

**НЕКОММЕРЧЕСКОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО
«ЗАПАДНО-КАЗАХСТАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени МАРАТА ОСПАНОВА»**

УДК: 616.74-006.6-089

На правах рукописи

БАЙЗАКОВ БЕЙБИТ ТЛЕКТЕСУЛЫ

**ОПТИМИЗАЦИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО
И КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ
САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ**

14.01.12- Онкология

**Диссертация
на соискание учёной степени кандидата
медицинских наук**

**Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Шаназаров Н.А.**

Актобе 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5-11
ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ	8-11
ГЛАВА 1. КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ (обзор литературы)	12-35
1.1.Современные взгляды на методы лечения сарком мягких тканей.....	14-31
1.2.Характеристика прогностических факторов.....	32-35
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	36-54
2.1. Общие сведения о больных.....	36-42
2.2.Особенности терапии больных с первичными опухолями мягких тканей.....	42-43
2.3. Особенности хирургического лечения.....	44-46
2.4. Характеристика комплексного метода лечения с применением ВАПХТ.....	46-50
2.5. Особенности терапии рецидивных мягкотканых сарком.....	50-54
ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ПЕРВИЧНЫМИ ОПУХОЛЯМИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ	55-68
3.1. Принципы диагностики саркомы мягких тканей.....	55-57
3.2. Результаты терапии первичных мягкотканых сарком.....	57-62
3.3. Комплексная терапия сарком мягких тканей.....	62-69
ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕ- НИЯ РЕЦИДИВНЫХ МЯГКОТКАННЫХ САРКОМ	70-85
4.1.Особенности диагностики местных рецидивов мягкотканых сарком...	70-71
4.2. Факторы, оказывающие влияние на сроки развития локальных рецидивов первичной мягкотканной саркомы.....	71-76
4.3. Результаты терапии рецидивных мягкотканых опухолей.....	76-81
4.4. Результаты комплексного лечения сарком мягких тканей.....	81-86
ГЛАВА 5. ОТДАЛЁННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНЫХ И РЕЦИДИВНЫХ МЯГКОТКАННЫХ САРКОМ	87-129

5.1. Отдалённые результаты лечения первичных и рецидивных мягкотканых сарком.....	87-95
5.2. Отдалённые результаты комплексной терапии первичных и рецидивных мягкотканых сарком.....	95-107
5.3. Анализ результатов исследования по общей выживаемости с рецидивными формами сарком мягких тканей.....	107-111
5.4. Мониторинг рецидива сарком мягких тканей.....	112-113
5.5. Характеристика фазового митотического цикла для оценки злокачественности рецидива сарком мягких тканей.....	113-115
5.6. Оценка некоторых клиничко-лабораторных и иммунологических показателей у пациентов с рецидивными саркомами мягких тканей....	115-123
5.7. Пути оптимизации повышения эффективности активного выявления саркомы мягких тканей.....	123-129
ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	130-150
ВЫВОДЫ.....	151-152
РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРАКТИЧЕСКОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ	153-153
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	154
ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ.....	174

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ ИЛИ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ, СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ

ВАПХТ-внутриартериальная полихимиотерапия

ВДФ – время — доза — фракционирование

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

ИОЛТ-интраоперационная лучевая терапия

КТ-компьютерная томография

МРТ-магнитно-резонансная терапия

ООД - областной онкологический диспансер

ПСМ-первично синхронная множественность

ПЭТ –позитронно-эмисионная томография

СОД –сумарная очаговая доза

СМТ-саркома мягких тканей

Узи-ультразвуковое исследование

ХТ-химиотерапия

TNM-tumor nodulus metastasis

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Частота случаев встречаемости сарком мягких тканей в общей структуре всех наблюдаемых злокачественных опухолей составляет от 0,2 до 2,6%. По данным ВОЗ от 2017 г. цифра эта остается относительно стабильной последние 20 лет. Тем не менее, серьезного прорыва в лечении данного вида опухолей по ряду объективных причин до настоящего времени добиться не удалось [1,2].

Основным отличием сарком мягкотканых структур от других злокачественных новообразований является более частое их метастазирование через кровеносное русло, чем через лимфатические сосуды. Частота случаев развития местных рецидивов при данной патологии зависит от способа применяемого противоопухолевого лечения. На сегодняшний день нет универсального способа взятия материала во время выполнения хирургического вмешательства для четкого определения установления «чистоты» зоны выполняемой резекции между пораженной опухолевым процессом и интактной тканью [3,4].

Таким образом, не существует единого мнения в вопросах точного определения пределов резекции здоровых тканей. Многие специалисты говорят о невозможности точной дифференциации резецируемой зоны, по причине чего резекция опухоли выполняется вместе с окружающими тканями. Согласно литературным данным, при резекции саркомы мягких тканей следует иссекать и окружающую интактную ткань в пределах 2-3 см [5,6,7]. Ряд исследователей предлагают при саркомах мягких тканей, локализованных поверхностно, удалять находящийся над опухолью кожный лоскут вместе с послеоперационным рубцом и образовавшимся после биопсии каналом, а при наличии инфильтративных изменений на кожной поверхности, обусловленных опухолевым процессом, такую резекцию необходимо выполнять без учета области облучения, применяемого до и после хирургического вмешательства [8,9,10].

Также, до сих пор остается полностью не изученной роль влияния рецидива саркомы на уровень пятилетней выживаемости данных пациентов. По мнению ученых, развитие местных рецидивов не оказывает значимого влияния на исход патологии [11,12,13], а по мнению других авторов, уровень пятилетней выживаемости при отсутствии местных и региональных рецидивов заболевания достигает до 73,3%, при этом развитие рецидивов способствовало снижению данного показателя до 55,5% [14,15,16].

Не изучены связи между развитием местного рецидива, размерами рецидивного опухолевого образования и длительностью течения местного опухолевого процесса у пациента и их влияние на прогноз жизни больного.

Степень научной разработанности изучаемой проблемы

Саркомы мягких тканей (СМТ) представляют собой редкие гетерогенные опухоли мезенхимального происхождения, в начале заболевания часто локализованные, для которых хирургическая резекция является основным методом лечения. Однако, несмотря на оптимальное хирургическое лечение, у значительной части пациентов развиваются рецидивирующие и метастатические формы заболевания. Для этих пациентов, имеющиеся варианты лечения довольно-таки ограничены [17,8]. Это связано с гистологической гетерогенностью, генетическими абберациями, которые запускают опухолевый процесс, локализацией СМТ в организме человека, что создает трудности в классификации и разработке новых методов лечения. СМТ способны образовываться во всех частях тела человека [19]. Конечности (43%), туловище (10%), висцеральные органы (19%), забрюшинное пространство (15%), голова и шея (9%) являются наиболее распространенными первичными локализациями СМТ. СМТ нижних конечностей возникают в 3 раза чаще, чем верхних конечностей, около 75% этих опухолей локализуются в области коленного сустава [20].

Анатомический участок, где возникла первичная опухоль, влияет на рецидивирование, метастазирование и исход заболевания, а также на выбор лечения. Забрюшинные и внутрибрюшинные опухоли склонны к развитию

раннего локального рецидива: 50% СМТ этой локализации рецидивируют в течение 5 лет. Среди СМТ конечностей и висцеральных органов частота возникновения локального рецидива в течение 10 лет составляет 20-25% [21].

Более чем у 50% пациентов с высокозлокачественными СМТ развиваются метастазы [22]. У пациентов с метастатическим заболеванием 3-летняя выживаемость составляет 20–30%, а медиана выживаемости в настоящее время равна 15-18 месяцам. В целом, для СМТ наиболее характерно метастазирование в легкое. Особенно это свойственно для первичной локализации опухоли в области верхних конечностей, а также для лейомиосаркомы матки. СМТ, возникающие в брюшной полости, чаще всего метастазируют в печень и брюшину. Метастазирование в лимфатические узлы при СМТ наблюдается редко за исключением некоторых гистологических подтипов. При изолированном поражении лимфоузлов возможно излечение некоторых пациентов, однако сочетание с метастазированием в другие органы является неблагоприятным прогностическим фактором [23].

Все выше изложенное послужило основанием для проведения нами данного научного исследования.

Связь работы с научными программами, темами. Диссертационная выполнена в рамках научно-исследовательской работы кафедры онкологии НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет им. Марата Оспанова».

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Цель исследования: оптимизация результатов оперативного и комплексного лечения больных с саркомами мягких тканей путем изменения методик лечения.

Задачи исследования:

1. Провести анализ диагностических и тактических ошибок, которые неблагоприятно влияют на эффективность оперативного лечения у больных с саркомами мягких тканей.
2. Исследовать результаты применяемых способов оперативного и комплексного лечения у больных с первичными саркомами мягких тканей с использованием в доперационном периоде лучевой терапии и регионарной внутриартериальной химиоинфузии.
3. Исследовать частоту развития местных рецидивов заболевания и их сроки в зависимости от гистологического типа мягкотканых сарком и применяемых способов лечения.
4. Изучить результаты оперативного и комплексного способов лечения больных при рецидивах мягкотканых сарком.
5. Исследовать отдаленные результаты оперативного и комплексного способов лечения больных с рецидивными формами мягкотканых сарком.

Научная новизна

Выявлено наличие прямой связи между уровнем пятилетней выживаемости пациентов и гистологическим типом мягкотканых сарком, их размерами и степенью дифференцировки опухоли. Установлены факторы, оказывающее неблагоприятное влияние на прогностический исход, к которым относятся: размеры первичного и рецидивного злокачественного новообразования, степень дифференцировки опухоли.

Теоретическая и научно-практическая значимость работы. Впервые проанализированы результаты применения комплексного метода

лечения сарком мягких тканей с использованием предоперационной лучевой терапии и регионарной внутриартериальной химиоинфузии.

Разработанная нами схема лечения сарком мягких тканей позволила изменить тактику ведения пациентов данной группы и установить конкретные сроки наблюдения за перенесшими лечение больными. Впервые установлено, что через 6 месяцев от момента завершения основного этапа лечения требуется постоянное ежемесячное обследование использованных пациентов.

Установлено, что наиболее целесообразным объемом хирургического вмешательства при саркомах мягких тканей считается широкое иссечение опухоли с включением кожного лоскута над опухолью в единый блок удаляемых тканей. Определена возможность пластики раны после операции межподвздошно-брюшной резекции латеральным кожно-фасциальным лоскутом.

Объект исследования: 204 пациентов с мягкотканными саркомами различных гистологических вариантов.

Предмет исследования: результаты ультразвуковых, компьютерно-томографических, гистологических, клиничко-лабораторных, морфологических и иммунологических исследований пациентов с саркомами мягких тканей и их рецидивов.

Личный вклад соискателя учёной степени:

Диссертационная работа-самостоятельное научное исследование автора. Соискатель самостоятельно определил цель и задачи исследования, провёл сбор, обобщение и анализ полученных результатов, выполнил полноценный патентный поиск и анализ имеющейся научной литературы по теме исследования. Провёл анализ историй болезни и медицинских карт 204 пациентов с саркомами мягких тканей и его рецидивами. Автором проведено анализ всех методов проведённого исследования, оперативные и лечебные вмешательства. Автором самостоятельно написаны все разделы диссертации, сформулированы её основные положения и выводы, проведён

статистический анализ полученных данных. В исследованиях, выполненных в соавторстве, реализованы научные идеи диссертанта.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности (формуле и область исследования): Соответствует паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 14.01.12-онкология.

3.3.Эпидемиология.Скрининг.3.4. Иммунная система. 3.5. Клинические проявления. Диагностика. 3.6. Лечение. 3.7. Реабилитация.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. При изолированном применении оперативных методов лечения у больных с мягкотканными саркомами риск развития местных рецидивов заболевания является высоким.
2. При лечении мягкотканых сарком необходимым является применение комплексного подхода с проведением в дооперационном периоде лучевой терапии и ВАПХТ.
3. Рецидивные формы мягкотканых сарком трудно поддаются лучевой терапии.
4. Не установлено наличие связи между локальными рецидивами высокодифференцированных форм мягкотканых сарком и уровнем пятилетней выживаемости пациентов.
5. Неблагоприятными прогностическими факторами исхода мягкотканых сарком с высокой и промежуточной степенью их дифференцировки считаются большие размеры опухолевого образования, превышающие 5 см, а также наличие местного рецидива.

Степень достоверности результатов: Достоверность результатов исследования подтверждена применёнными современными, широко используемыми в практике клиническими и инструментальными, гистологическими, морфологическими и иммунологическими методами. Все полученные результаты и выводы основаны на принципах доказательной медицины. Статистическая обработка материала подтвердила достоверность полученных результатов.

Апробация и реализация результатов диссертации. Материалы диссертации доложены и обсуждены на научном обществе онкологов и радиологов ЗКО (Актобе, 2010), на научно-практической конференции молодых ученых ТюмГМА (Тюмень, 2010, 2011), на Российской научно-практической конференции (Челябинск, 2010, 2012), на VII съезде онкологов и радиологов СНГ (Астана, 2012), Conference “The internationalization of continuing medical education. Prospection”. Aktobe, 2019. На заседании межкафедральной –проблемной комиссии по онкологии НАО «ЗКМУ им. Марата Оспанова» протокол №6 от 24.11.2022 г.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 20 научных работ, в том числе 6 статьи в рецензируемых журналах ВАК при Президенте Республики Таджикистан.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 176 страницах компьютерного текста шрифтом «Times New Roman», 14 шрифт, состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 32 таблицами и 9 рисунками. Список использованной литературы включает 177 источников, из них 36 источников стран СНГ и 141 иностранных авторов.

