

Коновалов Артём Игоревич

Терморрадиотерапия в комбинированном лечении больных саркомами мягких тканей

14.01.12 – онкология

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

Научные руководители: Старцева Жанна Александровна, доктор медицинских наук, профессор РАН

Тюкалов Юрий Иванович, кандидат медицинских наук

Официальные оппоненты:

Тепляков Валерий Вячеславович, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение "Российский научный центр рентгенорадиологии" Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела хирургии и хирургических технологий в онкологии, отделение онкологической ортопедии комбинированных методов лечения, заведующий

Завадовская Вера Дмитриевна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Сибирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии, заведующая

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (г.Санкт-Петербург).

Защита состоится «___» _____ 2019 г. в ___:___ часов на заседании диссертационного совета Д 002.279.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» по адресу г. Томск, пер. Кооперативный 5.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», адрес сайта <http://tnimc.ru/>

Автореферат разослан «___» _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Фролова И.Г.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Саркомы мягких тканей (СМТ) являются одной из наиболее редких нозологических форм злокачественных новообразований (Mariotto A.V., 2014). В 2017 году, в России зарегистрировано 3716 новых случаев заболевания, что соответствует 1% от всех злокачественных опухолей (Каприн А.Д., 2018). Уровень заболеваемости саркомками колеблется от 1,5 до 2,5 случаев на 100 000 человек (Мерабишвили В.М., 2015).

Долгое время основным методом лечения сарком мягких тканей являлся хирургический. Однако даже в условиях строгого соблюдения критериев радикальности сохраняется высокий риск развития местного рецидива и метастазирования опухоли (Andrä C., 2017). В настоящее время доказана эффективность использования мультимодального подхода, включающего в себя радикальный хирургический компонент и различные методики химиолучевой терапии. Использование комбинированного лечения позволяет добиться снижения процента рецидивов, однако в силу биологических особенностей сарком частота прогрессирования заболевания после комбинированного лечения остается довольно высокой и достигает 25% (Palassini E., 2015).

Стремление к повышению эффективности комбинированного лечения СМТ диктует необходимость поиска методов усиления местного воздействия. С учетом современных трендов, основанных на принципе органосохранения и функционально щадящего лечения, весьма перспективным видится применение радиомодифицирующих агентов, способствующих повышению эффективности дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) без повышения суммарной дозы облучения (Levy A., 2014).

Наиболее распространенным методом физической радиомодификации является локальная гипертермия (ЛГТ). ЛГТ способна потенцировать действие других компонентов лечения. Применение термордиотерапии (ТРТ) у пациентов с СМТ в предоперационном режиме способствует повышению абластичности хирургического этапа лечения и позволяет расширить показания к выполнению функционально щадящего объема операции (De la Mata M.D., 2005). Наличие данных эффектов позволяет рассматривать ЛГТ как один из способов преодоления радиорезистентности опухолевых клеток (Issels R.D., 2016).

Несмотря на достигнутые успехи в лечении данной патологии, высокая частота возникновения местных рецидивов и отдаленных метастазов остается основной причиной смертности для абсолютного большинства больных (Issels R.D., 2018). В этой связи особенно актуальной задачей видится оптимизация существующих методик комбинированного лечения, включающих не только курс ДЛТ и интраоперационную лучевую терапию (ИОЛТ), но и повышение их эффективности за счет использования дополнительных модифицирующих агентов, таких как локальная гипертермия (Angele M.K., 2014).

Степень разработанности темы

Несмотря на небольшой удельный вес в общей структуре онкологической заболеваемости, саркомы мягких тканей являются чрезвычайно актуальной проблемой современной онкологии, в силу способности к неуклонному местному рецидивированию и активному гематогенному метастазированию. В последние годы отечественными и зарубежными учеными ведется активная работа по разработке и внедрению новых методик комбинированного лечения СМТ.

Способы комбинированного лечения СМТ с включением локальной гипертермии в различные этапы радиотерапевтического лечения активно внедряются в странах Европы, США, Японии и России. Большое внимание уделяется более глубокому изучению биологических эффектов локальной гипертермии, механизмов ее воздействия и определению роли в комбинированном лечении сарком мягких тканей, о чем свидетельствует ряд зарубежных исследований. Предложенные методики в ряде случаев обладают существенными недостатками. Методики комбинированного лечения, как правило, ограничиваются вариантами пред- или послеоперационных курсов термолучевой или термохимиотерапии. Вследствие отсутствия четких представлений о роли ЛГТ в комбинированном лечении СМТ локальная гипертермия в основном направлена на паллиативные варианты лечения потенциально неоперабельных больных. Одно из наиболее крупных исследований, посвященных изучению эффективности применения локальной гипертермии в сочетании с полихимиотерапией в лечении распространенных форм сарком мягких тканей, указывает на определенную эффективность данного вида терапии (Issels R.D. et al., 2017). Однако предложенный метод ограничен применением системной терапии на фоне радиосенсибилизации локальной гипертермией и не предполагает проведение хирургического компонента лечения, что, безусловно, ставит под сомнение радикальность данного вида лечения.

Все это диктует необходимость дальнейшего изучения и совершенствования существующих методик комбинированного лечения СМТ. Чрезвычайно важной является разработка последовательной схемы многокомпонентного лечения и возможности использования дополнительных методов воздействия, таких как локальная гипертермия и интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ), в качестве дополнительных опций к стандартным схемам терапии.

Цель исследования - изучить эффективность и переносимость комбинированного лечения сарком мягких тканей, включающего предоперационную терморрадиотерапию, 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, 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 клиничко-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 клиничко-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 терморадитерапии в комбинированном лечении СМТ достоверно увеличивает частоту объективного клинического ответа по сравнению с контролем, при этом наибольшее число частичных и полных регрессий было диагностировано, когда временной интервал между курсом терморадитерапии и операцией равнялся 6 неделям.

Применение предоперационной терморадитерапии 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 терморадитерапии.

