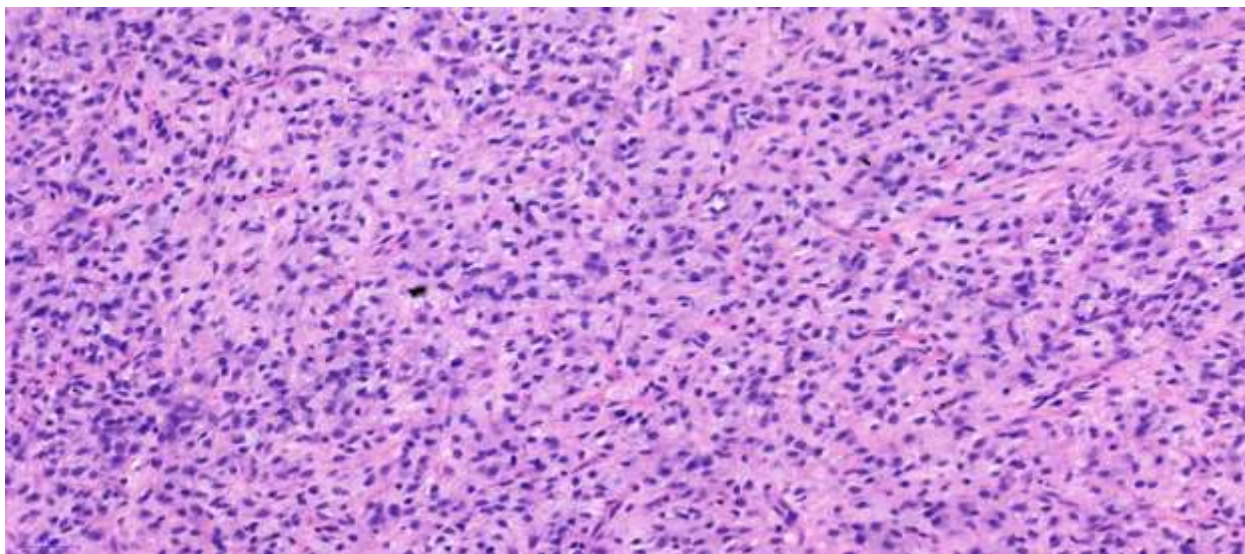


Рисунок 20 Трепан-биоптат опухоли перед лечением

Проведена стереотаксическая лучевая терапия на аппарате ЛУЭ Clinac iXSN Eх=6 МэВ на патологический очаг мягких тканей бедра РОД=5 Гр, центре очага РОД=7 Гр, 5 фракций, до эквивалентной дозы 40 Гр (Рисунок 21). Ранних постлучевых осложнений не зафиксировано.



Рисунок 21 3D моделирования курса СТЛТ

Следующим этапом через 28 дней выполнено оперативное пособие - удаление опухоли мягких тканей бедра с закрытием раны местными тканями, гистологическое исследование: дедифференцированная липосаркома мягких тканей бедра G2 (FNCLCC), 9 см в наибольшем измерении. Окрашенный край резекции вне опухоли. ICD-O код 8858/3 pT2.

Ниже представлен макроскопический (Рисунок 22) и микроскопический (Рисунок 23) вид опухоли. Процент регресса опухоли составил – 80%, что соответствует критерию «отличный».



Рисунок 22 Макроскопический вид опухоли (дедифференцированная липосаркома). Выраженная фиброзная капсула опухоли. Включения по типу кит, которые, вероятно, являются проявлениями некроза опухоли после СТЛТ