ГЛАВА 1. КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ (обзор литературы)

К мягкотканым саркомам относятся злокачественные опухолевых поражения мезенхимы (за исключением опухолевого поражения тканей ретикулоэндотелиальной системы и опорной системы), а также злокачественные опухолевые поражения нейроэктодермы [23].

На сегодня исследование и поиск методов лечения сарком мягких тканей считается одной из актуальных проблем медицины. К примеру, в конце 2017 года при запросе «Soft tissue sarcoma» в библиотеке PubMed число статей, посвященных данной проблеме, превысило 15000 [24], а число проводимых исследований в области данной патологии, числящихся в базе данных ClinicalTrials.gov, составляет 1540 (экспериментальные изучения 1-3 фазы) [25].

Согласно последним представленным данным ВОЗ существует более 100 разновидностей сарком мягких тканей по гистологическому строению [5]. Они могут отличаться между собой по молекулярному типу, клинической картине и чувствительности к проводимой терапии [25,26]. Чаще всего наблюдаются недифференцированные саркомы, лейомиосаркомы, липосаркомы, синовиальные саркомы и перерождения нейрофибром [27,28,29].

Выявление первичного онкопатологического фактора развития опухоли до сих пор остается актуальной проблемой среди морфологов [30,31,32].

В ряде клинических учреждений такие образования, как опухоли средостения, орбит и забрюшинного пространства не относят к саркомам мягких тканей. Однако, в некоторых странах данные патологии относятся к саркомам мягких тканей, так как они имеют подобный гистогенез [33,34].

Встречаемость мягкотканых сарком составляет около 1% от общего числа злокачественных опухолей, наблюдаемых у людей [1,2,3,4,25].

Ежегодная выявляемость новых случаев мягкотканых сарком в России составляет порядка 10 000 (1 % от общего числа выявленных злокачественных опухолей) [36]. Число заболевших данной патологией составляет 30 человек на 1 000 000 жителей [36]. Среди детей этот показатель несколько выше - 6,5%, а по уровню заболеваемости и смертности он занимает 5-е место [36]. В зарубежных странах также наблюдается ежегодное увеличение числа сарком мягких тканей. Так, в США в 2015 году отмечалось 11000 новых случаев [37,38], а во Франции было выявлено около 4000 [39].

Наиболее часто мягкотканая саркома встречается у лиц в возрасте от 56 до 65 лет, а пик заболеваемости наблюдается в возрасте 80-90 лет [40,41]. Ряд злокачественных новообразований имеют характерную особенность развития в определенном возрасте. Так, липосаркома чаще развивается у взрослых людей, тогда как рабдомиосаркома характерна для детского возраста [42,43]. СМТ может быть локализована в любом органе и ткани организма, но чаще всего она располагается в мягких тканях нижней конечности. Первичная СМТ до 60 % случаев исходит из мягких тканей бедра [44,45]. Для ряда сарком характерна их специфическая локализация. Так, для липосаркомы характерно их расположение в тканях нижних конечностей, для синовиальной и эпителиоидной саркомы, а также для фибросаркомы характерно их расположение в мягких тканях верхних конечностей [46].

По данным литературы, гематогенные метастазы при мягкотканых саркомах составляет до 55% [47,48,49], а на долю лимфогенных метастазов приходится 2,9-10% случаев [50,51,52].

Для СМТ в зависимости от способа терапии характерна различная частота развития местных рецидивов. Появление метастазов в лимфоузлах считается неблагоприятным в плане прогноза течения заболевания. Малая часть пациентов с метастазами в лимфоузлах живут долгое время [28,29,53]. Низкодифференцированные мягкотканые опухоли в отличие от

высокодифференцированных способны к метастазированию в отдаленные органы [54,55,56,57].

1.1. Современные взгляды на методы лечения сарком мягких тканей

Основным способом лечения СМТ длительное время считался оперативный, в частности локальное его иссечение, однако этот метод лечения имеет свой минус. Частота местных рецидивов по данным разных авторов колеблется в пределах 40-80% [59,60]. По данным некоторых авторов, при локальном иссечении новообразования в пределах его капсулы риск возникновения рецидива составляет до 90 % среди оперированных пациентов, в случае обширного иссечения этот показатель возрастает до 40 % [61,62,63,64,65,67]. В своих исследованиях многие ученые утверждают, что радикальное локальное удаление новообразования в пределах здоровых тканей считается лучшим способом лечения, при котором риск развития местного рецидива составляет 10-15% [64,65,68,69,70].

Одним из актуальных является вопрос радикализма иссечения новообразования. Согласно данным ряда авторов, при определении показаний к радикальному удалению образования в пределах окружающих мягких тканей важную роль играет его макроскопическое изучение. В определении границ захвата окружающих здоровых тканей нет однозначного мнения. Ряд авторов отмечает, что участки здоровых тканей должны быть иссечены в пределах 5– 8 см от границ новообразования. Нередко опухоль иссекается широко с захватом здоровых участков [68,69].

В своих работах некоторые авторы утверждают, что новообразование должно быть иссечено в пределах 2-3 см здоровых окружающих участков. Однако, при этом не было уточнено расположение новообразования.

Установка линии резекции зачастую зависит от первичной локализации опухоли, так наличие новообразования в области крупных суставов изначально исключает захват объема единой ткани (опухолевой и интактной) более 6 см, в избежание дальнейшего развития осложнения в данной анатомической области [70]. В текущей клинической ситуации требуется

прибегнуть к методике интраоперационной диагностики роста и распространения опухолевой ткани, для применения более экономичной резекции. Однако, для этого также требуется полное иссечение опухоли [71]. Степень радикализма проведенного хирургического вмешательства оценивается по данным микроскопического исследования биоптатов, взятых с иссеченных краев. В случае обнаружения признаков атипизма клеток в зоне выполненной резекции, проведенное хирургическое вмешательство считается радикальным. Исследование биоптатов необходимо проводить до завершения хирургического вмешательства, так как существует риск возникновения в последующем местного рецидива [72].

В мировой литературе по данной тематике, к сожалению, отсутствует точное описание методики интраоперационного забора биопсийного материала, для подтверждения опухолевой инфильтрации, в зависимости от локализации и размера очага опухолевой ткани.

В литературных источниках, обсуждающих проблему оперативного лечения мягкотканых опухолей, имеются разные мнения, касающиеся удаления кожного лоскута над новообразованием. Так, в работах групп авторов говорится, что предпочтительно применять радикальное иссечение кожного лоскута, находящегося в области опухоли, при поверхностном расположении мягкотканной саркомы, а также при наличии признаков инфильтративного изменения в коже без учета зон предстоящей лучевой терапии. Однако, имеется и другое мнение. Так, некоторые авторы считают необходимым удаление кожного лоскута лишь в случае инфильтрации опухолью или же в случае поверхностной локализации опухоли [73]. Ряд специалистов отмечают, что иссечение кожного лоскута возможно даже при наличии указанных факторов. С внедрением микроскопической хирургической техники была решена проблема закрытия больших дефектов ран у пациентов при обширном иссечении опухоли вместе с окружающими ее тканями [74,75].

С помощью аутотрансплантации кожных лоскутов на сосудистой ножке можно закрыть операционную рану почти любых размеров, однако это не гарантирует избежание возникновения осложнений в послеоперационном периоде, что может оказать влияние на необходимость использования адъювантной лучевой терапии и ее продолжительность [76].

В публикациях ряда авторов детально описываются процессы при возникновении послеоперационных осложнений после выполнения аутотрансплантации кожного лоскута микрохирургическим способом. При этом осложнения могут наблюдаться как во время операции, так и в первые дни после ее проведения. В 7 % процентах случаев наблюдалось развитие интраоперационных осложнений, связанных с отсутствием реваскляризации лоскута. У 14 % регистрировалось развитие микрососудистого тромбоза в раннем послеоперационном периоде (1-3 сутки), что привело к некротизации аутотрансплантата. Наличие локальных рецидивов удалось зарегистрировать у 14 % пролеченных пациентов спустя 4-15 месяцев после проведения оперативного вмешательства [77].

Для закрытия обширных дефектов передней стенки живота и грудной клетки успешно используются синтетические пластические материалы, такие как, политетрафлуорэтилен [78].

С целью достижения радикализма при удалении мягкотканых сарком, расположенных в области проксимальной участка бедра, паховой и ягодичной зон, выполняется частичное иссечение тазовых костей. Также описывается методика пластики дефекта тканей, образованного при иссечении опухоли, задним или передним лоскутом в зависимости от топографической локализации опухоли [79].

Хирургический метод лечения сарком мягких тканей является золотым стандартом при данном типе опухоли, однако зачастую имеется высокий риск возникновения местного рецидива. В связи с этим ведется поиск новых способов лечения больных с мягкоткаными саркомами. Разработка комплексных методов лечения больных с данной патологией (саркома

мягких тканей конечности) позволила специалистам проводить радикальные операции с более высоким процентом органосохранения, что в свою очередь значительно повысило качество жизни пациентов в послеоперационном периоде и снизило риски развития локальных рецидивов [80].

В последнее время одним из трендов в направлении применения комплексного лечения сарком мягких тканей является предоперационная лучевая терапия. К сожалению, доказательная база преимуществ использования предоперационной лучевой терапии в сравнении с послеоперационной на сегодняшний день отсутствует [81].

Проведение лучевой терапии СМТ в предоперационном периоде позволяет добиться «стерилизации» ложной капсулы новообразования, девитализации анаплазированных клеток, что способствует проведению хирургического этапа лечения в условиях высокой степени абластичности [82].

СМТ размерами до 5 см хорошо поддаются хирургическому иссечению без применения лучевой терапии и химиотерапии. Химиотерапия, как правило, предназначена для лечения пациентов с доказанной метастатической болезнью, либо при попытке уменьшить первичную опухоль при больших размерах образования для дальнейшей возможности хирургического лечения. Общей целью такого рода терапии является достижение наибольшего эффекта - «oncology control», при этом больной должен быть осмотрен специалистами разных направлений.

Под термином «oncology control» понимают меры, при которых риск развития рецидивов снижается до минимума. До последнего времени многие мягкотканые саркомы конечностей удаляли путем ампутации последней или радикального иссечения опухоли. Несмотря на возможность оптимального контроля местного распространения образования, при данном подходе риск развития метастазов сохранен [83].

С введением адьювантной лучевой терапии и развитием визуализационных методов контроля, в частности МРТ, стало возможным

определение консервативных (меньшего отступа) границ резекции при минимальном риске развития рецидивов. В целом, современные способы сохранения конечности позволяют создать «oncology control» с хорошим функциональным результатом по сравнению с радикальными хирургическими методами. Показаниями к первичной ампутации можно считать наличие обширных (>7 см) и местно инвазивных новообразований [84].

Одним из главных пунктов при планировании проведения лучевой терапии перед выполнением хирургического вмешательства считается выбор наиболее оптимальной фракционной дозы. Согласно представленным специалистами из МНИОИ им. П.А. Герцена данным, одним из вариантов может являться использование режима изменения в динамике облучающих доз, с учетом данных клинического наблюдения за опухолью и самочувствием самого пациента. Было отмечено, что такое дозированное облучение удовлетворительно переносилось пациентами, при этом не наблюдалось увеличение сроков репарации послеоперационной раны.

К числу основных задач при применении в дооперационном периоде лучевой терапии относится уменьшение размеров и массы опухоли к оперативному этапу. Однако имеются и минусы данной методики, это удлинение предоперационного периода, что в свою очередь в ряде случаев может являться риском метастазирования опухоли [85,86].

По данным некоторых авторов комплексное лечение сарком мягких тканей положительно влияет на риск возникновения локальных рецидивов, частота которых снижается до 19 %. По информации других исследователей, после проведения комплексной и лучевой терапии в дооперационном периоде риск развития местного рецидива сарком уменьшился до 10-11%.

По данным авторов у 6 % больных наблюдалось развитие локальных рецидивов даже при отсутствии в резецированных краях опухолевого роста. При положительном тесте на наличие опухолевого роста в краевых резекционных тканях, повторное развитие сарком наблюдалось в 18% случаев

у больных, подвергнутых комплексному лечению с предоперационной лучевой терапией в суммарной очаговой дозе (СОД) 50 Гр [87,88].

Отличительной особенностью мягкотканых сарком вероятность их частого рецидивирования. Так, вероятность развития местного рецидивирования после хирургического удаления опухоли, несмотря на заметные достижения в лечении больных данной категории, не имеет тенденции к снижению. Согласно литературным данным, число случаев возникновения местных рецидивов при данной патологии колеблется от 25 до 60%, при этом в ряде случаев в зависимости от применяемых методов лечения первичных форм мягкотканых сарком и их биологических особенностей этот показатель может составлять 90% случаев [89].

Несмотря на то, что особенности локального рецидивирования мягкотканых сарком изучались многими учеными, результаты лечения остаются неутешительными, что обуславливает необходимость проведения дальнейшего исследования данной проблемы.