Теоретическая и практическая значимость

Разработан, апробирован и внедрен в клиническую практику метод комбинированного лечения с предоперационной терморадитерапией 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 факторы: размер и локализация опухоли, степень дифференцировки и ее радиорезистентность.

Результаты проведенного научного исследования могут быть использованы в качестве учебных пособий для студентов кафедры онкологии и кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа выполнялась в несколько этапов. Первым этапом, в рамках отбора пациентов, проводился комплекс клинических, инструментальных, морфологических и лабораторных исследований. Пациентам, вошедшим в группу исследования, проводился

предоперационный курс дистанционной лучевой терапии на фоне локальной гипертермии. Затем выполнялся хирургический этап лечения с применением интраоперационной лучевой терапии. Пациенты группы контроля проходили лечение по аналогичной схеме, исключая этап локальной гипертермии. По завершении курса комбинированного лечения пациенты динамически наблюдались в течение 24 месяцев. Отслежена частота возникновения ранних и поздних лучевых реакций/лучевых изменений нормальных тканей и послеоперационных осложнений. Проведена оценка показателей непосредственной эффективности предоперационной термордиотерапии. Определено влияние основных клинкоморфологических факторов на непосредственную эффективность лечения и частоту развития местных рецидивов. Проведен анализ показателей двухлетней общей, безрецидивной и безметастатической выживаемости. Полученные данные были проанализированы и обработаны корректными методами статистического анализа.

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 термордиотерапия 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 клинкоморфологические 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.

Степень достоверности результатов

Достоверность результатов проведенного исследования подтверждается достаточным количеством пациентов, вошедших в основную и контрольную группы (50 и 55 пациентов соответственно), высоким методологическим уровнем с применением современных, высокоинформативных клинических, диагностических и морфологических методов исследования.

Апробация материалов диссертации

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).

Внедрение результатов исследования в практику

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

Публикации

По теме диссертационной работы было опубликовано 8 научных работ, в том числе 3 статьи в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук. Получен патент РФ на изобретение №2607961 от 11.01.2017. Зарегистрирована база данных №2015621378 от 08.09.2015.

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, публикаций и оформление диссертационной работы.

Структура и объем 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.

Материал и методы исследования

В исследование включено 105 пациентов в возрасте от 20 до 83 лет (средний возраст $54,6 \pm 2,45$ года) 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 проспективный набор составил 50 пациентов. Результаты комбинированного лечения остальных 55 больных оценивались ретроспективно. Все больные были разделены на подгруппы – первичные и рецидивные СМТ. При включении в исследование пациентов с рецидивными СМТ важным условием было отсутствие в анамнезе курсов дистанционной лучевой терапии.

Критериями включения в исследование являлось наличие у пациентов первичной или рецидивной локализованной формы сарком мягких тканей (G_{2-3}), максимальный размер опухолевого очага, не превышающий 19 см. Для пациентов с рецидивом опухоли – отсутствие ДЛТ в анамнезе.

В зависимости от применяемой методики предоперационной дистанционной лучевой терапии больные распределялись на две группы:

I Исследуемая группа (проспективная) (n=50) – 23 (46 %) мужчины и 27 (54 %) женщин, которые получали комбинированное лечение с использованием предоперационного курса дистанционной лучевой терапии в режиме среднего фракционирования дозы на фоне локальной гипертермии с последующей органосохраняющей операцией и интраоперационной лучевой терапией на ложе удаленной опухоли.

II группа контроля (ретроспективная) (n=55) – 24 (43,6 %) мужчины и 31 (56,4 %) женщина, которым проводилось комбинированное лечение по вышеуказанной схеме (без применения локальной гипертермии).

Проведен сравнительный анализ клинико-морфологических факторов у пациентов исследуемой и контрольной групп. В качестве основных параметров были проанализированы размеры и локализация опухолевого очага, степень дифференцировки и гистологическая принадлежность 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 (54 %)	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	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. Кроме того, 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).

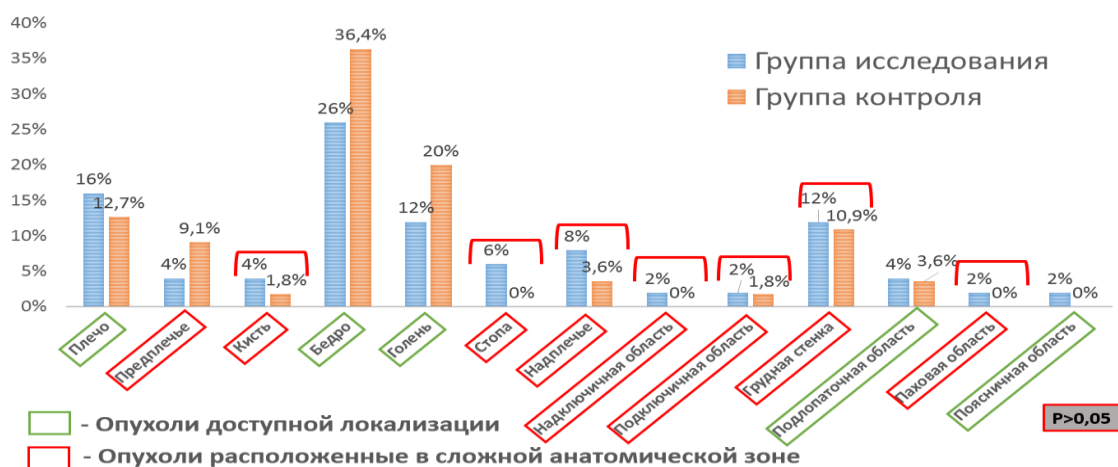


Рисунок 1 –Локализация опухолевого процесса у пациентов исследуемой и контрольной групп