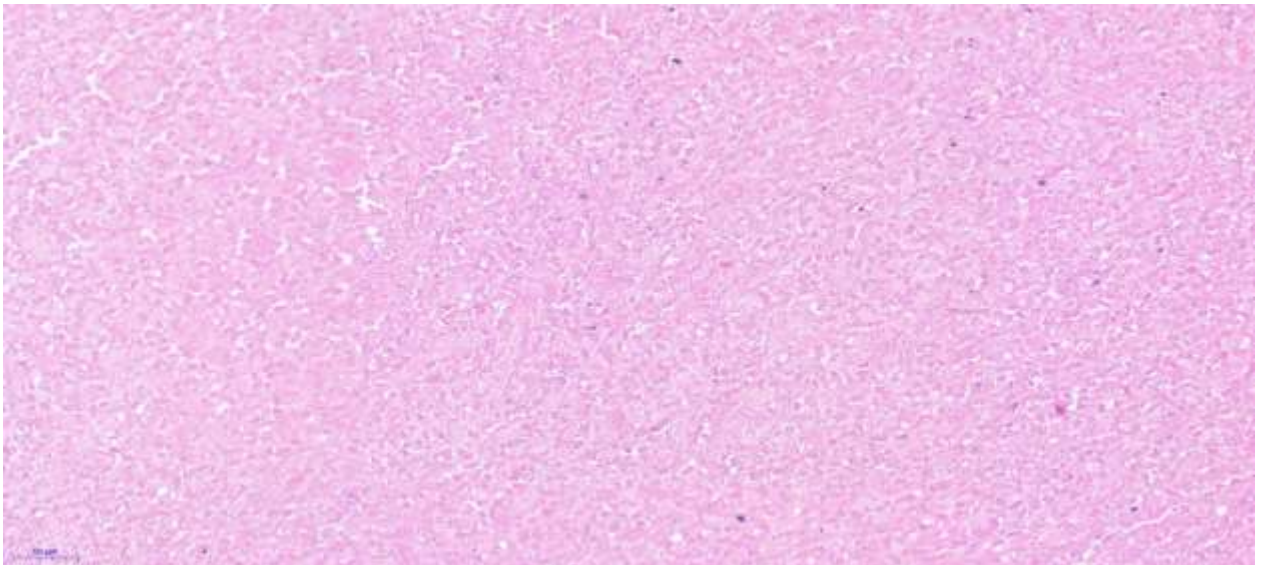


Рисунок 23 Микроскопический вид опухоли после СТЛТ (дедифференцированная липосаркома). Фиброз. Некроз. Опухолевые тени.

Длительность дренирования раны составила 22 дня, рана зажила первичным натяжением до начала лучевого лечения. Послеоперационный период протекал спокойно, ранних послеоперационных осложнений не зафиксировано.

Завершающим этапом через 37 дней после хирургического лечения начат послеоперационный курс конформной ДЛТ РОД=2 Гр,25 фракций до СОД=50 Гр на ложе удаленного образования и зоны субклинического распространения (Рисунок 24).

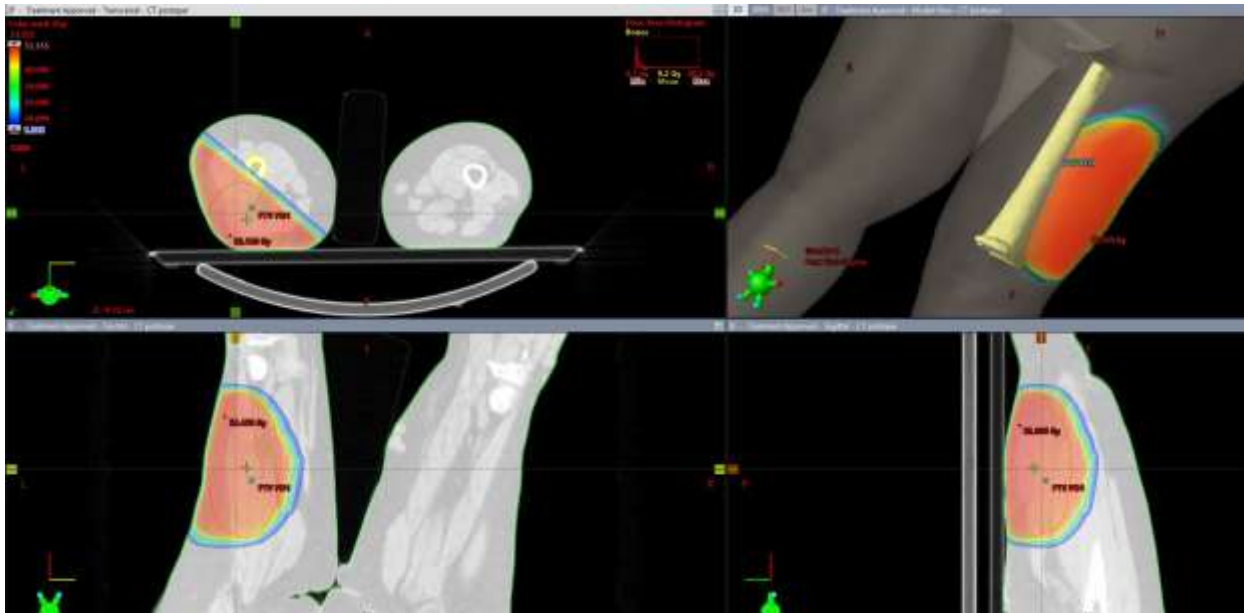


Рисунок 24 3D моделирования курса ДЛТ

Во время курса завершающей лучевой терапии пациентке была выполнена пункция лимфокисты послеоперационной области на 8 сутки от начала ЛТ, получено 20 мл серозной жидкости, в дальнейшем признаков скопления жидкости не получено.

Через 10 дней после завершения ДЛТ пациентка предъявила жалобы на синюшность и уплотнение (фиброз) кожных покровов (кожная токсичность 2 степени по критериям СТСАЕ). Назначена топическая терапия. Других ранних постлучевых осложнений не было зафиксировано.

В течение 12 месяцев наблюдения каждые 3 месяца пациентка выполняла контрольные исследования в объеме МРТ бедра с внутривенным контрастированием, КТ органов грудной и брюшной полости, а также КТ органов малого таза – признаков прогрессирования или локального рецидив не отмечено. Постлучевой фиброз кожных покровов бедра оставался в прежнем объеме, без отрицательной динамики. Функционального дефицита нижней конечности не отмечено.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В соответствии с задачами настоящего исследования отобраны данные о 60 больных, получивших комбинированное лечение, состоящее из оперативного пособия, дополненного послеоперационной лучевой терапией, включенных в группу контроля (ретроспективная часть исследования). Отдалённые результаты лечения данной группы пациентов СМТ прослежены в 100% случаев. В ретроспективной группе больных показатель однолетней выживаемости составил 95%, показатель однолетней БМВ выживаемости составил 81%, показатель однолетней БРВ составил 73%, что коррелирует с данными мировой литературы.