С внедрением иммуногистохимических методов исследования изменились сведения о структурных особенностях мягкотканых опухолей. Однако, проблема ранней диагностики рецидивных форм мягкотканых сарком до сих пор не утратила свою актуальность [90]. В комплексном обследовании больных с рецидивами мягкотканых сарком применяются дополнительные методы визуальной диагностики, включая УЗИ, КТ и МРТ-исследования, а также позитронно-эмиссионная томография. Большое значение имеет тот факт, чтобы наблюдаемые в послеоперационном периоде изменения в области ложа иссеченного опухолевого образования не оказались ошибочно трактованными как местный рецидив опухоли, следствием чего больному могут быть назначено ненужное лечение или напрасная биопсия, которая не даст четкого ответа. В настоящее время традиционное рентгенологическое исследование имеет ограничительный характер в диагностике мягкотканых сарком, при этом другие методы

исследования, широко используемые в прежние годы, на сегодняшний день уже не применяются [91].

Метод УЗ-диагностики считается недорогим, доступным и более быстрым в применении, но в то же время достаточно информативным при динамическом наблюдении пациентов с рецидивными формами поверхностных сарком мягких тканей.

Некоторые авторы, отмечают, что рецидивные узлы малых размеров, которые наблюдаются после удаления мягкотканной саркомы и в большинстве случаев на фоне мышц и возникающих после хирургического вмешательства изменений остаются незамеченными при рентгенодиагностике, можно определить с помощью УЗ-исследования. В такой ситуации, как правило, проведение УЗИ может являться достаточным для определения тактики лечения больного, в том числе путем хирургического вмешательства. При рецидиве заболевания визуализируются гипоехогенные узлы округлой формы с продолговатыми контурами, а в ряде случаев с дольчатым строением. Современные УЗ-оборудования позволяют получить хорошее изображение и выявить наличие локального рецидива. Также, при обнаружении опухолевого образования с помощью УЗ-навигации можно произвести прицельную биопсию [92].

К сожалению, невозможно произвести дифференциацию между доброкачественными и злокачественными опухолями по оценке исключительно только данных, полученных при использовании В-режима. В связи с этим большое внимание необходимо уделить количественным характеристикам доплерографического исследования состояния кровотока в области опухолевого образования и данным соноэластографического исследования.

С целью улучшения диагностики мягкотканых сарком разрабатываются различные способы шкальной оценки показателей сонографии и доплерографии. Так, большое количество ученых в 2015 году применяли шкальную оценку результатов УЗ-скрининга, проводимого среди

189 больных с саркомами мягких тканей. В результате данного скрининга, у 122 пациентов были диагностированы доброкачественные саркомы, а 67 пациентов – злокачественные саркомы. Наряду с изучением данных УЗ-диагностики также проводилась шкальная оценка состояния васкуляризации с использованием цветового доплеровского картирования. При этом изучались уровень эхогенности, структурные особенности новообразования, уровень кровенаполнения, размеры опухолевого образования. Было установлено, что чувствительность применяемого в диагностике мягкотканых сарком метода составила 85,1%, а специфичность данного метода составила 86,9%. По данным этих авторов, метод цветовой доплерографии является недостаточным для дифференциации злокачественных сарком. Для этого необходимо наряду с изучением данных клинического исследования в комплексе провести МРТ и УЗ-диагностику с применением шкалы УЗ-скрининга [93].

На сегодняшний день широкое применение нашел такой способ диагностики поверхностных опухолей, как ультразвуковая эластография. В основе данного метода диагностики лежит изучение плотности органов и тканей. В первую очередь, ультразвуковая эластография оказывает большую помощь в определении тактики проведения оперативного лечения благодаря своей способности более точно и полно определить объем тканей, который подлежит иссечению во время проведения хирургического вмешательства у пациентов с неинкапсулированной опухолью. Учитывая то, что объем мягких тканей, расположенных в области проведенного хирургического вмешательства с иссечением опухоли, является относительно небольшим, эластография помогает определить либо исключить наличие локального рецидива, за счет контрастного отражения разницы между тканевыми структурами [94,95].

Роль микропузырьковых контрастных веществ при проведении УЗ-диагностики играют мелкие воздушные либо газовые пузырьки диаметром 2-6 нм, инкапсулированные в оболочку химического вещества. Эти пузырьки

способны изменять характеристики отражаемого сигнала, что влияет на их обработку и позволяет выделить сигналы, исходящие от контрастного вещества, от общего потока всех УЗ-волн, благодаря чему можно наблюдать и мониторировать в режиме реального времени степень распределения контрастного вещества в исследуемой области, в результате появляется возможность изучения артериальной и венозной фазы контрастирования по отдельности. При использовании во время проведения доплерографии различных режимов можно определять расположенные внутри опухолевого образования сосуды, размерами более 100 мкм, при этом благодаря контраст-усиленному сканированию можно определить мелкие сосуды, размеры которых составляют около 40 мкм. Также, при данном методе исследования не наблюдается наличие интерстициальной фазы, которая имеется при других контрастных способах диагностики, что позволяет получить картину реальной перфузии тканей [96,97].

По данным ряда авторов, применявших данный метод исследования у 23 больных с поверхностно расположенными мягкотканными опухолями, этот контрастный способ УЗ-диагностики не является дорогостоящим, отличается минимально инвазивностью и высокой информативностью в диагностике злокачественных мягкотканых новообразований [98].

Таким образом, с помощью контрастной сонографии можно произвести дифференциацию рецидивов мягкотканых сарком от рубцовоизмененных и поврежденных в результате травмы тканей, сером, больших синовиальных бурс, гигром, развившихся после операции мышечных грыж, очагов воспалительного процесса и т.д. [99].

Широкое распространение нашел метод КТ-исследования благодаря внедрению спиральных и многосрезовых томографов, с помощью которых в короткие сроки можно провести исследования, а при изучении полученных снимков можно использовать способность выполнения постпроцессорного построения многоплоскостных реконструкций. В то же время оптическая плотность злокачественных новообразований является сопоставимой с

таковой в мышечной ткани, что осложняет оценку реальных размеров опухолей во время проведения КТ-исследования, даже при применении внутривенного контрастирования. Для того, чтобы определить точные границы злокачественной опухоли при КТ необходимо, чтобы коэффициент поглощения данного новообразования отличался от интактной ткани на 10-15 единиц Хаунсфильда. Вышеотмеченные недостатки КТ-исследования наряду с высокой его лучевой нагрузкой, а также имеющиеся противопоказания к применению контрастных средств, не наблюдаются при выполнении МРТ-исследования [100]. Как отмечает ряд авторов, МРТ-исследование считается наиболее информативным в диагностике мягкотканых опухолей благодаря достаточной способности контрастирования мягкотканых структур и мультипланарности визуализации на фоне отсутствия лучевой нагрузки [101].

Высокая дифференциальная способность МРТ-исследования объясняется возможностью получения спектральных изображений. С помощью МРТ можно более точно оценить глубину опухолевого поражения рядом расположенных тканей и сосудов [102]. При интрамуральной локализации новообразования можно оценить степень поражения опухолевым процессом мышечных волокон. Метод МРТ-исследования позволяет определить наличие рецидивов мягкотканых опухолей, но при этом, согласно литературным данным, не до конца изученной остается роль МРТ в рутинной диагностике рецидивов опухолей, о чем свидетельствуют данные ряда авторов, исследовавших результаты хирургического лечения больных с мягкоткаными саркомами. На сегодняшний день было проведено только два ретроспективных исследования по изучению результатов использования МРТ-исследования в диагностике рецидивов мягкотканых сарком, при этом полученные авторами данные являются противоречивыми [103,104].

По данным японских специалистов, которые изучали информативность МРТ в диагностике бессимптомных рецидивов мягкотканой саркомы у 124

больных. Данный метод исследования является неоправданным при эффективном первичном лечении мягкотканых сарком на конечностях. Полученные результаты соответствовали рекомендациям, которые в 2006 году предложила саркома-группа федерации онкологических центров Франции [105,106].

Проведение контрольного МРТ-исследования в послеоперационном периоде рекомендуется у больных с повышенным риском развития локального рецидива, либо при невозможности оценки состояния послеоперационного пространства по клиническим данным [107]. Как отмечают авторы, целесообразным является проведение проспективного исследования с анализом случаев с положительными результатами исследования биоптатов краевых тканей резекции с целью изучения информативности МРТ-диагностики, а также частоты случаев встречаемости ложнопозитивных результатов, с учетом стоимости проведения МРТ.

Принципиально отличаются от приведенных выше способов диагностики данного заболевания такие радионуклидные методы исследования, как однофотонная эмиссионная томография (ОФЭКТ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), с помощью которых можно оценить функциональное состояние злокачественного новообразования [108].

При изучении эффективности радионуклидных методов диагностики рецидивных форм мягкотканых сарком оценивается их возможность отображения визуальной картины состояния опухолевой ткани, а также возможность оценки биологической активности пораженных опухолью опухолевой тканей по уровню кумуляции метаболического радиофармпрепарата (РФП). На сегодняшний день с помощью такого гибридного метода исследования, как ПЭТ-КТ с 18-фтордезоксиглюкозой (18Ф-ФДГ), можно выявить рецидивы опухоли, уровень их распространенности, а также оценить эффективность проводимой терапии. Согласно современным литературным данным, большую помощь оказывает ПЭТ при изучении гистопатологической реакции тканей на фоне

проведения неоадьювантной химиотерапии, а также в оценке прогноза клинических исходов у больных с мягкотканными саркомами на конечностях. Метод ПЭТ-диагностики оказался наиболее точным при оценке ответной реакции на проводимую в доперационном периоде химиотерапию. Ряд авторов, при исследовании 50 больных с резектабельными мягкотканными саркомами установили, что уменьшение захвата фтордезоксиглюкозы на 35% после проведения первого курса химиотерапии оказалось чувствительным предиктором появления гистопатологической ответной реакции на лечение со стороны опухолевой ткани [109,110].

Согласно данным I. Judson с соавт. На сегодняшний день радионуклидные методы диагностики нельзя считать золотостандартными при наблюдении больных с саркомами мягких тканей, но при этом в ряде случаев применение ПЭТ-КТ диагностики может оказаться эффективным в случае получения сомнительных данных после применения морфо-анатомических визуализационных методов исследования либо у пациентов, которым предполагается проведение хирургического вмешательства спасительного характера с целью верификации отсутствия отдаленных метастазов [111].

Для определения тактики мониторинга больных с мягкотканными саркомами после проведенной терапии необходимо в каждом отдельном случае учитывать наличие у них рисков рецидива патологии с использованием наиболее доступных и информативных методов диагностики, так как на сегодняшний день нет единопринятых рекомендаций в этом направлении. Сроки развития рецидивов заболевания самые различные, однако чаще всего они наблюдаются в течение первых двенадцати месяцев после проведения хирургического вмешательства [112,113].

Во многих случаях рецидив опухолей наблюдается в течение первых 5 лет после проведения первичного хирургического вмешательства (в 80% случаев наблюдаются метастазы в легкие, а локальные рецидивы

наблюдаются в 70% случаев в период до 24-36 месяцев). Необходимым является проведение планового обследования больных через каждые 3 месяца на протяжении первых 36 месяцев после проведенной операции с обязательным проведением обзорного рентгенографического исследования легких, а при отсутствии признаков рецидивирования заболевания, как считают Chou Y.S. с коллегами, применение других методов исследования является не целесообразным. Согласно литературным данным, проведение контрольных рентгенографических исследований грудной клетки в свыше 60% случаев позволяет выявить наличие метастазов опухоли в легких на ранних стадиях у больных с отсутствием признаков метастазирования. В связи с этим, рентгенографическое исследование грудной клетки должно носить рутинный характер. В случае выявления при рентгенографическом исследовании грудной клетки признаков метастазирования опухоли необходимо провести КТ-исследование [114,115,116].

С целью обнаружения либо исключения локальных рецидивов заболевания необходимо проводить регулярный осмотр с исследованием зоны послеоперационного рубца. Ряд авторов считают, УЗИ может иметь ценность в тех случаях, когда имеются сложности при проведении физикального осмотра. При этом, как полагают авторы, большое значение имеет самообследование пациента, так как во многих случаях появление локальных рецидивов могут выявить именно сами больные. Но по данным других авторов, среди 29 случаев с установленными при рентгенологическом исследовании локальными рецидивами мягкотканых сарком, только в 1 случае до проведения данного исследования рецидив был обнаружен самим пациентом [117,118,119,120,121].

При поверхностно расположенных первичных СМТ нет надобности после проведения лечения в дополнительном проведении инструментальной диагностики, за исключением рентгенографического исследования легких, причем данное исследование необходимо проводить каждые полгода на протяжении 36 месяцев, после чего рентгенография легких должна

проводиться по одному разу в год. При наличии риска злокачественности мягкотканной саркомы либо после проведения нерадикального хирургического вмешательства, когда имеется высокий риск развития метастазов заболевания и локальных рецидивов, регулярно следует проводить у таких больных клиническое обследование, рентгенографическое исследование легких, а также УЗ и МРТ-диагностику расположения первичного новообразования [122,123]. В то же время, не существует единоустановленного мнения относительно значимости применения МРТ при мониторингом обследовании больных из-за дороговизны данного метода и отсутствия возможности рутинного его использования [124,125,126].