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

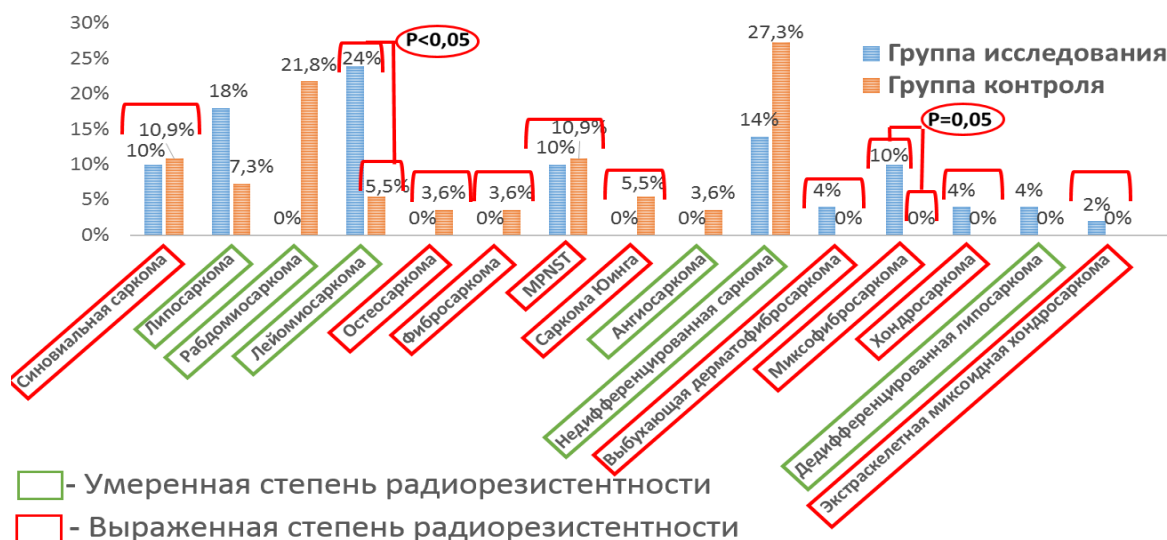


Рисунок 2 – Гистологические формы опухоли у пациентов исследуемой и контрольной групп

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

Методы исследования

Для оценки распространенности опухолевого процесса применялись как клинические и инструментальные методы, так и различные методы лучевой диагностики. Обязательный комплекс обследований включал в себя: полипозиционное ультразвуковое исследование, МРТ исследование мягких тканей с контрастным усилением, СКТ органов грудной клетки. Всем пациентам до начала лечения выполнялась биопсия опухоли с последующим морфологическим и иммуногистохимическим исследованием, с целью определения гистологической формы и степени злокачественности опухоли. При изучении непосредственной эффективности предоперационной терморадитерапии использовали оценочные критерии по шкале RECIST 1.1. Характер и степень выраженности ранних лучевых реакций и поздних лучевых повреждений нормальных тканей оценивались по шкале RTOG/EORTC (1995 г.). Морфологическая оценка опухолевого ответа проводилась по данным гистологического исследования с определением терапевтического патоморфоза опухоли по шкале Lucas.

Методика комбинированного лечения больных первичными и рецидивными саркомами мягких тканей

Пациентам группы исследования предоперационный курс дистанционной лучевой терапии проводился на фоне 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. Пациенты группы контроля проходили лечение по аналогичной схеме, за исключением этапа локальной гипертермии.

Первым этапом в качестве предлучевой подготовки выполнялось определение объемов облучения и дозиметрическое планирование при помощи системы планирования XiO 4.4. Окончательный объем облучения формировался на основании рекомендаций международной комиссии – ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurement) по определению градаций объемов.

Предоперационный курс ДЛТ проводился на гамма-аппарате Theratron Equinox (Канада, MDS Nordion Inc.) с энергией 1,25 МэВ. 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. Процедура локальной гипертермии проводилась на аппарате Celsius TCS (производство Германии) с первого дня курса дистанционной лучевой терапии. Непосредственно гипертермия опухоли проводилась при максимальной температуре 40–42°C в течение 60 мин. Сеансы ЛГТ выполнялись с периодичностью 3 раза в неделю – 8 сеансов за курс. Облучение опухоли на радиотерапевтической установке осуществлялось после процедуры гипертермии с интервалами между воздействиями 10–15 мин. Важным этапом процедуры являлся контроль температуры в опухоли и на поверхности кожных покровов в зоне воздействия непосредственно во время сеанса. Результаты, полученные в ходе термометрии, подтвердили достижение температуры нагрева опухоли, укладываемой в терапевтический коридор (40–42°C).

В плане комбинированного лечения выполнение органосохраняющей операции являлось обязательным этапом. Всем пациентам выполнялось широкое иссечение опухоли с обязательным отступом от макроскопической границы опухоли не менее 1–2 см.

После выполнения резекции опухоли всем пациентам проводилась интраоперационная лучевая терапия с использованием малогабаритного бетатрона МИБ-6Э. Величина однократной дозы ИОЛТ находилась в пределах 10–12 Гр. Расчет курсовой дозы был определен посредством математических формул, предложенных В.А. Лисиным.

Схема проведения комбинированного лечения представлена на рис. 3.

Оценка непосредственной эффективности лечения проводилась после завершения предоперационного курса терморадикотерапии и осуществлялась в соответствии с критериями Recist 1.1, а также на основании данных ультразвукового исследования.

Методы статистической обработки

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.



Рисунок 3 – Дизайн исследования

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка частоты ранних и поздних лучевых реакций/лучевых изменений нормальных тканей

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-й 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 термордиотерапии 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. 2). Ранние лучевые реакции имели обратимый характер и не оказывали негативного влияния на проведение дальнейших этапов лечения.

Таблица 2 – Оценка частоты развития местных лучевых реакций (RTOG/EORTC 1995 г.)

Группа		Группа исследования (n= 50)	Группа контроля (n= 55)	p
Лучевые реакции	Эпидермит 1-й ст.	10 (20,0 %)	16 (29,1 %)	$p=0,336$
	Эпидермит 2-й ст.	10 (20,0 %)	12 (21,8 %)	$p=0,935$
	Эпидермит 3-й ст.	3 (6,0 %)	2 (3,6 %)	$p=0,655$
	Отсутствие	27 (54,0 %)	25 (45,5 %)	$p=0,886$

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. 3).

