

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ТОМСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ОНКОЛОГИИ

(НИИ онкологии)

На правах рукописи

КОНОВАЛОВ АРТЁМ ИГОРЕВИЧ

ТЕРМОРАДИОТЕРАПИЯ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ
САРКОМАМИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

14.01.12 – онкология

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

Доктор медицинских наук, профессор РАН Ж.А. Старцева

Кандидат медицинских наук Ю.И. Тюкалов

Томск – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1. Эпидемиология сарком мягких тканей.....	11
1.2. Комбинированное лечение сарком мягких тканей.....	12
1.2.1. Оперативное лечение.....	13
1.2.2. Системная химиотерапия.....	14
1.2.3. Лучевая терапия.....	16
1.2.4. Локальная гипертермия как метод радиосенсибилизации в комбинированном лечении сарком мягких тканей.....	19
1.3. Лучевые реакции и лучевые осложнения после комбинированного лечения сарком мягких тканей.....	24
1.4. Рецидивы сарком мягких тканей после комбинированного лечения.....	25
1.4.1. Частота развития рецидивов сарком мягких тканей.....	26
1.4.2. Методика комбинированного лечения местных рецидивов сарком мягких тканей.....	27
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	30
2.1. Общая характеристика исследуемых групп и методы диагностики опухолевого процесса.....	30
2.2. Комбинированное лечение больных первичными и рецидивными саркомами мягких тканей.....	40
2.2.1. Методика планирования и проведения предоперационного курса термолучевой терапии.....	40
2.2.2. Хирургический этап лечения.....	49
2.2.3. Методика проведения интраоперационной лучевой терапии.....	50
2.3. Методы оценки эффективности неоадьювантного этапа комбинированного лечения.....	52
2.4. Методы статистической обработки полученных результатов.....	53
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	55
3.1. Оценка эффективности методики терморрадиотерапии у больных первичными и рецидивными саркомами мягких тканей.....	55
3.2. Оценка переносимости методики терморрадиотерапии.....	68

3.2.1. Частота развития поздних лучевых осложнений после завершения комбинированного лечения у пациентов с первичными и рецидивными СМТ.....	70
3.3. Хирургический этап комбинированного лечения больных первичными и рецидивными саркомами мягких тканей.....	71
3.3.1. Особенности выполнения операций у пациентов сравниваемых групп.....	71
3.3.2. Частота и структура послеоперационных осложнений у пациентов сравниваемых групп.....	73
3.4. Выраженность терапевтического патоморфоза опухоли у больных сравниваемых групп.....	75
3.5. Оценка отдаленных результатов комбинированного лечения больных с первичными и рецидивными местнораспространенными саркомами мягких тканей.....	79
3.5.1. Частота и сроки появления рецидивов после комбинированного лечения у пациентов с первичными и рецидивными СМТ.....	80
3.5.2. Оценка отдаленных результатов комбинированного лечения с включением локальной гипертермии.....	84
3.6. Алгоритм планирования комбинированного лечения для больных первичными и рецидивными саркомами мягких тканей	90
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	92
ВЫВОДЫ.....	100
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	102
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	103

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БТШ – белки теплового шока

Гр – Грей

ДГТ – дистанционная гамма-терапия

ДЛТ – дистанционная лучевая терапия

ИОЛТ – интраоперационная лучевая терапия

ЛГТ – локальная гипертермия

ЛТ – лучевая терапия

МРТ – магнитно-резонансная томография

РИП – расстояние источник – поверхность

РОД – разовая очаговая доза

СКТ – спиральная компьютерная томография

СМТ – саркомы мягких тканей

СНФТ – смешанная нейтронно-фотонная терапия

СОД – суммарно-очаговая доза

ТРТ – терморрадиотерапия

ТХТ – термохимиотерапия

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХЛТ – химиолучевая терапия

IMRT – лучевая терапия с модуляцией по интенсивности

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Несмотря на небольшой удельный вес в общей структуре онкологической заболеваемости (от 0,5 до 2,6 %), саркомы мягких тканей являются чрезвычайно актуальной проблемой в онкологии в силу способности к неуклонному местному рецидивированию и активному гематогенному метастазированию [3, 29, 65, 117].

Многие годы основным методом лечения сарком мягких тканей являлся хирургический. В настоящее время доказана эффективность комбинированного лечения в сочетании с лучевой терапией. Однако в силу биологических особенностей сарком частота рецидивов опухолей остается высокой, по данным разных авторов, – до 16–25 % [32, 92, 93, 99]. Это вызывает необходимость поиска методов усиления местного воздействия. Лучевая терапия используется не только в послеоперационном периоде как профилактика рецидивов, но и в предоперационном режиме. Повышение суммарной дозы облучения позволяет снизить частоту рецидивов, но в то же время вызывает рост послеоперационных и лучевых осложнений [18, 19, 80, 85]. Вследствие различного технического обеспечения радиологическим оборудованием онкологических центров регионов РФ и отсутствия стандартов комбинированного лечения первичных сарком мягких тканей и рецидивов опухоли с включением интраоперационного компонента лучевой терапии исследования, посвященные данной проблеме, остаются весьма актуальными

Ведется поиск дополнительных методов воздействия на опухоль в сочетании с лучевой терапией. Одним из таких методов является локальная гипертермия опухоли. Применение локальной гипертермии в комбинации с лучевой терапией или лучевой и химиотерапией приводит к непосредственному термическому повреждению клеток, что способствует усилению цитостатического эффекта химиопрепаратов и повреждающего действия ионизирующего излучения.

Отбор больных для проведения смешанной лучевой терапии и выбор оптимального объема облучения в сочетании с локальной гипертермией у больных

саркомами мягких тканей остается весьма сложной и до конца не решенной задачей ввиду мультицентричного, инфильтрирующего характера роста, выраженной радио- и химиорезистентности. Стремясь к максимальному контролю над опухолью и достижению высоких показателей выживаемости, одновременно необходимо учитывать риск возможных осложнений и качество жизни больных после окончания облучения. Все эти и другие вопросы стояли в центре настоящего исследования и определили его актуальность.

Цель исследования

Изучить эффективность и переносимость комбинированного лечения сарком мягких тканей, включающего предоперационную терморрадиотерапию (ТРТ), хирургическое лечение и интраоперационную лучевую терапию (ИОЛТ) на ложе удаленной опухоли.

Задачи исследования

1. Разработать и провести клиническую апробацию метода комбинированного лечения сарком мягких тканей (СМТ), включающего предоперационную терморрадиотерапию, хирургическое лечение и интраоперационную лучевую терапию на ложе удаленной опухоли;
2. Оценить переносимость терморрадиотерапии, частоту, характер и степень выраженности ранних и поздних лучевых реакций/лучевых изменений нормальных тканей по шкале RTOG/EORTC (1995 г.);
3. Изучить непосредственную эффективность предоперационного курса терморрадиотерапии в комбинированном лечении сарком мягких тканей и ее сопряженность с основными клинико-морфологическими факторами;
4. Проанализировать особенности течения послеоперационного периода у больных с саркомами мягких тканей после проведенного комбинированного лечения с предоперационной терморрадиотерапией и ИОЛТ на ложе удаленной опухоли;

5. Оценить частоту, сроки появления местных рецидивов после комбинированного лечения у больных саркомами мягких тканей и их сопряженность с основными клинико-морфологическими факторами;

6. Изучить двухлетнюю безрецидивную и общую выживаемость у больных саркомами мягких тканей после комбинированного лечения;

7. Разработать алгоритм планирования комбинированного лечения для больных первичными и рецидивными саркомами мягких тканей.

Научная новизна

Разработан и клинически апробирован метод комбинированного лечения больных саркомами мягких тканей, включающий дистанционную гамма-терапию в режиме среднего фракционирования дозы с локальной гипертермией в качестве радиосенсибилизатора, органосохраняющую операцию с интраоперационной электронной терапией на ложе удаленной опухоли (база данных №2015621378 от 08.09.2015, патент РФ №2607961 от 11.01.2017).

Предлагаемый метод удовлетворительно переносится пациентами, не приводит к увеличению числа ранних и поздних лучевых реакций/повреждений нормальных тканей и послеоперационных осложнений, не оказывает негативного влияния на проведение дальнейших этапов лечения.

Доказано, что проведение предоперационного курса терморрадиотерапии в комбинированном лечении СМТ достоверно увеличивает частоту объективного клинического ответа по сравнению с контролем, при этом наибольшее число частичных и полных регрессий было диагностировано при интервале между курсом терморрадиотерапии и операцией в 6 нед.

Применение предоперационной терморрадиотерапии в комбинации с оперативным вмешательством и интраоперационной лучевой терапией на ложе удаленной опухоли при рецидивных саркомах мягких тканей достоверно снижает частоту местных рецидивов и улучшает показатели двухлетней безрецидивной и общей выживаемости.

Впервые показано достоверное влияние основных клинико–морфологических факторов на непосредственную эффективность предоперационной терморрадиотерапии.

Практическая значимость

Разработан, апробирован и внедрен в клиническую практику метод комбинированного лечения с предоперационной терморрадиотерапией и ИОЛТ, позволяющий увеличить частоту объективного клинического ответа.

При оценке частоты и степени ранних и поздних лучевых реакций/изменений нормальных тканей, а также послеоперационных осложнений была доказана безопасность и удовлетворительная переносимость предлагаемого метода, что не препятствует выполнению оперативного вмешательства с реконструктивно-пластическим компонентом.

Установлено, что при назначении предоперационного курса ТРТ в комбинированном лечении больных саркомами мягких тканей должны учитываться основные клинико-морфологические критерии: размер и локализация опухоли, степень дифференцировки и ее радиорезистентность.

Положения, выносимые на защиту

1. Радиосенсибилизация локальной гипертермией безопасна для использования в комбинированном лечении сарком мягких тканей не оказывает негативного влияния на частоту и степень лучевых реакций/изменений нормальных тканей, а также послеоперационных осложнений.

2. Предоперационная терморрадиотерапия способствует увеличению частоты объективного клинического ответа, достоверно снижает число местных рецидивов и улучшает двухлетнюю безрецидивную и общую выживаемость в подгруппе больных с рецидивами сарком мягких тканей.

3. Выявлены значимые клинико-морфологические факторы: размер опухолевого очага до 20 мм, степень дифференцировки опухоли G2, умеренная

степень радиорезистентности, – которые оказывают влияние на непосредственную эффективность разработанного метода комбинированного лечения сарком мягких тканей.

Апробация работы

Основные положения и результаты исследования доложены на X Всероссийской конференции молодых ученых-онкологов, посвященной памяти академика РАМН Н.В. Васильева, «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии» (Томск, 2015); научно-практической конференции с международным участием, "IX Мешалкинские чтения, посвященные 100-летию со дня рождения академика РАМН Е.Н. Мешалкина" (Новосибирск, 2016); на VI съезде онкологов и радиологов Казахстана (Алматы, 2017); на I Всероссийском конгрессе РАТРО (Сочи, 2017); I онкологическом форуме СФО (Барнаул, 2017); на XVII научно-практической конференции «Новые возможности диагностики и лечения рака на Колыме» (Магадан, 2017); конференции «Гипертермия и высокоэнергетическая фокусированная ультразвуковая (HIFU) терапия в комбинированном лечении злокачественных новообразований» (Новосибирск, 2017).

Публикации

По теме диссертационной работы было опубликовано 8 печатных работ, из них 3 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК. Получен патент РФ на изобретение №2607961 от 11.01.2017 «Способ лечения сарком мягких тканей с применением локальной гипертермии». Зарегистрирована база данных №2015621378 от 08.09.2015.

Внедрение результатов исследования

Основные положения и результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику радиотерапевтического отделения и отделения общей онкологии НИИ онкологии ТНИМЦ.

Личный вклад автора

Личный вклад автора: отбор пациентов для участия в программе, формирование групп исследования. Непосредственное участие в проведении этапов предлучевой подготовки, организации и проведении предоперационного этапа лечения. Проведение всех этапов исследования, оценка их результатов, подготовка научных докладов и публикаций. Оформление диссертационной работы.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 116 страницах машинописного текста и состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа проиллюстрирована 43 рисунками, содержит 19 таблиц. Список литературы содержит 126 источников, из них 28 отечественных и 98 зарубежных.

ГЛАВА I

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология сарком мягких тканей

Саркомы мягких тканей – опухоли мезенхимального происхождения, являются одной из наиболее редких нозологических форм злокачественных новообразований [89]. В 2017 году в России зарегистрировано 3716 новых случаев, что соответствует 1% от всех злокачественных опухолей [11].

Уровень заболеваемости саркомами у мужчин колеблется от 1,5 до 2,5 на 100 000 человек, тогда как у женщин данный показатель составляет 1,5–2,0 на 100 000 населения [11, 17, 96]. Первый пик заболеваемости отмечается в раннем детском возрасте, в последующем ее экспоненциальный рост отмечается в возрастной группе 40–70 лет. Так, более 50% пациентов с диагнозом СМТ относятся к возрастной группе старше 60 лет [3, 4, 17, 25].

В подавляющем большинстве случаев – около 60% – СМТ поражают нижние и верхние конечности, в соотношении 3:1. Реже локализуются в области туловища и в забрюшинном пространстве – до 30% случаев. В области головы и шеи возникают с частотой, не превышающей 10 % [25, 44, 46, 125].

Саркомы мягких тканей представляют большую группу злокачественных новообразований различного гистогенеза. Современная классификация насчитывает более 100 гистологических подтипов СМТ [16, 26, 57, 60]. С наибольшей частотой среди них встречаются лейомиосаркома (21,8 %), неуточненные саркомы (17,7 %), фибробластические опухоли (включая злокачественную фиброзную гистиоцитому (15,6 %), липосаркомы (11,4 %), доли иных гистологических типов СМТ не превышают 5 % [3, 4, 44, 51, 65].

Особенностями течения данной нозологии являются склонность к мультицентричному и инфильтрирующему характеру роста, выраженная радио- и химиорезистентность, высокая частота рецидивирования и раннего гематогенного метастазирования [29, 65]. В силу наличия ряда клинических и биологических особенностей зачастую у пациентов диагностируется распространенный

опухолевый процесс, однако в последние годы отмечается увеличение выявляемости заболевания на ранних стадиях. Так, в настоящее время СМТ I–II стадии обнаруживаются в 43,7 % [3, 4, 84, 117].

Несмотря на определенные успехи, достигнутые в лечении данной нозологии, риск развития рецидива остается высоким [82]. Важнейшим критерием в понимании риска развития рецидива и потенциала метастазирования является четкое определение гистологического подтипа опухоли, степени ее злокачественности и местной распространенности опухолевого процесса, что позволяет формировать представление о прогнозе заболевания и играет важную роль при выборе тактики лечения [26].

Наблюдается прямая зависимость частоты возникновения местного рецидива и отдаленного метастазирования от радикальности проведенного лечения [41]. Частота развития рецидива, даже после радикально выполненного изолированного хирургического этапа, достигает 80 %. В этой связи достаточно остро встает проблема применения методик, позволяющих повысить уровень локального контроля над опухолью. Таким образом, в настоящее время комбинированная терапия является основным подходом к лечению СМТ [92].

1.2. Комбинированное лечение сарком мягких тканей

Оправданность применения комбинированной терапии у пациентов с СМТ не вызывает сомнений. По данным различных авторов, использование мультимодального подхода, включающего в себя: радикальный хирургический компонент и различные методики химиолучевой терапии, позволяет снизить частоту возникновения рецидивов до 25 % [32, 93, 99]. Наряду с этим использование комбинированной методики дает возможность расширить показания к органосохраняющему оперативному лечению, что является безусловным преимуществом в условиях современных трендов, основанных на принципе органосбережения и функционально щадящего лечения [18, 19, 80, 85].

1.2.1. Оперативное лечение

Хирургический компонент является основным этапом комбинированного лечения пациентов с саркомами мягких тканей. В зависимости от объема хирургического вмешательства выделяют калечащие и органосохраняющие операции. Длительное время стандартом хирургического лечения сарком мягких тканей конечностей являлись ампутации. Несмотря на удовлетворительные показатели локального контроля, процент отдаленного метастазирования оставался довольно высоким [2]. Ряд исследований указывает на оправданность применения радикальных резекций, демонстрируя сопоставимые показатели локального контроля при выполнении ампутаций и радикально выполненных иссечений [22]. Однако последствия органосохраняющих операций крайне негативно отражаются на качестве жизни больных. В 1984 году в США, органосохраняющие операции приняты стандартом лечения для пациентов с СМТ конечностей. В настоящее время процент органосохраняющих операций значительно преобладает, достигая 85–95 %, тогда как объем калечащих операций не превышает 10 % от общего числа [1]. Таких показателей удалось достичь благодаря внедрению в рутинную практику новых реконструктивных методик, позволяющих закрывать значительные дефекты мягких тканей, формирующиеся после удаления опухоли. Так, в ряде случаев неотъемлемой частью хирургического этапа является перемещение свободных лоскутов на питающей «ножке». Нередко пластический компонент сопровождается протезированием крупных сосудов с применением микрососудистых технологий [8].

Хирургический компонент лечения сарком мягких тканей основан на соблюдении основных онкологических принципов: футлярности, зональности, с обязательным цитологическим исследованием края резекции и определением степени терапевтического патоморфоза [8]. Минимальный отступ от края опухоли должен составлять не менее 2 см [63]. При вовлечении в опухолевый процесс кожных покровов необходимо иссечение пораженного участка единым блоком с удаляемыми подлежащими тканями. Важно учитывать необходимость включения зоны биопсии в блок удаляемых тканей. В случае расположения опухолевого очага

в толще мышечной ткани предпочтительным вариантом является полное удаление мышцы и покрывающей фасции [37].

Ряд авторов указывают на то, что даже в условиях строгого соблюдения обозначенных критериев радикальности сохраняется высокий риск развития местного рецидива и метастазирования опухоли, что делает оправданным применение системного подхода к лечению [32, 124].

1.2.2. Системная химиотерапия

Несмотря на химиорезистентность, присущую СМТ, вопрос применения системного подхода к лечению остается чрезвычайно актуальным. Основной причиной смертности больных с саркомами мягких тканей является генерализация опухолевого процесса [42]. Пятилетняя выживаемость пациентов с наличием отдаленных метастазов не превышает 15–17 % [110]. Стоит отметить, что лекарственная терапия является основным подходом к лечению больных с нерезектабельными формами опухоли и генерализованными процессами [64, 86, 91]. В настоящее время идет активное изучение эффективности различных вариантов химиотерапии в лечении СМТ [116]. Стандартом лекарственной терапии первой линии признано применение доксорубина либо доксорубинсодержащих комбинаций [83, 114, 126]. Противоопухолевая эффективность доксорубина в монорежиме колеблется от 16 до 40 % [64, 77]. Сравнимой эффективностью обладают препараты из ряда антрациклиновых антибиотиков. Доказана эффективность их применения у пациентов с доксорубин-резистентными формами СМТ [66, 110]. Использование препаратов ифосфамид, декарбазин, доцетаксел, паклитаксел и гемцитабин в сочетании с доксорубином получило широкое применение в качестве первой линии лекарственной терапии [67, 108]. Опухолевый ответ при использовании подобного сочетания может достигать 40% [79].

В 2014 году опубликованы результаты крупного рандомизированного международного исследования EORTC, доказывающие высокую эффективность

комбинированной схемы химиотерапии (доксорубицин, ифосфамид) по сравнению с применением доксорубицина в монорежиме (26 % против 14 % соответственно, $p=0,0006$). Однако было отмечено отсутствие значимых отличий в отношении показателей медианы общей выживаемости (12,8 против 14,3 мес соответственно, $p=0,0076$). Результат данного исследования в очередной раз подтверждает отсутствие влияния комбинированного подхода на выживаемость пациентов с саркомами мягких тканей. В этой связи с целью достижения более высоких результатов системной терапии проводится поиск новых агентов системного воздействия и их комбинации с ныне существующими схемами лечения [78].

В настоящее время весьма актуальным является вопрос использования ингибиторов ангиогенеза в лечении СМТ [53]. В последние годы активно изучается роль ангиогенеза в развитии и метастазировании сарком мягких тканей [90, 107]. Саркомы обладают высокой степенью васкуляризации, а также склонностью к гипоксии, что, в свою очередь, стимулирует ангиогенез посредством активации ряда факторов [52]. Одним из наиболее важных промоторов ангиогенеза является фактор роста эндотелия VEGFR.

По результатам проведенного рандомизированного многоцентрового исследования III фазы PALETTE была доказана эффективность пазопаниба в лечении распространенных форм СМТ [118, 119]. В группе пациентов, получавших пазопаниб, отмечалось существенное улучшение показателей безрецидивной выживаемости. Медиана выживаемости без прогрессирования у пациентов данной группы составила 20 нед, в то время как в группе сравнения данный показатель достигал лишь 7 нед ($p<0,0001$). Также на 65 % снижался риск прогрессирования [24]. Таким образом, пазопаниб является таргетным препаратом, доказавшим свою эффективность в лечении СМТ (исключая GIST и липосаркому).

Учитывая наличие механизмов развития резистентности СМТ к применяемым терапевтическим схемам, изучение эффективности использования комбинации цитостатиков и таргетных препаратов является весьма перспективным направлением [87, 90, 107, 109].

1.2.3. Лучевая терапия

Одним из важнейших компонентов комбинированного лечения СМТ является лучевая терапия [56, 122]. Согласно современным представлениям, довольно актуально применение ЛТ не только в адъювантном режиме, но и в качестве предоперационного этапа [35, 48, 97, 124].

В настоящее время широко применяются различные методики лучевой терапии, направленные на повышение уровня локального контроля путем девитализации анаплазированных клеток опухоли [62]. Помимо наиболее востребованных стандартных курсов дистанционной лучевой терапии, в лечении СМТ также используются брахитерапия и интраоперационная методика лучевой терапии [31, 69, 94].

Курс ДЛТ может проводиться как в пред-, так и в послеоперационном периоде. В настоящее время не существует единого подхода, определяющего последовательность применения лучевого и хирургического компонентов комбинированной терапии [43, 102, 105].

Ряд зарубежных исследований, посвященных сравнению эффективности различных вариантов лучевой терапии, доказывает оправданность применения индукционной ДЛТ [96]. Наиболее часто данная методика сопровождается подведением к опухоли суммарной очаговой дозы (СОД) 50 Гр в стандартном режиме фракционирования [58]. В то же время успешно применяются варианты облучения с использованием режима среднего фракционирования, подразумевающего увеличение разовой дозы до 3,0 Гр, с целью усиления эффекта лучевого воздействия и преодоления порога радиорезистентности опухоли [7]. В целом, применение индукционного курса ДЛТ направлено на подавление биологической активности опухолевых клеток, что, в свою очередь, снижает риск развития рецидивов. Предоперационный курс ДЛТ способствует формированию и утолщению ацеллюлярной ложной капсулы, отграничивающей опухоль от окружающих тканей. Происходит уменьшение размеров опухоли, что способствует сокращению объема резекции и повышает процент выполнения органосохраняющих

операций [49]. Также безусловным преимуществом является заведомо меньший объем облучения за счет отсутствия необходимости включения всей послеоперационной зоны.

Группа канадских авторов, D. Roberge et al., приводят данные исследования, направленного на изучение эффективности предоперационного курса ДЛТ путем проведения магнитно-резонансной томографии (МРТ) до и после облучения, подтверждают это результатами патоморфологического исследования послеоперационного материала, демонстрируют высокие показатели непосредственной эффективности (увеличение частоты частичной и полной регрессии опухоли) и повышения процента терапевтического патоморфоза III–IV степени у пациентов, прошедших предоперационный курс ДЛТ [103].

В. O'Sullivan et al. представили результаты рандомизированного исследования, в рамках которого сравнивалась эффективность индукционной 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 неoadъювантного курса ДЛТ (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 адъювантный курс лучевой терапии [96].

В 2011 году были опубликованы результаты исследования, проведенного в США. Ретроспективный анализ лечения 821 пациента с саркомами мягких тканей различных локализаций демонстрирует ассоциированность предоперационной ДЛТ с высокими показателями общей выживаемости, а также снижение риска развития локальных рецидивов и отдаленных метастазов [106].

Наряду с этим весьма востребовано применение адъювантного курса ЛТ, учитывая эффективность методики и обширность показаний к облучению послеоперационной зоны. В ходе планирования послеоперационного курса ЛТ, прежде всего, должны учитываться факторы риска развития рецидива,

характеристика края резекции, гистологический вариант опухоли и степень ее злокачественности [40]. Стандартным подходом является проведение ЛТ в режиме обычного фракционирования дозы, с использованием разовой очаговой дозы (РОД) 2,0 Гр 5 раз в неделю до достижения СОД 50 Гр [111]. При этом в объем облучения входит вся послеоперационная зона, включая рубец, ложе удаленной опухоли, а также участки гематом и экхимозов. При проведении курса лучевой терапии в адьювантном режиме риск развития ранних послеоперационных осложнений существенно снижается. Этот факт обусловлен отсроченным началом курса ДЛТ после полного заживления послеоперационной раны.

Несмотря на успехи применения дистанционной лучевой терапии, нередко возникает необходимость применения дополнительных методов локального воздействия. Зачастую этот факт обусловлен отсутствием возможности формирования адекватного края резекции во время хирургического этапа вследствие близкого прилегания опухоли к нейроваскулярным и костным структурам. В данных условиях снижается вероятность выполнения радикального объема операции. В качестве дополнительной методики лучевого воздействия широкое применение получила интраоперационная лучевая терапия, целью которой, прежде всего, является снижение вероятности развития местного рецидива.

Применение интраоперационной лучевой терапии позволяет подводить высокую (10–20 Гр) дозу облучения за одну фракцию и тем самым достигать повышения радиобиологического эффекта. При этом в поле облучения включается вся область повышенного риска, а вероятность развития лучевых осложнений практически отсутствует благодаря исключению из зоны облучения критических дозолIMITИРУЮЩИХ структур [7].

Исследования, направленные на изучение эффективности и безопасности применения ИОЛТ, подтверждают значительный вклад данной методики в повышение показателей локорегионарного контроля, безрецидивной, безметастатической и общей выживаемости.

I. Azinovich et al. представили анализ результатов исследования, посвященного применению ИОЛТ в комбинированном лечении 45 пациентов с СМТ, локальный

контроль в среднем составил 80 %, из них 88% при краях резекции R0, тогда как при R1 – 57 % ($p = 0,04$). Частота осложнений достигла 11%. Средний период наблюдения составил 93 мес [34].

В исследовании российских авторов А.А. Курильчик с соавт. отслежены исходы заболевания 70 пациентов с СМТ, получивших различные варианты комбинированного лечения, с включением в курс ИОЛТ, либо хирургическое лечение в самостоятельном варианте. По результатам проведенного исследования отмечены достоверно высокие показатели безрецидивной выживаемости у пациентов, получивших комбинированное лечение с ИОЛТ, по сравнению с группой контроля. Частота развития местных рецидивов в группе контроля достигла 11,8 %, в то время как у пациентов в группе исследования рецидивы не были зарегистрированы. Достоверного различия по частоте возникновения лучевых осложнений не отмечено [13].

На базе Томского НИИ онкологии активно используется методика комбинированного лечения СМТ с использованием ИОЛТ. В 2015 году опубликованы результаты исследования, доказывающие высокую эффективность данного метода лечения. Пациентам исследуемой группы проводился предоперационный курс дистанционной лучевой терапии с последующей операцией и ИОЛТ. В результате получены достоверные данные, подтверждающие улучшение показателей двухлетней безрецидивной выживаемости у пациентов исследуемой группы. Стоит отметить, что при достижении курсовой дозы 80–90 изоГр достоверно чаще отмечались выраженные лучевые повреждения: лучевые язвы, остеодистрофия [7].