На сегодняшний день нет единопринятых рекомендаций относительно дальнейшего мониторинга пациентом с мягкотканными саркомами после проведения им мультимодального лечения. Рекомендуются различные варианты схем, однако результаты эффективности их применения изучались в единичных случаях [127,128,129].

Проведение УЗ-исследования периферических лимфоузлов в качестве рутинного метода считается оправданным лишь при отдельных подтипах мягкотканых сарком. Применение клинического исследования крови либо других показателей сывороточной крови в выявлении метастазов или локального рецидива является малоэффективным. Для своевременного обнаружения поздних рецидивов заболевания необходимо информировать больного об особенностях самообследования, а также проводить мониторинг возможного развития поздних побочных явлений после проведения мультимодального лечения, так как имеется риск развития вторичных радиоиндуцированных новообразований [130,132].

После проведения хирургического лечения лучевая терапия должна применяться в тех случаях, когда наблюдаются признаки распада локальной опухоли, развития кровотечения либо гнойно-септического процесса [133,134]. Основным плюсом проведения лучевой терапии мягкотканых новообразований в послеоперационном периоде считается то, что после

иссечения образования снижается площадь участков, подвергаемых облучению [135].

Однако могут иметь место и значимые недостатки. Так, нагноение послеоперационной раны приводит к удлинению промежутка времени от момента операции до начала проведения лучевой терапии, не всегда имеется возможность включать в участки облучения васкуляризированные лоскуты, применявшиеся при закрытии дефектов ран [136,137]. Тем не менее, полученные данные показали достаточную эффективность применения послеоперационной лучевой терапии с уменьшением числа локальных рецидивов до 11- 20% [138].

К сожалению, в арсенале хирурга отсутствуют топографические ориентиры оценки эффективности выполняемой резекции. Кроме того, в ряде случаев отмечается дефицит интактной ткани для захвата в иссекаемый блок. Существуют трудности с дополнительным воздействием на мельчайшие остаточные ткани опухоли. С этой целью наряду с проведением лучевой терапии до и после проведения хирургического вмешательства, возможно применение во время операции электронной пучковой лучевой терапии, которая отличается низкой лучевой нагрузкой на здоровые ткани, благодаря чему возможным является увеличение дозы [139].

Методика лучевого воздействия на опухолевые ткани называется брахитерапией. Впервые брахитерапию в 1963 году применил Henschke. Данный метод способствует подведению высокой дозы на новообразование с минимальным поражающим эффектом для окружающих тканей, что позволяет его применение при закрытии васкуляризированным лоскутом послеоперационного дефекта [140]. Брахитерапия может использоваться у пациентов со злокачественными мягкоткаными опухолями высокой степени. Установленные интраоперационно интрастаты нагружаются радиоактивными источниками через 5-6 суток после хирургического вмешательства. По окончании периода наблюдения (в среднем 1,5 года) развитие локальных рецидивов наблюдалось в 1% случаев, тогда как в

группе без применения лучевой терапии данный показатель составил 14,5% [141]. При сочетании различных методов лучевой терапии суммарная доза должна быть не выше 70 Гр. Повышение суммарной дозы чревато развитием постлучевых осложнений, которые чаще всего проявляются в виде развития лимфатической недостаточности и патологических переломов костей [141]. С целью обеспечения идеального распределения дозы необходимо сочетанное использование при облучении фотонов и электронов [142]. Облучению, как правило, подвергается примерно половина объема поперечного сечения конечности. Для сохранения минимального лимфооттока требуется сохранение небольших интактных участков кожи, которые не подвергались воздействию лучевой терапии. Это обуславливает необходимость проведения поиска новых методов и способов применения лучевой терапии для снижения неблагоприятного влияния облучения. С целью уменьшения повреждающего влияния лучей на здоровые ткани предлагается использовать радиопротекторы. На сегодняшний день существует два класса наиболее эффективных протекторов: индолилалкиламины и меркаптоалкиламины [143]. Однако, в виду своего токсического влияния при больших дозах, химические протекторы мало используются в медицине [143].

Еще один способ улучшения результативности лучевой терапии - усиление лучевого воздействия на опухолевые ткани. Еще в 1953 году британским ученым Г. Греем был разработан метод оксиданторадитерапии, который, однако не принес ожидаемых результатов.

К сожалению, ряд авторов не отмечают положительно эффекта (на увеличение 5-летней выживаемости) внедрения новых способов оперативного вмешательства и методик лучевой терапии при лечении сарком мягких тканей [144]. Для улучшения результатов комплексного лечения мягкотканых сарком в настоящее время в алгоритмах лечения используется химиотерапия [145], которая назначается до и после хирургического вмешательства, а также в случае распространения опухолевого процесса. Одним из основных химиопрепаратов считается доксорубин и его

аналоги. Как сообщают авторы, наилучшей результат показало применение адъювантной химиотерапии, что позволило увеличить 5 летнюю выживаемость до 89 % [146]. К тому же применение адъювантной полихимиотерапии позволяет снизить дозу предоперационной радиотерапии и уменьшить риск развития местных рецидивов [147].

Полихимотерапия на сегодняшний день применяется как в комплексном лечении больных с мягкотканными саркомами, так и в изолированном виде у больных с диагностированными метастазами в другие органы и ткани. В работах авторов представлены следующие наиболее распространенные схемы полихимиотерапии: CyVADIC, CAPO, MAID, ACM, CyVADact, VAC и другие. Эффективность использования полиохиомотерапии составляет в среднем 30-45% [148].

Таким образом, первым этапом в лечении сарком мягких тканей должен быть использование адъювантной полихимиотерапии для подавления миграции, пролиферации и дедифференцировки отдаленных метастазов [149].

Результатов применения таких химиопрепаратов как адриамицин и цитоксан является не только повышения процента выживаемости больных, но и улучшение качества их жизни [150]. В работах ряда авторов говорится, что основным принципом работы этих химиопрепаратов является уничтожение отдаленных метастазов, а самое главное остатки опухолевых клеток в месте проведенной резекции злокачественного новообразования [151]. Популярность набирает методика неоадъювантной химиотерапии с дальнейшей патогистологической оценкой части биоптата новообразования [152].

В настоящее время одной из тем изучения метастазирования злокачественных новообразований является феномен лекарственной устойчивости опухолевых клеток к применяемым цитостатикам и цитотоксическим лекарственным средствам. К числу генов, которые задействованы в этом феномене, относится ген MDR 1, участвующий в

синтезе трансмембранного гликопротеина (обладает способностью к элиминации токсического влияния химиопрепаратов) [153,154].

Сегодня при лечении пациентов с установленным диагнозом «саркома мягких тканей» применяют комплексные методы лечения, что позволяет проводить расширенные органосохранные операции. На первых этапах хирургический метод лечения при местно распространённых опухолях не является предпочтительным [155,156]. В решении данной проблемы в ряде случаев помогает применение такого нового метода комплексной терапии, как терморadioхимиотерапия. Отмечаемое снижение локального распространения опухоли свидетельствует о возможности проведения радикальных органосберегающих оперативных вмешательств. Локальные рецидивы наблюдались в 17,5% случаев, ампутации были проведены лишь в 5% случаев. Выживаемость до 5 лет имела место в 69,2% случаев [157]. Термохимиорadioтерапия является чувствительным ко всем гистологическим типам опухолей, однако наиболее тропно себя показала к гистиоцитомам и липосаркомам. Частота регрессии составила около 65% [157].

Другим способом терапии нерезектабельных мягкотканых опухолей является применение в дооперационном периоде лучевой терапии с изолированной перфузией конечности. Последняя выполнялась при использовании интерферонов с добавлением химиопрепаратов. Однако, после применения подобных схем, большинство сарком оказались неоперабельными [158].

1.2. Характеристика прогностических факторов

Прогностические факторы играют большую роль в изучении клинических результатов лечения мягкотканых сарком. Особую роль играют такие факторы, как гистологический вариант злокачественных опухолей, их размеры, расположение, метастазирование опухоли в регионарные лимфоузлы, появление местных рецидивов опухоли после ее широкого резецирования [159]. Во многих случаях частоту местных

рецидивов можно спрогнозировать путем исследования размеров пораженного опухолью лимфатического узла и его локализации [160]. При локализации опухолевого процесса в околосуставной области на стопе и кисти увеличивается риск возникновения местного рецидива вне зависимости от способов лечения [161].

Частота случаев возникновения местных рецидивов после резецирования сосудов, расположенных в зоне опухолевого процесса, составляет в среднем почти 50 % [162]. После резекции области, расположенной в области плеча, частота случаев возникновения рецидивов заболевания встречается в 80,2% случаев, при резекции опухоли в области предплечья рецидивы наблюдаются в 62,2% случаев, при резекции опухоли в области кисти рецидивы наблюдаются в 58,4% случаев, при резекции опухоли в области крупных суставов рецидив наблюдается в 83,2% случаев, в области бедра – в 70,4% случаев, в области голени – в 81,9% случаев, в области стопы – в 70,4% случаев, в области груди – в 64,4% случаев, в области спины – в 50% случаев, в области поясницы – в 95,3% случаев, в области брюшной стенки – в 51,6% случаев [163].

Одним из открытых вопросов остается взаимосвязь гистологического типа опухоли и частоты возникновения локальных рецидивов. В своих работах группа авторов описывает результаты лечения 105 пациентов с гистологически доказанной липосаркомой [164]. Было отмечено, что частота локальных рецидивов при плеоморфной липосаркоме составляет около 35%, а десятилетняя выживаемость составила 40%. При миксоидной липосаркоме - 13% и 80% соответственно, десятилетняя выживаемость – 79%. По данным другого автора при липосаркоме частота локальных рецидивов 58-62,4% [165]. Таким образом, гистологический тип опухолевой ткани влияет на частоту возникновения локальных рецидивов сарком мягких тканей. К тому же, было доказано, что низкодифференцированные саркомы мягких тканей в 9 раз увеличивают риск смертности в течение 5 лет [166].

Размер опухоли больше 5 см является одним из неблагоприятных факторов, влияющим на 5-летнюю выживаемость [167].

Еще одним открытым вопросом является влиянием возникновения локальных рецидивов на дальнейшую 5-летнюю выживаемость. Ряд ученых предполагают, что местные рецидивы опухолей мягких тканей не усугубляют прогноз для пациента [168].

Однако, по данным других специалистов безрецидивная пятилетняя выживаемость наблюдается в 73,3% случаев, при развитии местных рецидивов этот показатель снижается до 55,5% [169]. Ведение пациентов в данном случае проводилось путем применения комплексного лечения с использованием лучевой терапии.

В работах ряда авторов описывается около 75 % всех локальных рецидивов, которые возникают в первые 2,5 года после комплексного лечения [170].

К сожалению, в работах авторов отсутствует описательная часть возникновения локальных рецидивов, а именно сроки и причины их возникновения. При одинаковом гистологическом варианте мягкотканной опухоли период развития рецидива может зависеть не только от объема оставленных частиц образования, но и от состояния окружающих ее участков после проведенной терапии [171,172,173].

Таким образом, основываясь на работах специалистов данной области можно сделать вывод, что основным прогностическим фактором, определяющим продолжительность жизни больного, является степень дифференцировки злокачественного новообразования.

Локальные размеры опухолевого образования (высокодифференцированные саркомы) определяют дальнейшее качество жизни пациента и прогноз его выздоровления, в связи с корреляцией частоты развития локального рецидива после выполнения резекции первичной опухоли. При низкодифференцированных злокачественных

новообразованиях их размеры влияют как на сроки выживаемости больных, так и на качество их жизни [174,175,176,177].

Микроскопическое изучение гистогенетического варианта опухоли позволяет предварительно оценить выраженность злокачественного процесса, спрогнозировать частоту местных рецидивов и исход заболевания, что помогает определить последующую тактику их лечения [178]. Пусковой точкой начала последовательного лечения пациентов данной группы является цитологическое подтверждение злокачественности забранного материала. Финальным этапом перед началом лечения является забор биопсионного материала опухоли при ее размере более 3 см [179].

При проведении данного метода комплексного лечения мягкотканых сарком необходимо проводить мониторинг опухолевой инфильтрации в области краев резекции после проведенной операции.

Таким образом при изучении данных мировой литературы наблюдаются противоречивые мнения исследователей и ряд нерешенных вопросов, а именно:

- до сих пор нет универсального интраоперационного способа взятия материала с целью определения радикализма проводимого хирургического вмешательства;
- отсутствует единое мнение по поводу ведения пациентов после оперативного лечения мягкотканых опухолей, проведенного с несоблюдением основных принципов онкологического радикализма;
- спорными остаются вопросы о влиянии локальных рецидивов сарком мягких тканей на выживаемость данных больных;
- остаются полностью не исследованными сроки возникновения локальных рецидивов и прогностические факторы развития данных рецидивов;
- нет единого мнения относительно широты резекции сарком мягких тканей с учетом их размера, гистологического типа и расположения;

- не существует универсальных схем и методов лечения больных с первичными и вторичными формами мягкотканых сарком.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общие сведения о больных

Наше исследование заключалось в проведении ретро - и проспективного анализа особенностей диагностики, клинического течения и способов терапии пациентов с мягкотканными опухолями различных локализаций. Из исследования были исключены больные с опухолями мягких тканей в области головы и шеи, так принципы лечения данной категории больных имеют свою специфику.