В проспективную часть исследования для анализа включены 30 пациентов, получивших комбинированное лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, состоящее из курса предоперационной стереотаксической лучевой терапии, конечность-сохраняющего оперативного пособия, дополненного послеоперационной лучевой терапией. Показатель однолетней выживаемости составил 86%, показатель однолетней БМВ выживаемости составил 71%, показатель однолетней БРВ составил 93%,

При сравнении ретроспективной и проспективной групп не было получено статистически достоверной разницы в показателях 1-летней ОВ, БМВ. При этом, выявлено достоверное улучшение показателей БРВ в исследуемой группе в сравнении с контрольной (73% vs 93%, $p=0,0018$). Однако, малое количество и время наблюдений на данный момент являются ограничением данного исследования и предложенный метод требует дальнейшей оценки и изучения.

При анализе количества и распределения типа осложнений (легкой и тяжелой степени тяжести) после каждого этапа лечения в ретроспективной и проспективной группах не было выявлено достоверного увеличения как

количества, так и тяжести осложнений, что позволяет сделать вывод, что предложенный метод комбинированного лечения СМТ является безопасным.

Предоперационная лучевая терапия характеризуется рядом важных преимуществ. Во-первых, она может вызывать девитализацию опухолевых клеток и снижать способность опухоли к имплантации — факторы, снижающие вероятность местного распространения и риск диссеминации опухоли во время оперативного вмешательства. Кроме того, предоперационная лучевая терапия характеризуется возможностью точного определения объема опухоли и точного планирования объема облучения.

Обращает на себя внимание, более высокий процент радикальных операций (78% vs 93%), что, в определенной степени, можно объяснить выраженным отграничением опухоли от окружающих тканей, что позволило интраоперационно четко обозначить границы облученных тканей от тканей, не подвергшихся лучевому воздействию.

При гистологическом исследовании послеоперационного материала средний процент регресса опухоли при микроскопическом и макроскопическом исследованиях составил 43% (от 0% до 98%), что подтверждает эффективность СТЛТ. При этом, у 18 пациентов (60%) зафиксирована хорошая и отличная степень регресса опухоли (менее 50% живой опухолевой ткани), а у 2 пациентов зафиксирован практически полный некроз опухолевой ткани.

Не было выявлено достоверной зависимости между степенью злокачественности и степенью регресса опухоли. Несмотря на то, что в настоящее время невозможно провести анализ зависимости между гистологическим подтипом и степенью регресса опухоли, следует отметить, что в большинстве случаев хороший ответ был выявлен при высоко злокачественных и биологически агрессивных опухолях — злокачественной опухоли из оболочек периферических нервов и миксофибросаркомах.

Кроме того, после предоперационной СТЛТ мы не отмечали выраженного повреждения окружающих тканей, что технически позволило в

100% случаев укрыть рану при помощи местных тканей. Особо хотелось бы отметить, что у всех пациентов рана зажила первичным натяжением в сроки, не превышающие 5 недель (от 20 до 40 дней).

СТЛТ также обладает несколькими дополнительными преимуществами: короткое время лечения перед хирургическим вмешательством, более высокая биологическая эффективность гипофракционирования для некоторых сарком мягких тканей и возможность точного оконтуривания мишени и подведения дозы.

Последним, но не менее важным, являются возможные системные иммунологические эффекты предоперационной СТЛТ. Опыт нашего центра [10] подтверждает значительное увеличение активированных эффекторных Т-клеток (CD3+CD8+HLA-DR+) и активированных Т-хелперов (CD3+CD4+HLA-DR+) через 3-4 и 6-8 недель после СТЛТ. Активизация Т-клеточного звена иммунитета, в свою очередь, может рассматриваться в качестве предпосылки для формирования эффективного противоопухолевого иммунного ответа [18]. Что подводит нас к выводу о необходимости дальнейшего изучения предложенного протокола лечения СМТ.

Текущие результаты исследования показывают многообещающие перспективы предложенного метода комбинированного лечения СМТ с целью улучшения показателей безрецидивной выживаемости, что позволит сократить количество оперативных пособий у пациента, уменьшить степень хирургической агрессии, улучшить качество жизни, а также сократить риск возможной инвалидизации.

ВЫВОДЫ

1. Предложенный метод комбинированного лечения СМТ, включающий предоперационную СТЛТ в режиме гипофракционирования в объеме облучения исключительно опухолевой ткани с последующим радикальным оперативным вмешательством, дополненным курсом послеоперационной ДЛТ в режиме нормофракционирования увеличивает однолетние показатели БРВ (73% vs 93%, $p=0,0018$), однако не влияет на показатели ОВ и БМВ.

2. Предложенный метод комбинированного лечения СМТ является безопасным для пациентов с локально-распространенными СМТ.