Таблица 3 – Частота развития поздних лучевых изменений нормальных тканей у пациентов исследуемой и контрольной групп

Группа	Исследуемая группа (n=50)	Контрольная группа (n=55)	p
Вид лучевых осложнений			
Постлучевая нейропатия	3 (6 %)	2 (3,6 %)	$p>0,05$
Фиброз мягких тканей 3 степени	4 (8 %)	3 (5,4 %)	$p>0,05$
Остеорадионекроз (патологический перелом)	0 (0 %)	2 (3,6 %)	$p>0,05$
Без осложнений	43 (86 %)	48 (87,4 %)	$p>0,05$

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.

Оценка непосредственной эффективности

Определение непосредственной эффективности предоперационного курса дистанционной лучевой терапии осуществлялось спустя 4–6 недель с момента его окончания. Важным параметром эффективности являлась оценка размера опухолевых очагов до начала лечения и после завершения курса ДЛТ. 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 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 %). В группе контроля ни у

одного из пациентов не было отмечено полной клинической регрессии опухоли, частичная регрессия наблюдалась у 5/55 пациентов (9,1 %), эффект стабилизации опухолевого процесса отмечен у 50/55 (90,9 %). Таким образом, частота объективного клинического ответа в исследуемой группе составила 30 % против 9,1 % в группе контроля ($p < 0,05$) (рис. 4).



Рисунок 4 – Показатели непосредственной эффективности у пациентов исследуемой и контрольной групп

При оценке показателей непосредственной эффективности выявлено отсутствие достоверных различий между исследуемой и контрольной группами у пациентов с первичными СМТ. 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 зафиксирован у 1/15 пациента (6,7 %). Различия между группами статистически достоверны ($p < 0,05$) (рис. 5).

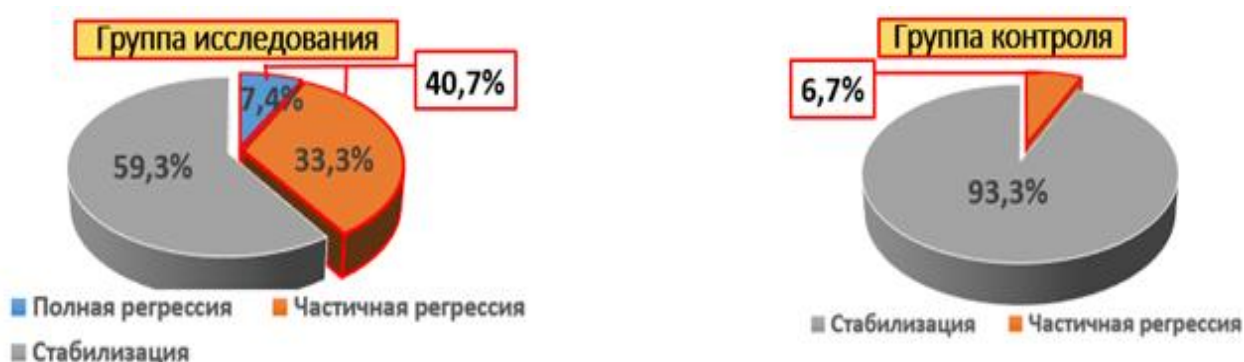


Рисунок 5 – Показатели непосредственной эффективности у пациентов с рецидивами СМТ

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 недель с момента окончания курса ТРТ (45,8 %), по сравнению с пациентами, у которых перерыв между лучевым и хирургическим этапами составил 4 недели (15,4 %) ($p < 0,05$) (табл. 4).

Таблица 4 – Зависимость показателей непосредственной эффективности от сроков выполнения хирургического этапа

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

Выраженность терапевтического патоморфоза опухоли

С целью определения терапевтического патоморфоза всем пациентам выполнялось морфологическое исследование послеоперационного материала. 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 %) соответственно. Достоверных различий между исследуемой и контрольной группами не выявлено ($p > 0,05$) (табл. 5).

Таблица 5 – 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 (0 %)	$p=0,500$

Сопряженность непосредственной эффективности лечения с основными клиничко-морфологическими факторами

Одна из приоритетных задач проведенного исследования заключалась в определении сопряженности непосредственной эффективности с основными клиничко-морфологическими факторами развития сарком мягких тканей. 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. 6, 7, 8).

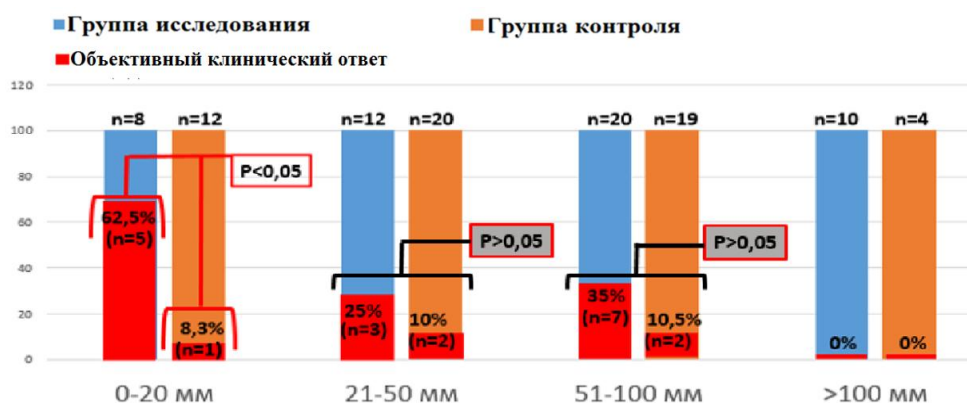


Рисунок 6 – Сопряженность непосредственной эффективности лечения с размерами опухоли