В данное исследование были включены 204 больных с мягкотканными саркомами различных гистологических вариантов, наблюдавшихся в Актюбинском областном онкологическом диспансере в период с 1997 по 2020 годы включительно.

Критериями включения пациентов в исследование были факторы, оказывающие влияние на течение заболевания. Это характерные особенности злокачественного образования: впервые либо повторно появившаяся саркома, ее размер и расположение, гистологический тип опухоли, наличие метастазирования в регионарные или отдаленные органы и ткани, методы предыдущего лечения, установленный по системе TNM диагноз, способы применяемой терапии, число и меторасположение рецидивов, а также изучалась причина летального исхода: метастазы в отдаленные органы и ткани, местные и регионарные рецидивы с присоединением осложнений.

Группировка по стадиям в соответствии с поставленным диагнозом «саркома мягких тканей» и с системой TNM представлена в таблице 2.1. В зависимости от глубины поражения Т-первичная саркома разделяется на 2 группы: поверхностные опухоли (а) расположены над поверхностной фасцией без прорастания в нее; глубокие опухоли (б) расположены под поверхностной фасцией или с ее инвазией.

Таблица 2.1. - Группировка по стадиям в соответствии с системой TNM

Стадия	Система TNM			
Стадия 1а	G ₁	T ₁	No	Mo
Стадия 2	G ₁	T ₂	No	Mo
Стадия 3	G ₂	T ₁	No	Mo
Стадия 2б	G ₂	T ₂	No	Mo
Стадия 3а	G ₃₋₄	T ₁	No	Mo
Стадия 3б	G ₃₋₄	T ₂	No	Mo
Стадия 4а	G- любая	T-любая	N ₁	Mo
Стадия 4б	G-любая	T-любая	N-любая	M ₁

К глубоким относятся опухоли забрюшинного пространства, а также новообразования в области средостения и малого таза.

Степень дифференцировки опухоли определяется при гистологическом исследовании. Изучение опухолей выполнялось с учетом гистологической классификации мягкотканых новообразований, пересмотренной ВОЗ в 1994 году и содержащей 15 классов.

Все пациенты с мягкоткаными саркомами были распределены на две группы: с первичными и рецидивными злокачественными опухолями мягких тканей. К первичной относили впервые выявленную до начала лечебного процесса саркому мягких тканей. В эту группу были также включены пациенты с наличием опухоли мягких тканей после попытки ее нерадикального удаления. К рецидивным опухолям мягких тканей относили развитие саркомы после проведенного радикального лечения.

По применяемому способу терапии пациенты каждой группы были разделены на две подгруппы: с хирургическим и комплексным методами лечения. Сравнительный анализ материала выполнялся с учетом терапевтической тактики, гистологического исследования, размеров злокачественного образования, а также по частоте развития местных рецидивов и показателю пятилетней выживаемости больных.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Группа	Вид лечения
1. Группа больные с первичными саркомами мягких тканей	a. Хирургическое лечение.
2. Группа больные с рецидивными саркомами мягких тканей	b. Комплексное лечение с применением предоперационной лучевой терапии с ВАПХТ.
	c. Комплексное лечение с применением интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ).
	d. Комплексное лечение с применением послеоперационной лучевой терапии.

Характеристика больных саркомами мягких тканей в соответствии с системой TNM представлена в таблице 2.1.

В 4 случаях не удалось определить размеры первичной саркомы по причине отсутствия первичной документации по месту проживания. По данным, представленным в таблице 2.1, следует, что при первичном обращении у 115 (57,5%) пациентов размеры новообразования превышали 5 см, а в 85 (42,5%) случаях размер опухоли составил менее 5 см.

Согласно таблице 2.2., чаще саркомой мягких тканей страдали женщины (53,9%).

Таблица 2.2. - Распределение больных саркомой мягких тканей по полу

Гистологический вариант опухоли	Пол				Всего	
	мужчины		женщины			
	абс	%	абс	%	абс	%
Итого	94	46,1	110	53,9	204	100

По данным, представленным в таблице 2.3, следует, что чаще всего среди мягкотканых опухолей наблюдалась злокачественная фиброзная гистиоцитома. Далее по частоте встречаемости идет липосаркома, на третьем

месте стоит фибросаркома; эти виды опухолей чаще встречались среди мужчин.

Таблица 2.3. - Характеристика больных в соответствии с распространенностью опухолевого процесса и гистологическими вариантами опухоли

Гистологический вариант опухоли	Размер опухоли											
	T ₁						T ₂					
	Количество больных		N		M		Количество больных		N		M	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Злокачественная фиброзная гистиоцитома	27	13,5	1	0,5	-	-	28	14,0	-	-	2	1,0
Липосаркома	5	2,5	-	-	-	-	28	14,0	-	-	-	-
Фибросаркома	14	7,0	-	-	-	-	17	8,5	-	-	-	-
Рабдомиосаркома	9	4,5	-	-	-	-	11	5,5	-	-	-	-
Лейомиосаркома	3	1,5	-	-	-	-	9	4,5	-	-	-	-
Дерматофибросаркома	8	4,0	-	-	-	-	1	0,5	-	-	-	-
Синовиальная саркома	4	2,0	-	-	-	-	4	2,0	-	-	1	0,5
Злокачественная гемангиоперицитома	2	1,0	-	-	-	-	5	2,5	-	-	-	-
Злокачественная гемангиоэндотелиома	2	1,0	-	-	-	-	2	1,0	-	-	-	-
Злокачественная шваннома	7	3,5	-	-	-	-	6	3,0	-	-	-	-
Альвеолярная саркома	2	1,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Злокачественная мезенхимомы	-	-	-	-	-	-	2	1,0	2	1,0	-	-
Гигантоклеточная саркома	1	0,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Неклассифицированная саркома	1	0,5	-	-	-	-	2	1,0	2	1,0	-	-
Итого: 200 (100%)	85	42,5	1	0,5	-	-	115	57,5	4	2,0	3	1,5

Распространение процесса в регионарные лимфатические узлы наблюдалось у 5 (2,5%) пациентов, что указывает на редкое поражение лимфатических узлов при мягкотканых опухолях. Наличие отдаленного метастазирования опухоли при первичном обращении было определено у 3 (1,5%) больных: в 2 случаях имела место злокачественной фиброзной гистиоцитома и в 1 случае - синовиальная саркома.

Мягкотканые опухоли отличаются своим значительным гистогенетическим разнообразием, различной частотой встречаемости среди мужчин и женщин. Чаще опухолями мягких тканей по нашим наблюдениям страдали женщины, чем мужчины - 110 (53,9%) и 94 (46,1%) пациентов, соответственно.

На рисунке 2.1 приведена возрастная характеристика встречаемости опухолей мягких тканей.

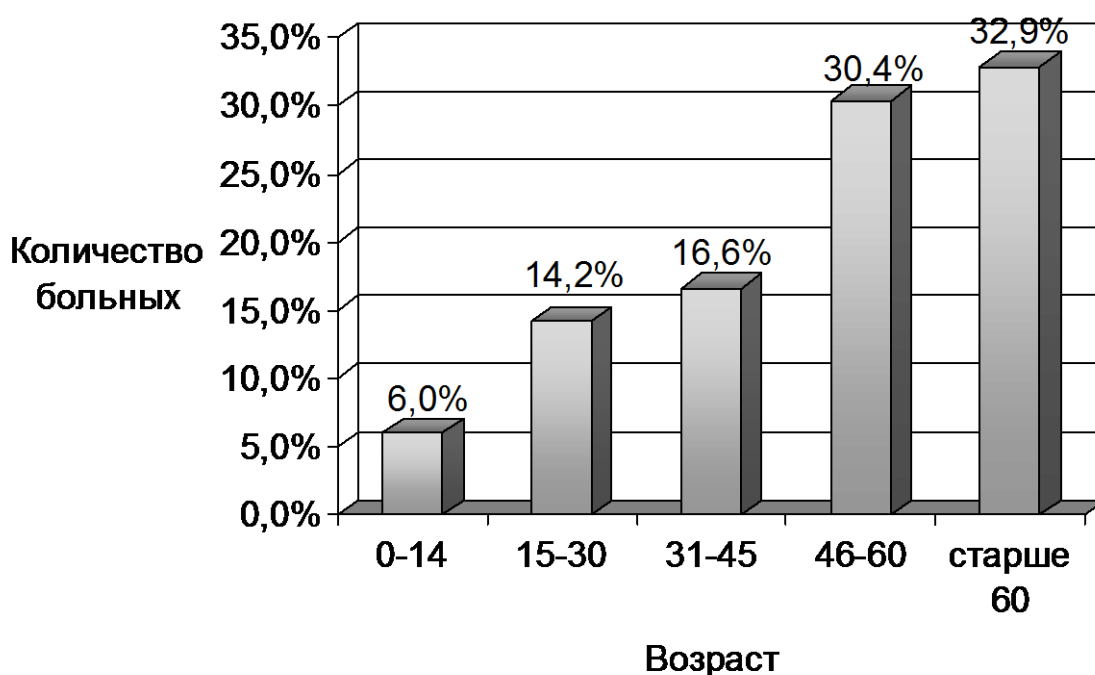


Рисунок 2.1. - Распределение больных по возрасту

Как видно на рисунке 2.1, возрастной диапазон пациентов, страдающих саркомами мягких тканей, составил от 3 до 87 лет. При этом средний возраст больных составил 45 лет. Чаще саркома мягких тканей наблюдалась у лиц в возрасте старше 46 лет - 63,3% больных. Причем 32,9% больных приходится на возрастную категорию старше 60 лет.

Первичная синхронная множественность (ПСМ) опухолей наблюдалась у 1 пациентки со злокачественной фиброзной гистиоцитомой передней брюшной стенки и лимфогранулематозом.

ПСМ наблюдалась у 4 пациентов. У одной пациентки после лучевой терапии имело место наличие рака шейки матки в сочетании с мягкотканной фибросаркомой в области поясницы, еще у одной больной наблюдалось злокачественное новообразование в молочной железе в сочетании с гистиоцитомой, в третьем случае имел место лимфогранулематоз в сочетании с фибросаркомой мягких тканей подмышечной области, в четвертом случае - злокачественная шваннома и гемангиоперицитомы мягких тканей бедра слева.

Первичная множественность имела место в 3,4% случаев, при этом на долю синхронной пришлось 0,5% случаев, а на долю метакронной - 2,9% случаев. Развитие мягкотканной фибросаркомы через 18 лет у пациентки с раком шейки матки, получавшей местно лучевую терапию, мы посчитали случаем индуцированной опухоли.

Мультицентричный рост новообразования имел место лишь у одного пациента с первичной мягкотканной фибросаркомой бедра.

В 118 (57,8%) случаях мягкотканные опухоли наблюдались в области нижних конечностей, в 45 (22,1%) случаях они располагались в области верхних конечностей и в 48 (23,5%) случаях саркомы локализовались на туловище. Таким образом, поражение конечностей опухолями мягких тканей наблюдалось в 79,9% случаев.

На рисунке 2.2 отображено распределение пациентов с учетом локализации сарком мягких тканей.

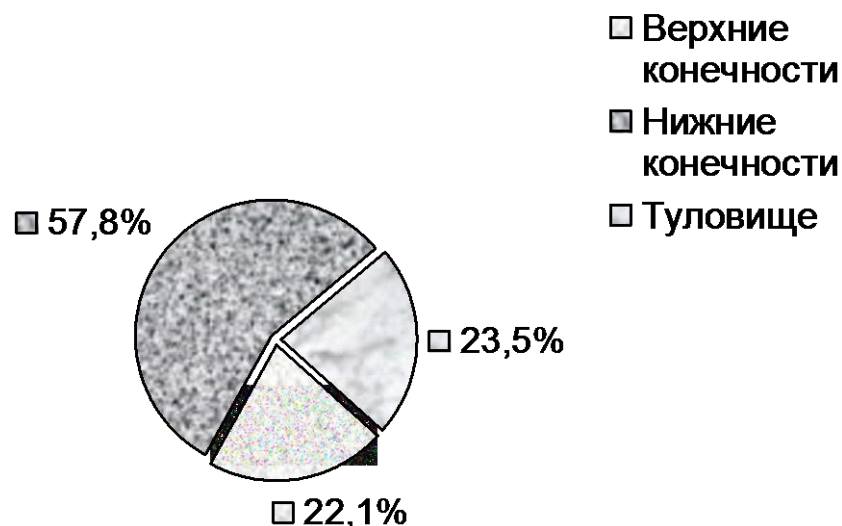


Рисунок 2.2. - Распределение больных по локализации опухоли

2.2. Особенности терапии больных с первичными опухолями мягких тканей

Среди 204 больных хирургическое лечение в виде основного этапа терапии было проведено у 198 (97,1%) пациентов. В 6 (2,9%) случаях не было возможности для проведения радикального хирургического удаления саркомы в виду наличия местного и отдаленного распространения опухолевого процесса. Во всех случаях диагноз был подтвержден при морфологическом исследовании. В 152 (74,51%) случаях при мягкотканых опухолях, расположенных в области верхних и нижних конечностей, были выполнены органосохраняющие операции. Органоуносящие операции выполнены у 11 (5,4%) пациентов.