3. Предоперационная стереотаксическая лучевая терапия в режиме гипофракционирования эффективно воздействует на опухолевую ткань у пациентов с СМТ, что проявляется в высоком проценте (43%) регресса опухоли по данным гистологического исследования операционного материала. Влияния степени злокачественности опухоли на степень регресса опухоли не выявлено, что требует дальнейшего изучения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1.Целесообразно применение разработанного протокола комбинированного лечения, включающего предоперационную СТЛТ в режиме гипофракционирования в объеме облучения исключительно опухолевой ткани с последующим радикальным оперативным вмешательством, дополненным курсом послеоперационной ДЛТ в режиме нормофракционирования у пациентов с СМТ I-III стадии с целью снижения количества рецидивов, что позволяет избежать повторных операций.

2.Целесообразно применение разработанного протокола у пациентов с высоко-агрессивными локализованными формами СМТ.

3.Необходима профилактика кожной токсичности на всех этапах лечения в рамках предложенного протокола комбинированного лечения СМТ.

4. Необходимо контролировать суммарные дозы и объемы облучения костной ткани, спинного мозга, подкожной жировой клетчатки и кожи, сосудисто-нервных пучков при проведении лучевой терапии в рамках предложенного протокола комбинированного лечения СМТ.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Очевидна необходимость дальнейшего исследования предложенного протокола лечения СМТ с целью улучшения БРВ на большей выборке пациентов. Текущие результаты исследования показывают многообещающие перспективы данного метода с целью уменьшения хирургической агрессии. Перспективными могут стать многоцентровые исследования для более всестороннего и достоверного изучения данной проблемы.

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- БРВ – безрецидивная выживаемость
- БМВ – безметастатическая выживаемость
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- Гр – Грей
- ДЛТ – Дистанционная лучевая терапия
- КТ – компьютерная томография
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- ОВ – общая выживаемость
- ПХТ – полихимиотерапия
- РОД – разовая очаговая доза
- СМТ – саркомы мягких тканей
- СОД – суммарная очаговая доза
- СТЛТ – стереотаксическая лучевая терапия
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ХТ - химиотерапия
- CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events
- CTV – clinical target volume
- ESMO – European Society for Medical Oncology
- FNCLCC – Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer
- G – grade
- GTV – Gross tumor volume
- IMRT – Intensity-modulated radiation therapy
- NCCN – National Comprehensive Cancer Network
- PTV – Planning Target Volume
- R – residual disease

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдонкина Н.А., Данилова А.Б., Нехаева Т.Л., Балдуева И.А. Современные представления о клональной эволюции сарком // Вопросы онкологии. – 2019 –Т.65 – №6 – с.798-806
2. Алиев М.Д. Заболеваемость саркомами мягких тканей в России // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. - 2013. - №3. С. 3-9.
3. Алиев М.Д. Современные подходы к лечению сарком мягких тканей / М.Д Алиев // Практическая онкология. -2004. - № 4. - С. 112-116.
4. Алиев М.Д. Факторы прогноза сарком мягких тканей // Вопросы онкологии. - 2005. - Т.51. - №3. - С.37- 39.
5. Васильев С.Н. Хирургическое и комбинированное лечение первичных и рецидивных сарком мягких тканей. // Автореф. Канд.Дисс. – Челябинск – 2001. – 22 С.
6. Гафтон Г.И., Тришкина Е.В. Сравнительная клиническая оценка факторов, определяющих объем оперативного вмешательства при саркомах мягких тканей конечностей // Вестн.хирургии – 2006 - №4 – С.593-596
7. Залуцкий И.В., Фрадкин З.С., Курилович Н.Н., Шаполвал Е.В. Оценка результатов лечения больных саркомами мягких тканей конечностей при органосохраняющих операциях и ампутациях. // Здравоохр.Беларуси – 2001 - №7 – С.7-9
8. Зиновьев Г.В. Выявление и лечение местных рецидивов сарком мягких тканей конечностей: дис. на соискание степени канд. мед. наук 14.01.12 / Зиновьев Г.В. – СПб., 2017. – 167 с.
9. Зиновьев Г.В., Гафтон Г.И., Новиков С.Н., Гафтон И.Г., Бусько Е.А., Эльмурзаев А.Б., Гриненко И.А., Кадырлеев Р.А. Результаты лечения локально-рецидивирующий сарком мягких тканей. // Вопросы онкологии – 2018 – Том 64 – № 3 – С.408-413

10. Зозуля А.Ю. Изучение иммунологических эффектов стереотаксической лучевой терапии у пациентов с метастатическими формами солидных опухолей: дис. на соискание степени канд. мед. наук 3.1.6 / Зозуля А.Ю. – СПб., 2021. – 104 с.
11. Канаев С.В. Возможности лучевой терапии сарком мягких тканей. // Практическая онкология. - 2004.- Т.5, №4, - С. 256 -263.
12. Каприн А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, – 2019. – илл. – 250 с. ISBN 978-5-85502-251-3
13. Карапетян Я.Р. Оценка эффективности и факторы прогноза радиохирургического лечения больных саркомами мягких тканей с использованием аппаратов «микроселектрон». // Автореф. канд. дисс. - Москва. - 2000.- 22 с.
14. Карапетян Р.М., Бохян Б.Ю., Иванов С.М., Мехтиева Н.И. Результаты повторного широкого иссечения после нерадикального удаления сарком мягких тканей // Вопросы онкологии. - 2005. - №3. - С. 372-376.
15. Кочнев В.А. Клиника, дифференциальная диагностика и стадирование сарком мягких тканей / В.А. Кочнев // Практическая онкология. - 2004. – Т.5, №4 – С.237-242.
16. 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.
17. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, достоверность учета, выживаемость больных). Экспрессинформация. Выпуск пятый / Под ред. проф. А.М. Беляева, проф. А.М. Щербакова. – СПб, 2020. –236 с
18. Пипиа Н.П., Балдуева И.А., Данилова А.Б., Авдонкина Н.А., Новик А.В., Нехаева Т.Л., Гафтон Г.И., Емельянова Н.В. Иммуносупрессивный