1.2.4. Локальная гипертермия как метод радиосенсибилизации в комбинированном лечении сарком мягких тканей

Высокая частота рецидивов после комбинированного лечения, обусловлена рядом биологических особенностей сарком. В стремлении улучшить показатели локального контроля одним из решений видится увеличение суммарной дозы

облучения. Однако повышение дозы облучения влечет за собой пропорциональный рост количества лучевых осложнений вследствие превышения толерантных уровней нормальных тканей. Частота развития послеоперационных осложнений и поздних лучевых изменений также напрямую зависит от подведенной дозы [96, 113]. Таким образом, задача нахождения новых эффективных методов усиления местного воздействия является весьма актуальной. Локальная гипертермия (ЛГТ) является одним из подходов, направленных на изменение радиочувствительности клеток опухоли с целью повышения эффективности лучевой терапии. В основе данной методики лежит принцип влияния высоких температур на зону опухоли в определенном температурно-экспозиционном режиме [10, 27, 36, 120]. Роль локальной гипертермии в самостоятельном достижении цитостатического эффекта невелика и достигается исключительно за счет прямого термического повреждения опухолевых клеток. Однако способность потенцировать действие других компонентов лечения позволяет повышать эффективность комбинированной терапии. Термордиотерапия у пациентов с СМТ применяется, прежде всего, для достижения быстрых и глубоких морфологических изменений опухоли на дооперационном этапе, что способствует повышению абластичности хирургического компонента и потенциально дает возможность перевода неоперабельных опухолевых процессов в операбельные состояния [12, 22, 50].

Подобных эффектов удастся достичь за счет запуска целого ряда механизмов и каскада биохимических реакций, инициированных локальным нагревом опухоли. Эффективность применения ЛГТ основана на ряде особенностей, присущих опухолевой ткани. Прежде всего, ткань опухоли обладает патологической новообразованной сосудистой сетью с пониженной функцией вазорегуляторных механизмов [59]. Как следствие, вследствие неэффективного кровотока и нарушения транспорта кислорода опухоль находится в состоянии хронической ишемии и гипоксии, что, в свою очередь, является одним из механизмов развития радиорезистентности. Локальный нагрев опухоли способствует повышению уровня перфузии и оксигенации клеток опухоли [54]. Прямое термическое повреждение достигается за счет неспособности патологических сосудов, питающих опухоль, к

эффективному отведению тепла посредством ускорения кровотока. Под воздействием на опухоль температур в диапазоне 40–43 °С происходит истощение запасов АТФ и энергопотенциала клетки, как следствие, нарушается процесс регенерации клеток, находящихся в сублетальном состоянии за счет ингибирования процессов репарации поврежденных цепочек ДНК [54]. Происходит нарушение S-фазы, приводящее к блокированию митозов в опухоли. Также стоит отметить роль гипертермии в формировании иммунотерапевтических механизмов. Усиление местного иммунитета происходит, в том числе, за счет выработки белков теплового шока (БТШ) [112]. Посредством данных белков осуществляется сигнальная реакция в адрес аутогенных клеток-киллеров иммунной системы для ликвидации опухолевых элементов [76, 115].

Наличие данных механизмов ЛГТ позволяет рассматривать ее как один из способов преодоления радиорезистентности опухолевых клеток. Стоит отметить вклад гипертермии в достижение высоких показателей локального контроля без увеличения лучевой нагрузки на окружающие ткани, что позволяет избегать развития лучевых осложнений даже при облучении радиорезистентных опухолей, таких как СМТ [39, 73, 75, 121].

Возросший интерес к применению ЛГТ в лечении злокачественных опухолей объясняется успехами, полученными при использовании методики и широко обсуждаемыми в научной среде. Появление новейших гипертермических установок позволяет осуществлять адекватный, глубокий и равномерный нагрев опухоли любых локализаций без термического повреждения поверхностных структур. Совершенствование методик термометрии допускает возможность динамического контроля температурных показателей в опухоли. Доступность и эффективность использования методики способствуют повышению актуальности ее применения [6, 20, 23].

В последние годы большое внимание уделяется более глубокому изучению биологических эффектов локальной гипертермии, механизмов воздействия и определению ее роли в комбинированном лечении сарком мягких тканей, о чем свидетельствует ряд зарубежных исследований.

В 2018 году опубликованы результаты исследования, проведенного в Канаде на базе University of British Columbia, показавшие хорошую переносимость локальной гипертермии пациентами, прошедшими курс терморadioхимиотерапии по поводу местнораспространенных СМТ. Было отмечено отсутствие достоверной разницы показателей пятилетней общей выживаемости (57% против 55%). Однако непосредственная эффективность лечения у пациентов, прошедших курс комбинированной терапии с включением ЛГТ, значительно преобладала над показателями группы контроля [55].

Результаты исследования японских авторов Н. Aiba et al., проведенного на базе японского университета, Department of Orthopedic Surgery, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, свидетельствуют о повышении процента органосохраняющих операций у пациентов с местно-распространенными СМТ, при использовании ЛГТ совместно с лучевой и химиотерапией, вероятно, за счет существенного улучшения показателей непосредственной эффективности лечения. Результаты проведенного исследования доказывают вклад локальной гипертермии в улучшение показателей безрецидивной и общей выживаемости [30].

Среди стран Европы наибольшим опытом использования локальной гипертермии обладают Германия и Италия. В Германии функционирует ряд крупных научных центров, одним из научных направлений которых является использование гипертермии.

Результаты крупного рандомизированного исследования EORTC-STBSG по изучению эффективности неоадьювантной химиотерапии и гипертермии были представлены в 2010 году. Пациентам исследуемой группы в качестве основной терапии проводился курс термохимиотерапии (ТХТ), а в группе контроля – курс химиотерапии в самостоятельном варианте. В ходе оценки непосредственной эффективности лечения было отмечено значимое преобладание полных и частичных регрессий в группе пациентов, проходивших индукционный курс ТХТ. Полная регрессия отмечена у 5,8 % пациентов, частичная регрессия – у 33 %, стабилизация процесса – у 55,4 %, прогрессирование – у 5,8 %. Показатели общей пятилетней выживаемости оказались сравнимы для обеих групп (59 и 57 %). Показатели

безрецидивной и безметастатической выживаемости значительно преобладали в 1-й группе – 76 против 61 % и 42 против 35 % соответственно [71].

В России первый опыт применения локальной гипертермии в лечении онкологических заболеваний связан с разработкой и внедрением в практику отечественных гипертермических установок. В 1979 году были разработаны первые прототипы аппаратов под маркой «Яхта». В настоящее время в России методика локальной гипертермии активно используется в ряде медицинских учреждений онкологического профиля. Наибольшим опытом использования ЛГТ в лечении онкологических пациентов обладают «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» и «Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба» – филиал ФГБУ НМИЦ радиологии. Изучение эффективности и безопасности использования ЛГТ является одним из важнейших научных направлений данных учреждений.

На базе МРНЦ (Обнинск) инициирован ряд научных исследований, направленных на изучение эффективности термолучевой, а также термохимиолучевой терапии больных с саркомами мягких тканей [8, 14]. Результаты одного из крупных исследований были опубликованы в 2015 году. В них отслежены исходы заболеваний у 117 больных с местно-распространенными формами СМТ. Результаты данного исследования демонстрируют важную роль локальной гипертермии в реализации лечебных эффектов. Отмечено преобладание лечебного патоморфоза III–IV степени у пациентов, прошедших курс термохимиолучевой терапии, по сравнению с пациентами, прошедшими только химиолучевой этап (86 % против 40 %). У пациентов группы исследования по сравнению с группой контроля отмечается значимое превышение показателей пятилетней безрецидивной (93 % против 72,5 %), безметастатической (74 % против 59 %) и общей (88,5 % против 63 %) выживаемости [8].

На базе РОНЦ им. Н.Н. Блохина также было проведено крупное исследование, посвященное изучению эффективности термордиотерапии и термордиохимиотерапии в предоперационном режиме у пациентов с неоперабельными саркомами мягких тканей. В исследование включено 175

пациентов, из них предоперационный курс радиотерапии проводился 57 больным, 102 пациента в качестве предоперационного этапа получили курс терморрадиотерапии и 16 пациентам проводился курс терморрадиохимиотерапии. Результаты проведенного исследования демонстрируют достоверное увеличение частоты полных и частичных регрессий у пациентов, прошедших курс локальной гипертермии в сочетании с лучевой или химиолучевой терапией. Также у пациентов данной группы отмечается более высокий процент органосохраняющих операций и достоверное увеличение показателей двухлетней общей выживаемости [9].

Стоит отметить, что использование современных мультимодальных подходов к лечению сарком мягких тканей позволяет достигать определенных успехов в лечении данной патологии [33, 45, 47, 74]. Однако процент возникновения местных рецидивов и отдаленных метастазов остается на довольно высоком уровне, что становится основной причиной летального исхода для абсолютного большинства больных [73].

В этой связи особенно актуальной задачей видится оптимизация существующих методик комбинированного лечения, включающих радио- и химиотерапию, повышение их эффективности за счет использования дополнительных модифицирующих агентов, таких как локальная гипертермия [33].

1.3. Лучевые реакции и лучевые осложнения после комбинированного лечения сарком мягких тканей

Лучевые изменения тканей в области облучения являются довольно распространенным явлением, возникающим в процессе либо после завершения лучевого этапа комбинированного лечения СМТ. Частота возникновения лучевых реакций и осложнений обусловлена величиной курсовой дозы облучения, которая, как правило, складывается из дистанционного компонента и интраоперационного этапа. По времени возникновения выделяют ранние лучевые реакции и поздние лучевые осложнения. Острые лучевые реакции, как правило, развиваются в процессе лучевой терапии или в сроки до 3 мес после ее окончания и представляют

собой лучевой эпидермит, степень которого определяется по шкале RTOG/EORTC. Лучевые реакции возникают у большинства пациентов и практически не зависят от режима лучевой терапии при использовании курсовых доз, укладываемых в пределы толерантности нормальных тканей [13].

Поздние лучевые осложнения возникают в срок свыше 3 мес с момента окончания курса лучевой терапии. Чаще сопровождаются атрофией, пигментацией кожных покровов, постлучевым фиброзом, постлучевой нейропатией, а также дистрофией костной ткани, с возможным развитием патологического перелома. Частота возникновения данных осложнений напрямую зависит не только от величины курсовой дозы облучения, но и от выбранной методики лучевой терапии. Доказана взаимосвязь возникновения грозных лучевых повреждений, таких как лучевая язва и остеодистрофия, с применением ИОЛТ в однократной дозе свыше 20 Гр [13]. В то же время подведение высоких разовых доз во время проведения ДЛТ с использованием технологии IMRT не сопровождается серьезными осложнениями. Данный эффект объясняется существенным сокращением объема облучения окружающих здоровых тканей, что позволяет снизить риск развития лучевых осложнений [98].

Говоря о влиянии локальной гипертермии на частоту возникновения лучевых повреждений, стоит отметить ее незначительный вклад в развитие острых лучевых реакций за счет радиосенсибилизирующего эффекта и отсутствие влияния на возникновение поздних лучевых осложнений [8].

Приведенные данные отражают отсутствие прямой зависимости частоты возникновения лучевых реакций от режимов лучевой терапии при условии соблюдения курсовых доз в пределах толерантных уровней.

1.4. Рецидивы сарком мягких тканей после комбинированного лечения

Использование полного арсенала современных методик комбинированного лечения, включающего радикальный хирургический этап, пред- или послеоперационную лучевую терапию, а также курсы системной химиотерапии, не

приводит к гарантированному успеху в лечении сарком мягких тканей. Процент неудач при лечении данной патологии остается довольно высоким, даже в условиях радикально проведенного лечения [8, 18].

1.4.1. Частота развития рецидивов сарком мягких тканей

По данным отечественной и мировой литературы, частота развития местного рецидива у пациентов, прошедших комбинированное лечение, составляет около 30 % и может достигать 90 % у пациентов, прошедших только хирургический этап [21, 92]. Возникновение местного рецидива, как правило, наблюдается в первые 2 года после завершения основного лечения [21]. На практике с наибольшей частотой прогрессирование СМТ наблюдается после проведенного хирургического лечения. Риск развития местного рецидива и отдаленного метастазирования определяется множеством факторов, таких как радикальность хирургического пособия, размер, локализация и гистологический вариант опухоли, а также степень ее злокачественности. Стоит отметить, что даже при достижении высоких показателей локального контроля, в силу ряда биологических особенностей СМТ риск отдаленного метастазирования может достигать 58% при наличии неблагоприятных прогностических факторов. Отмечается прямая зависимость риска метастазирования от исходных размеров опухоли, так при размерах 5–10 см риск метастатического поражения висцеральных органов достигает 34% и резко возрастает до 58%, в случае увеличения опухоли до 15–20 см [5]. Отмечена прямая зависимость 5-летней безрецидивной выживаемости от выбора методики лечения. Наблюдается значимое различие данного показателя при сравнении результатов оперативного лечения и комбинированного подхода с включением в программу курса лучевой терапии. При этом не отмечено статистически значимых отличий в показателях общей и безметастатической 5-летней выживаемости [5].

Показатели общей 5-летней выживаемости больных СМТ могут существенно варьировать в зависимости от исходной распространенности процесса, наличия отдаленных метастазов, степени злокачественности опухоли [38]. Так, в США

общая 5-летняя выживаемость больных СМТ достигает 66,1% (от 18,4 до 82,5%). В странах Европы данный показатель составляет 58% [88]. В России вследствие отсутствия популяционного канцер-регистра корректно оценить показатели выживаемости не представляется возможным. Основным критерием эффективности лечения для данной группы пациентов является показатель смертности, который в 2013 году составил 1,7 на 100 000 [3].

1.4.2. Методика комбинированного лечения местных рецидивов сарком мягких тканей

Лечение рецидивов сарком мягких тканей является сложной и до конца не решенной задачей. Наибольшие трудности связаны с выбором оптимальной тактики лечения. Зачастую программа комбинированной терапии при рецидивах СМТ разрабатывается индивидуально, с учетом множества факторов. Задача подготовки оптимальной программы лечения осложняется наличием ранее проведенных курсов лучевой терапии, что, как правило, способствует развитию радиорезистентных клеточных клонов. Парадоксальность заключается в том, что лечение резистентных форм опухоли требует подведения более высоких доз облучения, что далеко не всегда представляется возможным из-за высокого риска развития лучевых осложнений, которые могут быть вызваны превышением толерантных уровней. Решением данной задачи является применение нестандартных радиотерапевтических схем с использованием смешанной лучевой терапии и различных радиосенсибилизирующих методик. В данных условиях профилактика развития лучевых осложнений в большей степени зависит от подготовки адекватного дозиметрического плана лечения с расчетом максимально допустимой дозы облучения на область рецидива.

Ряд зарубежных исследований свидетельствует о целесообразности использования режимов среднего и укрупненного фракционирования в лечении рецидивов СМТ [104]. Однако увеличение разовой дозы облучения неразрывно связано с повышением числа лучевых осложнений. В последние годы на фоне

активного развития медицинских технологий и относительной доступности использования современного радиотерапевтического оснащения широкое применение получила методика лучевой терапии с модуляцией по интенсивности (IMRT) [61, 104, 123]. Возможности данной методики позволяют подводить высокие дозы облучения в область рецидива, исключая возможность переоблучения окружающих тканей [5, 98, 123].

На данный момент имеются данные об успешном применении сочетания быстрых нейтронов и фотонной терапии в лечении рецидивов мягкотканых сарком [15].

Данные, приведенные европейскими авторами, указывают на преимущества смешанной нейтронно-фотонной терапии (СНФТ) по сравнению с самостоятельной фотонной терапией для пациентов с рецидивами мягкотканых сарком [101].

В 2010 году Е.Ю. Лукина с соавт. представили данные исследования, проведенного на базе Уральского центра нейтронной терапии, также подтверждающие высокую эффективность методики смешанной лучевой терапии с включением быстрых нейтронов [15].

Быстрые нейтроны обладают различным энергетическим спектром и выраженной биологической эффективностью, что делает возможным использовать их в качестве резерва, позволяющего преодолеть радиорезистентность СМТ и улучшить результаты лечения [15]. Однако ограниченная доступность методики и ее негативное влияние на частоту развития лучевых осложнений не позволяют использовать ее в рутинной практике при лечении пациентов с рецидивами СМТ.

Одним из современных трендов в лечении рецидивов СМТ является использование курсов лучевой терапии в сочетании с локальной гипертермией. Являясь методом физической радиосенсибилизации, ЛГТ повышает эффективность лучевой терапии даже в условиях применения стандартных радиотерапевтических методик. Способность к преодолению радиорезистентности опухолевых клеток делает методику предпочтительной для лечения рецидивных опухолей. Данные эффекты подтверждаются результатами ряда современных мировых исследований [28, 81]. Таким образом, высокая эффективность локальной гипертермии,

безопасность ее применения и относительная доступность использования позволяют рассматривать данную методику как перспективный подход к лечению рецидивов СМТ.

Обобщая вышеизложенное, стоит отметить, что возможности применения стандартных методик лечения при рецидивах СМТ весьма ограничены, что объясняется выраженной радио- и химиорезистентностью опухоли. Существенно осложняет задачу ограниченность лимита использования лучевого компонента вследствие высокого риска развития лучевых осложнений. В этих условиях оправдано применение нестандартных режимов фракционирования, а также использование смешанных курсов лучевой терапии в сочетании с дополнительными радиосенсибилизирующими агентами. Использование данных методик является одним из вариантов преодоления трудностей, связанных с лечением рецидивов СМТ, и способствует повышению эффективности лечения без увеличения лучевой нагрузки [15].

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика исследуемых групп и методы диагностики опухолевого процесса

В настоящее исследование включено 105 пациентов с первичными и рецидивными саркомами мягких тканей, которые получали комбинированное лечение на базе отделений общей онкологии и радиотерапии ТНИМЦ в период с 2005 по 2015 год. Из 105 больных саркомами мягких тканей проспективный набор составил 50 пациентов. Результаты комбинированного лечения остальных 55 больных оценивались ретроспективно.

Критериями включения в исследование являлось наличие у пациентов первичной или рецидивной локализованной формы сарком мягких тканей (G_{2-3}), отсутствие признаков гематогенной диссеминации опухоли, максимальный размер опухолевого очага, не превышающий 19 см. Для пациентов с рецидивом опухоли важным критерием являлось проведение исключительно хирургического лечения без ДЛТ в анамнезе.

В исследование вошли пациенты в возрасте от 20 до 83 лет (средний возраст $54,6 \pm 2,45$ года). В зависимости от применяемой методики предоперационной дистанционной лучевой терапии больные распределялись на две группы:

I исследуемая группа ($n=50$) – пациенты, которым предоперационный курс дистанционной лучевой терапии проводился в режиме среднего фракционирования дозы (СОД – 38–44 изоГр) на фоне 8 сеансов локальной гипертермии на область патологического очага в качестве радиосенсибилизации. Вторым этапом выполнялась органосохраняющая хирургическая операция в объеме широкого иссечения опухоли с применением интраоперационной лучевой терапии 10–12 Гр.

В I группу вошло 50 (47,6%) больных, из них 23 (46%) мужчины и 27 (54%) женщин, средний возраст которых составил $53,8 \pm 1,36$ года. Все пациенты были разделены на две подгруппы:

Ia первичные СМТ (n=23). В группу вошли 23 пациента с впервые выявленными СМТ, из них 8 (34,8%) мужчин, 15 (65,2%) женщин, средний возраст которых составил $49,5 \pm 1,85$ года.

Ib рецидивные СМТ (n=27). В группу вошли 27 пациентов с рецидивами опухоли, из них 15 (55,5%) мужчин, 12 (44,5%) женщин, средний возраст которых составил $49,5 \pm 1,85$ года.

II группа контроля (n=55) – пациенты, которым на первом этапе лечения проводился предоперационный курс дистанционной лучевой терапии в режиме среднего фракционирования – разовая очаговая доза 3,0 Гр, 5 фракций в неделю, суммарно-очаговая доза 38–44 изоГр. Через 2–6 недели после окончания предоперационного курса лучевой терапии проводился второй этап, включающий хирургическое лечение и интраоперационную лучевую терапию – 10–12 Гр.

Во II группу вошло 55 (52,4 %) больных, из них 24 (43,6 %) мужчины и 31 (56,4 %) женщина, средний возраст которых составил $55,2 \pm 1,09$ года. Все пациенты были разделены на две подгруппы:

Ia первичные СМТ (n=40). В группу вошли 40 пациентов с первичными СМТ, из них 17 (42,5 %) мужчин и 23 (57,5 %) женщины, средний возраст которых составил $52,1 \pm 1,05$ года.

Ib рецидивные СМТ (n=15). В группу вошли 15 пациентов с рецидивами опухоли, из которых 7 (46,7 %) мужчин и 8 (53,3%) женщин, средний возраст составил $58,3 \pm 1,04$ года.

В рамках исследования проведен сравнительный анализ клинико-морфологических критериев у пациентов исследуемой и контрольной групп. В качестве основных параметров были проанализированы размеры и локализация опухолевого очага, гистологическая принадлежность и степень дифференцировки опухоли (табл. 1).

Таблица 1 – Клинико-морфологическая характеристика пациентов, включенных в исследование

Критерий	Группа исследования (n=50)	Группа контроля (n=55)	p
Пол			
Муж	23 (46 %)	24 (43,6 %)	p=0,808
Жен	27 (5 %)	31 (56,4 %)	p=0,808
Размер			
0–20 мм	8 (16 %)	12 (21,8 %)	p=0,611
21–50 мм	12 (24 %)	20 (36,4 %)	p=0,170
51–100 мм	20 (40 %)	19 (34,5 %)	p=0,564
> 100 мм	10 (20 %)	4 (7,27 %)	p=0,104
Локализация			
Плечо	8 (16 %)	7 (12,7 %)	p=0,842
Предплечье	2 (4 %)	5 (9,1 %)	p=0,514
Кисть	2 (4 %)	1 (1,8 %)	p=0,934
Бедро	13 (26 %)	20 (36,4 %)	p=0,254
Голень	6 (12 %)	11 (20 %)	p=0,398
Стопа	3 (6 %)	0 (0 %)	p=0,209
Надплечье	4 (8 %)	2 (3,6 %)	p=0,589
Надключичная область	1 (2 %)	0 (0 %)	p=0,962
Подключичная область	1 (2 %)	1 (1,8 %)	p=0,518
Грудная стенка	6 (12 %)	6 (10,9 %)	p=0,896
Подлопаточная область	2 (4 %)	2 (3,6 %)	p=0,680

Паховая область	1 (2 %)	0 (0 %)	p=0,962
Поясничная область	1 (2 %)	0 (0 %)	p=0,962
Гистотип			
Синовиальная саркома	5 (10 %)	6 (10,9 %)	p=0,868
Липосаркома	9 (18 %)	4 (7,3 %)	p=0,171
Рабдомиосаркома	0 (0 %)	12 (21,8 %)	p=0,002
Лейомиосаркома	12 (24 %)	3 (5,5 %)	p=0,015
Остеосаркома	0 (0 %)	2 (3,6 %)	p=0,518
Фибросаркома	0 (0 %)	2 (3,6 %)	p=0,518
MPNST	5 (10 %)	6 (10,9 %)	p=0,868
Саркома Юинга	0 (0 %)	3 (5,5 %)	p=0,277
Ангиосаркома	0 (0 %)	2 (3,6 %)	p=0,518
Недифференцированная саркома	7 (14 %)	15 (27,3 %)	p=0,154
Выбухающая дерматофибросаркома	2 (4 %)	0 (0 %)	p=0,518
Миксофибросаркома	5 (10 %)	0 (0 %)	p=0,052
Хондросаркома	2 (4 %)	0 (0 %)	p=0,518
Недифференцированная липосаркома	2 (4 %)	0 (0 %)	p=0,518
Экстраскелетная миксоидная хондросаркома	1 (2 %)	0 (0 %)	p=0,962
Степень дифференцировки			
G2	35 (70 %)	37 (67,3 %)	p=0,764
G3	15 (30 %)	18 (32,7 %)	p=0,764

Оценка размеров, локализации, гистологических вариантов и степени дифференцировки опухоли показала репрезентативность исследуемой и контрольной групп в отношении данных критериев. Дополнительно группы были проанализированы с позиции анатомического расположения опухолевого очага. В ходе проведенного анализа был выделен дополнительный критерий – расположение опухоли в «сложной анатомической зоне» для проведения дистанционной лучевой терапии (надплечье, грудная стенка, предплечье, кисть, стопа, надключичная, подключичная и паховая области). Количество пациентов с данными локализациями несколько преобладали в исследуемой группе, однако различия не были статистически достоверны (рис. 1).

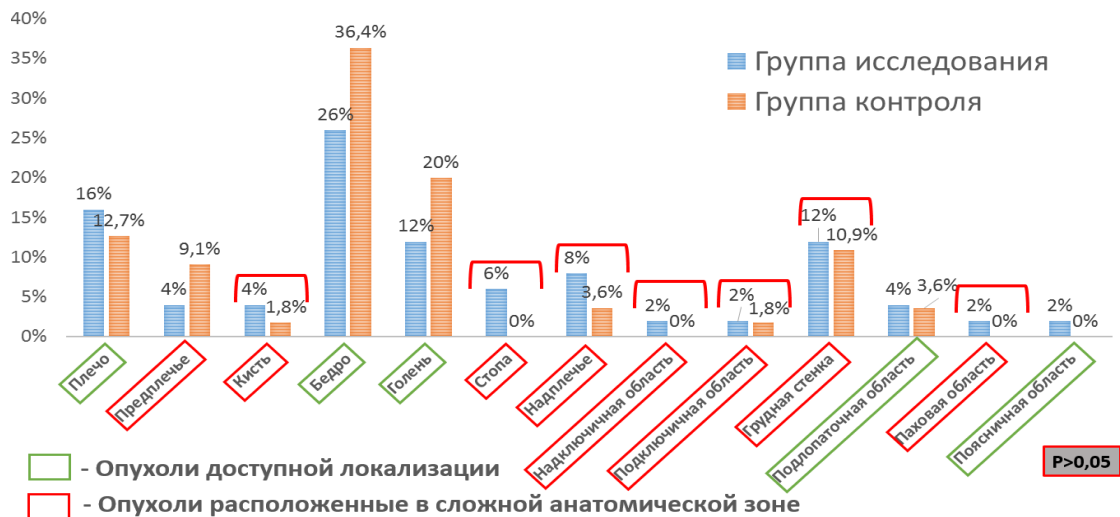


Рисунок 1 – Локализация опухолевого процесса у пациентов исследуемой и контрольной групп

Проведенная в ходе анализа клиничко-морфологических факторов сравнительная оценка гистологических вариантов опухоли показала отсутствие достоверных различий между исследуемой и контрольной группами (рис. 2).