В таблице 2.4 приведены данные по лечению больных первичными и рецидивными саркомами мягких тканей. Среди больных, обратившихся в областной онкологический диспансер, хирургическое лечение в других клиниках получали 66 (32,3 %) пациентов.

Таблица 2.4. - Распределение больных по методу лечения первичных и рецидивных сарком мягких тканей

Гистологический вариант опухоли	Метод лечения		
	Хирургический	Комплексный	
		Предоперационная лучевая терапия + ВАПХТ	Послеоперационная лучевая терапия
Первичные саркомы (n=198)	134 (67,7%)	16 (8,1%)	48 (24,2%)
Рецидивные саркомы (n=75)	52 (69,3%)	14 (18,7%)	9 (12,0%)

В группе больных с первичными саркомами мягких тканей у 134 (67,7%) пациентов оперативное вмешательство являлось единственным методом лечения. Комплексное лечение с использованием в дооперационном периоде лучевой терапии и внутриартериальной регионарной химиотерапии проводилось у 16 (8,1%) больных. В 48 (24,2%) случаях в послеоперационном периоде применялась дистанционная лучевая терапия. Таким образом, комплексную терапию в этой группе получили 64 (32,3%) больных.

В группе больных с рецидивными саркомами мягких тканей оперативное вмешательство в виде единственного метода лечения было выполнено у 52 (69,3%) больных. Комплексное лечение с использованием в предоперационном периоде лучевой терапии и внутриартериальной регионарной химиотерапии проводилось у 14 (18,7%) больных. В 9 (12,0%) случаях в послеоперационном периоде применялась дистанционная лучевая терапия. Таким образом, комплексную терапию в этой группе получили 23 (30,7%) больных.

Летальный исход после хирургического вмешательства наблюдался в одном случае в результате развившегося кровотечения из бедренной артерии после резекции костей таза.

2.3. Особенности хирургического лечения

Хирургический способ терапии пациентов с мягкотканными саркомами, по-прежнему, считается наиболее распространенным. В последнее время данный метод лечения пациентов с мягкотканными опухолями постоянно модернизируется. С развитием микрохирургической техники появилась возможность оптимального закрытия больших раневых дефектов, а также протезирования магистральных сосудов, пораженных опухолью.

У 1 пациентки с наличием мягкотканной саркомы в области грудной клетки с поражением плечевого сустава и сосудисто-нервного комплекса выполнена межлопаточно-грудная ампутация верхней конечности.

Органоуносящие операции были выполнены в 10 случаях у больных с саркомами мягких тканей нижних конечностей. При этом у 8 пациентов саркомы были расположены в области бедра, паха и тазобедренного сустава, у одного пациента опухоль локализовалась в области коленного сустава, еще у одного пациента она локализовалась на стопе. У 4 пациентов с диагностированной местно-распространенной опухолью мягких тканей верхней зоны бедра и в области тазобедренного сустава были обнаружены признаки вовлеченности в опухолевый процесс тазовых костей либо его распространения в полость малого таза. У таких пациентов для достижения радикализма при удалении опухоли возможным являлось выполнение ампутации нижней конечности с одновременным резецированием костей таза. В одного случае больному была выполнена экзартикуляция бедра.

У 170 (86,3%) пациентов удалось произвести послойное сшивание операционной раны по завершении хирургического вмешательства. При этом натяжение кожи отмечалось у 4 больных. Образовавшееся натяжение было разрешено путем нанесения дополнительных кожных разрезов параллельно операционной ране до подкожно-жирового слоя.

У 8 (4,7%) пациентов была применена кожнолооскутная пластика раны (в 4 случаях в области бедра, в 3 случаях в области голени и в одном случае в области голеностопного сустава).

Местный контроль радикальности иссечения опухоли выполнялся двумя способами. Если диаметр новообразования составлял до 5 см, а после широкого его удаления остается достаточный запас здоровых тканей, то в этом случае ложе удаленного образования иссекалось методом первичной хирургической обработки раны для оптимального определения наличия опухолевой инфильтрации по краям резекции. Контрольное иссечение с целью микроскопического изучения в остальных случаях выполнялось в участках с наименьшей толщиной интактных тканей над иссеченной опухолью.

Правила захвата интактных тканей на расстоянии 2 см от границ опухоли в единый резецируемый комплекс не соблюдались только при выполнении операций у больных с рабдомиосаркомами, удаление которых выполнялось в границах групп мышц вместе с участками их прикрепления. При расположении опухоли возле границ соседних мышц, выполнялся также и их захват. Кроме того, принцип захвата интактных тканей на расстоянии 2 см от границ опухоли в единый резецируемый комплекс также не соблюдался при выполнении операций у пациентов с саркомами мягких тканей, локализованных на стопах и кистях.

При расположении мягкотканых сарком в области верхней зоны бедра, существует риск распространения опухолевого процесса в полость малого таза через естественные отверстия, каковыми являются: бедренный канал, *lacuna vasorum et musculorum*, а также через запирающее отверстие. Намного реже опухолевый процесс может распространяться в полость малого таза с области задней поверхности бедра и ягодиц в виду анатомического строения. В случае распространения опухолевого процесса в полость малого таза либо на его кости радикальное удаление мягкотканной

опухоли с сохранением конечности в ряде случаев представляется неразрешимой задачей.

Имеется множество способов резекции тазовых костей, в частности, гемирезекция, резекция лонной и седалищной костей с нетронутой подвздошной. Нами применялись различные способы закрытия раневого дефекта в зависимости от расположения саркомы, в частности, применялись кожно-мышечная или кожно-фасциальная пластика с взятием лоскутов с бедра. В случае расположения опухоли в области ягодицы или на заднеповерхностном участке в/3 бедра с вовлечением в опухолевый процесс седалищного нерва производилось выкраивание кожно-мышечного лоскута с передней поверхности бедра для укрытия раневого дефекта.

При межподвздошно-брюшных иссечениях хирургическое вмешательство в обязательном порядке завершают дренирование раны. Нами применялись 3 вакуум-дренажа. Гемирезекция костей таза была проведена в 1 случае у пациента с лейомиосаркомой. Частичная резекция тазовых костей была проведена в 3 случаях у пациентов с гемангиоперицитомой, лейомиосаркомой и злокачественной мезенхимомой.

2.4. Характеристика комплексной схемы терапии с использованием ВАПХТ

Комплексный метод лечения с применением в дооперационном периоде химио-лучевой терапии

Основными противопоказаниями к применению в дооперационном периоде химио-лучевой терапии считались: наличие опухолевого кровотечения, распад опухоли с появлением признаков гнойно-септического поражения, наличие сопутствующих патологий.

Комплексная терапия мягкотканых новообразований с использованием дистанционной гамма-терапии в дооперационном периоде в сочетании с регионарной внутриартериальной химиотерапией применялась у

16 пациентов, у которых опухоль считалась резектабельной, а окончательный диагноз устанавливался после проведения морфологического исследования биоптата либо удаленного материала. Лучевую терапию можно выполнять 3 вариантами. Облучение производится всей зоны опухоли с 2 см захватом интактных тканей. В 5 случаях использовался способ среднего фракционирования облучающей дозы, при этом разовая очаговая доза варьировалась в пределах 5-25 Гр. (при ВДФ, равном 75 ед.).

После окончания курса лучевой терапии через 2-3 дня больному выполнялась операция.

У 5 больных при проведении лучевой терапии в дооперационном периоде средняя очаговая доза варьировалась в пределах 36-38 Гр. (при ВДФ, равном 75 ед.), параллельно больным проводилась 2 курса регионарной внутриартериальной химиотерапии (ВАПХТ) по схеме Доксорубицин 100 мг/м² и Цисплатин 100 мг/м² с интервалом 21-28 дней.

Для проведения регионарной химиотерапии рентгеноперационной нами производилась катетеризация одной из бедренных артерий по методике Сельдингера (Рисунок. 2.3). Затем производили селективную катетеризацию артерии верхней или нижней конечности в зависимости охвата «зоны интереса», после выполнения ангиографии (Рисунок. 2.4) через установленный катетер производили химиоинфузию с помощью инфузомата «Браун-Фм» (Германия).

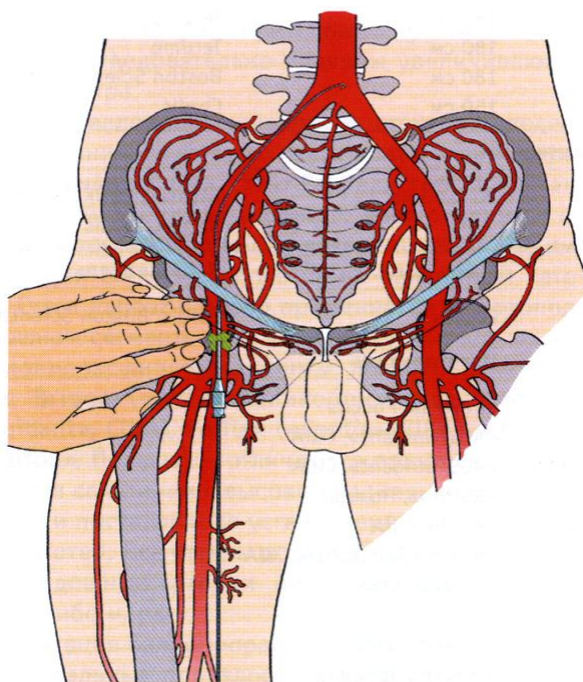


Рисунок 2.3. - Доступ к бедренной артерии по методике Сельдингера



**Рисунок 2.4. - Ангиограмма подмышечной артерии (пациент С., 36 лет.
Диагноз: Мягкотканая саркома верхней трети левого плеча)**

После окончания химиоинфузии катетер удаляли и производили тугое бинтование области пункции. Больной находился в течение 1 суток в постели, получал антикоагулянты, с 2-х суток больной находился на обычном режиме наблюдения и продолжал лучевую терапию. Хирургическое вмешательство выполнялось спустя 14 дней после завершения лучевой

терапии. В одном случае дооперационная лучевая терапия выполнялась путем одноразового облучения зоны опухоли при облучающей дозе 7,5 Гр., операция производилась в тот же день. В другом случае у больного с диагностированной злокачественной фиброзной гистиоцитомой, локализованной в двух областях, перед проведением хирургического вмешательства проводилась среднефракционная лучевая терапия при средней облучающей дозе 25 Гр., а при интраоперационном проведении лучевой терапии средняя облучающая доза составляла 20 Гр., а при проведении данной терапии в послеоперационном периоде средняя облучающая доза составляла 34 Гр. В комплексном лечении другой опухоли перед выполнением хирургического вмешательства проводилась среднефракционная лучевая терапия при средней облучающей дозе СОД 25 Гр.

Комплексное лечение пациентов с мягкотканными саркомами с использованием дистанционной гамма-терапии после выполнения хирургического вмешательства применялось у 48 пациентов.

Лучевая терапия применялась спустя 10-28 суток после выполнения хирургического вмешательства. В 80% случаев она проводилась в период до 2 недель. В 2-х случаях производилось облучение области ложа новообразования и регионарных лимфоузлов, а во всех остальных случаях производилось облучение только области ложа иссеченного новообразования. При проведении лучевой терапии в динамическом режиме уровень СОД колебался в пределах 60-65 Гр. (при ВДФ, равном 100-110 ед.). После проведения условно-радикальных операций назначалась дистанционная лучевая терапия с использованием схемы «Сэндвич». У одного пациента с применяемым уровнем СОД в 18 Гр. наблюдалось наличие лейкопении. Лучевая терапия в этом случае отменялась. При проведении лучевой терапии до и после выполнения оперативного лечения использовались оборудование РОКУС-М, АГАТ-Р, а также линейные ускорители SL-20, SL-15.

2.5. Особенности терапии рецидивных мягкотканых сарком

Местные рецидивы после проведенной терапии первичной опухоли мягких тканей наблюдались в 95 (51,9%) случаях среди 183 наблюдаемых больных. Выполнение радикального повторного хирургического вмешательства вследствие местного рецидива саркомы мягких тканей представлялось возможным в 73 (76,8%) случаях. Число повторных локальных рецидивов варьировало от 1 до 19. В 17 (30,3%) случаях при местных повторных рецидивах мягкотканых опухолей, расположенных в области верхних и нижних конечностей, были выполнены ампутации. Следует подчеркнуть, что в 15 (15,8%) случаях при местном рецидиве саркомы наблюдались отдаленные метастазы. В 3 случаях при локально распространенных рецидивах опухоли проводилось симптоматическое лечение. Локальные рецидивные саркомы мягких тканей у 18 (24,6%) больных характеризовались мультицентричным ростом. Повторное оперативное вмешательство применялось в 52 (71,3%) случаях. Сюда же относились пациенты, которым прежде было применено комплексное и хирургическое лечение. Комплексный метод лечения применялся у 24 (31,4%) больного. В комплексном лечении сарком мягких тканей мы также применяли 2 курса регионарной внутриартериальной химиотерапии по схеме Доксорубин 100 мг/м^2 + Цисплатин 100 мг/м^2 с интервалом 21-28 дней (Рис. 2.5.).