потенциал периферических регуляторных Т-лимфоцитов в процессе опухолевой прогрессии у больных с метастатическими саркомами мягких тканей. // Вопросы онкологии – 2018 – Т.64 – №3 – С.400-407

19. Раков А.И. Злокачественные опухоли мягких тканей конечностей и туловища. / А.Н. Раков, Е.А. Чехарина // - Л.: Медицина, 1968. - 120 с.
20. Решетов И.В., Махсон А.Н., Дрошнева И.В., Рахманин Ю.А. Реконструктивные пластические операции при саркомах мягких тканей конечностей. // Практическая онкология – 2004 – Т.5 №4 – С. 268-275 - С. 237 - 248.
21. 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.
22. Тришкина Е.В., Канаева С.В., Гафтон Г.И., Ильина Н.В. Сравнительная клиническая оценка эффективности комбинированного (операция и лучевая терапия) лечения больных саркомами мягких тканей конечностей, подвергшихся сберегательным операциям.//Вопр. онкологии.- 2006.-№ 4.-С. 361-366.
23. Феденко, А.А. Таргетная терапия в лечении сарком мягких тканей // Практ. онкол. – 2013. - Т.14. - No2. – С.121-126.
24. Ханевич М.Д., Хазов А.В. Эндоваскулярные вмешательства в лечении сарком мягких тканей (научный обзор). – Высокотехнологическая медицина. – 2018 – Т.5 – №.1 – С.14-22
25. Abarca T., Gao Y., Monga V. et al. Improved survival for extremity soft tissue sarcoma treated in high-volume facilities. // J Surg Oncol. – 2018 – Vol.117 – p.1479- 1486.
26. Abeloff M.D., Armitage J.O., Niederburger J.E. et al. Sarcomas of the soft tissue – N.Y. Clinical Oncology – 2003 – 3 ed. – p.1686
27. Agoston P. Radiotherapy of soft tissue sarcomas of the extremities and superficial trunk / Agoston P., Kliton J., Matrai Z., Polgar C. // Magy. Onkol.

- 2014. – Vol.3. – P.65-76.
28. Aiba H., Yamada S., Mizutani J. et al. Clinical outcomes of radio-hyperthermo-chemotherapy for soft tissue sarcoma compared to a soft tissue sarcoma registry in Japan: a retrospective matched-pair cohort study // *Cancer Medicine*. – 2018. – Vol. 7, N 4. – P. 1560–1571.
 29. Albertsmeier M., Rauch A., Roeder F., et al. External beam radiation therapy for resectable soft tissue sarcoma: a systematic review and meta-analysis. // *Ann Surg Oncol* – 2018 – 25 – p.754- 767.
 30. Ballo M.T. and Zagars G.K. The soft tissue. // *Radiation Oncology*, 8 th. ed. / Ed. Cox J.D. and Ang K.K. - St. Louis: Mosby, 2003.- P. 884- 911.
 31. Blay J.Y., Honore C., Stoeckle E/, et al; NETSARC/REPPS/RESOS and French Sarcoma Group-Groupe d'Etude des Tumeurs Osseuses (GSF-GETO) Networks. Surgery in reference centers improves survival of sarcoma patients: a nationwide study. // *Ann Oncol*. – 2019 – Vol. 30: p.1143- 1153.
 32. Bonvalot S., Rimareix F., Paumier A., Roberti E., Bouzaiene H., Le Péchoux C. What is new in the local approach of limb sarcomas and desmoid tumours? // *Cancer Radiother*. – 2010. – Vol.10. – P.455-459.
 33. Bujko K., Suit H.D., Springfield D.S., Convery K. Wound healing after preoperative radiation for sarcoma of soft tissues. // *Surg. Gynaecol. Obstet.*- 1993 - Vol.- 176(2).- P. 14-134.
 34. Casali P. G., Abecassis N., Aro H.T. et.al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up treatment and follow-up// *Ann. of Oncol*. - 2018. - Vol.29 (suppl 4). - P.51-67
 35. Chang C. K., Jacobs I. A., Salti G. I. Anatomic location does not impact survival in soft tissue sarcoma of the extremities // *ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Editon) / Journal of Clinical Oncology*. - 2004. - P14S.
 36. Cormier, J.N. Cohort analysis of patients with localized, high-risk, extremity soft tissue sarcoma treated at two cancer centers: chemotherapy-associated