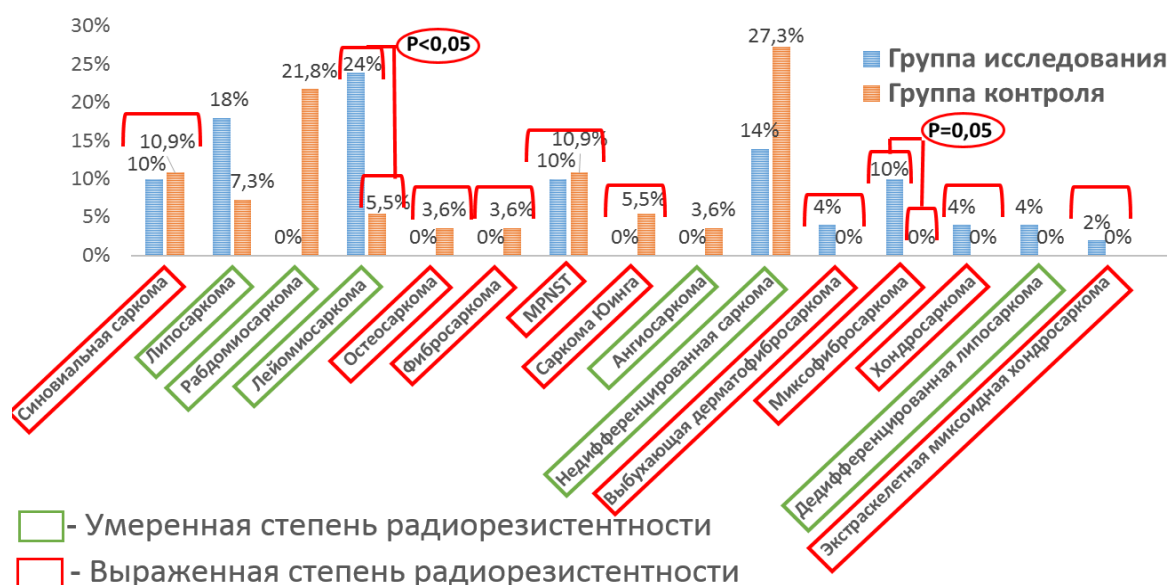


Рисунок 2 – Гистологические формы опухоли у пациентов исследуемой и контрольной групп

Учитывая многообразие морфологических форм сарком мягких тканей, для объективной оценки сравниваемых групп был использован дополнительный радиобиологический критерий – степень радиорезистентности опухоли: умеренная и выраженная. Поскольку с позиций «чувствительности» к ионизирующему излучению все саркомы мягких тканей являются резистентными (J. Deason, 1984; Г.В. Голдобенко, 1998; С.М. Иванов, Б.Ю. Бохан, 2003; Н.В. Деньгина, 2013), в отношении данных критериев группы были также сопоставимы.

При проведении отдельного анализа подгрупп пациентов с первичными и рецидивными СМТ отмечена их репрезентативность в отношении основных клиничко-морфологических факторов.

Методика комбинированного лечения

Пациенты в группе исследования получали комбинированное лечение, включающее предоперационный курс дистанционной гамма-терапии СОД 38–44 изоГр на фоне 8 сеансов локальной гипертермии, хирургический этап – широкое иссечение опухоли с интраоперационной лучевой терапией 10–12 Гр. При

выявлении высокой степени злокачественности – G₃– комбинированное лечение дополнялось этапом адъювантной полихимиотерапии по адриамицинсодержащим схемам. Пациенты группы контроля проходили комбинированное лечение по аналогичной программе, за исключением этапа локальной гипертермии. Дизайн исследования представлен на рис. 3.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

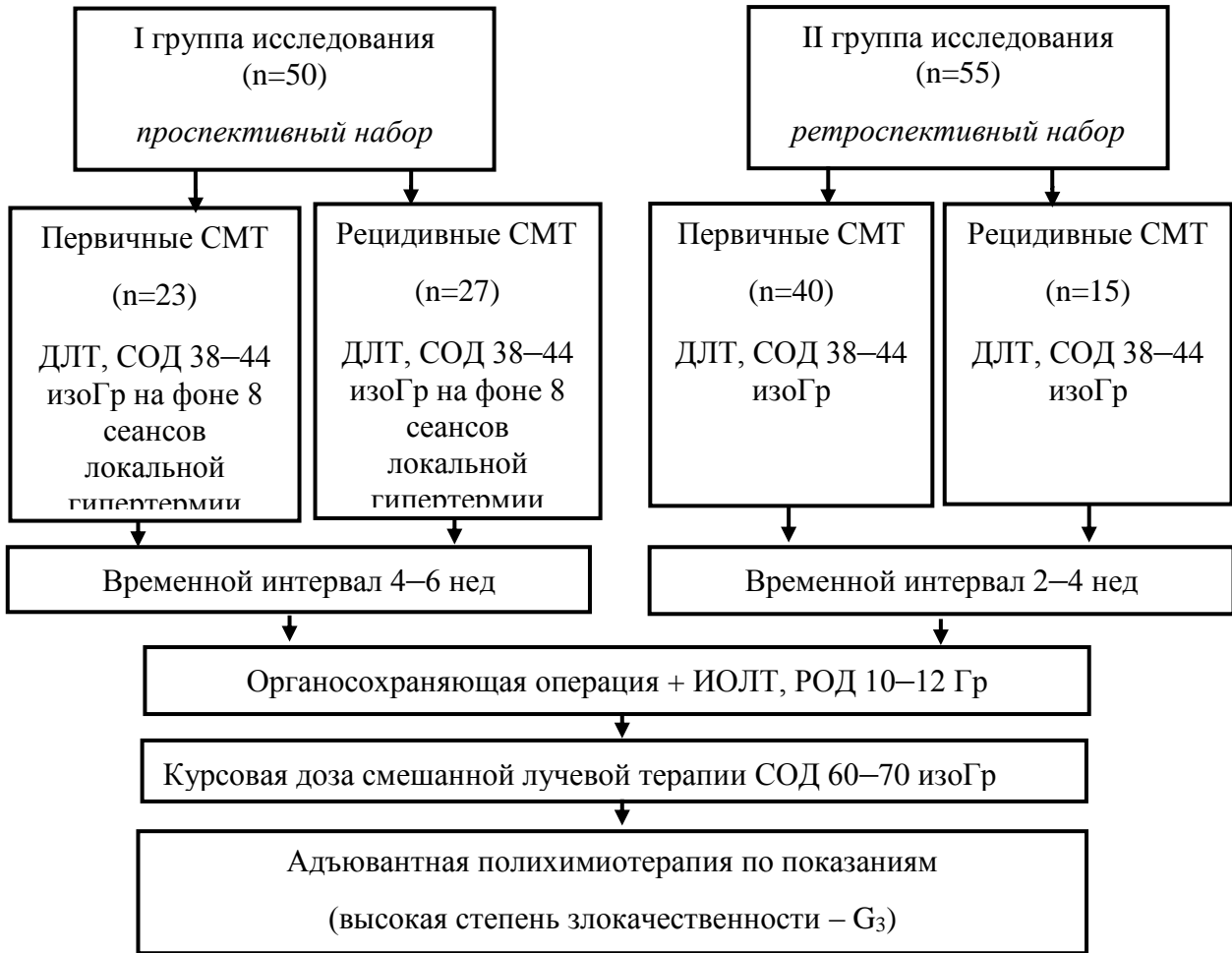


Рисунок 3 – Схема комбинированного лечения больных саркомами мягких тканей

Методы диагностики опухолевого процесса

Для оценки распространенности опухолевого процесса применялись как клинические и инструментальные методы, так и различные методы лучевой диагностики.

Клиническая оценка опухоли проводилась по следующим критериям: размер опухоли, глубина ее расположения, подвижность, состояние окружающих тканей, наличие признаков прорастания опухоли в магистральные сосудисто-нервные пучки.

Всем пациентам на этапах обследования проводилось полипозиционное ультразвуковое исследование. При выявлении опухолевого образования уточнялись его локализация, точный размер и количество патологических очагов, также оценивались форма, эхогенность, структура, контуры и наличие связи с окружающими структурами. При размерах образования более 40 мм выполнялось панорамное сканирование в реальном масштабе времени, с целью формирования единого изображения с широким обзором. Осуществлялась компрессионная эластография. Кроме того, обязательными компонентами ультразвукового исследования являлись спектральная доплерография и цветное доплеровское кодирование, с целью определения качественной и количественной оценки параметров интратуморозного кровотока.

Обязательным этапом обследования являлось МРТ исследование мягких тканей с контрастным усилением. МР-томография выполнялась на МР-сканере MAGNETOM ESSENZA (SIEMENS, Германия) с напряженностью магнитного поля 1,5Т. Всем пациентам исследование проводилось по расширенному протоколу МР-исследования.

Основным этапом проведения предлучевой подготовки являлось выполнение СКТ мягких тканей (разметка полей облучения), с последующим определением объема облучения и дозиметрическим планированием, что также позволяло оценивать в динамике размеры опухоли после проведения предоперационной лучевой терапии.

На этапах обследования, до начала лечения и в процессе динамического наблюдения, после окончания курса комбинированной терапии всем пациентам выполнялись СКТ органов грудной клетки и ультразвуковое исследование регионарных лимфатических узлов паренхиматозных органов.

Морфологическая верификация опухоли

Неотъемлемым компонентом диагностики у всех пациентов с подозрением на СМТ являлось морфологическое исследование. Забор биопсийного материала для морфологической верификации опухоли осуществлялся под местной анестезией, с использованием игл для биопсии или троакаров. Полученный опухолевый материал подвергался обязательному гистологическому исследованию. При светооптическом гистологическом исследовании наиболее часто применялась окраска гематоксилином и эозином. Степень злокачественности опухоли оценивалась по схеме FNCLCC: показатели дифференцировки опухоли (число митозов и некрозов) суммировались по балльной шкале. Степень злокачественности определялась в соответствии с суммой набранных баллов (G_1 – общий балл 2–3, G_2 – общий балл 4–5, G_3 – общий балл 6–8). Наряду с этим пациентам как исследуемой, так и контрольной групп выполнялось иммуногистохимическое типирование опухоли с использованием Vimentine, S-100, Desmin, SMA, MA, Myf – 4, MyoD1, Collagen IV, DOG-1, bcl-2, Cytokeratine AE1/AE3, Cytokeratine 7, EMA, Osteonectin, Osteocalcin, Ki-67, CD 56, CD 57, CD68, CD99, CD117 (c-kit), Calponin (основной). В зависимости от гистологической характеристики опухоли использовался соответствующий по количеству и составу набор моноклональных антител.

По завершении хирургического этапа лечения всем пациентам интраоперационно выполнялось цитологическое исследование мазков-отпечатков с границ резекции опухоли. Оценка границ резекции осуществлялась по шкале R:

R_0 – негативные края резекции,

R_1 – микроскопически позитивные края,

R_2 – макроскопически позитивные края.

2.2. Комбинированное лечение больных первичными и рецидивными саркомами мягких тканей

2.2.1. Методика планирования и проведения предоперационного курса термолучевой терапии

В плане комбинированного лечения пациентам, вошедшим в исследование, проводилась смешанная лучевая терапия, включающая в себя предоперационный курс дистанционной гамма-терапии и интраоперационную лучевую терапию. В исследуемой группе в качестве дополнения к предоперационному курсу дистанционной лучевой терапии проводились сеансы локальной гипертермии опухоли с целью физической радиомодификации.

Предлучевая подготовка и дозиметрическое планирование

В качестве основного этапа предлучевой подготовки проводилось определение объемов облучения и дозиметрическое планирование. В ходе предлучевой подготовки проводился расчет суммарно-очаговой дозы для дистанционного компонента смешанной лучевой терапии. При проведении курса ДЛТ область облучения определялась на основании данных компьютерной томографии, полученных в ходе предлучевой подготовки (рис. 4).

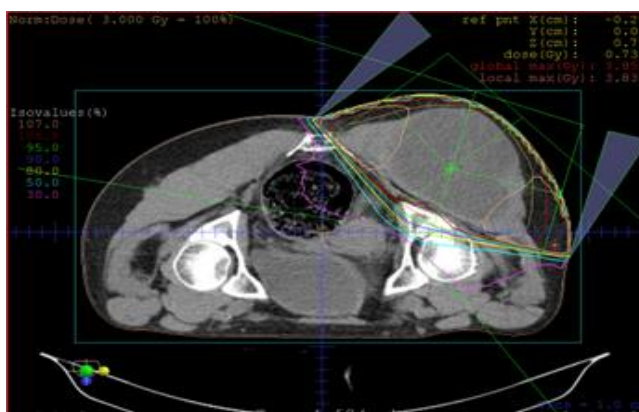


Рисунок 4 – Процесс планирование дистанционной гамма-терапии с использованием планирующей системы XiO 4.4

Окончательный объем облучения формировался на основании рекомендаций международной комиссии – ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurement) по определению градаций объемов:

- 1- GTV – gross tumor volume – объем, который включает в себя визуализируемую опухоль;
- 2- CTV – clinical target volume – объем, включающий в себя зоны субклинического распространения опухолевого процесса;
- 3- PTV – planning target volume – объем облучения, учитывающий подвижность опухоли при дыхании и различные погрешности (рис. 5).

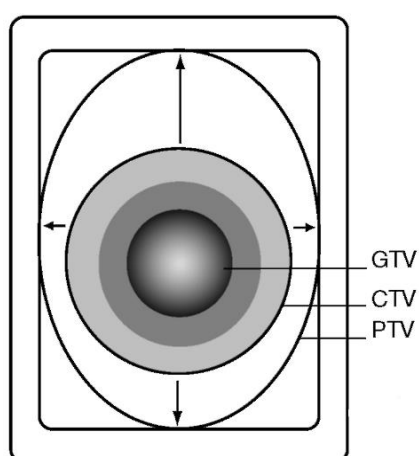


Рисунок 5 – Объемы облучения опухоли

Методика проведения курса дистанционной лучевой терапии

Предоперационный курс ДЛТ проводился на гамма-аппарате Theratron Equinox (Канада, MDS Nordion Inc.) с энергией 1,25 МэВ (рис. 6).



Рисунок 6 – Гамма-терапевтический аппарат Theratron Equinox

Курс дистанционной лучевой терапии проводился после завершения этапа дозиметрического планирования, выполненного при помощи системы планирования XiO 4.4.

Предоперационная дистанционная гамма-терапия (ДГТ) проводилась в режиме среднего фракционирования дозы РОД – 3 Гр, суммарно 10–12 фракций за курс облучения, СОД составила 38–44 Гр по изоэффекту. Пример изодозного распределения для гамма-терапевтического аппарата приведен на рис. 7.

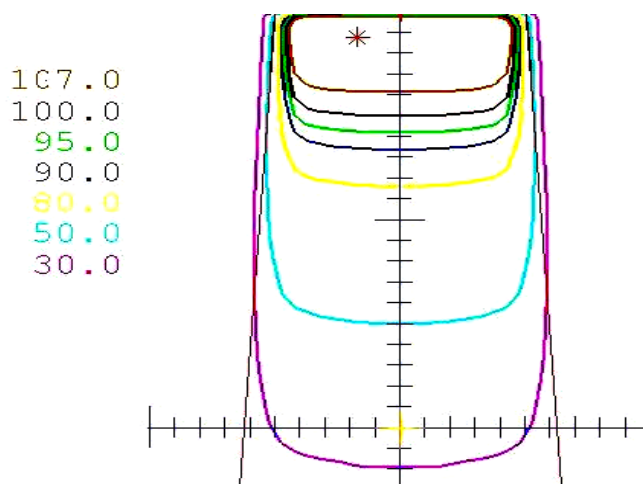


Рисунок 7 – Изодозное распределение для гамма-аппаратов с энергией 1,25 МэВ (нормировка на РОД 2 Гр), расстояние источник – поверхность (РИП) 80 см

Методика проведения локальной гипертермии

Процедура локальной гипертермии проводилась с первого дня курса дистанционной лучевой терапии. В качестве гипертермической установки использовался аппарат Celsius TCS (производство Германии) мощностью 600 Вт (рис. 8).



Рисунок 8 – Гипертермическая установка Celsius TCS

Для передачи энергии в данной установке используется метод емкостного сопряжения в электромагнитном поле частотой 13,56 МГц. Применение данной гипертермической установки позволяет достигать адекватного прогрева глубоко расположенных очагов, обеспечивая температуру нагрева ткани в интервале 40–42°C. Система оснащена охлаждающим водным контуром с возможностью регуляции температуры охлаждающей жидкости. Посредством современной компьютерной системы управления осуществляется непрерывный мониторинг всех параметров процедуры. Равномерность и глубина нагрева ткани достигаются за счет использования двух активных противоположащих электродов с возможностью выбора их диаметра в зависимости от размера и глубины залегания опухоли.

Сеанс локальной гипертермии проводился непосредственно перед облучением с интервалом между воздействиями 10–15 мин. Нагрев опухоли осуществлялся в течение 60 мин. При проведении сеанса строго соблюдались обязательные условия эффективности процедуры, включающие в себя следующие критерии: площадь нагревания должна превышать наибольший диаметр опухоли не менее чем на 3 см. Повышение температуры в опухоли во время процедуры происходит по градиенту 1°C за 5 мин. Достигнутая температура опухоли 40–42°C должна поддерживаться в данном температурном интервале не менее 50% времени от 60-минутного сеанса нагревания. Учитывая возможность развития термотолерантности опухолевой

ткани, сеансы локальной гипертермии проводились не чаще 3 раз в неделю, при общем числе – 8 за курс.

Параметры проведения сеанса локальной гипертермии определяли на основании протоколов, разработанных и утвержденных производителем. Все пациенты проходили курс локальной гипертермии в полном соответствии с индивидуальным протоколом, разработанным для сарком мягких тканей. Данный протокол представлен в табл. 2.

Таблица 2 - Протокол проведения сеансов локальной гипертермии для первичных и рецидивных сарком мягких тканей

Номер сеанса Номер ступени	Сеанс №1	Сеанс №2	Сеанс №3	Сеанс №4	Сеанс №5+
1-й УРОВЕНЬ					
Длительность	20 мин	20 мин	20 мин	20 мин	20 мин
Мощность	60 Вт	60 Вт	60 Вт	80 Вт	90 Вт
2-й УРОВЕНЬ					
Длительность	10 мин	10 мин	10 мин	10 мин	10 мин
Мощность	70 Вт	70 Вт	80 Вт	100 Вт	110 Вт
3-й УРОВЕНЬ					
Длительность	10 мин	10 мин	10 мин	10 мин	10 мин
Мощность	80 Вт	90 Вт	100 Вт	120 Вт	135 Вт
4-й УРОВЕНЬ					
Длительность	10 мин	10 мин	10 мин	10 мин	10 мин
Мощность	90 Вт	100 Вт	120 Вт	140 Вт	160 Вт
5-й УРОВЕНЬ					
Длительность	10 мин	10 мин	10 мин	10 мин	10 мин
Мощность	100 Вт	110 Вт	135 Вт	170 Вт	200 Вт
Длительность сеанса	60 мин	60 мин	60 мин	60 мин	60 мин
Сумма примененной кумулятивной энергии	276 кДж	294 кДж	330 кДж	447 кДж	471 кДж

Сеанс локальной гипертермии состоял из шести ступеней, отличающихся по продолжительности и используемой мощности. Мощность возрастала с каждой последующей ступенью, что позволяло достигать плавного нагрева ткани и поддерживать температуру в опухоли, несмотря на интенсивную конвекцию тканей за счет усиления местного кровотока.

Методика проведения термометрии и термометрические показатели на этапах проведения локальной гипертермии

Важным этапом процедуры являлся контроль температуры в опухоли и на поверхности кожных покровов в зоне воздействия непосредственно во время сеанса. Аппарат Celsius TCS оснащен блоком термометрии, позволяющим проводить постоянный мониторинг температуры, благодаря возможности введения инвазивных сенсоров в опухоль и окружающие ткани. В нашем исследовании термометрия была проведена 6 пациентам, пятеро из которых проходили лечение по поводу локализованных форм первичных сарком мягких тканей, а один – по поводу рецидива опухоли. В процессе подготовки к процедуре термометрического исследования чрезвычайно важно учитывать следующие критерии: локализация, размер и глубина залегания опухоли, отсутствие выраженного болевого синдрома, препятствующего проведению инвазивных манипуляций, связанных с введением термосенсоров, а также отсутствие анатомических структур, окружающих опухоль, препятствующих введению термодатчиков. Проведение процедуры термометрии осуществлялось с письменного информированного согласия пациента.

Алгоритм проведения термометрического исследования:

- 1- Введение трех стерильных, запаянных катетеров непосредственно в опухоль под контролем УЗИ, посредством проводника-стилета;
- 2- Катетеры располагались на одинаковом расстоянии друг от друга и вводились в следующем порядке:
 - а) центральная часть опухолевого узла,
 - б) средняя часть опухолевого узла,
 - в) периферическая часть опухоли;
- 3- Установка трех термосенсоров в просвет катетеров производилась после заполнения полости катетера деионизированной водой, с целью улучшения теплопроводности и исключения воздушной прослойки между термодатчиком и окружающей тканью;
- 4- Установка экстратуморального термосенсора производилась путем его фиксации на поверхности кожи в проекции опухоли;

5- Всего за один сеанс проводилось 6 контрольных измерений температуры (по окончании каждой ступени нагрева).

Сеанс на короткое время прерывался с целью введения сенсоров в просвет катетеров и проведения измерений. Продолжительность каждого этапа термометрии не превышала 30 сек (рис. 9,10,11).

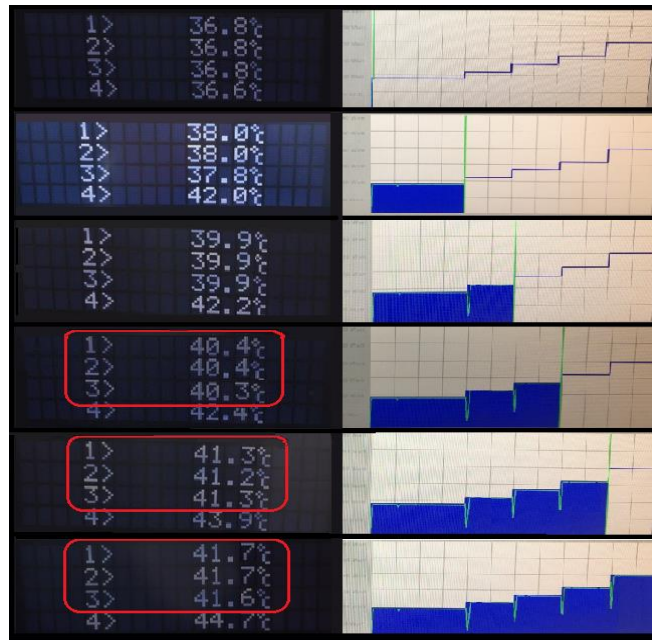


Рисунок 9 – Температурные показания, зафиксированные на всех ступенях повышения мощности

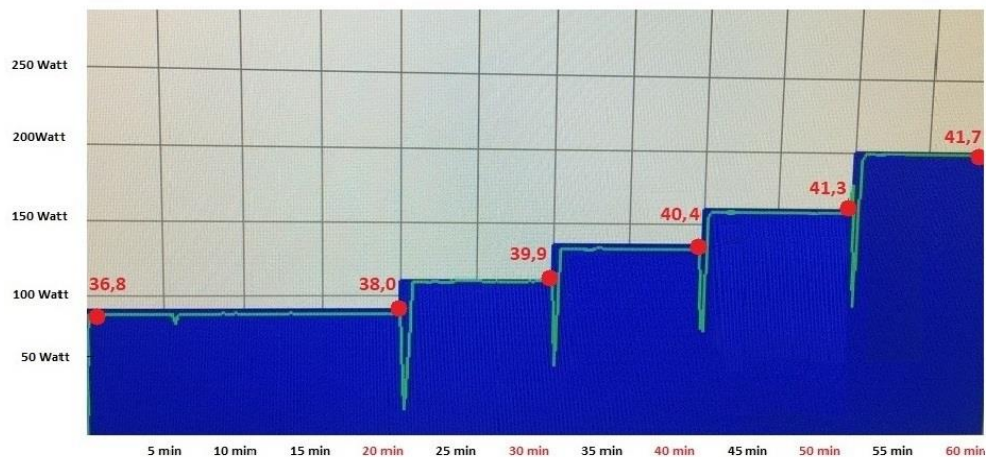


Рисунок 10 – Показания температуры интратуморальных датчиков в зависимости от используемой мощности

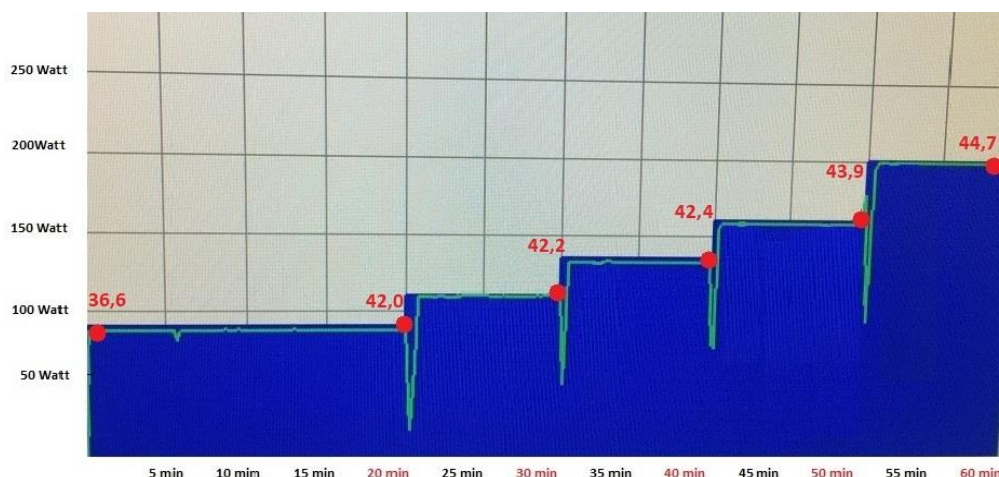


Рисунок 11 – Показания температуры экстратуморального датчика в зависимости от используемой мощности

На основании полученных данных строился график, отражающий зависимость температуры нагрева от используемой мощности. Данный график представлен в рис. 12.

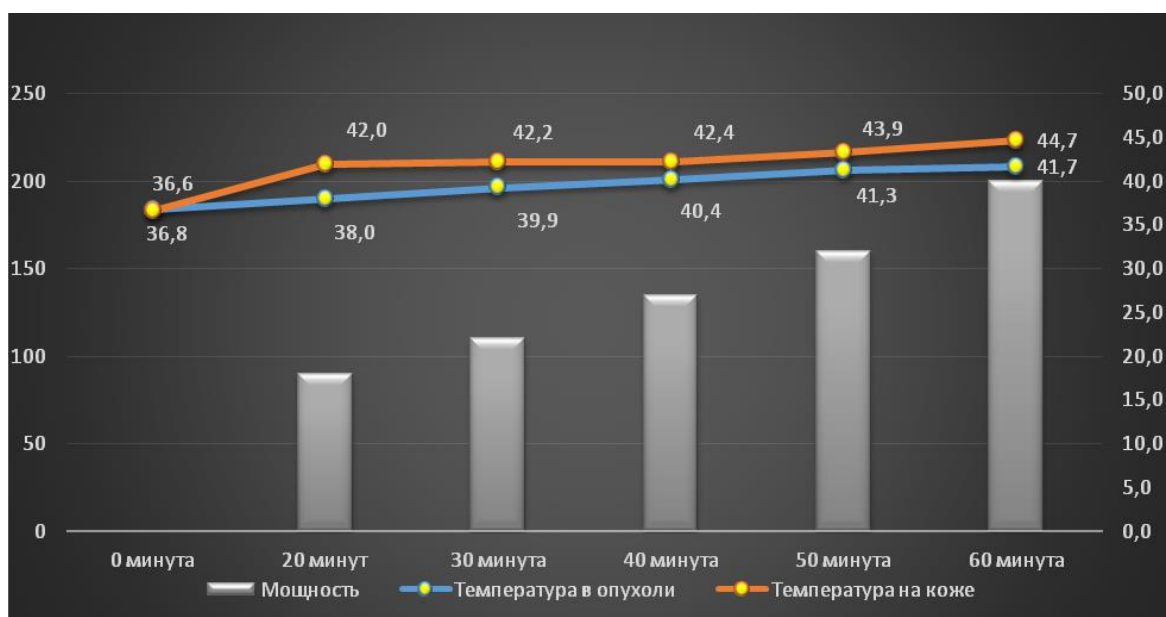


Рисунок 12 – Температура нагрева опухоли в зависимости от используемой мощности

Термометрическое исследование проводилось пациентам с саркомами мягких тканей различных локализаций, отличающимися по структуре, размерам и

распространенности. Результаты, полученные в ходе термометрии, подтвердили достижение температуры нагрева опухоли, укладываемой в терапевтический коридор (40–42°C). Достигнутая температура опухоли поддерживалась в данном температурном интервале в течение 30 мин (50% времени от 60-минутного сеанса нагревания).