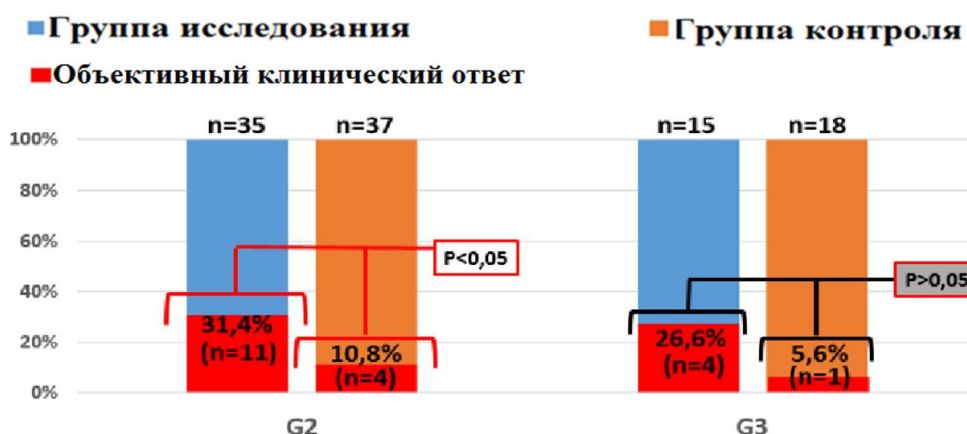


Рисунок 7 – Сопряженность непосредственной эффективности лечения со степенью дифференцировки опухоли

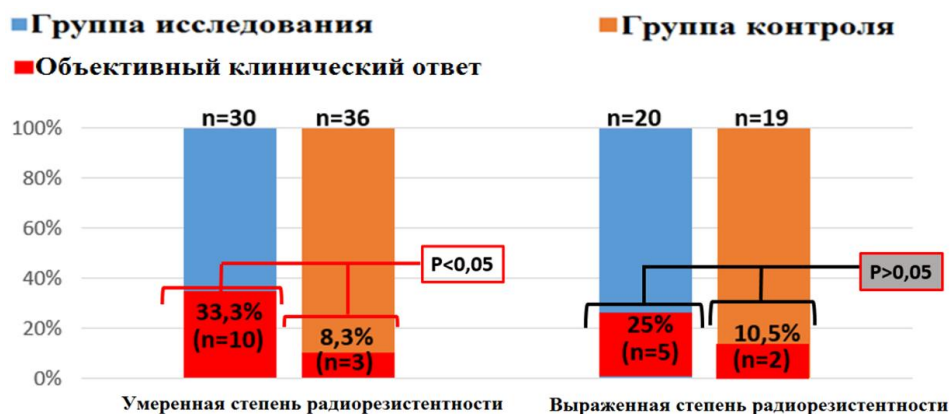


Рисунок 8 – Сопряженность непосредственной эффективности лечения со степенью радиорезистентности опухоли

Таким образом, выделены основные клинко-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 ($p=0,026$).

Объем хирургического этапа комбинированного лечения

Обязательным этапом комбинированного лечения больных саркомами мягких тканей являлось выполнение органосохраняющей операции. Объем оперативного лечения определялся, исходя из данных обследования, и напрямую зависел от распространенности опухолевого процесса. У большинства пациентов, объем оперативного лечения ограничивался широким иссечением опухоли и не сопровождался пластикой послеоперационного дефекта – 44/50 (88 %) в группе исследования и 47/55 (85,5 %) в контроле. Микрохирургическая пластика с закрытием послеоперационного дефекта васкуляризованным лоскутом была проведена 12 % (6/50) пациентов группы исследования и 14,5% (8/55) пациентов группы контроля (табл. 6). Стоит отметить, что у пациентов исследуемой и контрольной групп отсутствовали осложнения, связанные с приживлением лоскута после проведенного пластического этапа операции.

Таблица 6 – Объемы хирургического лечения у пациентов исследуемой и контрольной групп

Группа Объем операции	Группа исследования (n=50)	Группа контроля (n=55)
Широкое иссечение опухоли	44 (88 %)	47 (85,5 %)
Широкое иссечение опухоли	6 (12 %)	8 (14,5 %)

Частота и структура 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 терморадикотерапии и ИОЛТ была длительная раневая экссудация, которая наблюдалась у 17/50 пациентов (34 %) группы исследования и у 23/55 больных (41,8 %) группы контроля. В последующем 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 (табл. 7).

Таблица 7 – Частота развития послеоперационных осложнений у пациентов исследуемой и контрольной групп

Группа	Исследуемая группа (n=50)	Контрольная группа (n=55)	p
Вид послеоперационных осложнений			
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.

Значимых различий в частоте возникновения послеоперационных осложнений удалось избежать за счет разработанного подхода к лечению, основанного на строгом соблюдении курсовой дозы облучения в пределах толерантных уровней нормальных тканей.

Оценка отдаленных результатов комбинированного лечения с включением локальной гипертермии

Частота и сроки появления местных рецидивов

Частота местных рецидивов за два года динамического наблюдения у больных саркома 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 месяцев 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. 9).

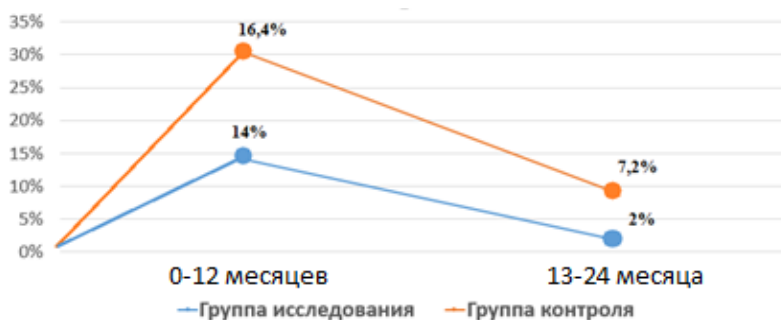


Рисунок 9 – Сроки появления местных рецидивов у пациентов исследуемой и контрольной групп

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 ($p=0,05$).

С целью оценки отдаленных результатов проводилось изучение показателей двухлетней безрецидивной выживаемости, с использованием метода 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 – 76,4 % ($p>0,05$) (рис. 10).