- outcomes / Cormier J.N., Huang X., Xing Y. // J. Clin. Oncol. – 2004. – Vol.22. – P.4567–4574.
37. Cormier, J.N. Soft tissue sarcomas / Cormier J.N., Pollock R.E. // CA: A Cancer Journal for Clinicians. – 2004. – Vol.54 (2). – P.94-109.
 38. Davis A.M., Sennik S., Griffin A.M., et al. Predictors of functional outcomes following limb salvage surgery for lower-extremity soft tissue sarcoma. // J. Surg. Oncol. - 2000,- Vol. 73, №4. - P. 206- 211.
 39. Decanter G, Stoeckle E, Honore C, et al. Watch and wait approach for re-excision after unplanned yet macroscopically complete excision of extremity and superficial truncal soft tissue sarcoma is safe and does not affect metastatic risk or amputation rate. // Ann Surg Oncol. - 2019 - Vol 26(11) – p.3526-3534
 40. Dei Tos AP, Bonvalot S, Haas R. The key role of pathology, surgery and radiotherapy in the initial management of soft tissue sarcoma.// Future Oncol. - 2018 - May;14(10s) – p.15-23
 41. Delannes M., Thomas L., Brun T., David I., Ducassou A. Brachytherapy for extremity soft tissue sarcomas // Cancer Radiother. – 2013. – Vol.4. – P.151-154.
 42. Demicco, E.G. New therapeutic targets in soft tissue sarcoma / Demicco E.G., Maki R.G., Lev D.C., Lazar A.J. // Adv. Anat. Pathol. – 2012. – Vol.5. – P.170-180
 43. 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// - New York: Springer-Verlag. - 1984. - pp 1-21.
 44. Fletcher, C. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. Fifth edition – 2020 – p.858 - ISBN: 9283245024
 45. Gamboa A. C. , Gronchi A., Cardona K. Soft-tissue sarcoma in adults: An update on the current state of histiotype-specific management in an era of personalized medicine. // CA Cancer J Clin - 2020 – Vol.70(3) – p.200-229.
 46. Gingrich AA, Bateni SB, Monjazez AM, et al. Neoadjuvant radiotherapy is associated with R0 resection and improved survival for patients with extremity

- soft tissue sarcoma undergoing surgery: a National Cancer Database analysis. *Ann Surg Oncol.* 2017;24:3252-3263
47. Gronchi A., Ferrari S., Quagliuolo V. et al. Histotype-tailored neoadjuvant chemotherapy versus standard chemotherapy in patients with high-risk soft-tissue sarcomas (ISG-STS 1001): an international, open-label, randomised, controlled, phase 3, multicentre trial // *Lancet. Oncol.* – 2017. – Vol. 18, N 6. – P. 812–822.
 48. Gronchi A., Frustaci S., Mercuri M. et al. 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 // *J. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol. 30. – P. 850–856.
 49. Gronchi A., Stacchiotti S., Verderio P. et al. Short, full-dose adjuvant chemotherapy (CT) in high-risk adult soft tissue sarcomas (STS): long-term follow-up of a randomized clinical trial from the Italian Sarcoma Group and the Spanish Sarcoma Group // *Ann. Oncol.* – 2016. – Vol. 27, N 12. – P. 2283–2288.
 50. Gundle K.R., Kafchinski L., Gupta S., et al. Analysis of margin classification systems for assessing the risk of local recurrence after soft tissue sarcoma resection. // *J Clin Oncol.* – 2018 – vol.36 – p. 704- 709.
 51. Haotian Liu 1 2, Hongliang Zhang 1 2 3, Chao Zhang 1 2 et.al. Pan-Soft Tissue Sarcoma Analysis of the Incidence, Survival, and Metastasis: A Population-Based Study Focusing on Distant Metastasis and Lymph Node Metastasis.// 2022 – Vol. Jul 7 (12) – p.890040
 52. Holloway C.L., Delaney T.F., Alektiar K.M., Devlin P.M., O'Farrell D.A., Demanes D.J. American Brachytherapy Society (ABS) consensus statement for sarcoma brachytherapy // *Brachytherapy.* – 2013. – Vol.5. – P.179-190.
 53. Holt G.E., Wunder J.S., Griffin A.M., Bell R.S. Fractures following radiation therapy and limb salvage surgery for soft tissue sarcomas: high versus low dose radiotherapy. // *Proc. Musculoskeletal Tumor Soc.* - 2002.- Vol. 41. -P. 315-319
 54. Hurwitz, H.I. Phase I trial of pazopanib in patients with advanced cancer /

- Hurwitz H.I., Dowlati A., Saini S. // Clin. Cancer Res. – 2009. – Vol.15. – P.4220- 4227.
55. Husain N, Verma N. Current concepts in pathology of soft tissue sarcoma. Indian J Surg Oncol. 2011; 2:302-308
56. Judson I., Radford J.A., Harris M. et al. Randomized phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin (DOXYL/CAELIX) versus doxorubicin in the treatment of advanced or metastatic soft tissue sarcoma: A study by the EPRTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group // Eur. J. Cancer. – 2001. – Vol. 37. – P. 870–877.
57. Judson I., Verweij J., Gelderblom H. et al. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomized controlled phase 3 trial // Lancet Oncol. – 2014. – Vol. 15, N 4. – P. 415–423.
58. 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.
59. Kang, S. Unplanned excision of soft tissue sarcoma: the impact of the referring hospital / Kang S., Han I., Lee S.A., Cho H.S., Kim H.S. // Surg. Oncol. – 2013. – Vol.6. – P.17-22.
60. Koea J.B., Leung D., Lewis J. et al. Histopathologic type: An independent prognostic factor in primary soft tissue sarcoma of the extremity? // Ann. Surg. Oncol. - 2003. - Vol. 10(4). - P. 432-440.
61. Koseła-Paterczyk H, Teterycz P, Spalek MJ, et al. Efficacy and safety of hypofractionated preoperative radiotherapy for primary locally advanced soft tissue sarcomas of limbs or trunk wall.// Cancers (Basel) – 2021 – Vol.13(12) - 2981
62. Kubicek, Gregory J., MD; LaCouture, Tamara, MD et al. Preoperative Radiosurgery for Soft Tissue Sarcoma. American Journal of Clinical Oncology – 2018 - Volume 41 - Issue 1 - p 86–89
63. Leite ETT, Munhoz RR, Camargo VP et al. Neoadjuvant stereotactic ablative