2.2.2. Хирургический этап лечения

В плане комбинированного лечения хирургический этап являлся обязательным для всех пациентов. Важным условием являлось выполнение органосохраняющей операции. Объем операции определялся исходя из данных обследования и напрямую зависел от распространенности опухолевого процесса. Пациентам, вошедшим в исследование, проводилось широкое иссечение опухоли с обязательным отступом от макроскопической границы опухоли не менее 1–2 см. У ряда пациентов после выполнения основного хирургического этапа образовался обширный послеоперационный дефект мягких тканей, требующий замещения перемещенными или свободными кожно-мышечными лоскутами путем проведения аутопластики.

Таким образом, выполнение пластического компонента в дополнение к основному хирургическому этапу выполнялось 6 (12%) пациентам группы исследования и 8 (14,5%) пациентам в группе контроля. В процессе выполнения хирургического этапа обязательно выполнялось экспресс-цитологическое исследование границ резекции. В ряде случаев, при выявлении положительного края резекции, объем операции был расширен. Хирургический этап завершался промыванием послеоперационной раны и установкой замкнутых вакуумных дренажных систем. Удаление дренажных систем выполнялось на 7–10-е сут. Снятие швов, как правило, проводилось на 12–14-е сут.

2.2.3. Методика проведения интраоперационной лучевой терапии

После выполнения резекции опухоли всем пациентам проводилась интраоперационная лучевая терапия с использованием малогабаритного бетатрона МИБ-6Э, расположенного в операционной. С целью снижения риска возникновения рецидива путем девитализации опухолевых клеток, диссеминированных в операционной ране, проводилось облучение «ложа» удаленной опухоли. Бетатрон оснащен несколькими видами коллиматоров, отличающихся как по углу наклона, так и по размеру поля, что позволяет осуществлять облучения полей различного размера и конфигурации. При облучении больших полей, превышающих максимальный размер коллиматора, полноценное покрытие необходимого объема облучения достигалось путем использования двух смежных полей. Критические структуры, располагающиеся в зоне облучения (крупные сосудисто-нервные пучки, магистральные сосуды), укрывались свинцовыми пластинами с целью экранирования. Средняя продолжительность всего этапа ИОЛТ не превышала 10–15 мин.

Расчет однократной дозы ИОЛТ осуществлялся в предоперационном периоде с учетом характеристики опухолевого процесса, суммарной очаговой дозы, полученной от проведенного курса ДГТ, и временного интервала в днях между окончанием курса ДГТ и проведением операции (в группе исследования интервал между ДГТ и ИОЛТ составил 4–6 нед, тогда как у пациентов группы контроля перерыв между воздействиями колебался от 2 до 4 нед). Для всех пациентов величина однократной дозы ИОЛТ находилась в пределах 10–12 Гр. Расчет суммарной курсовой дозы проводился посредством математических формул, предложенных В.А. Лисиным. При расчетах курсовой дозы обязательно учитывались пределы толерантности нормальных тканей, что позволяло минимизировать появление как острых лучевых реакций, так и поздних лучевых осложнений. Основной задачей радиобиологического планирования являлся учет пространственного распределения и величины однократной дозы ИОЛТ, определение числа фракций и суммарной очаговой дозы за курс ДГТ. Важным

параметром при планировании курса смешанной лучевой терапии был расчет курсовой дозы облучения и фактора ВДФ (время – доза – фракционирование).

Расчеты курсовой дозы за курс смешанной лучевой терапии проводил медицинский физик с использованием формул (1) и (2):

$$D_c = 0,6 \times \text{ВДФ}, \quad (1)$$

где D_c – изоэффективная суммарная поглощенная доза стандартного режима фракционирования, соответствующая значению ВДФ в формуле (1).

$$\text{ВДФ} = 1,2 \times (D_i^{1,538} \times X_i^{-0,169} + \sum D(\phi,i)^{1,538} \times X(\phi,i)^{-0,169}), \quad (2)$$

где D_i – однократная доза ИОЛТ в Гр; X_i – временной интервал в сутках между сеансом ИОЛТ и началом ДГТ; $D(\phi,i)$ – однократная доза ДГТ в Гр; $X(\phi,i)$ – интервал в сутках между сеансами ДГТ.

Зависимость фактора ВДФ и ФЭД от однократной дозы графически демонстрирует рис. 2, где ВДФ=100 усл. ед. равна 17.8 Гр (рис. 13).

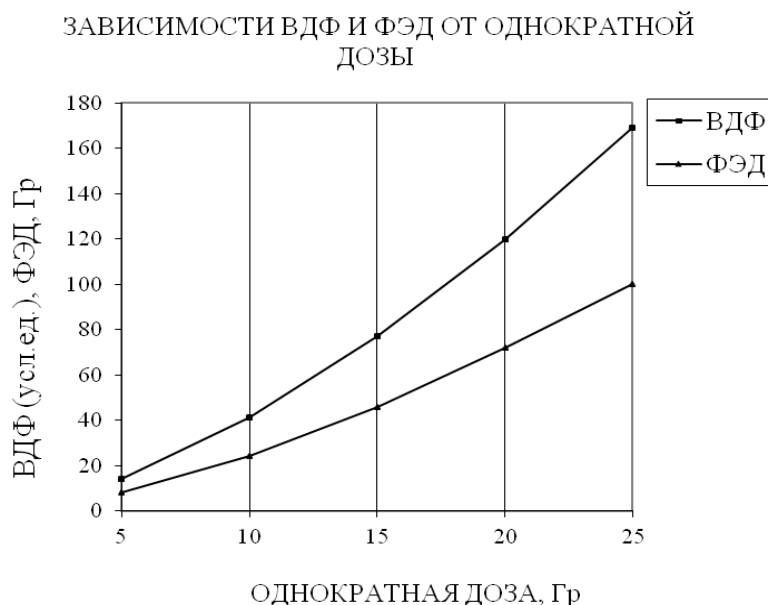


Рисунок 13 – Взаимосвязь между однократной дозой, фактором ВДФ и соответствующим значением суммарной изоэффективной дозы стандартного облучения при ИОЛТ

2.3. Методы оценки эффективности неoadъювантного этапа комбинированного лечения

Оценка непосредственной эффективности лечения проводилась после завершения предоперационного курса термолучевой терапии и осуществлялась в соответствии с критериями Recist 1.1, а также на основании данных ультразвукового исследования. Критерии непосредственной эффективности лечения в виде объективного ответа опухоли приведены в табл. 3.

Таблица 3 – Критерии оценки непосредственной эффективности лечения

Полный регресс	Полное исчезновение всех очагов на срок не менее 4 нед, при условии отсутствия новых
Частичный регресс	Уменьшение размеров измеряемых очагов на 30 % и более на срок не менее 4 нед
Стабилизация процесса	Не отмечается уменьшения размеров, достаточного для оценки как частичного регресса, или увеличения, которое можно оценить как прогрессирование
Прогрессирование	Увеличение на 20 % и более суммы диаметров основных очагов, зарегистрированной во время наблюдения, или появление новых очагов

Оценка степени лечебного патоморфоза

Одним из важнейших критериев эффективности неoadъювантного этапа комбинированного лечения является степень выраженности терапевтического патоморфоза опухоли. Оценка проводилась при исследовании операционного материала.

Степень патоморфоза определялась по трехступенчатой схеме, критерием оценки являлась выраженность некроза опухоли (табл. 4).

Таблица 4 – Шкала терапевтического патоморфоза

1-я степень	Слабое повреждение (50 % и более жизнеспособной опухолевой ткани)
2-я степень	Умеренное повреждение (6–49 % жизнеспособной опухолевой ткани)
3-я степень	Выраженное повреждение (5 % и менее жизнеспособной опухолевой ткани)
4-я степень	Регрессия (отсутствие опухоли)

2.4. Методы статистической обработки полученных результатов

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программ IBM SPSS Statistics v.20.0. Для всех видов анализа статистически значимыми считались различия при уровне значимости $p \leq 0,05$. Достоверность различий между группами определяли с помощью критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера для анализа независимых качественных данных. Прогностическая значимость признаков в отношении общей, безрецидивной и безметастатической выживаемости у больных СМТ оценена с использованием обобщенного критерия Гехана – Вилкоксона.

Кривые кумулятивной выживаемости строились по методу Каплана – Майера. Выживаемость больных определялась с помощью динамического (актуариального) метода. Расчет выживаемости проводился по истечении 24 мес после окончания лечения с учетом выбывших из-под наблюдения. Продолжительность жизни исчисляли с момента окончания лечения. Результаты в таблицах представлены в виде частот или процентов.

При изучении непосредственной эффективности предоперационной лучевой терапии использовали оценочные критерии по шкале RECIST: частичная регрессия при уменьшении размеров опухоли на 30 % и более, стабилизация при уменьшении размеров опухоли менее чем на 30 % или рост опухоли не более 20 %, прогрессирование при увеличении опухоли более чем на 20 %. Морфологическая оценка опухолевого ответа проводилась по данным гистологического исследования с определением терапевтического патоморфоза опухоли по шкале Lucas.

Для оценки лучевых реакций и повреждений использовалась оценочная шкала RTOG/EORTC (1995). В отдаленном периоде прослежены поздние лучевые повреждения.

Основными критериями сравнительной оценки эффективности комбинированного лечения сарком мягких тканей с применением смешанной лучевой терапии были показатели двухлетней безрецидивной, безметастатической и общей выживаемости, рассчитанные по методу Каплана – Майера.

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Оценка эффективности методики терморрадиотерапии в комбинированном лечении больных первичными и рецидивными саркомами мягких тканей

Метод применения локальной гипертермии в составе комбинированного лечения больных первичными и рецидивными местнораспространенными саркомами мягких тканей был разработан на базе НИИ онкологии Томского НИМЦ в 2013 году. В группу исследования включено 50 пациентов, которым на первом этапе комбинированного лечения проводился курс дистанционной лучевой терапии, СОД 38–44 изоГр, на фоне 8 сеансов локальной гипертермии с последующей операцией и интраоперационной лучевой терапией.

Спустя 4–6 нед с момента завершения курса ДЛТ всем пациентам проводился этап оценки эффекта от проведенного лечения. Оценка непосредственной эффективности проводилась на основании определения размера опухолевых очагов до начала лечения и после завершения предоперационного курса терморрадиотерапии. Измерения опухоли проводились посредством СКТ и МРТ-исследований, обязательным диагностическим компонентом на этапах лечения выступало полипозиционное ультразвуковое исследование. Критерием оценки эффективности выступала оценочная шкала RECIST 1.1.

В результате в группе исследования у двух из 50 больных (4 %) была отмечена полная клиническая регрессия опухоли. У 13/50 больных (26 %) эффект был расценен как частичная регрессия, стабилизация процесса наблюдалась у 35/50 пациентов (70 %).

У пациентов группы сравнения схема лечения состояла из самостоятельного предоперационного курса ДЛТ в дозе 38–44 изоГр с последующим выполнением оперативного этапа и ИОЛТ. При оценке эффективности ни у одного из пациентов

не была отмечена полная клиническая регрессия опухоли. Частичная регрессия наблюдалась у 5/55 пациентов (9,1 %), эффект стабилизации опухолевого процесса отмечен у 50/55 (90,9 %) пациентов (табл. 5).

Таблица 5 – Непосредственная эффективность лечения пациентов исследуемой и контрольной групп

Показатель	Группа исследования (n=50)	Группа контроля (n=55)	P
Полная регрессия	2 (4 %)	0 (0 %)	p=0,434
Частичная регрессия	13 (26 %)	5 (9,1 %)	p=0,042
Стабилизация	35 (70 %)	50 (90,9 %)	p=0,014

Частота объективного клинического ответа у пациентов исследуемой группы составила 30 %, в контроле – 9,1 % (p<0,05) (рис. 14).



Рисунок 14 – Частота объективного клинического ответа у пациентов исследуемой и контрольной групп

При отдельном анализе показателей непосредственной эффективности для подгрупп пациентов с первичными и рецидивными саркомами мягких тканей

выявлено отсутствие достоверных различий между исследуемой и контрольной группами у пациентов с первичными СМТ (табл. 6).

Таблица 6 – Непосредственная эффективность лечения пациентов с первичными и рецидивными саркомами мягких тканей

Показатель	Первичные (n=63)		P	Рецидивные, (n=42)		P
	Группа исследования n=23	Группа контроля n=40		Группа исследования n=27	Группа контроля n=15	
Полная регрессия	0 (0 %)	0 (0 %)	p=1,000	2 (7,4 %)	0 (0 %)	p=0,746
Частичная регрессия	4 (17,4 %)	4 (10 %)	p=0,649	9 (33,3 %)	1 (6,7 %)	p=0,118
Стабилизация	19 (82,6 %)	36 (90 %)	p=0,649	16 (59,3 %)	14 (93,3 %)	p=0,048

Однако у пациентов с рецидивами опухоли в группе исследования отмечено достоверное преобладание частоты объективного клинического ответа по сравнению с группой контроля – объективный клинический ответ 40,7 % (частота полной регрессии 2/27 (7,4 %) и частичной регрессии 9/27 (33,3 %)).

В группе контроля объективный клинический ответ был отмечен у 1/15 пациента (6,7 %). Различия между группами статистически достоверны ($p < 0,05$) (рис. 15).

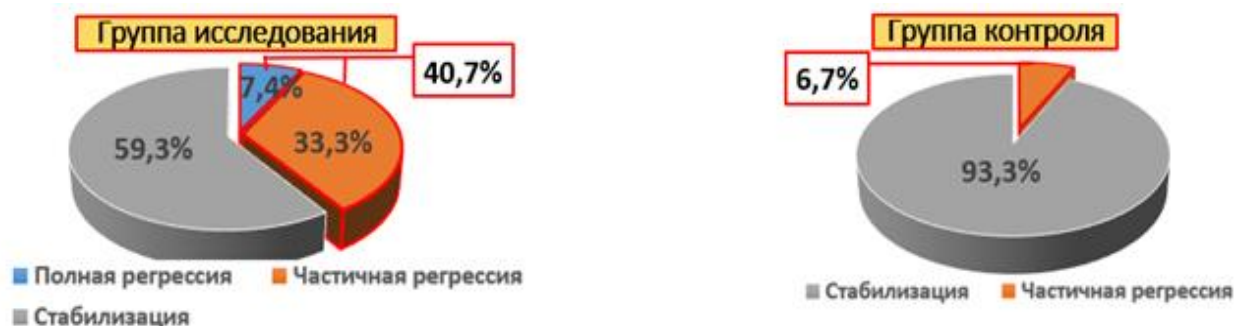


Рисунок 15 – Показатели непосредственной эффективности у пациентов с рецидивами СМТ

Также в работе была изучена зависимость показателей непосредственной эффективности от сроков выполнения хирургического этапа лечения. Наиболее высокие показатели непосредственной эффективности были отмечены в группе пациентов, подвергшихся оперативному вмешательству спустя 6 нед с момента окончания курса ТРТ (45,8 %), по сравнению с пациентами, у которых перерыв между лучевым и хирургическим этапами составил 4 нед (15,4 %) ($p < 0,05$) (табл. 7).

Таблица 7 – Зависимость показателей непосредственной эффективности от сроков выполнения хирургического этапа

Показатель непосредственной эффективности	Интервал между ТРТ и операцией	4 нед (n=26)	6 нед (n=24)
Полная регрессия		0 (0 %)	2 (8,3 %)
Частичная регрессия		4 (15,4 %)	9 (37,5 %)
Стабилизация		22 (84,6 %)	13 (54,2 %)

Одна из приоритетных задач проведенного исследования заключалась в определении сопряженности непосредственной эффективности с основными клинико-морфологическими факторами развития сарком мягких тканей (табл. 8).

Таблица 8 – Сопряженность непосредственной эффективности лечения с различными клинико-морфологическими факторами у пациентов исследуемой и контрольной групп

Показатель	Стабилизация		Частичная регрессия		Полная регрессия		P
	Группа исследования (n=35)	Группа контроля (n=50)	Группа исследования (n=13)	Группа контроля (n=5)	Группа исследования (n=2)	Группа контроля (n=0)	
Размер							
0–20 мм (исследуемая группа n=8) (контрольная группа n=12)	3 (37,5 %)	11 (91,7 %)	4 (50,0 %)	1 (8,3 %)	1 (12,5 %)	0 (0 %)	$p_{12}=0,037$ $p_{23}=0,114$ $p_{13}=0,835$
21–50 мм (исследуемая группа n=12) (контрольная группа n=20)	9 (75,0 %)	18 (90 %)	2 (16,7 %)	2 (10 %)	1 (8,3 %)	0 (0 %)	$p_{12}=0,530$ $p_{23}=1,000$ $p_{13}=0,794$

51–100 мм (исследуемая группа n=20) (контрольная группа n=19)	13 (65 %)	17 (89,5 %)	7 (35,0 %)	2 (10,5 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	p12=0,152 p23=0,152 p13=1,000
100 мм и более (исследуемая группа n=10) (контрольная группа n=4)	10 (100 %)	4 (100 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	p12=0,061 p23=1,000 p13=1,000
Локализация							
СМТ анатомически сложных локализаций (исследуемая группа n=20) (контрольная группа n=15)	13 (65 %)	14 (93,3 %)	6 (30 %)	1 (6,7 %)	1 (5 %)	0 (0 %)	p12=0,117 p23=0,872 p13=0,884
СМТ доступной локализации (исследуемая группа n=30) (контрольная группа n=40)	22 (73,4 %)	36 (90 %)	7 (23,3 %)	4 (10 %)	1 (3,3 %)	0 (0 %)	p12=0,131 p23=0,236 p13=0,885
Степень злокачественности (G)							
G2 (исследуемая группа n=35) (контрольная группа n=37)	24 (68,6%)	33 (89,2%)	11 (31,4%)	4 (10,8%)	0 (0%)	0 (0%)	p12=0,063 p23=0,063 p13=1,000
G3 (исследуемая группа n=15) (контрольная группа n=18)	11 (73,3 %)	17 (94,4 %)	2 (13,3 %)	1 (5,6 %)	2 (13,3 %)	0 (0 %)	p12=0,232 p23=0,869 p13=0,387
Степень радиорезистентности							
Умеренная (исследуемая группа n=30) (контрольная группа n=36)	20 (66,7 %)	33 (91,7 %)	8 (26,65 %)	3 (8,3 %)	2 (6,65 %)	0 (0 %)	p12=0,026 p23=0,098 p13=0,395
Вырыженная (исследуемая группа n=20) (контрольная группа n=19)	15 (75 %)	17 (89,5 %)	5 (25 %)	2 (10,5 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	p12=0,448 p23=0,448 p13=1,000

В рамках исследования было изучено влияние размера, локализации, степени дифференцировки и радиорезистентности опухоли на частоту объективного клинического ответа. Установлено, что при проведении предоперационного курса

ТРТ в комбинированном лечении больных саркомами мягких тканей достоверную роль в реализации клинического эффекта играют размер опухоли до 20 мм ($p=0,037$), степень дифференцировки опухоли G2 ($p=0,032$), а также умеренная степень радиорезистентности опухоли ($p=0,026$). Локализация опухолевого очага не оказывала значимого влияния на результаты непосредственной эффективности лечения (рис. 16,17,18).

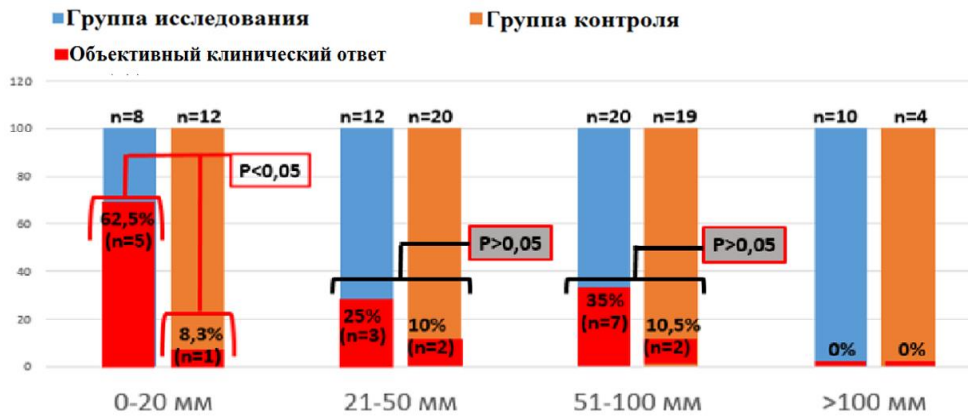


Рисунок 16 – Сопряженность непосредственной эффективности лечения с размерами опухоли

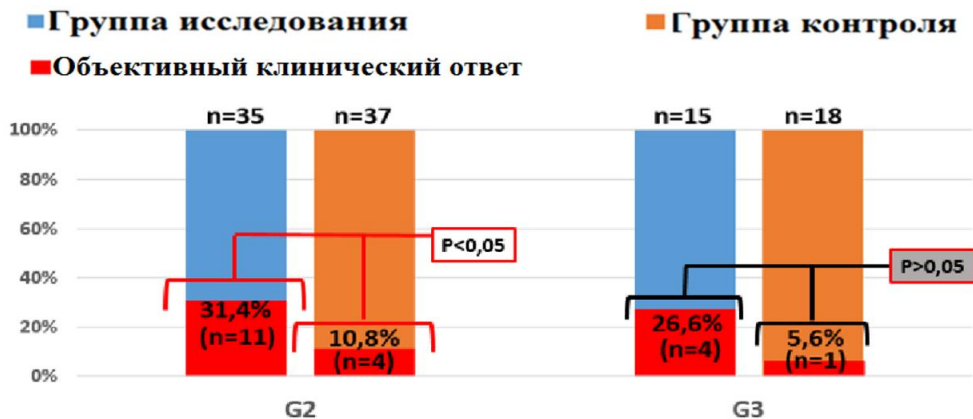


Рисунок 17 – Сопряженность непосредственной эффективности лечения со степенью дифференцировки опухоли

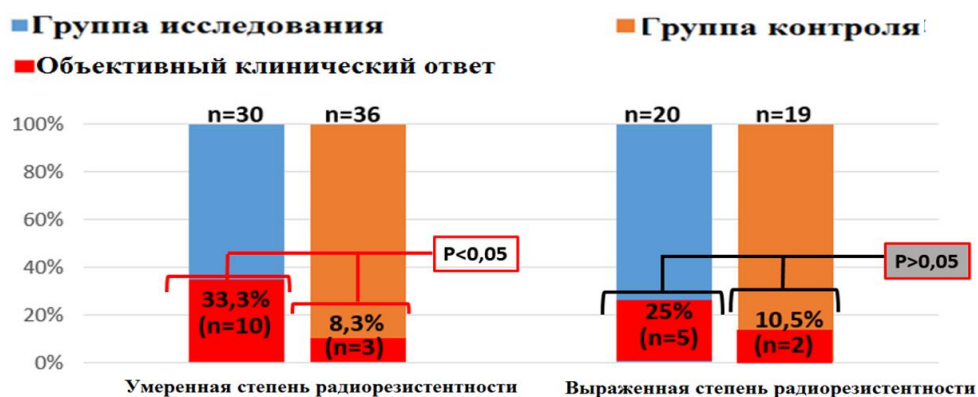


Рисунок 18 – Сопряженность непосредственной эффективности лечения со степенью радиорезистентности опухоли

Таким образом, выделены основные клинико-морфологические факторы, оказывающие достоверное влияние на частоту объективного клинического ответа:

- 1- *Размер опухолевого очага до 20 мм (p=0,037);*
- 2- *Степень дифференцировки опухоли G2 (p=0,032);*
- 3- *Умеренная степень радиорезистентности опухоли (p=0,026).*

Клинический пример

Пациентка Л., 38 лет, с диагнозом: Лейомиосаркома мягких тканей правой голени IIb стадии T2aN0M0 G3. Состояние после иссечения опухоли по месту жительства (2009 г.). Рецидив от 10.2012.

В 2009 году отметила появление и интенсивный рост объемного образования мягких тканей правой голени. В условиях хирургического стационара по месту жительства выполнено иссечение опухоли. По результатам гистологического исследования данных за злокачественный процесс не получено. В октябре 2012 года в ходе контрольного обследования выявлено объемное образование в проекции послеоперационного рубца. В марте 2013 года пациентка самостоятельно обратилась в онкологическую клинику ТНИМЦ с целью дальнейшего обследования и лечения.

При осмотре определялось объемное образование верхней трети послеоперационного рубца, размером до 6 см, болезненное при пальпации (рис. 19).



Рисунок 19 – Локальный статус опухоли до начала комбинированной терапии

Проведено комплексное дообследование, выявлен рецидив опухоли (подтвержден гистологически), данных за отдаленное метастазирование не получено. По результатам МРТ-исследования правой голени от 19.03.2013 в мягких тканях латеральных отделов нижней трети правой голени визуализируется опухолевое образование размерами в поперечнике 35x34 мм, по длиннику 51 мм. Структура кистозно-солидная, с бугристыми контурами, инфильтрирует мышцы голени, прилежит к малоберцовой кости (рис. 20).

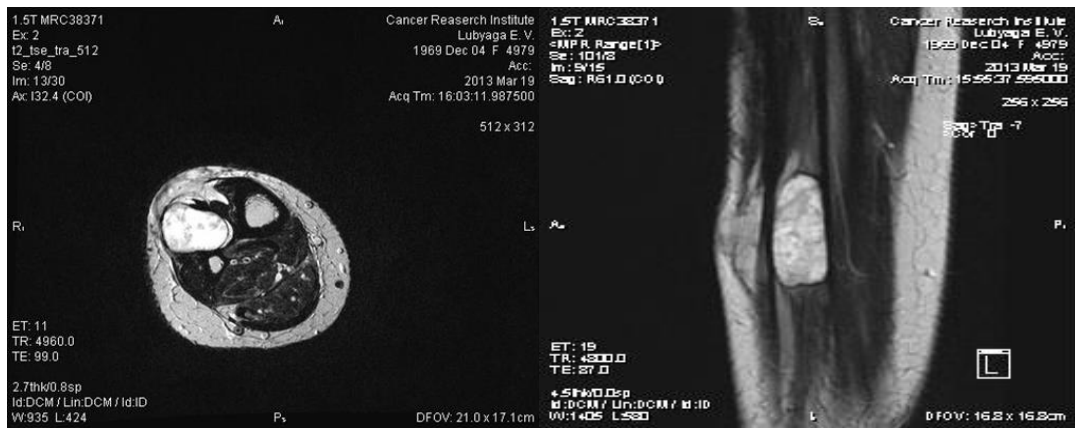


Рисунок 20 – МРТ-исследование правой голени до начала лечения

По данным УЗИ мягких тканей правой голени определялся рецидив опухоли в рубце. Объем опухолевого узла – 60,7 мм³, с активным кровотоком (рис. 21 а,б).

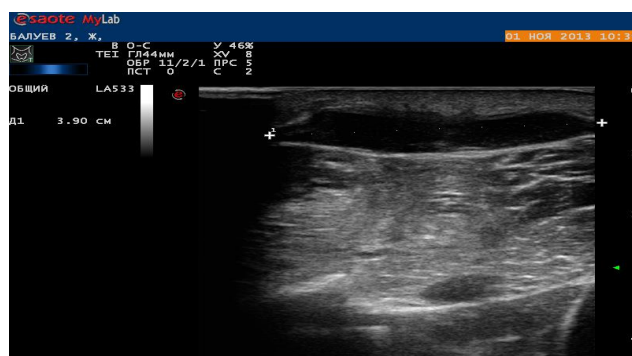


Рисунок 21а – УЗИ мягких тканей правой голени до начала лечения

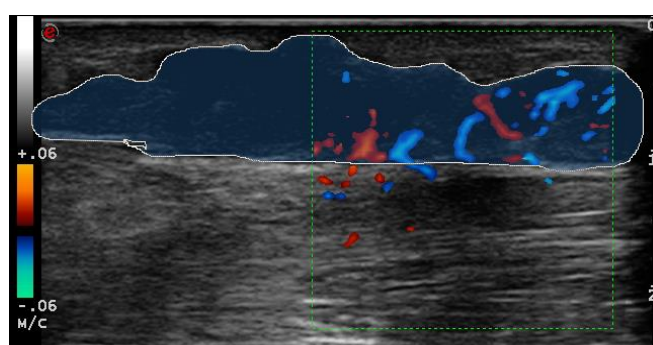


Рисунок 21б – УЗИ мягких тканей правой голени с цветным доплеровским картированием до начала лечения

Учитывая гистологический вариант опухоли, наличие повторного рецидива и отсутствие курсов ДЛТ в анамнезе, пациентке предложен план лечения, состоящий из предоперационного курса дистанционной лучевой терапии на фоне 8 сеансов локальной гипертермии, с последующим выполнением оперативного этапа и ИОЛТ.