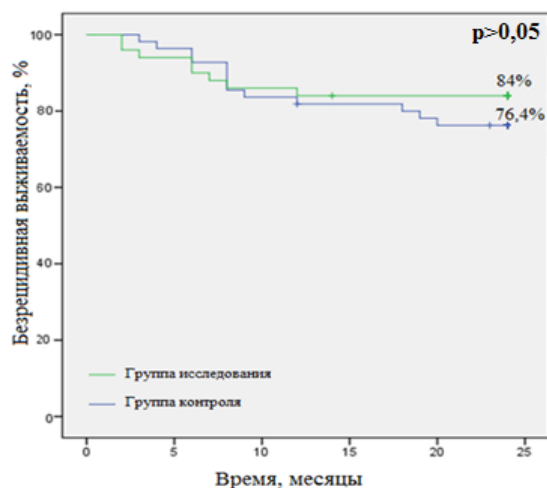


Рисунок 10 – Показатели двухлетней безрецидивной выживаемости у пациентов исследуемой и контрольной групп

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. 11,12).

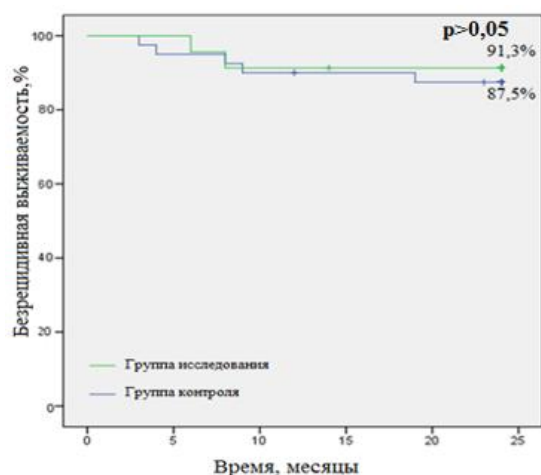


Рисунок 11 – Показатели двухлетней безрецидивной выживаемости у пациентов с первичными СМТ

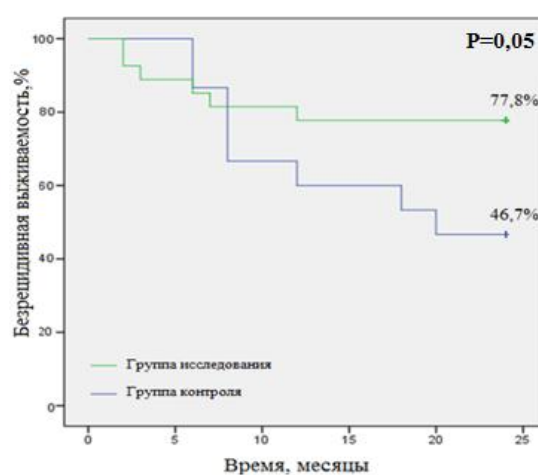


Рисунок 12 – Показатели двухлетней безрецидивной выживаемости у пациентов с рецидивными СМТ

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. 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. 13).

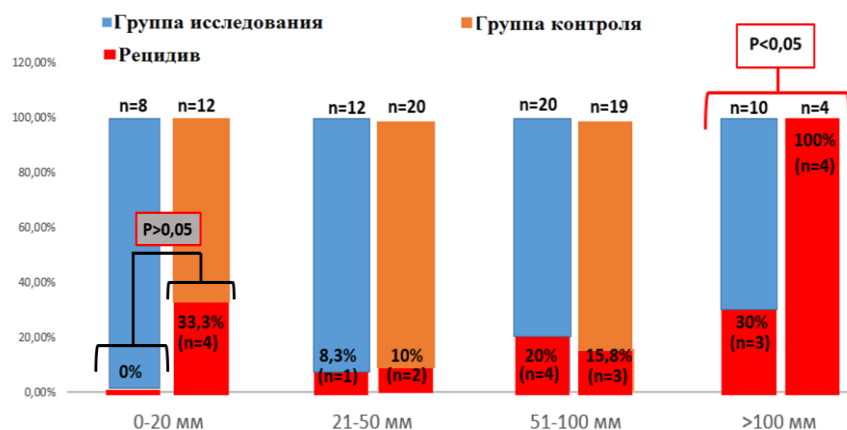


Рисунок 13 – Сопряженность размеров опухоли с риском развития местного рецидива

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. 14, 15, 16).

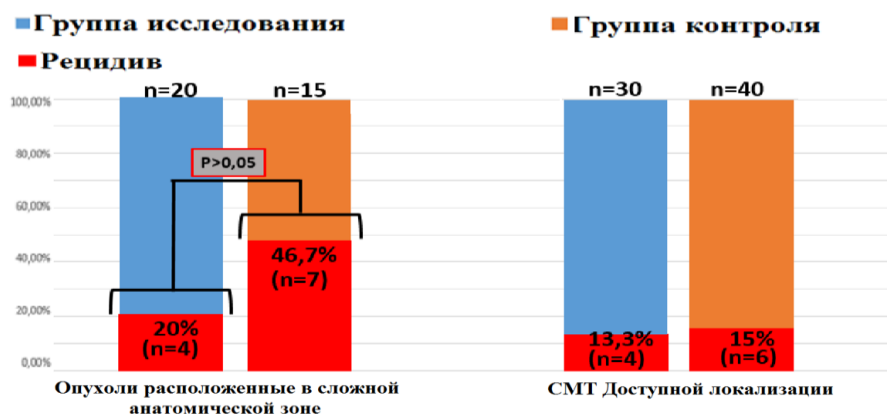


Рисунок 14 – Сопряженность локализации опухоли с риском развития местного рецидива