**Рисунок 2.5. - Ангиограмма плечевой артерии (пациент А. 39 лет
Диагноз: Мягкотканая саркома левой кисти. Состояние после
ампутации кисти. Рецидив опухоли в левом предплечий и области
культи)**

Основным поводом для проведения ампутации считался недостаток запаса здоровых тканей вокруг рецидивной саркомы мягких тканей на конечностях. Как правило, границы распространения рецидивного опухолевого процесса не совпадают с нормальными анатомическими пределами. Возникшее нарушение архитектоники тканей в результате хирургического вмешательства либо развития фиброза после облучения осложняло визуальный интраоперационный контроль радикальности проводимого обширного иссечения тканей. Учитывая данный факт, выделение рецидивных опухолей начиналось с их верхнего полюса. Для изучения иммунного статуса у наблюдаемых больных производился забор 10 мл крови из локтевой вены в утреннее время натощак в шприц с содержанием гепарина. Для исследования уровня содержания в крови

нейтрофильных клеток, лимфоцитов и моноцитов применялся автоматический гемонализатор фирмы «Pentra 120 DX» (французского производства HORIBA ABXS.A.S.). При изучении количественного уровня содержания в крови $CD3^+$, $CD3^+CD4^+$, $CD3^+CD8^+$, $CD19^+$, $CD16^+CD56^+$, $CD3^+CD16^+56^+$ и $CD95^+$ лимфоцитарных клеток использовался способ CD-типирования с применением классической панели флуоресцирующих МКА к соответствующим CD-рецепторам мембран (производство Beckman Coulter, USA). Для определения показателей иммунорегуляторного индекса количество содержащихся в крови $CD3^+CD4^+$ клеток делили на количество содержащихся в крови $CD3^+CD8^+$. Для проведения данного исследования применялись пластиковые пробирки, предназначенные для выполнения проточной цитометрии. На данные пробирки наносилась маркировка в следующей последовательности: CD45, CD14; IgG₁ (изотипический контроль); CD3, CD19; CD3, CD4; CD3, CD8; CD16, CD56; IgG₁-FITC, IgG₁-PE (изотипический контроль); CD95. В каждую из этих пробирок размещались соответствующие МКА по 10 мкл. После этого во все пробирки, избегая касания со стенками, с использованием дозатора добавляли цельную гепаринизированную кровь объемом 100 мкл (применялся гепарин венгерской фирмы «Гедеон Рихтер»). Для перемешивания содержимого в пробирках использовался аппарат вортекс «V1» (латвийской фирмы Biosan). После этого на протяжении получаса производилась инкубация в темном месте при температуре 18–25°C. Далее во все пробирки вводили фосфатно-солевой буфер в объеме 300 мкл и выполнялось повторное вортексирование. После этого пробирки размещались в аппарат пробной подготовки (производство Beckman Coulter, США), в котором производится лизис эритроцитарных клеток вследствие введения формальдегида и фиксирующего буфера для достижения хорошей фиксации антител к клеточной поверхности. Для определения количественного состава субпопуляций лимфоцитарных

клеток использовался специальный проточный цитометр фирмы «Navios» (производство Beckman Coulter, США).

Для определения уровня содержания в сывороточной крови цитокинов применялся способ ИФА в твёрдофазной «сэндвич»-форме. Для определения числа содержания в крови интрелейкинов 1β , 2, 4, 6, 8, 10, фактора некроза альфа, интерферонов альфа и гамма использовались тест-системы фирмы «Вектор-Бест» (Российского производства), а для определения числа содержания в крови интрелейкинов 1α , $1(\text{RA})$, 17, а также КСФ-Г и КСФ-ГМ использовались тест-системы фирмы «eBioscience» (производство США). Взятые у больных сывороточные образцы подвергались замораживанию в морозильной камере, где они хранились при температуре -20°C не более 90 суток. Перед проведением исследования пробы доставались из морозильной камеры и после предварительного их отогревания в течение получаса при комнатной температуре $18\text{--}25^{\circ}\text{C}$ производилось их размешивание до получения однородной субстанции. Таким же образом производилась и отогревание компонентов тест-систем для выполнения иммуноферментного анализа. С целью получения более точных результатов исследования для каждого калибровочного и исследуемого образца приходилось по 2 лунки на используемых планшетах. В результате у каждого наблюдаемого больного имелось по 2 значения исследуемого показателя, из которых вычислялось среднее значение. Для изучения количества содержащихся в сывороточной крови цитокинов использовался автоматический микропланшетный ИФА-анализатор фирмы «Lazurite» (производство DYNEX Technologies, США).

Статистический анализ полученных данных выполнялся с использованием программы «Microsoft Excel 2010», статистической программы «Statistica 12.0» (StatSoft, США), а также веб-инструмента «SNPStats». Вычислялись средние значения величин, их медиана с

определением минимума и максимума, 95% доверительный интервал. Межгрупповые сравнения по качественному признаку проводились с помощью двустороннего критерия статистической значимости и критерия χ^2 Пирсона. Уровень значимости принимался при $p < 0,05$. Первоначально выполнялась оценка характера распределения изучаемых величин в наблюдаемых группах больных с применением критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Так распределение расценивалось как не соответствующее нормальному, для проведения дальнейшей статистической обработки данных применялись непараметрические статистические критерии. При сравнениях между двумя несвязанными группами использовался U-критерий МаннаУитни. Корреляционный анализ проводился по Спирмену и тау Кендалла. Оценка выживаемости проводилась методом Каплана-Майера. Полученные различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ПЕРВИЧНЫМИ ОПУХОЛЯМИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

3.1. Принципы диагностики саркомы мягких тканей

В 158 (77,5%) случаях среди 204 больных причиной обращения к врачу явилось само наличие опухолевого образования у пациента с элементами косметического дефекта. В 4 (2,1%) случаях основным проявлением патологии, заставляющим обратиться к врачу, явилось повышение температуры тела, хотя при этом само новообразование пальпаторно определялось уже в течение нескольких месяцев. Наиболее короткий отрезок времени от момента выявления образования до прихода на осмотр к специалисту отмечался при поверхностно расположенных саркомах.

Всем пациентам с мягкоткаными опухолями проводились рентгенологические исследования с целью определения наличия метастатических поражений в легких. В 3 (1,5%) случаях были выявлены метастазы в легкие.

Кроме того, рентгенологически изучалась структура опухолевого образования и вовлечение в процесс костных структур. Чувствительность рентгенологического исследования в 152 случаях позволила дифференцировать костную саркому от мягкотканной. После выполнения хирургического вмешательства гистологическим исследованием было подтверждено вторичное поражение костного скелета при мягкотканых саркомах. При вовлечении в процесс надкостницы при мягкотканых опухолях на рентгеновских снимках это проявлялось в виде периоссальной реакции. Костные поражения при рентгенографии наблюдались у 4 (2,1%) больных. По рентгенологическим особенностям мягкотканых сарком у этих больных о наличии злокачественности образования можно лишь предполагать.

У 27 (13,2%) пациентов с опухолями мягких тканей анатомо-топографическое расположение образования изучалось с помощью КТ или МРТ. Кроме того, пациентам проводились и ультразвуковые исследования.

Главной целью было определение глубины расположения саркомы, ее объема, наличие метастатических поражений лимфоузлов и паренхиматозных органов брюшной полости и забрюшинного пространства. В 2 случаях были определены метастатические поражения почек и печени. У 9 больных было определено анатомо-топографическое взаимоотношение опухоли мягких тканей, расположенных на передней брюшной стенке. При близкорасположенных к крупным магистральным сосудам опухолям, имевших место у 4 пациентов, было выполнено ангиографическое исследование, при котором было обнаружено вовлечение в опухолевый процесс магистрального сосуда. Повышенная артериальная васкуляризация является косвенным признаком злокачественности опухолевого процесса.

С целью морфологического изучения саркомы применяли закрытую пункционную аспирационную биопсию либо выполнялась трепанбиопсия, открытая инцизионная биопсия. У 74 (36,3%) больных после пункционной биопсии диагноз саркомы мягких тканей подтвердился. Отрицательные результаты при аспирационной биопсии чаще всего были обусловлены отсутствием самих опухолевых клеток. Это было связано с неправильным взятием материала из образования. Для проведения трепан-биопсии необходимы специальные иглы, данная методика использовалась у 8 (3,9%) больных. Оба метода биопсии из-за скудности материала для проведения исследования не могут быть применены для изучения гистогенеза образования. С внедрением метода иммуно-гистохимического исследования появилась возможность работы с материалом малых размеров и увеличилась информативность в изучении гистогенеза новообразования. С целью установления окончательного морфологического диагноза, а также прогнозирования применения лучевой терапии в дооперационном периоде и объема хирургического вмешательства выполнялась инцизионная биопсия

опухоли при ее размере больше 3 см. Положительным моментом открытой биопсии считается возможность определения не только характера злокачественности опухоли и ее гистогенеза, но и глубины расположения образования.

3.2. Результаты терапии первичных мягкотканых сарком

Оперативные вмешательства при опухолях мягких тканей включали два способа: органосохраняющие и калечащие (ампутация и экзартикуляция). Хирургический метод лечения являлся основным этапом в комплексной терапии. Среди 198 больных с первичными саркомами мягких тканей данные мероприятия были использованы в 134 (67,7%) случаях.

Среди них у 119 пациентов было выполнено радикальное хирургическое вмешательство в виде самостоятельного способа лечения. Из данной подгруппы были исключены 11 пациентов, которым проводились органосохраняющие операции: ампутации либо экзартикуляция конечностей. Из этих 11 больных в раннем послеоперационном периоде скончался один пациент. У 4 пациентов данной подгруппы не удалось определить размер первичного образования по причине отсутствия первичной документации по месту проживания. Применение широкого радикального иссечения новообразования зачастую не совпадало с принципами возможного сохранения функции конечности. Широкое иссечение новообразования должно проводиться так, чтобы даже в случае возникновения функциональных нарушений конечности пациент имел возможность пользоваться ею. Главным фактором при определении показаний к органосохраняющим операциям являлось прогнозирование степени нарушений функций конечности. Такие хирургические вмешательства среди 91 больного с мягкоткаными саркомами на конечностях были проведены в 11 (12,1%) случаях. Местный рецидив опухоли мягких тканей наблюдался у 2 больных. Это было обусловлено наиболее частым применением органосохраняющих

операций на конечностях у пациентов с местно-распространенными мягкотканными опухолями.

Таблица 3.1. - Частота развития местных рецидивов после удаления первичных мягкотканых сарком с учетом их размера и гистологического типа

Гистологический тип опухоли	Размер первичной опухоли					
	T ₁			T ₂		
	Кол-во больных	Рецидив		Кол-во больных	Рецидив	
		абс.	%		абс.	%
Злокачественная фиброзная гистиоцитома	23	18	78,3	15	11	73,3
Липосаркома	4	2	50,0	16	10	62,5
Фибросаркома	11	9	81,8	9	4	44,4
Лейомиосаркома	1	1	100,0	7	3	42,9
Рабдомиосаркома	4	3	75,0	6	4	66,7
Злокачественная шваннома	5	3	60,0	3	2	66,7
Дерматофибросаркома	7	3	42,9	-	-	-
Злокачественная гемангиоперицитома	-	-	-	2	1	50,0
Альвеолярная саркома	1	1	100,0	-	-	-
Синовиальная саркома	2	2	100,0	2	1	50,0
Неклассифицированная саркома	1	1	100,0	-	-	-
Итого: 119 (100%)	59	43	72,9	60	36	60,0
			%			%

Существующие на сегодняшний день в арсенале методы исследования при больших размерах мягкотканых злокачественных опухолей не дают предельно точного расположения верхней границы их распространения. Частота развития послеоперационных рецидивов отражена в таблице 3.1.

Из данных, представленных в таблице 3.1, можно предположить об отсутствии связи между частотой развития послеоперационных рецидивов мягкотканых сарком и гистологическим типом образования ($p > 0,05$). Число повторного развития саркомы составило 79, при этом в 43 (72,9%) случаях ее

размер не достигал 5 см, а в 36 (60,0%) случаях размер опухоли превышал 5 см. Частота развития местных рецидивов при первичных мягкотканых опухолях не зависела от размеров новообразования. В подгруппе больных, у которых единственным методом лечения являлось хирургическое вмешательство, мы исследовали частоту развития рецидивов саркомы в зависимости от объема проведенной операции, гистологического типа и размеров первичного образования.

Оперативные вмешательства в зависимости от своего объема мы подразделили на два варианта. При первом варианте выполняется удаление образования целиком. При втором варианте производится широкое иссечение опухолевого образования. Второй вариант хирургического лечения мягкотканых опухолей выполняется в соответствии с правилами онкологического радикализма.

Первый вариант хирургического лечения чаще проводился в клиниках общехирургического и травматологического профиля.

На определение способа оперативного вмешательства оказывали влияние следующие факторы:

- объем хирургического вмешательства зависит от гистогенеза саркомы,
- длина операционного разреза должна соответствовать размеру образования,
- наличие запаса здоровых тканей,
- отсутствие инфильтрации образования по краю иссечения.

У 10 больных мы не смогли определить объем хирургического вмешательства. Характеристика частоты развития рецидивов опухоли мягких тканей в зависимости от варианта оперативного вмешательства, размера опухоли и гистологического типа новообразования представлена в таблице 3.2.