Первым этапом в рамках предлучевой подготовки выполнена КТ-разметка полей облучения с выносом референсных меток на кожу с последующей топометрической разметкой патологического очага и дозиметрическим планированием при помощи системы планирования XiO 4.4 (рис. 22).

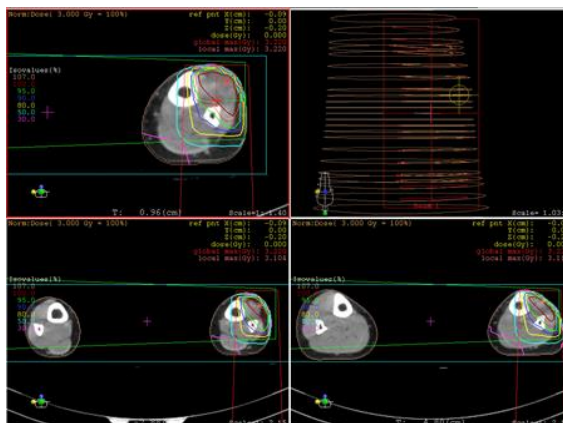


Рисунок 22 – Этапы дозиметрического планирования курса дистанционной лучевой терапии с использованием системы планирования XiO 4.4

Предоперационный курс ДЛТ проводился на гамма-аппарате Theratron Equinox (Канада, MDS Nordion Inc.) с энергией 1,25 МэВ в режиме среднего фракционирования дозы РОД – 3 Гр, суммарно 10–12 фракций за курс облучения, СОД составила 38–44 Гр по изоэффекту.

Процедура локальной гипертермии проводилась с первого дня курса дистанционной лучевой терапии. В качестве гипертермической установки использовался аппарат Celsius TCS (производство Германии) мощностью 600 Вт. Сеансы локальной гипертермии проводились за 10–15 мин до начала процедуры. Нагрев опухоли осуществлялся в течение 60 мин. Максимальная температура опухоли 40–42°C поддерживалась не менее 50% времени от 60-минутного сеанса нагревания. Сеансы ЛГТ проводились не чаще 3 раз в неделю, всего 8 сеансов за курс (рис. 23).



Рисунок 23 – Процесс проведения сеанса локальной гипертермии

По окончании предоперационного курса термолучевой терапии проведен комплекс исследований с целью оценки эффекта.

При визуальном осмотре и пальпации в проекции верхней трети послеоперационного рубца определялся плотный умеренно болезненный узел размером до 1,5 см (рис. 24).



Рисунок 24 – Локальный статус опухоли после завершения предоперационного курса терморрадиотерапии

По результатам МРТ-исследования правой голени от 16.05.2013: в мягких тканях латеральных отделов н/3 правой голени сохраняется опухолевое

образование, которое уменьшилось в размерах с 35x34 мм в поперечнике до 20x16 мм, по длиннику – с 51 мм до 45 мм (рис. 23).

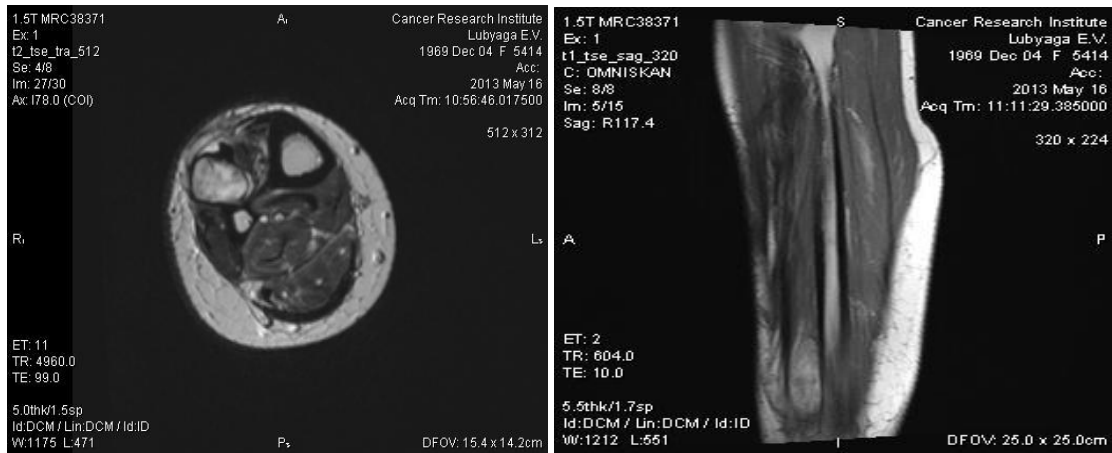


Рисунок 25 – МРТ-исследование правой голени после завершения предоперационного курса терморрадиотерапии

Проведенное УЗИ мягких тканей правой голени показало, что объем опухоли уменьшился с 60,7 мм³ до 14,4 мм³, т.е. на 76%. Отмечено изменение структуры опухолевой ткани за счет появления анэхогенных участков. Также отмечено изменение сосудистой архитектоники, сопровождающееся редукцией кровотока. Эффект расценен как частичная регрессия опухоли (рис. 26а,б).

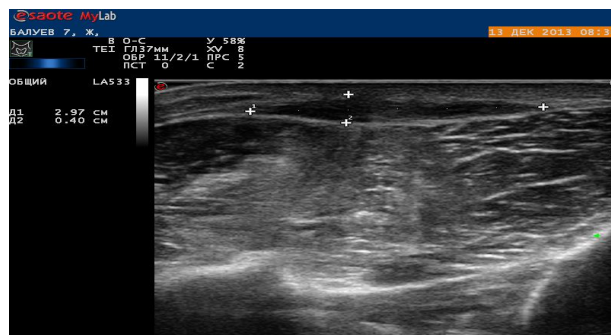


Рисунок 26а –УЗИ мягких тканей правой голени после завершения предоперационного курса терморрадиотерапии



Рисунок 26б – УЗИ мягких тканей правой голени с цветным доплеровским картированием после завершения предоперационного курса терморадитерапии

Спустя 6 нед с момента завершения предоперационного курса терморадитерапии проводился следующий этап комбинированного лечения, состоящий из органосохраняющей операции в объеме широкого иссечения опухоли и проведения интраоперационной лучевой терапии на ложе удаленной опухоли в дозе 12,0 Гр.

По результатам гистологического исследования послеоперационного материала зафиксирован терапевтический патоморфоз IV степени (рис. 27).

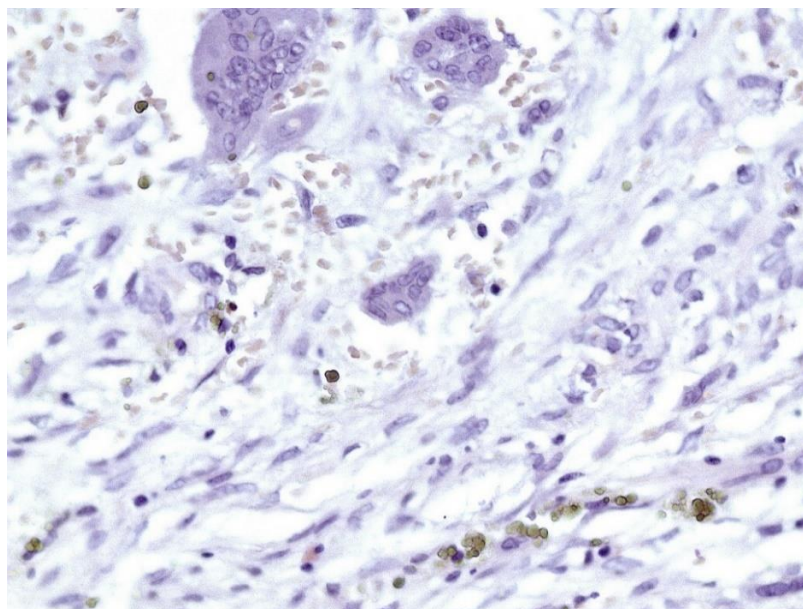


Рисунок 27 – Гистологическая картина исследуемого послеоперационного материала после завершения курса комбинированного лечения

Таким образом, представленный клинический пример демонстрирует возможность улучшения непосредственных результатов лечения при помощи

разработанной методики предоперационной терморрадиотерапии. Эффективность методики подтверждается результатами диагностических исследований, иллюстрирующих изменение структуры опухоли, появления участков фиброза, свидетельствующих о некрозе опухолевой ткани, сопряженного с полученными результатами терапевтического патоморфоза опухоли.

3.2. Оценка переносимости методики терморрадиотерапии

Оценивая переносимость предоперационной ТРТ, стоит отметить, отсутствие у пациентов выраженных лучевых реакций, несмотря на использование режима среднего фракционирования дозы (РОД 3 Гр) и суммарно-очаговой дозы 38–44 изоГр. У большинства пациентов в проекции полей облучения наблюдались явления лучевого эпидермита кожных покровов 1–2 степени, сопровождающиеся эритемой и умеренным отеком тканей. Примечательно, что использование локальной гипертермии не оказывало влияния на развитие побочных реакций. Благодаря системе поверхностного охлаждения, входящей в состав гипертермической установки Celsius TCS, отсутствовали явления термического повреждения кожных покровов.

Оценка выраженности лучевых реакций проводилась после завершения предоперационного курса терморрадиотерапии с использованием шкалы (RTOG/EORTC), предложенной в 1995 году. Явления лучевого эпидермита 1-й степени были отмечены у 10/50 пациентов (20 %) группы исследования против 16/55 (29,1 %) в группе контроля ($p>0,05$), лучевой эпидермит 2-й степени наблюдался у 10/50 (20 %) и 12/55 (21,8 %) соответственно ($p>0,05$), лучевой эпидермит 3-й степени был зафиксирован у 3/50 (6 %) против 2/55 (3,6 %) соответственно ($p>0,05$) (табл. 9).

Таблица 9 – Оценка частоты развития местных лучевых реакций (RTOG/EORTC 1995 г.)

Показатель \ Группа		Группа исследования (n= 50)	Группа контроля (n= 55)	P
Лучевые реакции	Эпидермит 1 степени	10 (20,0%)	16 (29,1%)	P=0,336
	Эпидермит 2 степени	10 (20,0%)	12 (21,8%)	P=0,935
	Эпидермит 3 степени	3 (6,0%)	2 (3,6%)	P=0,655
	Отсутствие	27 (54,0%)	25 (45,5%)	P=0,886

Ранние лучевые реакции имели обратимый характер и не оказывали негативного влияния на проведение дальнейших этапов лечения.

Анализ частоты возникновения острых лучевых реакций отдельно для пациентов с первичными и рецидивными СМТ достоверных различий также не выявил ($p>0,05$) (табл. 10).

Таблица 10 – Частота возникновения и характер лучевых реакций у пациентов с первичными и рецидивными СМТ

Показатель	Первичные СМТ		P	Рецидивные СМТ		P
	Группа исследования (n=23)	Группа контроля (n=40)		Группа исследования (n=27)	Группа контроля (n=15)	
Эпидермит 1-й степени	4 (17,4 %)	12 (30,0 %)	p=0,090	6 (22,2 %)	4 (26,7 %)	p=0,527
Эпидермит 2-й степени	3 (13,05 %)	6 (15,0 %)	p=0,508	7 (25,9 %)	6 (40,0 %)	p=0,439
Эпидермит 3-й степени	1 (4,35 %)	2 (5,0 %)	p=1,000	2 (7,4 %)	0 (0 %)	p=0,500
Отсутствие лучевых реакций	15 (65,2 %)	20 (50,0 %)	p=0,303	12 (44,5 %)	5 (33,3 %)	p=0,197

С целью купирования явлений острых лучевых реакций кожи применялись стандартные методики местной противовоспалительной и профилактической антибактериальной терапии. Также с целью ускорения процессов регенерации поврежденных тканей активно использовались аппликации репаративных. Пациентам с лучевым эпидермитом 3-й степени дополнительно проводилось от 3 до 5 сеансов магнитолазерной терапии.

Стоит отметить, что возникновение острых лучевых реакций наблюдалось после окончания курса терморрадиотерапии. Таким образом, все пациенты прошли предоперационный курс в полном объеме без перерывов в лечении. При анализе частоты развития острых лучевых реакций, среди пациентов исследуемой и контрольной групп, статистически значимые отличия отсутствовали. Использование локальной гипертермии не способствовало удлинению предоперационного интервала и не оказывало негативного влияния на проведение последующих этапов комбинированного лечения.

3.2.1 Частота развития поздних лучевых осложнений после завершения комбинированного лечения у пациентов с первичными и рецидивными СМТ

В ходе проведенного исследования была дана оценка частоте возникновения поздних лучевых реакций у больных исследуемой и контрольной групп.

Оценка степени выраженности лучевых осложнений проводилась в соответствии со шкалой RTOG/EORTC, предложенной в 1995 г.

Частота поздних лучевых изменений нормальных тканей за два года динамического наблюдения составила 14 % (7/50) у пациентов исследуемой группы, в группе контроля – 12,6 % (7/55) ($p>0,05$). Из лучевых осложнений в обеих группах с одинаковой частотой наблюдались фиброз мягких тканей 3-й степени и постлучевая нейропатия. Остеорадионекроз (патологический перелом) диагностирован у двух пациентов (3,6 %) группы контроля (табл. 11).

Таблица 11 – Частота развития поздних лучевых изменений нормальных тканей у пациентов исследуемой и контрольной групп

Группа	Группа исследования (n=50)	Группа контроля (n=55)	P
Вид лучевых осложнений			
Постлучевая нейропатия	3 (6 %)	2 (3,6 %)	P=0,914
Фиброз мягких тканей 3-й степени	4 (8 %)	3 (5,4 %)	P=0,897
Остеорадионекроз (патологический перелом)	0 (0 %)	2 (3,6 %)	P=0,518
Без осложнений	43 (86 %)	48 (87,4 %)	P=0,924

Анализ частоты развития ранних и поздних лучевых реакций/изменений у пациентов с первичными и рецидивными саркомами мягких тканей не выявил статистически достоверных различий между исследуемой и контрольной группами.

Полученные результаты доказывают отсутствие негативного влияния локальной гипертермии на частоту развития лучевых осложнений. Роль ТЛТ в механизме развития поздних лучевых осложнений незначительна в условиях использования курсовых доз, укладываемых в пределы толерантных уровней для нормальных тканей.

3.3. Хирургический этап комбинированного лечения больных первичными и рецидивными саркомами мягких тканей

3.3.1. Особенности выполнения операций

Пациентам обеих групп вторым этапом комбинированного лечения, спустя 2–6 нед с момента окончания курса ДЛТ, выполнялось хирургическое вмешательство с проведением интраоперационной лучевой терапии. Всем пациентам удалось выполнить органосохраняющие операции в объеме широкого иссечения опухоли. Обязательным требованием к объему операции было соблюдение основных принципов футлярности и зональности. Оперативный этап состоял из нескольких компонентов: непосредственно широкое иссечение опухоли с обязательным

экспресс- цитологическим исследованием границ резекции опухоли, этап формирования поля облучения для интраоперационной лучевой терапии, непосредственно сеанс ИОЛТ, установка дренажных систем и послойное ушивание раны. В ряде случаев вследствие формирования обширных дефектов мягких тканей в результате удаления опухолевых очагов возникала необходимость использования различных вариантов микрохирургической пластики.

Микрохирургическая пластика с закрытием послеоперационного дефекта васкуляризированным лоскутом была проведена 12 % (6/50) пациентов группы исследования и 14,5 % (8/55) пациентов группы контроля (табл. 12).

Таблица 12 – Объемы хирургического лечения у пациентов исследуемой и контрольной групп

Объем операции	Группа	Группа исследования (n=50)	Группа контроля (n=55)
Широкое иссечение опухоли (без пластического компонента)		44 (88 %)	47 (85,5 %)
Широкое иссечение опухоли (с закрытием п/о дефекта васкуляризированным лоскутом)		6 (12 %)	8 (14,5 %)

Стоит отметить, что у пациентов исследуемой и контрольной групп отсутствовали осложнения, связанные с приживлением лоскута после проведенного пластического этапа операции.

Особого внимания требовала подготовка к сеансу ИОЛТ, состоящая из гемостаза раны, очистки и отмывания ложа опухоли, выведения критических структур за пределы поля облучения или их экранирования. Подготовка и проведение сеанса ИОЛТ увеличивали общую продолжительность оперативного этапа на 20–25 мин.

По окончании оперативного этапа производилась установка замкнутых вакуумных дренажных систем. Удаление дренажей выполнялось на 5–7-е сут после операции. Средний временной интервал до снятия швов составил 12–16 сут.

3.3.2. Частота и структура послеоперационных осложнений

Анализ течения послеоперационного периода у пациентов, прошедших предоперационный курс терморрадиотерапии, выявил отсутствие влияния локальной гипертермии на частоту и характер послеоперационных осложнений.

Частота послеоперационных осложнений в исследуемой группе составила 6 % против 7,2 % в контроле ($p>0,05$). Особенностью течения послеоперационного периода после проведения предоперационной терморрадиотерапии и ИОЛТ была длительная раневая экссудация, которая наблюдалась у 17/50 пациентов (34 %) группы исследования и 23/55 больных (41,8 %) группы контроля. Впоследствии наличие длительной экссудации привело к развитию осложнений в виде заживления послеоперационной раны вторичным натяжением. В исследуемой группе у 2/50 пациентов (4 %) наблюдалось нагноение послеоперационной раны, у одного пациента (2 %) отмечен некроз кожных краев послеоперационной раны. В группе контроля данные осложнения наблюдались с частотой 3/55 (5,4 %) и 1/50 (1,8 %), соответственно. Полученные данные говорят об отсутствии статистически достоверных различий в частоте развития послеоперационных осложнений у пациентов, прошедших предоперационный курс ДЛТ в самостоятельном варианте и на фоне локальной гипертермии (табл. 13).

Таблица 13 – Частота развития послеоперационных осложнений у пациентов исследуемой и контрольной групп.

Вид послеоперационных осложнений	Группа исследования (n=50)	Группа контроля (n=55)	P
Нагноение послеоперационной раны	2 (4 %)	3 (5,4 %)	P=0,914
Некроз кожных краев послеоперационной раны	1 (2 %)	1 (1,8 %)	P=0,518
Без осложнений	47 (96 %)	51 (92,8 %)	P=0,897

Случаев отторжения кожных лоскутов при пластическом закрытии раневых дефектов зафиксировано не было. Послеоперационной летальности также не было отмечено ни в исследуемой, ни в контрольной группе.

С целью выявления различий частоты развития послеоперационных осложнений у пациентов с первичными и рецидивными саркомами мягких тканей проведен отдельный анализ данного показателя для всех пациентов, вошедших в исследование (табл. 14).

Таблица 14 – Частота и характер послеоперационных осложнений у пациентов с первичными и рецидивными саркомами мягких тканей после завершения хирургического этапа с ИОЛТ

Показатель	Первичные СМТ		P	Рецидивные СМТ		P
	Группа исследования (n=23)	Группа контроля (n=40)		Группа исследования (n=27)	Группа контроля (n=15)	
Нагноение послеоперационной раны (исследуемая группа n=2) (контрольная группа n=3)	1 (4,3 %)	1 (2,5 %)	p=0,078	1 (3,7 %)	2 (13,3 %)	p=0,530
Некроз кожных краев послеоперационной раны (исследуемая группа n=1) (контрольная группа n=1)	0 (0 %)	1 (2,5 %)	p=1,000	1 (3,7 %)	0 (0 %)	p=1,000
Без осложнений (исследуемая группа n=47) (контрольная группа n=51)	22 (95,7 %)	38 (95 %)	p=0,398	25 (92,6 %)	13 (86,7%)	p=0,433

Благодаря разработанному подходу к лечению, основанному на строгом соблюдении дозы предоперационного курса облучения и ИОЛТ в пределах толерантных уровней нормальных тканей, а также адекватной технике хирургического этапа у большинства пациентов отсутствовали послеоперационные осложнения. Приведенные данные свидетельствуют об отсутствии отрицательного воздействия локальной гипертермии на течение послеоперационного периода.

3.4. Выраженность терапевтического патоморфоза опухоли

Для определения выраженности терапевтического патоморфоза 50 пациентам исследуемой группы и 55 пациентам группы контроля выполнялось морфологическое исследование послеоперационного материала. Степень выраженности терапевтического патоморфоза являлась основным морфологическим критерием оценки непосредственной эффективности предоперационного этапа.

Важно отметить, что по результатам оценки непосредственной эффективности лечения у большинства пациентов группы исследования (35 из 50) была достигнута лишь стабилизация опухолевого процесса. Однако у 36 (72 %) пациентов был отмечен терапевтический патоморфоз опухоли II–III и IV степени. У 2/50 пациентов (4 %) группы исследования наблюдался терапевтический патоморфоз IV степени, патоморфоз III степени отмечен у 9 пациентов (18 %), II и I степени – у 25 (50 %) и 14 (28 %) пациентов соответственно. В группе контроля патоморфоз IV степени зафиксирован не был. III степень патоморфоза отмечена у 11 пациентов (20 %), II и I степень патоморфоза – у 19 (34,5 %) и 25 (45,5 %) соответственно. Достоверных различий между исследуемой и контрольной группами не выявлено ($p > 0,05$) (табл. 15), (рис. 28).

Таблица 15 – Терапевтический патоморфоз опухоли у пациентов с СМТ после предоперационного этапа комбинированного лечения

Степень патоморфоза	Группа исследования (n=50)	Группа контроля (n=55)	P
I степень	14 (28,0%)	25 (45,5%)	p=0,078
II степень	25 (50,0%)	19 (34,5%)	p=0,366
III степень	9 (18,0%)	11 (20,0%)	p=0,655
IV степень	2 (4,0%)	0 (%)	p=0,500

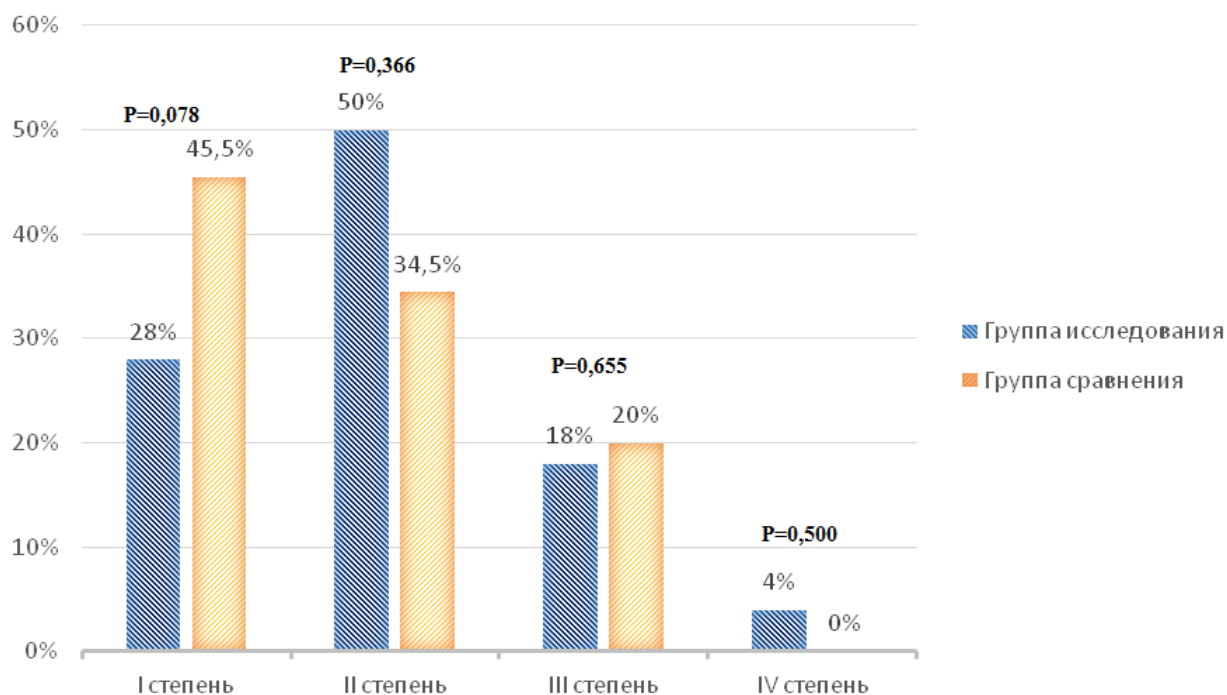


Рисунок 28 – Выраженность терапевтического патоморфоза опухоли у пациентов с СМТ после предоперационного этапа комбинированного лечения

В рамках оценки непосредственной эффективности предоперационного курса ТРТ была отслежена ее сопряженность с терапевтическим патоморфозом опухоли (табл. 16).

Таблица 16 – Сопряженность терапевтического патоморфоза опухоли с объективным клиническим ответом у пациентов исследуемой и контрольной групп

Степень патоморфоза	Полная регрессия		Частичная регрессия		Стабилизация		P
	Группа исследования (n=2)	Группа контроля (n=0)	Группа исследования (n=13)	Группа контроля (n=5)	Группа исследования (n=35)	Группа контроля (n=50)	
I (n=39)	0 (0 %)	0 (0 %)	3 (23,08 %)	0 (0 %)	11 (31,43 %)	25 (50 %)	P ₁ =1,000 P ₂ =0,250 P ₃ =0,020
II (n=43)	0 (0 %)	0 (0 %)	5 (38,46 %)	1 (20 %)	20 (57,14 %)	18 (36 %)	P ₁ =1,000 P ₂ =0,102 P ₃ =0,746
III (n=16)	0 (0 %)	0 (0 %)	5 (38,46 %)	4 (80 %)	4 (11,43 %)	7 (14 %)	P ₁ =1,000 P ₂ =0,739 P ₃ =0,366
IV (n=2)	2 (100 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	P ₁ =0,500 P ₂ =1,000 P ₃ =1,000

Следует отметить, что в исследуемой группе у 2/2 пациентов (100 %) с зарегистрированным эффектом полной регрессии опухоли по результатам морфологического исследования послеоперационного материала отмечался патоморфоз IV степени. Среди 13 пациентов с частичной регрессией у 5 (38,5 %) был зафиксирован патоморфоз II степени, III степень патоморфоза была отмечена у 5 (38,5 %) пациентов. Среди 35 пациентов, эффект лечения которых был расценен как стабилизация опухолевого процесса, значимо преобладал патоморфоз II степени – 20 (57,1 %) пациентов по сравнению с патоморфозом I и III степени – 11 (31,4 %) и 4 (11,4 %) соответственно.

Учитывая, что в исследование были включены пациенты как с первичными саркомами мягких тканей, так и с рецидивами опухоли, также был проведен отдельный анализ непосредственных результатов лечения и изучено соотношение клинического эффекта и степени выраженности терапевтического патоморфоза опухоли (табл. 17а,б).