radiotherapy (SABR) for soft tissue sarcomas of the extremities.// *Radiother Oncol* – 2021 – 161 – 222–229

64. Lin P.P., Guzel V.B., Pisters P.W. et al. Surgical management of soft tissue sarcomas of the hand and foot / P.P. Lin, // *Cancer*. - 2002. - Vol. 95. - P. 852-861.
65. Naghavi A. O., Yang G.Q., Kujtim Latifi, PhD, The Future of Radiation Oncology in Soft Tissue Sarcoma.//*Cancer Control*. – 2018 - 25(1) – published Online.
66. O'Sullivan, A.M. Griffin, C.I. Dickie et al. Phase 2 study of preoperative image-guided intensity-modulated radiation therapy to reduce wound and combined modality morbidities in lower extremity soft tissue sarcoma // *Cancer*. – 2013. – Vol. 119, N 10. – P. 1878–1884.
67. O'Sullivan B., Davis A. A randomized phase III trial of preoperative compared to postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. //*Proc. ASTRO*.- 2001.- Vol. 51. - P. 151.
68. O'Sullivan B., Davis A. M., Turcotte R., et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft- tissue sarcoma of the limbs: a randomized trial. // *Lancet*.- 2002.- Vol.359.- P. 2235- 2241.
69. Pasquali S., Pizzamiglio S., Touati N, et al; EORTC–Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. The impact of chemotherapy on survival of patients with extremity and trunk wall soft tissue sarcoma: revisiting the results of the EORTC-STBSG 62931 randomised trial.// *Eur J Cancer* – 2019 – Vol.109 – p.51- 60
70. Pellizzon, A.C. Evidence and clinical outcomes of adult soft tissue sarcomas of the extremities treated with adjuvant high-dose-rate brachytherapy - a literature review // *J. Contemp. Brachytherapy*. – 2014. – Vol.10. – P.318-322.
71. Pisters P., Leung D., Woodruff J. et al. Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremity // *J Clin Oncol*. 1996. - Vo. 14. - p. 1679-1689.
72. Riad S, Griffin AM, Liberman B, Blackstein ME, Catton CN. Lymph node

- metastasis in soft tissue sarcoma in an extremity// Clin Orthop Relat Res. – 2004 – Vol.426 – p.129-134;
73. Roberge D., Skamene T., Nahal A. et al. Radiological and pathological response following preoperative radiotherapy for soft tissue sarcoma// Radiother. Oncol. – 2010. – Vol. 97. – P. 404–407.
 74. Robinson M.H., Keus R.B., Sbasba D., Harrison L.B. Current controversies in cancer. Is pre-operative radiotherapy superior to postoperative radiotherapy in the treatment of soft tissue sarcomas? // Europ. J. Cancer.- 1998.- Vol. 34, №9.- P. 1309- 1316.
 75. Rosenberg S.A., Tepper J., Glatstein E. et al. 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 // Ann Surg. - 1982. - Vol. 196. - P. 305315.
 76. Siegel R.L., Cancer Statistics, 2019// CA – 2019 – Vol.69 – p.7-34
 77. Sleijfer S., Ouali M., van Grabbeke M. et al. Prognostic and predictive factors for outcome to first-line Ifosfamide- containing chemotherapy for adult patients with advanced soft tissue sarcomas: an exploratory retrospective analysis on large series from the EORTC-STBSG / // Eur. J. Cancer. – 2010. – Vol. 46. – P. 72–83.
 78. Spiro I.J., Suit H.D., Rosier R.N., Sabasrabudbe D.M. Soft tissue Sarcoma. // Clinical Oncology (8 th. ed.) / Ed. by Rubin Ph.- Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001.- P. 615- 631.
 79. Stojadinovic A., D.R. Leung, Allen P. et al. Primary adult soft tissue sarcoma: time - dependent influence of prognostic variables / A. Stojadinovic, // J. Clin. Oncol. - 2002 - Vol. 20(21). - P. 4344-4352.
 80. Stotter A.T., A’Hern R.P., Fischer C., et al. The influence of local recurrence of extremity soft tissue sarcoma of metastasis and survival. // Cancer- 1990 - Vol. 65, №5.- P. 1119-1129.
 81. Sugiura H., Takahashi M., Katagiri H. [et al.] Additional wide resection of malignant soft tissue tumors // Clinical orthopaedics and related research.-

2002.- 394.- P. 201-10.