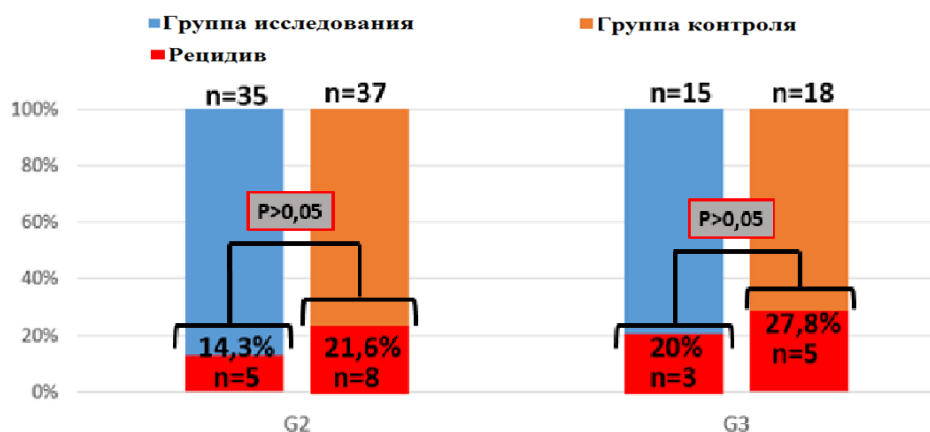


Рисунок 15 – Сопряженность степени дифференцировки опухоли с риском развития местного рецидива

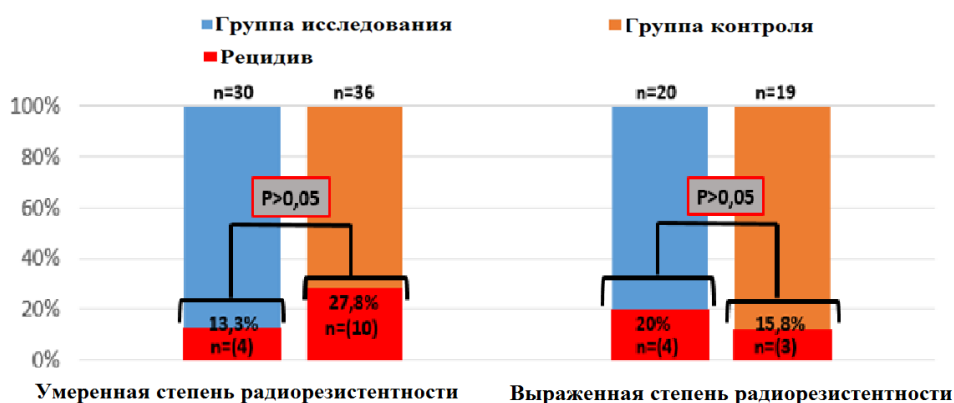


Рисунок 16 – Сопряженность степени радиорезистентности опухоли с риском развития местного рецидива

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 1/55 (1,8 %) пациента контрольной группы. Метастазирование в кости скелета было зарегистрировано только у 1/55 (1,8 %) больного в контроле (табл. 8).

Таблица 8 – 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 %)	$p>0,05$
Регионарные лимфоузлы	1 (2 %)	1 (1,8 %)	$p>0,05$
Кости скелета	0 (0 %)	1 (1,8 %)	$p>0,05$

При анализе безметастатической выживаемости у пациентов исследуемой и контрольной групп статистически достоверных различий не получено – 94,0 % против 83,6 % ($p>0,05$) (рис. 17).

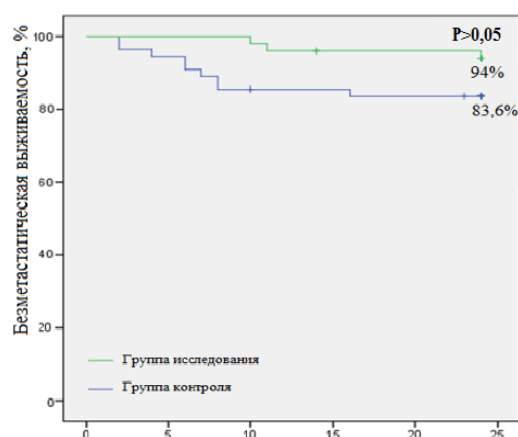


Рисунок 17 – Показатели двухлетней безметастатической выживаемости у пациентов исследуемой и контрольной групп

Анализ показателей безметастатической выживаемости пациентов с первичными СМТ показал отсутствие статистически достоверных различий – 95,7 % в группе исследования против 87,5 % группы контроля ($p>0,05$). В исследуемой группе у пациентов с рецидивами

опухоли двухлетняя безметастатическая выживаемость составила 92,6 % , в группе контроля – 73,3 % ($p>0,05$).

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. 18).

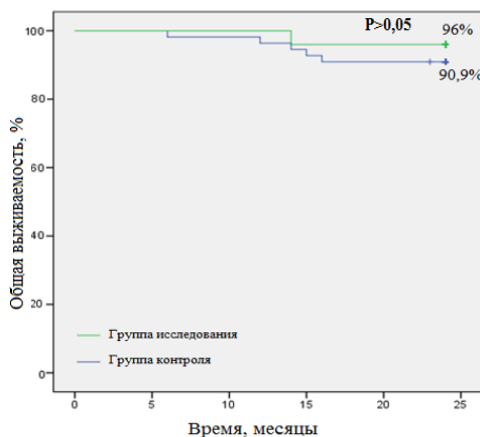


Рисунок 18 – Показатели двухлетней общей выживаемости у пациентов исследуемой и контрольной групп

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 выявило 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 значительно преобладали в группе исследования – 100 % против 86,7 % соответственно ($p=0,05$) (рис.20).