Таблица 17а – Сопряженность терапевтического патоморфоза опухоли с объективным клиническим ответом у больных первичными СМТ

Степень патоморфоза	Полная регрессия		Частичная регрессия		Стабилизация		p
	Группа исследования (n=0)	Группа контроля (n=0)	Группа исследования (n=4)	Группа контроля (n=4)	Группа исследования (n=19)	Группа контроля (n=36)	
I (n=25)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	6 (31,6 %)	19 (52,8 %)	P ₁ =1,000 P ₂ =1,000 P ₃ =0,009
II (n=23)	0 (0 %)	0 (0 %)	3 (75,0 %)	0 (0 %)	9 (47,4 %)	11 (30,5 %)	P ₁ =1,000 P ₂ =0,250 P ₃ =0,655
III (n=18)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (25,0 %)	4 (100 %)	4 (21 %)	6 (16,7 %)	P ₁ =1,000 P ₂ =0,180 P ₃ =0,527
IV (n=0)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	P ₁ =1,000 P ₂ =1,000 P ₃ =1,000

В исследуемой группе у 6/23 (26,1 %) пациентов с первичными СМТ был отмечен патоморфоз I степени, у 12/23 (52,2 %) наблюдался патоморфоз II степени, у 5/23 (21,7 %) пациентов была отмечена III степень лечебного патоморфоза. В группе контроля у пациентов с первичными СМТ патоморфоз I степени наблюдался у 19/40 (47,5 %), II степень патоморфоза отслежена у 11/40 (27,5 %), у 10/40 (25 %) пациентов была отмечена III степень лечебного патоморфоза.

Таблица 176 – Сопряженность терапевтического патоморфоза опухоли с объективным клиническим ответом у больных с рецидивами СМТ

Степень патоморфоза	Полная регрессия		Частичная регрессия		Стабилизация		P
	Группа исследования (n=2)	Группа контроля (n=0)	Группа исследования (n=9)	Группа контроля (n=1)	Группа исследования (n=16)	Группа контроля (n=14)	
I (n=14)	0 (0 %)	0 (0 %)	3 (33,3 %)	0 (0 %)	5 (31,2 %)	6 (42,8 %)	P ₁ =1,000 P ₂ =0,250 P ₃ =0,736
II (n=21)	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (22,2 %)	1 (100%)	11 (68,8%)	7 (50 %)	P ₁ =1,000 P ₂ =0,564 P ₃ =0,346
III (n=2)	0 (0 %)	0 (0 %)	4 (44,5 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (7,2 %)	P ₁ =1,000 P ₂ =0,125 P ₃ =1,000
IV (n=2)	2 (100%)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	P ₁ =0,500 P ₂ =1,000 P ₃ =1,000

При анализе результатов лечения больных группы исследования, проходивших лечение по поводу рецидивных СМТ, патоморфоз I степени был отмечен у 8/27 пациентов (29,6 %), II степень патоморфоза зарегистрирована у 13/27 (48,2 %) больных, III и IV степени патоморфоза были отмечены у 4/27 (14,8 %) и 2/27 (7,4 %) пациентов соответственно.

В исследуемой группе у двух пациентов, проходивших лечение по поводу рецидива опухоли, была зафиксирована полная регрессия, подтвержденная патоморфозом IV степени. В группе контроля у пациентов с рецидивными СМТ патоморфоз I степени наблюдался у 6/15 (40 %), II степень патоморфоза отслежена у 8/15 (53,3 %), у 1/15 (6,7 %) пациентов была отмечена III степень лечебного патоморфоза.

Таким образом, у пациентов сравниваемых групп патоморфоз III степени отмечался практически с равной частотой – у 18 % пациентов исследуемой группы и 20 % пациентов группы контроля ($p=0,655$). Отмечено преобладание II степени терапевтического патоморфоза у пациентов группы исследования (50 %) по сравнению с пациентами группы контроля (34,5 %) ($p=0,366$). Анализ полученных данных позволяет судить о положительном влиянии терморадикотерапии на регресс опухоли у пациентов с рецидивами СМТ, что подтверждается наличием полной регрессии опухоли, подтвержденной патоморфозом IV степени.

3.5. Оценка отдаленных результатов комбинированного лечения больных с первичными и рецидивными саркомами мягких тканей

Важным критерием оценки эффективности предложенной методики комбинированного лечения СМТ с включением локальной гипертермии являются частота появления рецидивов и метастазов, сроки их возникновения, а также общая выживаемость больных. Все пациенты, вошедшие в исследование, находились под динамическим наблюдением в условиях амбулаторно-поликлинического отделения НИИ онкологии ТНИМЦ. После окончания курса лечения пациенты проходили регулярное контрольное обследование: первое через один месяц с момента окончания лечения, затем через три месяца (в течение первого года), далее через 6, 12 и 24 мес. В случае неявки на контрольное обследование в установленные сроки данные запрашивались в лечебном учреждении по месту прикрепления пациента.

Срок наблюдения после окончания курса лечения составил от 14 до 63 мес, средний период наблюдения составил $34,78 \pm 2,6$ мес.

3.5.1. Частота и сроки появления рецидивов после комбинированного лечения у пациентов с первичными и рецидивными СМТ

Частота местных рецидивов за два года динамического наблюдения у больных саркомами мягких тканей в группе исследования составила 16 % (8/50) против 23,6 % (13/55) в контроле ($p>0,05$). Так, в исследуемой группе частота рецидивирования в течение первых 12 мес с момента завершения комбинированного лечения составила 14 % против 16,4 % в контроле. Несколько реже местные рецидивы развивались на протяжении второго года наблюдения – 2 % в исследуемой группе против 7,2 % в группе контроля, однако различия статистически не значимы ($p>0,05$) (рис. 29).

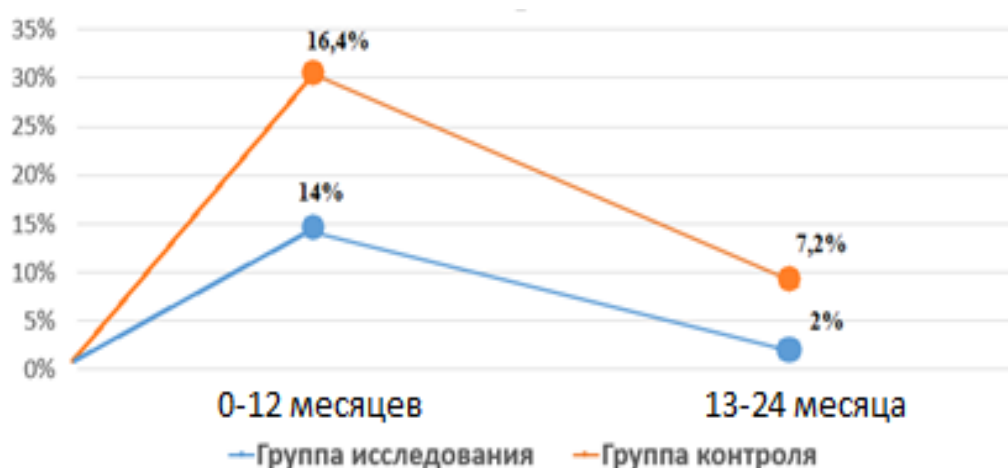


Рисунок 29 – Сроки появления местных рецидивов у пациентов исследуемой и контрольной групп

Медиана развития рецидивов у пациентов группы исследования составила $23,6 \pm 0,5$ мес, тогда как в контрольной группе данный показатель достигал $23,0 \pm 0,3$ мес.

Также был проведен анализ частоты развития местных рецидивов отдельно для пациентов с первичными и рецидивными СМТ. В подгруппе первичных СМТ выявлено отсутствие достоверных различий частоты местных рецидивов – 8,7 % против 12,5 % соответственно ($p>0,05$). Тогда как анализ частоты местных

рецидивов у пациентов с рецидивными СМТ показал их достоверное снижение в исследуемой группе – 22,2 % против 53,3 % в группе контроля ($p=0,05$).

В настоящем исследовании был проведен статистический анализ с целью определения факторов, влияющих на риск развития местных рецидивов у пациентов после проведенного комбинированного лечения СМТ. В качестве основных критериев были выделены: размер, локализация опухолевого очага, степень дифференцировки и степень радиорезистентности опухоли (табл. 18).

Таблица 18 – Сопряженность клиничко-морфологических факторов с риском развития местного рецидива у пациентов исследуемой и контрольной групп

Показатель	Рецидив		P
	Группа исследования (n=35)	Группа контроля (n=50)	
Размер			
0–20 мм (исследуемая группа n=8) (контрольная группа n=12)	0 (0 %)	4 (33,3 %)	p=0,210
21–50 мм (исследуемая группа n=12) (контрольная группа n=20)	1 (8,3 %)	2 (10 %)	p=0,639
51–100 мм (исследуемая группа n=20) (контрольная группа n=19)	4 (20 %)	3 (15,8 %)	p=0,931
100 и более мм (исследуемая группа n=10) (контрольная группа n=4)	3 (30 %)	4 (100 %)	p=0,048
Локализация			
СМТ, расположенные в сложной анатомической зоне (исследуемая группа n=20) (контрольная группа n=15)	4 (20 %)	7 (46,7 %)	p=0,189
СМТ доступной локализации (исследуемая группа n=30) (контрольная группа n=40)	4 (13,3 %)	6 (15 %)	p=0,883

Степень злокачественности (G)			
G2 (исследуемая группа n=35) (контрольная группа n=37)	5 (14,3 %)	8 (21,6 %)	p=0,616
G3 (исследуемая группа n=15) (контрольная группа n=18)	3 (20 %)	5 (27,8 %)	p=0,912
Степень радиорезистентности			
Умеренная (исследуемая группа n=30) (контрольная группа n=36)	4 (13,3 %)	10 (27,8 %)	p=0,260
Вырыженная (исследуемая группа n=20) (контрольная группа n=19)	4 (20 %)	3 (15,8 %)	p=0,940

С наибольшей частотой рецидивировали опухоли больших размеров (100 мм и более в максимальном измерении) у пациентов обеих групп, однако число рецидивов у пациентов в группе контроля была значимо выше ($p=0,048$) (рис. 30).

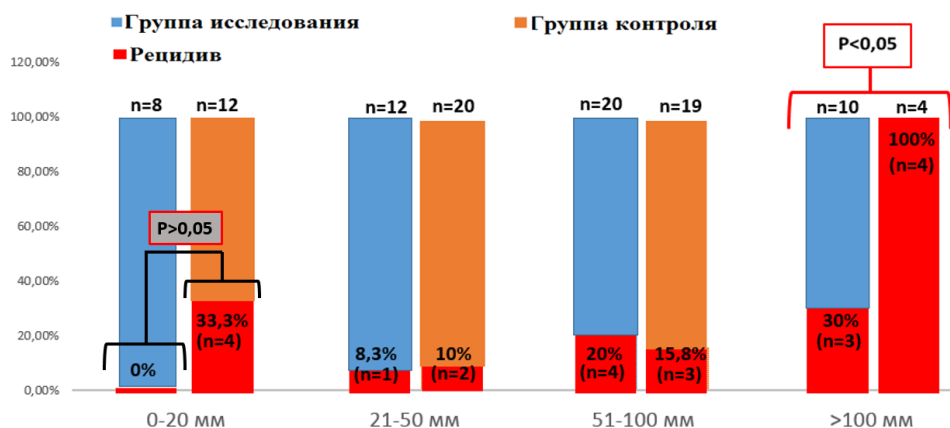


Рисунок 30 – Сопряженность размеров опухоли с риском развития местного рецидива

Также была отмечена тенденция к преобладанию процента местных рецидивов у пациентов с опухолями, расположенными в сложных анатомических зонах, низкодифференцированными СМТ (G3) и СМТ, обладающими выраженной радиорезистентностью (рис. 31, 32, 33).

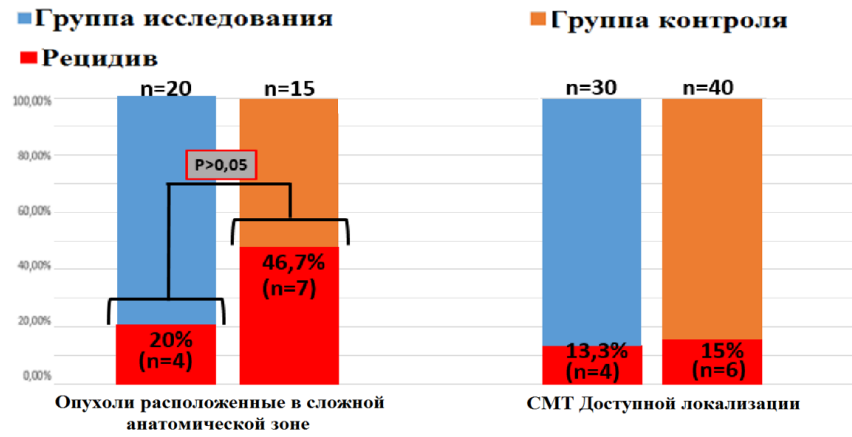


Рисунок 31 – Сопряженность локализации опухоли с риском развития местного рецидива

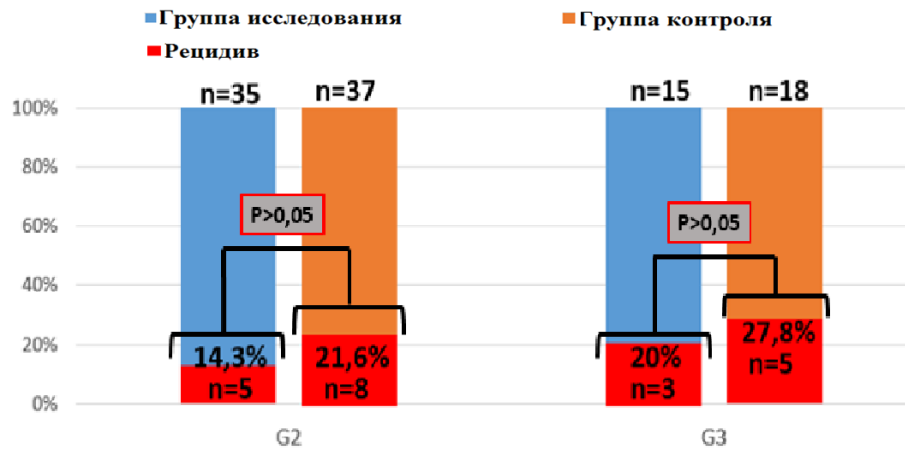


Рисунок 32 – Сопряженность степени дифференцировки опухоли с риском развития местного рецидива

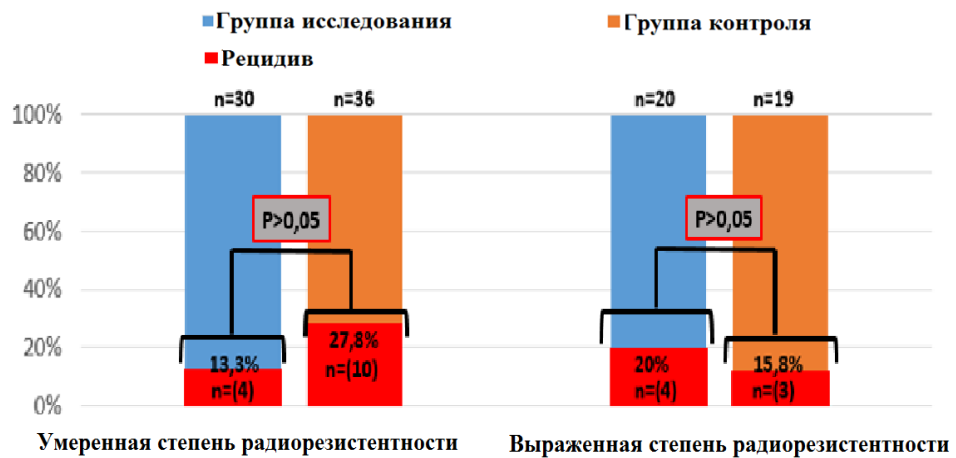


Рисунок 33 – Сопряженность степени радиорезистентности опухоли с риском развития местного рецидива

3.5.2. Оценка отдаленных результатов комбинированного лечения с включением локальной гипертермии

Оценка отдаленных результатов проводилась путем изучения показателей двухлетней безрецидивной, безметастатической и общей выживаемости, расчет которых осуществлялся по методу Каплана – Майера.

Показатели двухлетней безрецидивной выживаемости у пациентов исследуемой группы, у которых курс предоперационной лучевой терапии проводился на фоне локальной гипертермии, составили 84,0 %, в группе контроля данный показатель был равен 76,4 % ($p>0,05$) (рис. 34).

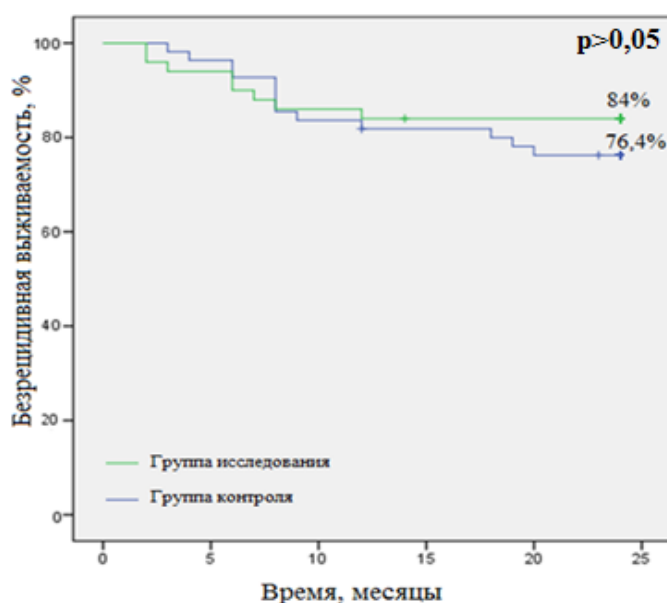


Рисунок 34 – Показатели двухлетней безрецидивной выживаемости у пациентов исследуемой и контрольной групп

Двухлетняя безрецидивная выживаемость у пациентов с первичными СМТ составила 91,3 %, в контроле – 87,5 % ($p>0,05$). У пациентов с рецидивами СМТ получены статистически значимые различия – 77,8 % в группе исследования против 46,7 % в контроле ($p=0,05$) (рис. 35, 36).

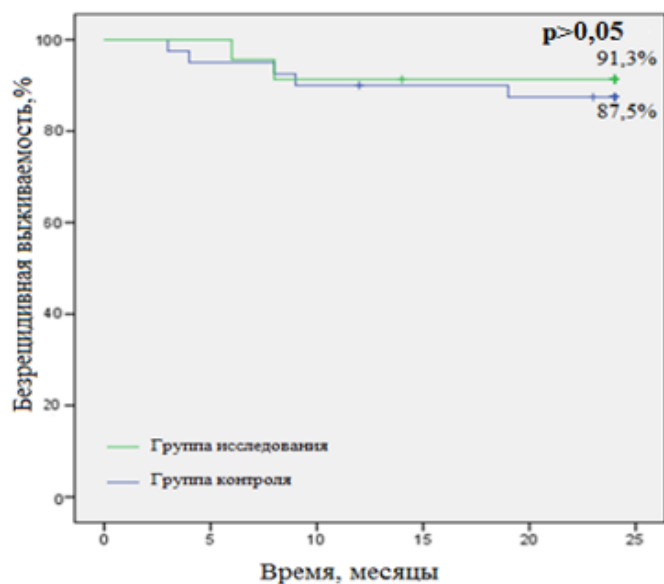


Рисунок 35 – Показатели двухлетней безрецидивной выживаемости у пациентов с первичными СМТ

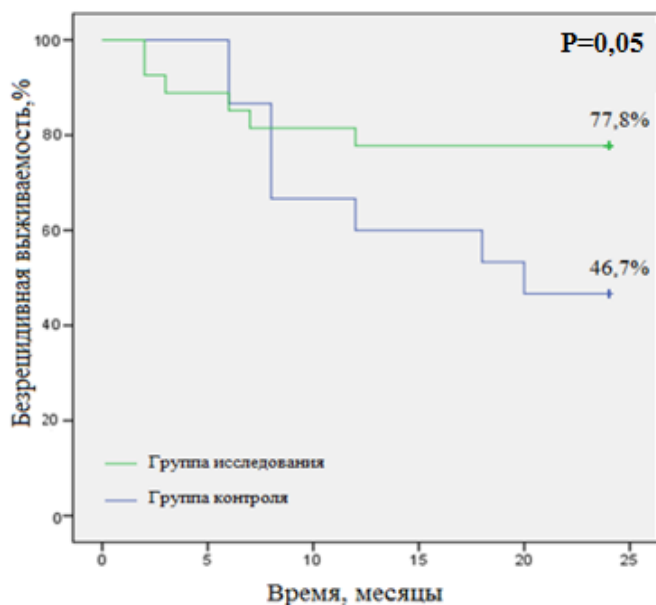


Рисунок 36 – Показатели двухлетней безрецидивной выживаемости у пациентов с рецидивными СМТ

Частота метастазирования в группе исследования составила 3/50 (6 %), в контрольной группе – 9/55 (16,4 %) ($p > 0,05$). Отдаленные метастазы в легкое были выявлены у 2/50 (4 %) пациентов группы исследования и у 7/55 (12,7 %) пациентов группы контроля. Метастатическое поражение регионарных лимфоузлов

зафиксировано у 1/50 (2 %) пациента исследуемой группы и у 1/55 (1,8 %) пациента контрольной группы. Метастазирование в кости скелета было зарегистрировано только у 1/55 (1,8 %) больного в контроле (табл. 19).

Таблица 19 – Локализация метастазов у пациентов исследуемой и контрольной групп

Группа	Исследуемая группа (n=50)	Контрольная группа (n=55)	P
Локализация метастазов			
Легкое	2 (4 %)	7 (12,6 %)	P=0,213
Регионарные лимфоузлы	1 (2 %)	1 (1,8 %)	P=0,946
Кости скелета	0 (0 %)	1 (1,8 %)	P=0,962

При анализе безметастатической выживаемости у пациентов исследуемой и контрольной групп статистически достоверных различий не получено – 94,0 % против 83,6 % ($p > 0,05$) (рис. 37).

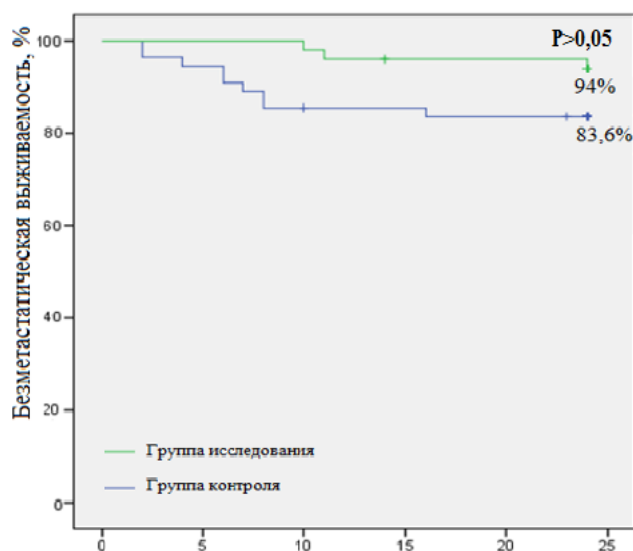


Рисунок 37 – Показатели двухлетней безметастатической выживаемости у пациентов исследуемой и контрольной групп

Анализ показателей безметастатической выживаемости пациентов с первичными СМТ показал отсутствие статистически достоверных различий – 95,7 % в группе исследования против 87,5 % в группе контроля ($p>0,05$). В исследуемой группе у пациентов с рецидивами опухоли двухлетняя безметастатическая выживаемость составила 92,6 %, в группе контроля – 73,3 % ($p>0,05$) (рис. 38, 39).

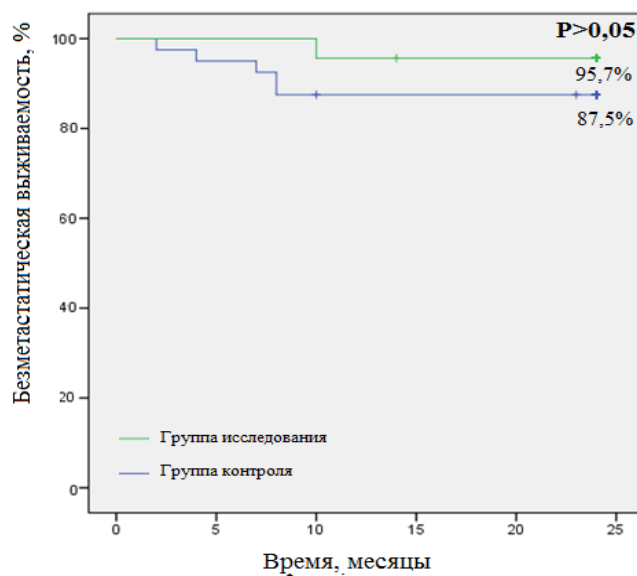


Рисунок 38 – Показатели двухлетней безметастатической выживаемости у пациентов с первичными СМТ

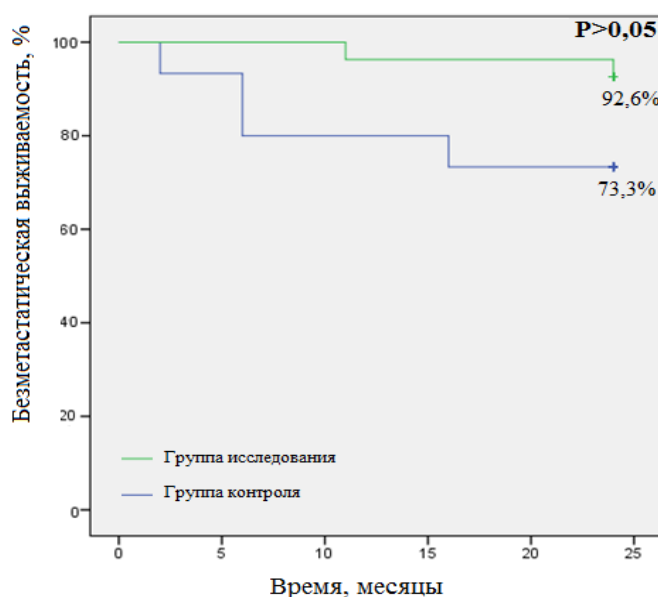


Рисунок 39 – Показатели двухлетней безметастатической выживаемости у пациентов с рецидивными СМТ

Кроме того, были проанализированы частота летальных исходов и показатели общей выживаемости пациентов исследуемых групп за два года динамического наблюдения. В исследуемой группе зарегистрировано 2/50 (4 %) случая летального исхода, в контрольной группе – 5/55 (9,1 %) случаев смерти пациентов. Показатели двухлетней общей выживаемости больных в исследуемой группе составили 96,0 %, в группе контроля – 90,9 % ($p>0,05$) (рис. 40).

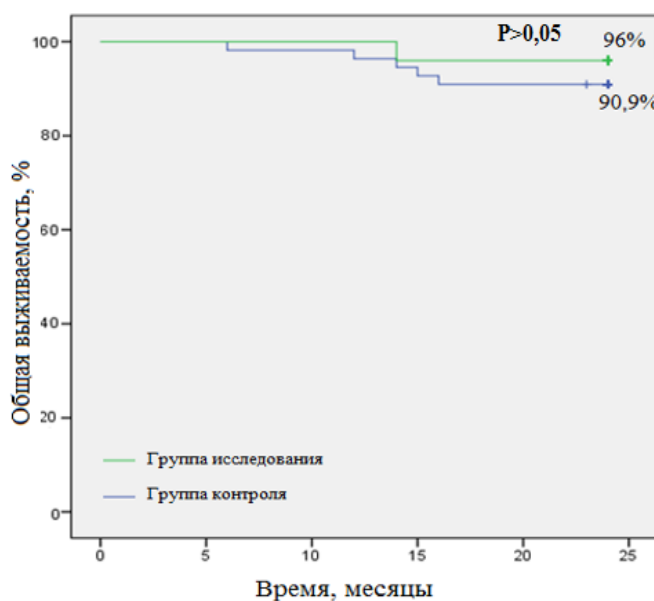


Рисунок 40 – Показатели двухлетней общей выживаемости у пациентов исследуемой и контрольной групп

Частота летальных исходов у пациентов с первичными СМТ в исследуемой группе составила 8,7 % (2/23), в контроле – 7,5 % (3/40) ($p>0,05$) тогда как у пациентов с рецидивными СМТ летальных исходов не отмечено, в контроле – 13,35 % (2/15) ($p=0,05$).