82. Sultan, I. Age, stage, and radiotherapy, but not primary tumor site, affects the outcome of patients with malignant rhabdoid tumors / Sultan I., Quaddoumi I., Rodriguez Galindo C., Nassan A.A. // *Pediatr. Blood Cancer.* - 2010. – Vol.54. – P.35–40.
83. Tap W.D., Jones R.L., Van Tine B.A. et al. Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomized phase 2 trial // *Lancet.* – 2016. – Vol. 388, N 10043. – P. 488–497.
84. Trojani M, Contesso G, Coindre JM, et al. Soft-tissue sarcomas of adults; study of pathological prognostic variables and definition of a histopathological grading system. *Int J Cancer.* 1984;33:37-42.
85. Trovik C.S., Bauer H.C., Alvegard T.A., Anderson H. et al. Surgical margins, local recurrence and metastasis in soft tissue sarcomas: 559 surgically treated patients from the Scandinavian Sarcoma Group Register / C.S. Trovik, // *Europ. J. Cancer.* - 2000. - Vol. 36(6). - P. 688-690.
86. Umer H.M., Umer M., Qadir I., Abbasi N., Masood N. Impact of unplanned excision on prognosis of patients with extremity soft tissue sarcoma // *Sarcoma.* – 2013– Vol.3. – P.49.
87. Van der Graaf, W.T. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial / Van der Graaf W.T., Blay J.Y., Chawla S.P. // *Lancet* - 2012. – Vol.379. - 1879-1886
88. Wang D., Zhang Q., Eisenberg B.L. et al. Significant reduction of late toxicities in patients with extremity sarcoma treated with image-guided radiation therapy to a reduced target volume: results of Radiation Therapy Oncology Group RTOG-0630 trial // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 33, N 20. – P. 2231–2238.
89. Woll P.J., Reichardt P., Le Cesne A. et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide and lenograstim for resected soft tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicentre randomized controlled trial // *Lancet Oncol.* – 2012. – Vol. 13. – P. 1045–1354.

90. Yen C.C., Chen T.W. Next frontiers in systemic therapy for soft tissue sarcoma. //Chin Clin Oncol – 2018 – Vol.7 – p.43.
91. Zagars GK, Ballo MT, Pisters PW, Pollock RE, Patel SR, Benjamin RS, Evans HL. Prognostic factors for patients with localized soft-tissue sarcoma treated with conservation surgery and radiation therapy: an analysis of 1225 patients. Cancer. 2003;97(10):2530.
92. Zaidi M.Y., Ethun C.G., Liu Y., et al. The impact of unplanned excisions of truncal/extremity soft tissue sarcomas: a multi-institutional propensity score analysis from the US Sarcoma Collaborative. // J Surg Oncol. – 2019 – Vol.120 – p. 332- 339.
93. Zaidi M.Y., Ethun C.G., Tran T.B., et al. Assessing the role of neoadjuvant chemotherapy in primary high-risk truncal/extremity soft tissue sarcomas: an analysis of the multi-institutional US Sarcoma Collaborative.//Ann Surg Oncol. – 2019 – Vol.26 – p.3542-3549.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАЦИЙ

Рисунок 1 Схема дизайна исследования.....	30
Рисунок 2 Распределение больных по возрасту и половой принадлежности на момент дебюта заболевания.....	33
Рисунок 3 Локализация первичной опухоли.....	34
Рисунок 4 Распределение больных по возрасту и половой принадлежности на момент дебюта заболевания.....	42
Рисунок 5 Локализация первичной опухоли.....	43
Рисунок 6 Дозиметрический план проведения стереотаксической лучевой терапии.....	46
Рисунок 7 Дозиметрический план курса послеоперационной дистанционной лучевой терапии.....	48
Рисунок 8 Общая выживаемость.....	51
Рисунок 9 Показатели безметастатической выживаемости.....	52
Рисунок 10 Безрецидивная выживаемость.....	53
Рисунок 11 Распределение зависимостей срока удаления дренажа от объема опухоли.....	55
Рисунок 12 Показатели общей выживаемости.....	59
Рисунок 13 Показатели безметастатической выживаемости.....	60
Рисунок 14 Показатели безрецидивной выживаемости.....	61
Рисунок 15 Отношение степени регресса от степени злокачественности в процентном соотношении от общего числа группы.....	68
Рисунок 16 Общая выживаемость в исследуемой группе и группе контроля	70
Рисунок 17 Безметастатическая выживаемость в исследуемой группе и группе контроля.....	70
Рисунок 18 Безрецидивная выживаемость в исследуемой группе и группе контроля.....	71

Рисунок 19 Сравнительная характеристика групп по выявленным осложнениям с построением экспоненциальной кривой.....	76
Рисунок 20 Трепан-биоптат опухоли перед лечением	77
Рисунок 21 3D моделирования курса СТЛТ.....	78
Рисунок 22 Макроскопический вид опухоли (дедифференцированная липосаркома).....	79
Рисунок 23 Микроскопический вид опухоли после СТЛТ (дедифференцированная липосаркома)	79
Рисунок 24 3D моделирования курса ДЛТ	80