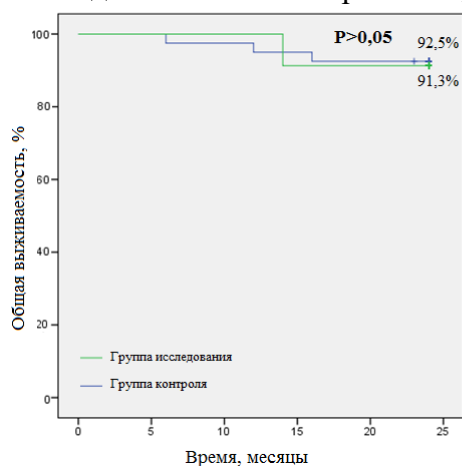


Рисунок 19 – Показатели двухлетней общей выживаемости у пациентов с первичными СМТ

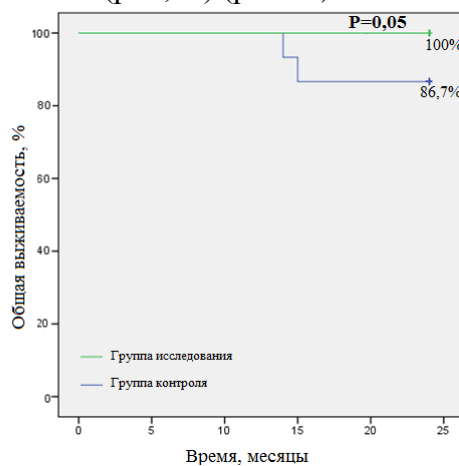


Рисунок 20 – Показатели двухлетней общей выживаемости у пациентов с рецидивными СМТ

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.

На основании проведенного статистического анализа были выделены основные клинимоρφологические факторы, которые необходимо учитывать при назначении ТРТ. В соответствии с этим предложен алгоритм планирования комбинированного лечения для первичных и рецидивных СМТ (рис. 21).



Рисунок 21 – Алгоритм планирования комбинированного лечения больных первичными и рецидивными саркомами мягких тканей

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 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 термордиотерапии 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 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 клинимоρφологические 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 приживление 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 саркомы 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 саркомы 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 саркомы 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 саркомы мягких тканей – 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 саркомы мягких тканей и может являться дополнительной опцией в лечении первичных СМТ.
2. Оптимальным сроком выполнения хирургического этапа лечения можно считать 6 недель с момента окончания предоперационного курса ТРТ.
3. Предоперационная терморрадиотерапия может применяться в комбинированном лечении больных саркомы мягких тканей, объем хирургического вмешательства у которых дополнен реконструктивно-пластическим этапом.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Коновалов, А.И. Роль локальной гипертермии в комбинированном лечении саркомы мягких тканей [Текст] / Ж.А. Старцева, Е.М. Слонимская, Ю.И. Тюкалов, И.Г. Фролова, А.А. Жеравин, А.И. Коновалов, К.А. Симонов, А.В. Богоутдинова, О.В. Котова // Сибирский онкологический журнал. – 2015. – № 3. – С. 76–81.
2. Коновалов, А.И. Возможности ультразвукового метода в диагностике саркомы мягких тканей [Текст] / И.Г. Фролова, О.В. Котова, Ю.И. Тюкалов, С.А. Величко, Е.Е. Бобер, Ж.А. Старцева, А.И. Коновалов, А.В. Богоутдинова // Сибирский онкологический журнал. – 2015. – № 3. – С. 82–89.

3. **Коновалов, А.И. Результаты комбинированного лечения первичных и рецидивных местно распространенных сарком мягких тканей с применением локальной гипертермии [Текст] / А.И. Коновалов, Ж.А. Старцева, Ю.И. Тюкалов, А.В. Богоутдинова, О.В. Котова, П.К. Ситников // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. – 2017. – № 3. – С. 28–31.**

4. Коновалов, А.И. Локальная гипертермия в комбинированном лечении первичных и рецидивных сарком мягких тканей [Текст] / Ж.А. Старцева, Г.С. Жамгарян, Ю.И. Тюкалов, О.В. Котова, А.И. Коновалов, А.А. Жеравин // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. – 2014. – № 2. – С. 57.

5. Коновалов, А.И. Возможности комплексной сонографии в оценке изменений, происходящих в мягкотканых опухолях при комбинированном лечении [Текст] / О.В. Котова., И.Г. Фролова, Г.С. Жамгарян, Ю.И. Тюкалов, Ж.А. Старцева, А.И. Коновалов // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. – 2014. – № 2. – С. 58.

6. Коновалов, А.И. Локальная гипертермия в комбинированном лечении первичных и рецидивных сарком мягких тканей [Текст] / А.И. Коновалов, К.А. Симонов // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии: сборник материалов Всероссийской конференции молодых ученых-онкологов, посвященной памяти академика РАМН Н.В. Васильева. Томск, 13 мая, 2016 года [Электронный ресурс]. – 2016. – С. 87–90.

7. Коновалов, А.И. Применение терморадитерапии в комбинированном лечении первичных и рецидивных сарком мягких тканей [Текст] / Ж.А. Старцева, А.В. Богоутдинова, А.И. Коновалов // Исследования и практика в медицине. – 2017. – Т 4, № 1. – С. 101.

8. Коновалов, А.И. Терморадитерапия в комбинированном лечении первичных и рецидивных сарком мягких тканей [Текст] / А.И. Коновалов, К.А. Симонов // Сборник материалов XII Всероссийской конференции молодых ученых-онкологов, посвященной памяти академика РАМН Н.В. Васильева. – 2017. – С. 67–68.

ПАТЕНТ

1. Способ лечения сарком мягких тканей с применением локальной гипертермии / Старцева Ж.А., Симонов К.А., Коновалов А.И., Слонимская Е.М., Жеравин А.А., Тюкалов Ю.И., Котова О.В. Патент № 2607961 от 11.01.2017 г.

БАЗА ДАННЫХ

1. «База данных анамнестических, клинико-морфологических и основных лечебных параметров у больных с саркомами мягких тканей, получивших комбинированное лечение с применением локальной гипертермии» / Ж.А. Старцева., К.А. Симонов, Ю.И. Тюкалов, А.В. Богоутдинова. №2015621378 от 08.09.2015 г.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Гр – Грей

ДГТ – дистанционная гамма-терапия

ДЛТ – дистанционная лучевая терапия

ИОЛТ – интраоперационная лучевая терапия

ЛГТ–локальная гипертермия

ЛТ – лучевая терапия

МРТ – магнитно-резонансная томография

СКТ – спиральная компьютерная томография

СМТ – саркомы мягких тканей

СОД – суммарно-очаговая доза

ТРТ – терморрадиотерапия

УЗИ – ультразвуковое исследование