Анализ показателей общей выживаемости среди пациентов с первичными опухолевыми процессами выявил отсутствие достоверных различий в исследуемой и контрольной группах – 91,3 % против 92,5 % ($p>0,05$) (рис. 19). Однако среди пациентов, проходивших лечение по поводу рецидива СМТ, показатели общей выживаемости значимо выше в группе исследования – 100 % против 86,7 % соответственно ($p=0,05$) (рис. 41, 42).

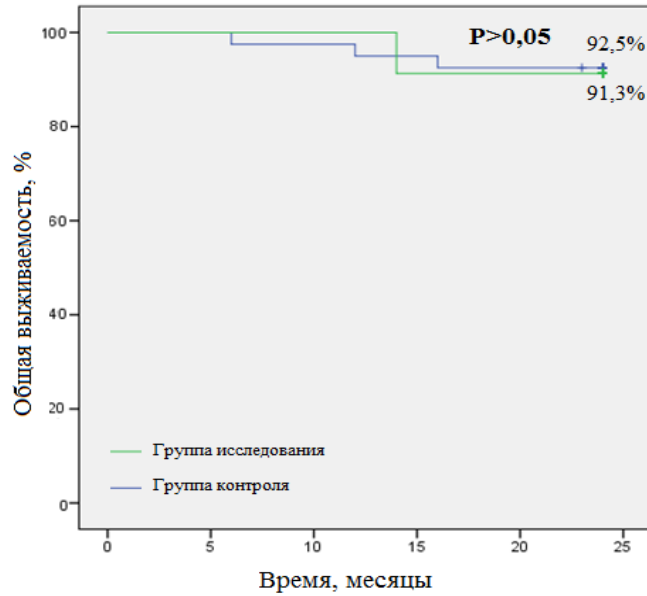


Рисунок 41 – Показатели двухлетней общей выживаемости у пациентов с первичными СМТ

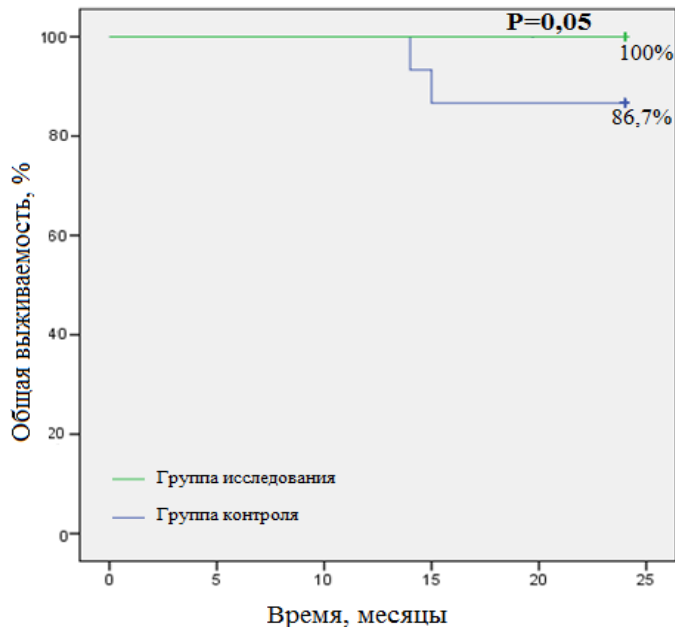


Рисунок 42 – Показатели двухлетней общей выживаемости у пациентов с рецидивными СМТ

Таким образом, анализ отдаленных результатов комбинированного лечения больных саркомами мягких тканей показал достоверное снижение частоты местных рецидивов и летальных исходов за два года динамического наблюдения, а также улучшение показателей двухлетней безрецидивной и общей выживаемости у пациентов с рецидивными СМТ.

Полученные данные подтверждают вклад локальной гипертермии в реализацию противоопухолевого эффекта лучевой терапии, вероятно, за счет изменения радиочувствительности клеток опухоли, что, в свою очередь, позволяет преодолеть порог радиорезистентности рецидивных СМТ. Таким образом, использование локальной гипертермии позволяет значительно снизить процент местных рецидивов даже у пациентов с рецидивными СМТ, склонными к повторному прогрессированию и имеющими менее благоприятный прогноз по сравнению с первичными СМТ.

3.6. Алгоритм планирования комбинированного лечения для больных первичными и рецидивными саркомами мягких тканей

В ходе проведенного статистического анализа были выделены основные клинико-морфологические факторы, оказывающие достоверное влияние на непосредственную эффективность лечения, а также факторы сопряженные с риском развития местного рецидива, которые необходимо учитывать при назначении предоперационной терморрадиотерапии. На основании полученных данных, с учетом показателей отдаленных результатов предложенного метода комбинированного лечения, сформулирован алгоритм планирования и назначения предоперационной ТРТ для первичных и рецидивных СМТ (рис. 43).



Рисунок 43 – Алгоритм планирования комбинированного лечения больных первичными и рецидивными саркомами мягких тканей

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что саркомы мягких тканей относятся к наиболее редко встречающимся злокачественным опухолям, лечение их является весьма актуальной проблемой современной онкологии [89]. В России заболеваемость СМТ соответствует 1 % в общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями [11]. Наиболее часто саркомы мягких тканей диагностируются у мужчин возрастной группы старше 60 лет [3,4,11, 17,25,96]. В достижении высоких показателей эффективности лечения СМТ, одну из ключевых ролей играет ранняя диагностика опухоли. Однако, у большинства пациентов, на момент обращения к профильному специалисту, имеет место распространенный опухолевый процесс. Данный факт обусловлен поздней обращаемостью пациентов, быстрыми темпами роста опухоли и низкой онкологической настороженностью врачей первичного звена.

Современные подходы к лечению СМТ нацелены на сохранение качества жизни пациента, путем выполнения органосохранных операций и применения функционально-щадящих методик лечения. При этом, приоритетной задачей является обеспечение длительного безрецидивного периода. Однако, несмотря на определенные успехи комплексного подхода, риск развития рецидивов СМТ даже после проведенного радикального лечения остается высоким [82]. После выполнения радикального хирургического лечения в самостоятельном варианте, риск местного рецидивирования достигает 80 % [92]. Радикальная резекция опухоли в сочетании с химиолучевой терапией позволяет снизить частоту возникновения рецидивов до 25 % [32, 93, 99]. Следует отметить, что эффективность лечения напрямую зависит от радикальности хирургического этапа и величины суммарной дозы облучения. Однако, увеличение дозы влечет за собой кратное повышение количества острых лучевых реакций, послеоперационных и поздних лучевых осложнений. Все это вызывает необходимость поиска новых методик, повышающих эффективность лучевой терапии и позволяющих достигать высоких показателей локального контроля без увеличения суммарной дозы облучения.

Перспективным направлением, потенцирующим действие лучевой терапии в отношении опухолевых клеток, является использование физических радиосенсибилизаторов. Наиболее распространенным радиомодифицирующим агентом, на сегодняшний день, является локальная гипертермия. Выраженный эффект ЛГТ достигается путем локального нагрева опухоли в определенном температурно-экспозиционном режиме 40-43°, вызывающий нарушение процессов регенерации опухолевых клеток за счет ингибирования процессов репарации поврежденных цепочек ДНК, а также истощения запасов АТФ и энергopotенциала опухолевой клетки [54].

Целью данного исследования явилось изучение эффективности и переносимости комбинированного лечения сарком мягких тканей, включающего предоперационный курс дистанционной гамма-терапии в условиях локальной гипертермии, органосохраняющую операцию и интраоперационную лучевую терапию (ИОЛТ) на ложе удаленной опухоли.

Для достижения поставленной цели были сформулированы и реализованы следующие задачи:

- разработана и проведена клиническая апробация метода комбинированного лечения сарком мягких тканей, включающего предоперационную терморрадиотерапию, хирургическое лечение и интраоперационную лучевую терапию на ложе удаленной опухоли;
- проведена оценка переносимости терморрадиотерапии, частоты, характера и степени выраженности ранних и поздних лучевых реакций/лучевых изменений нормальных тканей по шкале RTOG/EORTC (1995 г.);
- изучена непосредственная эффективность предоперационного курса терморрадиотерапии в комбинированном лечении сарком мягких тканей и ее сопряженность с основными клинико-морфологическими факторами;
- проведен анализ особенностей течения послеоперационного периода у больных с саркомаами мягких тканей после проведенного комбинированного лечения с предоперационной терморрадиотерапией и ИОЛТ на ложе удаленной опухоли;

- дана оценка частоте и срокам появления местных рецидивов после комбинированного лечения у больных саркомами мягких тканей. Проведен анализ их сопряженности с основными клинико-морфологическими факторами;
- изучена двухлетняя безрецидивная и общая выживаемость у больных саркомами мягких тканей после комбинированного лечения;
- разработан алгоритм планирования комбинированного лечения для больных первичными и рецидивными саркомами мягких тканей.

В исследование вошли 105 пациентов с первичными и рецидивными местно-распространенными саркомами мягких тканей, проходивших обследование и лечение на базе отделений общей онкологии и радиотерапии «Томского НИМЦ» в период с 2005 по 2015 годы. Из 105 больных саркомами мягких тканей 50 пациентов, вошедших в группу исследования, составили проспективный набор. Результаты комбинированного лечения 55 больных, вошедших в контрольную группу, оценивались ретроспективно. Все больные были разделены на подгруппы – первичные и рецидивные СМТ.

Всем пациентам группы исследования проводилось комбинированное лечение, включающее предоперационный курс дистанционной лучевой терапии в суммарно-очаговой дозе 38-44 изоГр на фоне 8 сеансов локальной гипертермии. Спустя 4-6 недель после окончания предоперационного курса лучевой терапии, проводился второй этап, включающий хирургическое лечение в объеме широкого иссечения опухоли и интраоперационную лучевую терапию 10-12 Гр.

Пациентам группы контроля предоперационный курс дистанционной лучевой терапии проводился в режиме среднего фракционирования дозы (СОД 38-44 изоГр) в самостоятельном варианте без радиосенсибилизирующих агентов. Через 2-4 недели выполнялся хирургический этап лечения, включающий в себя органосохраняющую операцию в объеме широкого иссечения опухоли и интраоперационную лучевую терапию 10-12 Гр.

В соответствии с поставленными задачами, в данной работе проведен анализ переносимости, непосредственной эффективности и отдаленных результатов

комбинированного лечения больных СМТ с включением предоперационного курса терморрадиотерапии.

Для всех пациентов, вошедших в исследование, курсовая доза облучения, включающая предоперационный курс дистанционной лучевой терапии и ИОЛТ, составила 60-70 изоГр. Суммарная очаговая доза была предложена с учетом радиорезистентного характера СМТ. Несмотря на дозу облучения, укладывающуюся в пределы толерантных уровней нормальных тканей, у части пациентов курс лучевой терапии сопровождался острыми лучевыми реакциями и развитием поздних лучевых осложнений в последующем. С целью оценки ранних и поздних лучевых реакций/лучевых изменений нормальных тканей использовалась оценочная шкала RTOG/EORTC (1995).

При проведении термолучевого этапа комбинированного лечения у 10/50 (20 %) пациентов группы исследования наблюдались явления лучевого эпидермита 1 степени. Лучевой эпидермит 2 и 3 степени наблюдался у 10/50 (20 %) и 3/50 (6 %) пациентов, соответственно. Аналогичные показатели наблюдались у пациентов контрольной группы, эпидермит 1 степени был зафиксирован у 16 (29,1 %) больных, эпидермит 2 и 3 степени у 12 (21,8 %) и 2 (3,6 %) пациентов, соответственно. Анализируя частоту острых лучевых реакций у пациентов сравниваемых групп, отмечено отсутствие статистически значимых различий ($p < 0,05$). Наличие лучевых реакций не способствовало увеличению интервала до операции и не оказывало негативного влияния на дальнейший оперативный этап лечения. Лучевые реакции носили обратимый характер, не требовали специального лечения, эффективно купировались назначением местной противовоспалительной и магнитолазерной терапии.

Также, в рамках данного исследования, проводился анализ частоты и характера поздних лучевых изменений нормальных тканей. Поздние лучевые реакции наблюдались у 14 % (7/50) пациентов исследуемой группы и 12,6 % (7/55) группы контроля ($p > 0,05$). Фиброз мягких тканей 3 степени наблюдался у 4/50 пациентов (8 %) в исследуемой группе и 3/55 пациентов (5,4 %) в группе контроля. Постлучевая нейропатия была отмечена у 3/50 пациентов (6 %) группы исследования и 2/55

больных (3,6 %) в группе контроля. Остеорадионекроз (патологический перелом) диагностирован у 2/55 пациентов (3,6 %) контрольной группы.

Оценка клинического эффекта предоперационного курса ДЛТ производилась с использованием оценочных критериев шкалы RECIST 1.1.

В исследуемой группе полная клиническая регрессия опухоли была отмечена у 2/50 пациентов (4 %), частичная регрессия опухоли зафиксирована у 13/50 больных (26 %), стабилизация опухолевого процесса наблюдалась у 35/50 пациентов (70 %). В группе контроля случаев полной клинической регрессии опухоли не отмечено, частичная регрессия наблюдалась у 5/55 пациентов (9,1 %), стабилизация зарегистрирована у 50/55 больных (90,9 %). Частота объективного клинического ответа в исследуемой группе составила 30 % против 9,1 % в группе контроля ($p < 0,05$)

Важнейшим критерием, при оценке эффективности предоперационного курса ТРТ, являлась оценка выраженности терапевтического патоморфоза. Морфологическая оценка опухолевого ответа проводилась по данным гистологического исследования с определением терапевтического патоморфоза опухоли по шкале Lucas.

У 2/50 пациентов (4 %) группы исследования наблюдался терапевтический патоморфоз IV степени, патоморфоз III степени был отмечен у 9 пациентов (18 %), II и I степени - у 25 (50 %) и 14 (28 %) пациентов, соответственно. В группе контроля патоморфоз IV степени зафиксирован не был, III степень патоморфоза отмечена у 11 пациентов (20 %), II и I степень патоморфоза - у 19 (34,5 %) и 25 (45,5 %). Достоверных различий между исследуемой и контрольной группами не выявлено ($p > 0,05$). Стоит отметить, что IV степень патоморфоза была достигнута у пациентов с рецидивами СМТ, что дает основания полагать о весомом вкладе локальной гипертермии в усиление повреждающего эффекта ДЛТ, несмотря на выраженную радиорезистентность рецидивных сарком мягких тканей.

Из полученных результатов следует, что локальная гипертермия в сочетании с предоперационным курсом дистанционной лучевой терапии, способствует повышению частоты объективного клинического ответа, позволяет ограничить

объем резекции даже у пациентов с обширным местным распространением опухолевого процесса.

Важной задачей проведенного исследования явилось определение сопряженности непосредственной эффективности с основными клиничко-морфологическими факторами развития сарком мягких тканей. Изучено влияние размера, локализации, степени дифференцировки и радиорезистентности опухоли на частоту объективного клинического ответа. Доказано, что при проведении предоперационного курса ТРТ, достоверную роль в реализации клинического эффекта играют размер опухоли до 20 мм ($p=0,037$), степень дифференцировки опухоли G2 ($p=0,032$), а также умеренная степень радиорезистентности опухоли ($p=0,026$). Локализация опухолевого очага не оказывала значимого влияния на результаты непосредственной эффективности лечения.

Обязательным этапом комбинированного лечения больных саркомами мягких тканей являлось выполнение органосохраняющей операции. Причем, у части пациентов, основной хирургический этап лечения был дополнен пластическим компонентом. Микрохирургическая пластика с закрытием послеоперационного дефекта васкуляризированным лоскутом была проведена 12 % (6/50) пациентов группы исследования и 14,5% (8/55) пациентов группы контроля, соответственно.

Интервал между завершением курса терморрадиотерапии и выполнением оперативного этапа лечения у пациентов группы исследования составлял 4-6 недель, в группе контроля 2-4 недели.

Стоит отметить, что у пациентов, прошедших предоперационный курс ТРТ, отсутствовали факторы, оказывающие негативное влияние на проведение оперативного этапа комбинированного лечения. Также, отсутствовали осложнения, связанные с приживлением лоскута после проведенного пластического этапа операции. Случаев послеоперационной летальности не зарегистрировано.

У ряда пациентов в послеоперационном периоде наблюдались осложнения в виде нагноения либо некроза кожных краев послеоперационной раны. Анализ частоты возникновения послеоперационных осложнений у пациентов исследуемой и контрольной групп не выявил статистически значимых различий. Так, среди

пациентов, прошедших предоперационный курс терморрадиотерапии, нагноение послеоперационной раны наблюдалось у 2/50 (4 %) пациентов, некроз кожных краев раны был отмечен у 1/50 (2 %) пациента. Частота развития данных осложнений в группе контроля была сопоставимой 3/55 (5,4 %) и 1/55 (1,8 %), соответственно.

В рамках проведенного исследования была изучена двухлетняя общая, безрецидивная и безметастатическая выживаемость у пациентов исследуемой и контрольной групп. Показатели двухлетней безрецидивной выживаемости у пациентов исследуемой группы, у которых курс предоперационной лучевой терапии проводился на фоне локальной гипертермии, составили 84,0 %, в группе контроля данный показатель составил 76,4 % ($p>0,05$). Проведен отдельный анализ показателей безрецидивной выживаемости для пациентов с первичными и рецидивными СМТ. Двухлетняя безрецидивная выживаемость у пациентов с первичными СМТ составила 91,3 %, в контроле - 87,5 % ($p>0,05$). Наибольшее внимания заслуживают результаты, отслеженные при изучении показателей двухлетней безрецидивной выживаемости у пациентов с рецидивными СМТ – 77,8 % в группе исследования против 46,7 % в контроле, различия статистически достоверны ($p=0,05$).

Проведен статистический анализ основных клинико-морфологических факторов, влияющих на риск развития местных рецидивов у пациентов после проведенного комбинированного лечения СМТ. В качестве основных критериев были выделены: размер, локализация опухолевого очага, степень дифференцировки и степень радиорезистентности опухоли. В обеих группах наиболее часто рецидивировали опухоли размерами более 100 мм в максимальном измерении, однако, в группе контроля частота рецидивов была значимо выше ($p=0,048$). Также, была отмечена тенденция к преобладанию процента местных рецидивов у пациентов с опухолями, расположенными в сложных анатомических зонах, низкодифференцированными СМТ (G3) и СМТ, обладающими выраженной радиорезистентностью.

Анализ безметастатической выживаемости у пациентов исследуемой и контрольной групп не выявил статистически достоверных различий - 94,0 % против

83,6 % ($p>0,05$). При анализ показателей безметастатической выживаемости пациентов с первичными СМТ показал отсутствие достоверных различий 95,7 % в группе исследования против 87,5 % группы контроля, соответственно ($p>0,05$). В исследуемой группе, у пациентов с рецидивами опухоли двухлетняя безметастатическая выживаемость составила 92,6 %, в группе контроля - 73,3 % ($p>0,05$).

При анализе показателей общей выживаемости пациентов с первичными СМТ, отсутствовали достоверные различия между исследуемой и контрольной группами - 91,3 % против 92,5 % ($p>0,05$). Однако, среди пациентов с рецидивными СМТ, показатели общей выживаемости значимо преобладали в группе исследования 100 % против 86,7 %, соответственно ($p=0,05$).

Детальный анализ полученных данных позволяет говорить о безопасности предложенного метода комбинированного лечения СМТ. Важным достоинством является способность к достижению вышеуказанных результатов без увеличения курсовой дозы облучения. Отдаленные результаты комбинированного лечения указывают на эффективность метода в лечении рецидивных сарком мягких тканей. Однако, высокие показатели непосредственной эффективности позволяют рекомендовать применение метода не только для лечения рецидивных СМТ, но и использовать его в качестве дополнительной опции в лечении первичных опухолей с целью уменьшения размера опухолевого очага, повышения абластичности хирургического этапа лечения и уменьшения объема резекции.

ВЫВОДЫ

1. Разработан и клинически апробирован метод комбинированного лечения сарком мягких тканей, включающий предоперационный курс дистанционной гамма-терапии в режиме среднего фракционирования дозы в суммарной очаговой дозе 38–44 Гр на фоне локальной гипертермии с последующей органосохраняющей операцией и ИОЛТ 10–12 Гр.

2. Частота возникновения ранних лучевых реакций (эпидермит I–III степени выраженности по шкале RTOG/EORTC 1995 г.) была сопоставима в исследуемой и контрольной группах – 46 % (23/50) против 54,5 % (30/55) соответственно ($p > 0,05$). Ранние лучевые реакции имели обратимый характер и не оказывали негативного влияния на проведение дальнейших этапов лечения.

3. Число поздних лучевых изменений нормальных тканей за два года динамического наблюдения было одинаковым в обеих исследуемых группах – 7/50 (14 %) и 7/55 (12,6 %) ($p > 0,05$) соответственно – и не вызывало стойких функциональных нарушений.

4. Проведение предоперационного курса терморрадиотерапии достоверно увеличивает частоту объективного клинического ответа в группе исследования – 30 % (15/50) против 9,1 % (5/55) в контроле ($p < 0,05$). При интервале между ТРТ и операцией в 4 недели в группе исследования объективный клинический ответ составил 15,4 %, что было значимо ниже, чем при интервале в 6 недель, – 46,5 % ($p < 0,05$).

5. При проведении статистического анализа были выделены основные клинико-морфологические факторы, достоверно влияющие на непосредственную эффективность предоперационной ТРТ: размер опухоли до 20 мм ($p < 0,05$), степень дифференцировки G2 ($p < 0,05$), умеренно-радиорезистентные формы СМТ ($p < 0,05$).

6. Применение предоперационной ТРТ и ИОЛТ не приводит к увеличению числа послеоперационных осложнений – 3/50 (6 %) и 4/55 (7,2 %) в группах исследования и контроля соответственно ($p > 0,05$) – и не оказывает негативного

влияния на приживание кожного лоскута при выполнении реконструктивно-пластического этапа оперативного вмешательства.

7. Частота местных рецидивов за два года динамического наблюдения в группе исследования составила 16 % (8/50), в контроле – 23,6 % (13/55) ($p>0,05$). Двухлетняя безрецидивная выживаемость у пациентов исследуемой и контрольной групп составила 84 % и 76,4 % соответственно ($p>0,05$). В исследуемой подгруппе с рецидивными саркомами мягких тканей число местных рецидивов было значимо ниже и составило 6/27 (22,2 %) против 8/15 (53,3 %) в контроле ($p=0,05$). Двухлетняя безрецидивная выживаемость была достоверно выше у пациентов с рецидивными формами сарком мягких тканей – 77,8 % в исследуемой группе против 46,7 % в группе контроля ($p=0,05$).

8. Двухлетняя общая выживаемость у пациентов исследуемой и контрольной групп составила 96 % и 90,9 % соответственно ($p>0,05$); двухлетняя общая выживаемость была достоверно выше у пациентов с рецидивными формами сарком мягких тканей – 100 % в исследуемой группе против 86,7 % в группе контроля ($p=0,05$).

9. Предоперационный курс терморрадиотерапии в комбинированном лечении первичных сарком мягких тканей назначается с целью уменьшения размера опухолевого очага, повышения абластичности хирургического этапа лечения и уменьшения объема резекции. У больных с рецидивами сарком мягких тканей применяется для увеличения частоты полной и частичной регрессии, снижения частоты местных рецидивов и увеличения безрецидивной и общей выживаемости.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Применение предоперационной терморрадиотерапии показано в комбинированном лечении больных с рецидивами сарком мягких тканей и может являться дополнительной опцией в лечении первичных СМТ.

2. Оптимальный срок выполнения хирургического этапа лечения спустя 6 нед с момента окончания предоперационного курса ТРТ.

3. Предоперационная терморрадиотерапия может применяться в комбинированном лечении больных саркомами мягких тканей, объем хирургического вмешательства у которых дополнен реконструктивно-пластическим этапом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алиев, М.Д. Онкоортопедия вчера, сегодня, завтра / М.Д. Алиев // Вестник московского онкологического общества. – 2013. – № 5. – С. 2–4.
2. Алиев, М.Д. Выбор метода реконструкции дефектов у пациентов с местно-распространенными опухолями костей, кожи и мягких тканей нижних конечностей / М.Д. Алиев, В.А. Соболевский, Р.Б. Азимова // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. – 2012. – № 1. – С. 3–14.
3. Алиев, М.Д. Заболеваемость саркомами мягких тканей в России / М.Д. Алиев, Т.Х. Мень // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. – 2013. – № 3. – С. 3–9.
4. Давыдов, М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2010 г. / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина. – 2012. – № 10. – С. 155–158.
5. Деньгина, Н.В. Возможности современной лучевой терапии в лечении сарком мягких тканей / Н.В. Деньгина, А.В. Жинов // Практическая онкология. – 2013. – Т. 14, № 2. – С. 101–111.
6. Гипертермия в лечении немелкоклеточного рака легкого / А.Ю. Добродеев, А.А. Завьялов, С.А. Тузиков и др. // Сибирский онкологический журнал. – 2014. – № 4. – С. 60–65.
7. Комбинированное лечение сарком мягких тканей с применением интраоперационной электронной и дистанционной гамма-терапии / Г.С. Жамгарян, Л.И. Мусабаева, В.А. Лисин, Ю.И. Тюкалов // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2015. – Т. 60, № 1. – С. 39–44.
8. Комбинированное лечение местно-распространенных сарком мягких тканей с применением локальной гипертермии / А.Л. Зубарев, А.А. Курильчик, О.К. Курпешев и др. // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. – 2015. – № 2. – С. 7–11.
9. Термордио- и термохимиотерапия у больных с неоперабельными саркомами мягких тканей / С.М. Иванов, Б.Ю. Бохян, Н.Н. Петровичев и др. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2003. – Т. 14, № 2–1. – С. 60–64.

10. Каприн, А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – Москва, 2014. – 235 с.
11. Каприн А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – Москва, 2018. -250 с.
12. Экспериментальное и теоретическое исследование лазерной гипертермии биологической ткани / Д.В. Кулешова, В.Б. Лощенов, С.А. Шевчик, В.В. Барун // Альманах клинической медицины. – 2006. – № 12. – С. 25.
13. Интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ) в комбинированном лечении сарком опорно-двигательного аппарата / А.А. Курильчик, А.Л. Зубарев, Г.Т. Кудрявцева, А.Л. Стародубцев // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. – 2010. – № 3. – С. 30–33.
14. Курпешев, О.К. Результаты химио- и термолучевой терапии больных с саркомой мягких тканей, подвергшихся и не подвергшихся оперативному вмешательству / О.К. Курпешев, А.Л. Зубарев // Онкология. – 2006. – Т. 8, № 3. – С. 255–259.
15. Быстрые нейтроны в лечении сарком мягких тканей / Е.Ю. Лукина, А.В. Важенин, А.И. Кузнецова и др. // Вопросы онкологии. – 2010. – Т. 56, № 4. – С. 408–412.
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. 77–86
17. Мерабишвили, В.М. Эпидемиология и выживаемость больных злокачественными новообразованиями соединительной и мягких тканей / В.М. Мерабишвили, О.Ф. Чепик, Э.Н. Мерабишвили // Сибирский онкологический журнал. – 2015. – № 3. – С. 5–12
18. Пучков, С.Н. Изучение эффективности лучевой терапии в лечении сарком мягких тканей конечностей при многократном рецидивировании / С.Н. Пучков, П.Г. Брюсов, А.В. Смолин // 8-й Российский онкологический конгресс: сборник материалов конгресса. – Москва, 2004. – С. 180.

19. Реконструктивные и пластические операции при саркомах мягких тканей конечностей / И.В. Решетов, А.Н. Махсон, И.В. Дрошнева, Ю.А. Рахманин // Практическая онкология. – 2004. – Т. 5, № 4. – С. 268–275.
20. Возможности и перспективы локальной гипертермии в лечении больных раком прямой кишки / Р.И. Тамразов, Ю.А. Барсуков, С.И. Ткачев и др. // Онкологическая колопроктология. – 2011. – № 3. – С. 12–21.
21. Влияние ширины края резекции на частоту локальных рецидивов при комбинированном и комплексном лечении пациентов саркомами мягких тканей / В.В. Тепляков, В.Ю. Карпенко, Г.А. Франк и др. // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. – 2009. – № 1. – С. 28–33.
22. Ошибки в диагностике и лечении сарком мягких тканей / В.В. Тепляков, А.В. Бухаров, А.Н. Урлова и др. // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. – 2012. – № 1. – С. 29–35.
23. Применение терморадииотерапии у больных первичными и рецидивными экстраабдоминальными десмоидными опухолями / С.И. Ткачев, М.Д. Алиев, В.В. Глебовская и др. // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. – 2009. – № 1. – С. 34–37.
24. Феденко, А.А. Таргетная терапия в лечении сарком мягких тканей / А.А. Феденко // Практическая онкология. – 2013. – Т. 14, № 2. – С. 122–126.
25. Практические рекомендации по лекарственному лечению сарком мягких тканей / А.А. Феденко, А.Ю. Бохян, В.А. Горбунова и др. // Злокачественные опухоли. – 2016. – № 4, Спецвып. 2. – С. 200–210.
26. Практические рекомендации по лекарственному лечению сарком мягких тканей / А.А. Феденко, А.Ю. Бохян, В.А. Горбунова и др. // Злокачественные опухоли. – 2017. – № 7, Спецвып. 2. – С. 200–224.
27. Локальная гипертермия в комбинированном лечении рака гортани и гортаноглотки / Е.Л. Чойнзонов, Ж.А. Старцева, М.Р. Мухамедов и др. // Сибирский онкологический журнал. – 2014. – № 5. – С. 5–9.
28. Шевченко, Л.Н. Лучевая терапия местно-распространенного рака шейки матки в условиях локальной лазериндуцированной гипертермии. Литературный обзор /

Л.Н. Шевченко // Вестник Российского научного центра рентгенологии Минздрава России. – 2010. – Т. 1, № 10. – С. 14.

29. Comprehensive and integrated genomic characterization of adult soft tissue sarcomas / A. Abeshouse, C. Adebamowo, S.N. Adebamowo et al. // *Cell*. – 2017. – Vol. 171, N 8. – P. 950–965.e2.
30. 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 / H. Aiba, S. Yamada, J. Mizutani et al. // *Cancer Medicine*. – 2018. – Vol. 7, N 4. – P. 1560–1571.
31. Alektiar, K.M. Local control comparison of adjuvant brachytherapy to intensity-modulated radiotherapy in primary high-grade sarcoma of the extremity / K.M. Alektiar, M.F. Brennan, S. Singer // *Cancer*. – 2011. – Vol. 117. – P. 3229–3234.
32. External-beam radiation therapy combined with limb-sparing surgery in elderly patients (>70 years) with primary soft tissue sarcomas of the extremities / C. Andrä, A. Klein, H.R. Dürr et al. // *Strahlenther Onko*. – 2017. – Vol. 193. – P. 604–611.
33. Effectiveness of regional hyperthermia with chemotherapy for high-risk retroperitoneal and abdominal soft-tissue sarcoma after complete surgical resection: a subgroup analysis of a randomized phase-III multicenter study / M.K. Angele, M. Albertsmeier, N.J. Prieß et al. // *Ann. Surg.* – 2014. – Vol. 260, N 5. – P. 749–754.
34. Intraoperative radiotherapy electron boost followed by moderate doses of external beam radiotherapy in resected soft tissue sarcoma of the extremities / I. Azinovic, R. Martinez Monge, J. Javier Aristu et al. // *Radiother Oncol*. – 2003. – Vol. 67. – P. 331–337.
35. Agreement among RTOG sarcoma radiation oncologists in contouring suspicious peritumoral edema for preoperative radiation therapy of soft tissue sarcoma of the extremity / H. Bahig, D. Roberge, W. Bosch et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2013. – Vol. 86, N 2. – P. 298–303.
36. Malignant fibrous histiocytoma: a retrospective study of 109 cases / A. Belal, A. Kandil, A. Allam et al. // *Am. J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 25, N 1. – P. 16–22.

37. Aggressive surgery in retroperitoneal soft tissue sarcoma carried out at high-volume centers is safe and is associated with improved local control / S. Bonvalot, R. Miceli, M. Berselli et al. // *Ann. Surg. Oncol.* – 2010. – Vol. 17. – P. 1507–1514.
38. Brade, A.M. To RCT or Not to RCT: How to Change Practice for Rare Cancers / A.M. Brade, L.A. Dawson // *J. Clin. Oncol.* – 2016. – Vol. 34, N 3. – P. 203–204.
39. Quality assurance for clinical studies in regional deep hyperthermia / G. Bruggmoser, S. Bauchowitz, R. Canters et al. // *Strahlenther. Onkol.* – 2011. – Vol. 187. – P. 605–610.
40. Long-term outcomes in extremity soft tissue sarcoma after a pathologically negative re-resection and without radiotherapy / O. Cahlon, M. Spierer, M.F. Brennan et al. // *Cancer.* – 2008. – Vol. 112, N 12. – P. 2774–2779.
41. Development and external validation of two nomograms to predict overall survival and occurrence of distant metastases in adults after surgical resection of localised soft-tissue sarcomas of the extremities: a retrospective analysis / D. Callegaro, R. Miceli, S. Bonvalot et al. // *Lancet Oncol.* – 2016. – Vol. 17, N 5. – P. 671–680.
42. Electrochemotherapy treatment of locally advanced and metastatic soft tissue sarcomas: Results of a non-comparative phase II study / L.G. Campana, G. Bianchi, S. Mocellin et al. // *World J. Surg.* – 2014. – Vol. 38. – P. 813–822.
43. Phase I trial of neoadjuvant conformal radiotherapy plus sorafenib for patients with locally advanced soft tissue sarcoma of the extremity / R.J. Canter, D. Borys, A. Olusanya et al. // *Ann. Surg. Oncol.* – 2014. – Vol. 21. – P. 1616–1623.
44. Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [Electronic resource] / ESMO/European Sarcoma Network Working Group // *Ann. Oncol.* – 2014. – Vol. 25, Suppl. 3. – URL: https://academic.oup.com/annonc/article/25/suppl_3/iii113/160004.
45. Radiofrequency-induced thermo-chemotherapy effect (RITE) for non muscle invasive bladder cancer treatment: current role and perspectives / R. Colombo, H. van Valenberg, M. Moschini, J.A. Witjes // *Urologia.* – 2016. – Vol. 83, Suppl. 2. – P. 7–17.
46. Cormier, J.N. Soft tissue sarcomas / J.N. Cormier, R.E. Pollock // *CA Cancer. J. Clin.* – 2004. – Vol. 54, N 2. – P. 94–109.

47. Hyperthermia and radiotherapy with or without chemotherapy in locally advanced cervical cancer: a systematic review with conventional and network meta-analyses / N.R. Datta, S. Rogers, D. Klingbiel et al. // *Int. J. Hyperthermia*. – 2016. – Vol. 32, N 7. – P. 809–821.
48. DeLaney, T.F. Radiation therapy: neoadjuvant, adjuvant, or not at all / T.F. DeLaney // *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* – 2012. – Vol. 21. – P. 215–241.
49. Long-term results of phase study of high dose photon/proton radiotherapy in the management of spine chordomas, chondrosarcomas, and other sarcomas / T.F. DeLaney, N.J. Liebsch, F.X. Pedlow et al. // *J. Surg. Oncol.* – 2014. – Vol. 110. – P. 115–122.
50. Preoperative chemoradiation +/- IORT in esophageal cancer // De la Mata M.D., Gomez-Espi M., Loano M.A. et al/ *Proceedings of the International Society of Intraoperative Radiation Therapy*. 2005. P. 247–278.
51. Dennis, D. Soft Tissue Sarcoma. Incidence and Survival. Tumours Diagnosed in England Between 1985 and 2009 [Electronic resource] : Report Number R12/06 / D. Dennis, M. Francis, G. Lawrence. – West Midlands Cancer Intelligence Unit, 2012. – URL: <http://www.ncin.org.uk/publications>.
52. Long-term results of tumor necrosis factor alpha- and melphalan-based isolated limb perfusion in locally advanced extremity soft tissue sarcomas / J.P. Deroose, A.M. Eggermont, A.N. van Geel et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol. 29, N 30. – P. 4036–4044.
53. Treatment modifications in tumour necrosis factor-a (TNF)-based isolated limb perfusion in patients with advanced extremity soft tissue sarcomas / J.P. Deroose, D.J. Grunhagen, J.H. de Wilt et al. // *Eur. J. Cancer*. – 2015. – Vol. 51. – P. 367–373.
54. Dewhirst, M.W. The future of biology in driving the field of hyperthermia / M.W. Dewhirst, C.T. Lee, K.A. Ashkraft // *Int. J. Hyperthermia*. – 2016. – Vol. 32. – P. 4–13.
55. Dewhirst, M.W. Technological advances, biologic rationales, and the associated success of chemotherapy with hyperthermia in improved outcomes in patients with sarcoma / M.W. Dewhirst, D. Kirsch // *JAMA Oncology*. – 2018. – Vol. 4, N 4. – 493–494.

56. The value of adaptive preoperative radiotherapy in management of soft tissue sarcoma / C. Dickie, A. Parent, A.M. Griffin et al. // *Radiother. Oncol.* – 2017. – Vol. 122, N 3. – P. 458–463.
57. Edge, S.B. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM / S.B. Edge, C.C. Compton // *Ann. Surg. Oncol.* – 2010. – Vol. 17. – P. 1471–1474.
58. El-Bared, N. Soft tissue sarcoma and radiation therapy advances, impact on toxicity [Electronic resource] / N. El-Bared, P. Wong, D. Wang // *Curr. Treat Options. Oncol.* – 2015. – Vol. 16, N 5. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11864-015-0335-7>.
59. Hyperthermia-induced DNA repair deficiency suggests novel therapeutic anticancer strategies / B. Eppink, P.M. Krawczyk, J. Stap, R. Kanaar // *Int. J. Hyperthermia.* – 2012. – Vol. 28. – P. 509–517.
60. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone / eds. C.D. Fletcher, J.A. Bridge, P.C. Hogendoorn, F. Mertens. – 4th ed. – Lyon : IARC Press, 2013. – 468 p.
61. Comparison of local recurrence with conventional and intensity-modulated radiation therapy for primary soft-tissue sarcomas of the extremity / M.R. Folkert, S. Singer, M.F. Brennan et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2014. – Vol. 32, N 29. – P. 3236–3241.
62. Local radiotherapy and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to generate abscopal responses in patients with metastatic solid tumours: a proof-of-principle trial / E.B. Golden, A. Chhabra, A. Chachoua et al. // *Lancet Oncol.* – 2015. – Vol. 16. – P. 795–803.
63. Aggressive surgical policies in a retrospective reviewed single-institution case series of retroperitoneal soft tissue sarcoma patients / A. Gronchi, S. Lo Vullo, M. Fiore et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27. – P. 24–30.
64. Short, full-dose adjuvant chemotherapy in high-risk adult soft tissue sarcomas: a randomized clinical trial from the Italian Sarcoma Group and the Spanish Sarcoma Group / A. Gronchi, S. Frustaci, M. Mercuri et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol. 30. – P. 850–856.
65. Outcome prediction in primary resected retroperitoneal soft tissue sarcoma: histology-specific overall survival and disease-free survival nomograms built on major sarcoma

- center data sets / A. Gronchi, R. Miceli, E. Shurell et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2013. – Vol. 31, N 13. – P. 1649–1655.
66. 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 / A. Gronchi, S. Stacchiotti, P. Verderio et al. // *Ann. Oncol.* – 2016. – Vol. 27, N 12. – P. 2283–2288.
67. 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 / A. Gronchi, S. Ferrari, V. Quagliuolo et al. // *Lancet. Oncol.* – 2017. – Vol. 18, N 6. – P. 812–822.
68. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / Group ESESNW ; ESMO/European Sarcoma Network Working Group // *Ann. Oncol.* – 2014. – Vol. 25, Suppl. 3. – P. i102–i112.
69. American Brachytherapy Society (ABS) consensus statement for sarcoma brachytherapy / C.L. Holloway, T.F. Delaney, K.M. Alektiar et al. // *Brachytherapy.* – 2013. – Vol. 12, N 3. – P. 179–190.
70. Improvement of local progression (LPFS) and disease-free survival (DFS) by regional hyperthermia (RHT) combined with neoadjuvant chemotherapy in non-extremity (NE) high-risk soft tissue sarcoma (HR-STS) with complete (R0/R1) surgical resection / R.D. Issels, L.H. Lindner, R. Laubender et al. // Presented at the CTOS 16th Annual Meeting. – Paris, 2010. – Abstr. 897755.
71. Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study / R.D. Issels, L.H. Lindner, J. Verweij et al. // *Lancet Oncol.* – 2010. – Vol. 11. – P. 561–570.
72. Impact of tumor infiltrating lymphocytes (TILs) on local progression-free (LPFS) and disease-free (DFS) survival in localized high-risk soft tissue sarcoma (HR-STS) after neo-adjuvant chemotherapy (NAC) with regional hyperthermia (RHT) / R.D. Issels, E. Kampmann, V. Bućklein et al. // *Ann. Oncol.* – 2015. – Vol. 26, Suppl. 8. – P. viii 3.
73. Hallmarks of hyperthermia in driving the future of clinical hyperthermia as targeted therapy: translation into clinical application / R.D. Issels, E. Kampmann, R. Kanaar, L.H. Lindner // *Int. J. Hyperthermia.* – 2016. – Vol. 32, N 1. – P. 89–95.

74. Effect of Neoadjuvant Chemotherapy Plus Regional Hyperthermia on Long-term Outcomes Among Patients With Localized High-Risk Soft Tissue Sarcoma: The EORTC 62961-ESHO 95 Randomized Clinical Trial / R.D. Issels, L.H. Lindner, J. Verweij et al. // *JAMA Oncol.* – 2018. – Vol. 4, N 4. – P. 483–492.
75. Januszewski, A. Hyperthermia in cancer: is it coming of age? / A. Januszewski, J. Stebbing // *Lancet Oncol.* – 2014. – Vol. 15. – P. 565–566.
76. Hsp70, a messenger from hyperthermia for the immune system / A. Jolesch, K. Elmer, H. Bendz et al. // *Eur. J. Cell. Biol.* – 2012. – Vol. 91, N 1. – P. 48–52.
77. 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 / I. Judson, J.A. Radford, M. Harris et al. // *Eur. J. Cancer.* – 2001. – Vol. 37. – P. 870–877.
78. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial / I. Judson, J. Verweij, H. Gelderblom et al. // *Lancet Oncol.* – 2014. – Vol. 15, N 4. – P. 415–423.
79. Cost effectiveness of first-line treatment with doxorubicin/ifosfamide compared to trabectedin monotherapy in the management of advanced soft tissue sarcoma in Italy, Spain, and Sweden [Electronic resource] / J.F. Guest, M. Panca, E. Sladkevicius et al. // *Sarcoma.* – 2013. – Vol. 2013. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3835776>.
80. Karakousis, C.P. Primary soft tissue sarcoma of the extremities in adults / C.P. Karakousis, C. Proimakis, D.L. Walsb // *Brit. J. Surg.* – 1995. – Vol. 82. – P. 1208–1212.
81. Combined Hyperthermia and Radiotherapy for the Treatment of Cancer / P. Kaur, M.D. Hurwitz, S. Krishnan, A. Asea // *Cancers (Basel).* – 2011. – Vol. 3, N 4. – P. 3799–3823.
82. Predictors of outcomes in patients with primary retroperitoneal dedifferentiated liposarcoma undergoing surgery / E.Z. Keung, J.L. Hornick, M.M. Bertagnolli et al. // *J. Am. Coll. Surg.* – 2014. – Vol. 218. – P. 206–217.

83. Doxorubicin-based adjuvant chemotherapy in soft tissue sarcoma: pooled analysis of two STBSG-EORTC phase III clinical trials / A. Le Cesne, M. Ouali, M.G. Leahy et al. // *Ann. Oncol.* – 2014. – Vol. 25. – P. 2425–2432.
84. Myxofibrosarcoma: prevalence and diagnostic value of the “tail sign” on magnetic resonance imaging / R.A. Lefkowitz, J. Landa, S. Hwang et al. // *Skeletal. Radiol.* – 2013. – Vol. 42. – P. 809–818.
85. Epithelioid sarcoma: Need for a multimodal approach to maximize the chances of curative conservative treatment / A. Levy, C. Le Pe´choux, P. Terrier et al. // *Ann. Surg. Oncol.* – 2014. – Vol. 21. – P. 269–276.
86. Neoadjuvant chemoradiotherapy for patients with high-risk extremity and truncal sarcomas: a 10-year single institution retrospective study / N.J. Look Hong, F.J. Hornicek, D.C. Harmon et al. // *Eur. J. Cancer.* – 2013. – Vol. 49. – P. 875–883.
87. Phase II study of sunitinib malate, a multitargeted tyrosine kinase inhibitor in patients with relapsed or refractory soft tissue sarcomas. Focus on three prevalent histologies: leiomyosarcoma, liposarcoma and malignant fibrous histiocytoma / S.T. Mahmood, S. Agresta, C.E. Vigil et al. // *Int. J. Cancer.* – 2011. – Vol. 129. – P. 1963–1969.
88. Toward better soft tissue sarcoma staging: building on American joint committee on cancer staging systems versions 6 and 7 / R.G. Maki, N. Moraco, C.R. Antonescu et al. // *Ann. Surg. Oncol.* – 2013. – Vol. 20. – P. 3377–3383.
89. Cancer survival: an overview of measures, uses, and interpretation / A.B. Mariotto, A.M. Noone, N. Howlader et al. // *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* – 2014. – Vol. 2014, N 49. – P. 145–186.
90. Phase I trial of preoperative chemoradiation plus sorafenib for high-risk extremity soft tissue sarcomas with dynamic contrast-enhanced MRI correlates / J.M. Meyer, K.S. Perlewitz, J.B. Hayden et al. // *Clin. Cancer. Res.* – 2013. – Vol. 19. – P. 6902–6911.
91. Impact of chemotherapy on survival in Surgically resected retroperitoneal sarcoma / J.T. Miura, J. Charlson, T.C. Gamblin et al. // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2015. – Vol. 41. – P. 1386–1392.
92. Mosquera, J.M. Expanding the spectrum of malignant progression in solitary fibrous tumors: a study of 8 cases with a discrete anaplastic component--is this dedifferentiated

- SFT? / J.M. Mosquera, C.D. Fletcher // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2009. – Vol. 33, N 9. – P. 1314–1321.
93. Long-term follow-up of patients treated with neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy for large extremity soft tissue sarcomas / J.T. Mullen, W. Kobayashi, J.J. Wang et al. // *Cancer.* – 2012. – Vol. 118. – P. 3758–3765.
94. Implications of staged reconstruction and adjuvant brachytherapy in the treatment of recurrent soft tissue sarcoma / A.O. Naghavi, R.J. Gonzalez, J.G. Scott et al. // *Brachytherapy.* – 2016. – Vol. 15. – P. 495–503.
95. Ogura, K. Statistics of bone sarcoma in Japan: Report from the Bone and Soft Tissue Tumor Registry in Japan / K. Ogura, T. Higashi, A. Kawai // *J. Orthop. Sci.* – 2017. – Vol. 22, N 1. – P. 133–143.
96. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial / B. O’Sullivan, A.M. Davis, R. Turcotte et al. // *Lancet.* – 2002. – Vol. 359. – P. 2235–2241.
97. Five-results of a randomized phase III trial of pre-operative vs post-operative radiotherapy in extremity soft-tissue sarcoma / B. O’Sullivan, A.M. Davis, R. Turcotte et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 22, Suppl. 1. – P. 819.
98. Phase 2 study of preoperative image-guided intensity-modulated radiation therapy to reduce wound and combined modality morbidities in lower extremity soft tissue sarcoma / B. O’Sullivan, A.M. Griffin, C.I. Dickie et al. // *Cancer.* – 2013. – Vol. 119, N 10. – P. 1878–1884.
99. Feasibility of preoperative chemotherapy with or without radiation therapy in localized soft tissue sarcomas of limbs and superficial trunk in the Italian Sarcoma Group/Grupo Español de Investigación en Sarcomas randomized clinical trial: three versus five cycles of full-dose epirubicin plus ifosfamid / E. Palassini, S. Ferrari, P. Verderio et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 33. – P. 3628–3634.
100. Pasquali, S. Neoadjuvant chemotherapy in soft tissue sarcomas: latest evidence and clinical implications / S. Pasquali, A. Gronchi // *Ther. Adv. Med. Oncol.* – 2017. – Vol. 9. – P. 415–429.

101. Ergebnisse der Behandlung von Rektumkarzinomrezidiven mit schnellen Neutronen (d, T 14 MeV) / F.J. Prott, R. Pötter, P. Preusser et al. // *Strahlentherapie und Onkologie*. – 1997. – Vol. 173, N 6. – P. 316–322.
102. Long-Term Clinical Responses of Neoadjuvant Dendritic Cell Infusions and Radiation in Soft Tissue Sarcoma [Electronic resource] / S. Raj, M.M. Bui, G. Springett et al. // *Sarcoma*. – 2015. – Vol. 2015. – URL: <https://dx.doi.org/10.1155/2015/614736>.
103. Radiological and pathological response following preoperative radiotherapy for soft tissue sarcoma / D. Roberge, T. Skamene, A. Nahal et al. // *Radiother. Oncol.* – 2010. – Vol. 97. – P. 404–407.
104. Excellent local control with IOERT and postoperative EBRT in high grade extremity sarcoma: results from a subgroup analysis of a prospective trial [Electronic resource] / F. Roeder, B. Lehner, T. Schmitt et al. // *BMC Cancer*. – 2014. – Vol. 14. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4032585>.
105. Study of Preoperative Radiotherapy for Sarcomas of the Extremities with Intensity-Modulation, Image-Guidance and Small Safety-margins (PREMISS) [Electronic resource] / B. Röper, C. Heinrich, V. Kehl et al. // *BMC Cancer*. – 2015. – Vol. 15. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4647667>.
106. Preoperative Versus Postoperative Radiotherapy in SoftTissue Sarcoma: MultiInstitutional Analysis of 821 Patients / S. Sampath, T.E. Schultheiss, Y.J. Hitchcock et al. // *J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2011. – Vol.81, N 2. – P. 498–505.
107. Phase II prospective study with sorafenib in advanced soft tissue sarcomas after anthracycline-based therapy / A. Santoro, A. Comandone, U. Basso et al. // *Ann. Oncol.* – 2013. – Vol. 24. – P. 1093–1098.
108. Paclitaxel in patients with advanced angiosarcomas of soft tissue: a retrospective study of the EORTC –STBSG / M. Schlemmer, P. Reichardt, J. Verweij et al. // *Eur. J. Cancer*. – 2008. – Vol. 44. – P. 2433–2436.
109. Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial / P. Schöffski, S. Chawla, R.G. Maki et al. // *Lancet*. – 2016. – Vol. 387, N 10028. – P. 1629–1637.
110. 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 / S. Sleijfer, M. Ouali, M. van Grabbeke et al. // *Eur. J. Cancer.* – 2010. – Vol. 46. – P. 72–83.

111. Strander, H. A Systematic Overview of Radiation Therapy Effects in Soft Tissue Sarcomas / H. Strander, I. Turesson, E. Cavallin-ståhl // *Acta Oncologica.* – 2003. – Vol. 42, N 5. – P. 516–531.
112. Targeting membrane heat-shock protein 70 (Hsp70) on tumors by cmHsp70.1 antibody / S. Stangl, M. Gehrman, J. Riegger et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2011. – Vol. 108. – P. 733–738.
113. Evaluating surgery quality in soft tissue sarcoma / E. Stoeckle, J.M. Coindre, M. Kind et al. // *Recent Results Cancer Res.* – 2009. – Vol. 179. – P. 229–242.
114. Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial / W.D. Tap, R.L. Jones, B.A. Van Tine et al. // *Lancet.* – 2016. – Vol. 388, N 10043. – P. 488–497.
115. Thorary-Brown, S. Local tumour hyperthermia as immunotherapy for metastatic cancer / S. Thorary-Brown, S. Fiering // *Int. J. Hyperthermia.* – 2014. – Vol. 30. – P. 531–539.
116. Thorén, F.B. Late divergence of survival curves in cancer immunotherapy trials: interpretation and implications / F.B. Thorén, H. Anderson, Ö. Strannegård // *Cancer Immunol. Immunother.* – 2013. – Vol. 62, N 10. – P. 1547–1551.
117. Clinical relevance of the M1b and M1c descriptors from the proposed TNM 8 classification of lung cancer / A. Tufman, K. Kahnert, D. Kauffmann-Guerrero et al. // *Strahlenther. Onkol.* – 2017. – Vol. 193. – P. 392–401.
118. PALETTE: A randomized, double-blind, phase III trial of pazopanib versus placebo in patients (pts) with soft-tissue sarcoma (STS) whose disease has progressed during or following prior chemotherapy--An EORTC STBSG Global Network Study (EORTC 62072) / W.T. Van Der Graaf, J. Blay, S.P. Chawla et al. // *Journal of Clinical Oncology.* – 2011. – Vol. 29, N 18, Suppl. – P. LBA10002.
119. Pazopanib for metastatic soft tissue sarcoma (PALETTE): a randomized, double blind, placebo controlled phase 3 trial / W.T. Van Der Graaf, J. Blay, S.P. Chawla et al. // *Lancet.* – 2012. – Vol. 379, N 9829. – P. 1879–1886.

120. The Kadota Fund International Forum 2004-Clinical group consensus / J. Van der Zee, Z. Vujaskovic, M. Kondo, T. Sugahara // *Int. J. Hyperthermia*. – 2008. – Vol. 24, N 2. – P. 111–122.
121. The use of isolated limb infusion in limb threatening extremity sarcomas / N.A. Vohra, K.K. Turaga, R.J. Gonzalez et al. // *Int. J. Hyperthermia*. – 2013. – Vol. 29. – P. 1–7.
122. RTOG sarcoma radiation oncologists reach consensus on gross tumor volume (GTV) and clinical target volume (CTV) on computed tomographic images for preoperative radiotherapy of primary soft tissue sarcoma of extremity in RTOG studies / D. Wang, W. Bosch, D. Roberge et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2011. – Vol. 81, N 4. – P. e525–e528.
123. 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 / D. Wang, Q. Zhang, B.L. Eisenberg et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 33, N 20. – P. 2231–2238.
124. Evaluation of response after neoadjuvant treatment in soft tissue sarcomas; the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC-STBSG) recommendations for pathological examination and reporting / E. Wardelmann, R.L. Haas, J.V. Bovée et al. // *Eur. J. Cancer*. – 2016. – Vol. 53, N 21. – P. 84–95.
125. Inverse prognostic impact of ErbB2 mRNA and protein expression level in tumors of soft tissue sarcoma patients / H. Wichmann, A. Güttler, M. Bache et al. // *Strahlenther. Onkol.* – 2014. – Vol. 190. – P. 912–918.
126. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide and lenograstim for resected soft tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicentre randomised controlled trial / P.J. Woll, P. Reichardt, A. Le Cesne et al. // *Lancet Oncol.* – 2012. – Vol. 13. – P. 1045–1354.