Контроль отсутствия инфильтрации образования по краю иссечения проводился в 12 случаях среди 45 больных: в 9 случаях при удалении первичной опухоли, а в остальных 3 случаях при иссечении рубца,

сформировавшегося после нерадикального удаления злокачественного новообразования в других клинических учреждениях. В 9 случаях проводилось контрольное иссечение краевых тканей в зонах резекции для проведения микроскопического исследования, при этом в 2-х случаях было обнаружено наличие опухолевой инфильтрации, которая в дальнейшем привела к развитию местного рецидива. После выполнения у 3 больных иссечения послеоперационного рубца в одном случае был отмечен опухолевый рост.

Частота развития местных рецидивов мягкотканной опухоли после проведенного оперативного вмешательства зависит от объема его выполнения (таблица 3.2). При удалении опухоли размером менее 5 см развитие местных рецидивов наблюдалось у 36 (83,7%) больных. Широкое иссечение опухолевого образования сопровождалось развитием местного рецидива в 3 (25,0%) случаях. В случае несоблюдения правил онкологического радикализма при иссечении образования размером менее 5 см число развития местных рецидивов увеличивается ($p < 0,05$). При нерадикальном удалении образования размером свыше 5 см локальный рецидив отмечался в 18 (85,7%) случаях, а после широкого иссечения образования развитие местных рецидивов имело место в 17 (51,5%) случаях ($p < 0,01$). При этом не отмечалось статистически значимых различий частоты развития местного рецидива мягкотканной опухоли в зависимости от ее размера после широкого иссечения ($p > 0,05$).

Таблица 3.2. – Частота развития местных рецидивов после удаления первичных мягкотканых сарком в зависимости от их размеров, гистологического типа и метода хирургического вмешательства

Гистологический вариант опухоли	Вид хирургического лечения											
	Удаление опухоли						Широкое иссечение опухоли					
	Размер опухоли						Размер опухоли					
	T ₁			T ₂			T ₁			T ₂		
	Количество больных	Рецидив		Количество больных	Рецидив		Количество больных	Рецидив		Количество больных	Рецидив	
абс		%	абс		%	абс		%	абс		%	
Злокачественная фиброзная гистиоцитома	16	14	32,6	3	2	9,5	5	1	8,3	10	7	21,2
Липосаркома	4	2	4,6	9	7	33,3	-	-	-	7	3	9,1
Фибросаркома	10	9	20,9	-	-	-	-	-	-	9	3	9,1
Рабдомиосаркома	1	1	2,3	2	2	9,5	2	2	16,7	4	2	6,1
Лейомиосаркома	-	-	-	5	5	23,8	1	-	-	1	1	3,0
Дерматофибросаркома	5	3	7,0	-	-	-	2	-	-	-	-	-
Синовиальная саркома	2	2	4,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Зл.гемангиоперицитома	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	3,0
Зл. Шваннома	3	3	7,0	2	2	9,5	2	-	-	1	-	-
Альвеолярная саркома	1	1	2,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Некласс. саркома	1	1	2,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Итого	43	36	83,7	21	18	85,7	12	3	25,0	33	17	51,5

Несоблюдение правила онкологического радикализма при оперативном вмешательстве у пациентов с опухолями мягких тканей повышает риск развития местного рецидива.

По нашим наблюдениям, синовиальные саркомы и злокачественные шванномы, определенные в качестве доброкачественных образований, чаще подвергались удалению в травматологических учреждениях и без предоперационного морфологического подтверждения. Липосаркомы, фибросаркомы, а также злокачественные фиброзные гистиоцитомы подвергались удалению в клиниках общехирургического профиля и, как правило, при этом не были учтены правила радикализма.

Известно, что радикализм хирургического вмешательства зависит от расположения мягкотканной опухоли. В случае локализации опухоли в дистальных отделах конечности, около крупных суставов и сосудисто-нервных комплексов, существенно ограничивается объем иссечения здоровых тканей вокруг образования. В подобных случаях критерием радикализма является лишь отсутствие инфильтрации образования по линии резекции.

3.3. Комплексная терапия сарком мягких тканей

На сегодняшний день изменилось отношение к радиорезистентности и химиочувствительности мягкотканых опухолей. Согласно данным некоторых ученых, мягкотканые опухоли радио- и химиочувствительны. Противопоказаниями к проведению в дооперационном периоде химио-лучевой терапии у пациентов с применяемой комплексной терапией явились: развитие кровотечения опухолевого генеза, распад опухоли с развитием гнойно-септических осложнений, а также не подтверждение диагноза морфологическим исследованием.

Комплексная терапия опухолей мягких тканей с использованием дистанционной гамма-терапии в дооперационном периоде и 2 курсов регионарной ВАПХТ проведено нами 16 больным. У всех больных образование являлось резектабельным, а морфологическая верификация диагноза проводилась после выполнения пункционной или открытой биопсии. Лучевая терапия применялась в 3-х вариантах. Облучение производилось всей зоны опухоли с 2 см захватом интактных тканей. В 5 случаях использовался способ среднего фракционирования облучающей дозы, при этом разовая очаговая доза варьировалась в пределах 5-25 Гр. (при ВДФ, равном 75 ед.). ВАПХТ выполнялась по схеме Доксорубицин 100 мг/м² + Цисплатин 100 мг/м². Хирургическое вмешательство было выполнено спустя 2-3 суток после завершения лучевой терапии. У 5 больных при проведении лучевой терапии в дооперационном периоде средняя очаговая доза варьировалась в пределах 36-38 Гр. (при ВДФ, равном 75 ед.). Операция производилась спустя 14 дней после завершения лучевой терапии. В одном случае дооперационная лучевая терапия выполнялась путем одноразового облучения зоны опухоли при облучающей дозе 7,5 Гр., операция производилась в тот же день. В другом случае у больного с диагностированной злокачественной фиброзной гистиоцитомой, локализованной в двух областях, перед проведением хирургического вмешательства проводилась среднефракционная лучевая терапия при средней облучающей дозе 25 Гр., а при интраоперационном проведении лучевой терапии средняя облучающая доза составляла 20 Гр., а при проведении данной терапии в послеоперационном периоде средняя облучающая доза составляла 34 Гр. В комплексном лечении другой опухоли перед выполнением хирургического вмешательства проводилась среднефракционная лучевая терапия при средней облучающей дозе СОД 25 Гр.

В таблице 3.3 приведена частота встречаемости локальных рецидивов в зависимости от гистологического типа опухоли после проведения

комплексного лечения с применением лучевой терапией в дооперационном периоде.

При комплексном лечении с использованием до операции лучевой терапии не наблюдались осложнения в раннем послеоперационном периоде.

После проведенной комплексной терапии первичных новообразований мягких тканей размерами свыше 5 см развитие рецидивов отмечалось в 5 (41,7%) случаях.

Таблица 3.3. - Частота встречаемости местных рецидивов мягкотканых сарком с учетом их размеров и гистологического типа после проведения комплексного лечения с применением в дооперационном периоде лучевой терапии и ВАПХТ

Гистологический вариант опухоли	Размер опухоли					
	T ₁			T ₂		
	Количество больных	Рецидив		Количество больных	Рецидив	
		абс.	%		абс.	%
Злокачественная фиброзная гистиоцитома	-	-	-	3	1	-
Липосаркома	-	-	-	6	1	-
Фибросаркома	-	-	-	1	1	-
Рабдомиосаркома	1	-	-	1	1	-
Злокачественная мезенхимомы	-	-	-	1	1	-
Всего	1	0	-	12	5	41,7

Комплексная терапия пациентов с мягкоткаными саркомами с использованием в дооперационном периоде дистанционной гамма-терапии применялась у 48 пациентов. После проведения хирургического вмешательства лучевая терапия назначалась спустя 10-28 суток после операции. В 80% случаев данный срок составил не более 2 недель. В 2-х случаях производилось облучение области ложа новообразования и регионарных лимфоузлов, а во всех остальных случаях производилось облучение только области ложа иссеченного новообразования. Пр

проведения лучевой терапии в динамическом режиме уровень СОД колебался в пределах 60-65 Гр. (при ВДФ, равном 100-110 ед.).

К условно-радикальному хирургическому методу лечения присоединяли дистанционную радиотерапию, выполняемую по схеме «Сэндвич». У одного пациента суммарная очаговая доза облучения составила 18 Гр., при котором отмечалось возникновение лейкопении. В результате этого радиотерапия была прекращена. Радиотерапия в дооперационном и послеоперационном периодах выполнялась с использованием оборудования РОКУС–М, АГАТ–Р, а также линейных ускорителей SL–20, SL–15.

Таблица 3.4. - Частота развития местных рецидивов мягкотканых сарком с учетом их размеров и гистологического типа после проведения комплексного лечения с применением в послеоперационном периоде лучевой терапии

Гистологический вариант опухоли	Размер опухоли					
	T ₁			T ₂		
	Кол-во больных	Рецидив		Кол-во больных	Рецидив	
		абс.	%		абс.	%
Злокачественная фиброзная гистиоцитома	1	1	100,0	6	1	16,7
Липосаркома	1	-	-	5	-	-
Фибросаркома	3	1	33,6	7	2	28,6
Рабдомиосаркома	3	2	66,6	-	-	-
Лейомисаркома	2	-	-	1	-	-
Злокачественная шваннома	2	-	-	3	1	33,3
Дерматофибросаркома	1	-	-	1	-	-
Злокачественная гемангиоперицитома	1	1	100,0	3	1	33,3
Злокачественная гемангиоэндотелиома	1	-	-	2	-	-
Синовиальная саркома	2	-	-	1	-	-
Гигантоклеточная саркома	1	-	-	-	-	-
Альвеолярная саркома	1	-	-	-	-	-
Всего	19	5	26,3	29	5	17,2

Показатели частоты развития местных рецидивов мягкотканых опухолей после комплексной терапии с использованием лучевой терапией в послеоперационном периоде приведены в таблице 3.4., где видно, что рецидивы мягкотканых опухолей после комплексной терапии с использованием лучевой терапии в послеоперационном периоде не зависели от размеров образования ($p>0,05$). В данной подгруппе не было деления больных по объему хирургического вмешательства на варианты с широким иссечением образования или с полным удалением мягкотканой саркомы. Следует подчеркнуть, что недостатки хирургического лечения были нивелированы при радиотерапии в послеоперационном периоде.

Таблица 3.5. - Частота развития рецидивов мягкотканых сарком с учетом их размеров и гистологического типа после проведения комплексного лечения

Гистологический вариант опухоли	Размер опухоли					
	T1			T2		
	Кол-во больных	Рецидив		Кол-во больных	Рецидив	
		абс.	%		абс.	%
Злокачественная фиброзная гистиоцитома	1	1	100,0	11	3	27,3
Липосаркома	1	-	-	11	1	9,1
Фибросаркома	3	1	33,3	8	3	37,5
Рабдомиосаркома	4	2	50,0	1	1	100,0
Лейомисаркома	2	-	-	1	-	-
Зл. шваннома	2	-	-	3	1	33,3
Дерматофибросаркома	1	-	-	1	-	-
Злокачественная гемангиоперицитома	1	1	100,0	3	1	33,3
Злокачественная гемангиоэндотелиома	1	-	-	3	-	-

Продолжение таблицы 3.5.						
Синовиальная саркома	2	-	-	1	-	-
Гигантоклеточная саркома	1	-	-	-	-	-
Злокачественная мезенхимомма	-	-	-	1	1	100,0
Альвеолярная саркома	1	-	-	-	-	-
Некласс. Саркома	1	-	-	-	-	-
Итого	21	5	23,8	44	11	25,0

Эффективность применения комплексной терапии пациентов с первичными мягкотканными опухолями обусловлена снижением числа местных рецидивов. Показатели частоты развития рецидивов мягкотканых опухолей после проведенной комплексной терапии приведены в таблице 3.5.

Отсутствие зависимости между частотой развития рецидивов опухоли и размерами образования было обусловлено хирургическими недостатками на первом этапе терапии - границы иссечения опухоли часто не совпадают с границами распространения опухолевого процесса. Все пациенты, получившие комплексную терапию, были включены в одну подгруппу.

Частота развития рецидивов мягкотканых сарком после проведенной комплексной терапии не зависит от размера образования и его гистологического типа. Так, у пациентов со злокачественными фиброзными гистиоцитомами, размеры которых превышали 5 см, развитие рецидива заболевания после комплексного лечения отмечалось в 3 (27,3%) наблюдениях, при фибросаркоме также рецидив имел место в 3 (37,5%) случаях. При этом статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$).

В таблице 3.6 приведены данные оперативного и комплексного лечения 183 пациентов. Следует отметить, что частота развития локальных рецидивов у пациентов, получивших комплексную терапию с использованием в послеоперационном периоде лучевой терапии, оказалась ниже, чем при оперативных вмешательствах ($p < 0,01$).

Таблица 3.6. - Частота случаев развития рецидивов мягкотканых сарком с учетом их размеров после проведения хирургического и комплексного лечения

Метод лечения	Размер опухоли					
	T ₁			T ₂		
	Кол-во больных	Рецидивы		Кол-во больных	Рецидивы	
		абс.	%		абс.	%
Хирургический	59	43	72,9	60	36	60,0
С предоперационной лучевой терапией +ВАПХТ	1	-	-	15	6	40,0
С послеоперационной лучевой терапией	19	5	26,3	29	5	17,2
Итого	79	48	60,7	104	47	45,2

При этом не проводились статистические сравнения при размерах саркомы менее 5 см после комплексной терапии в сочетании с лучевой терапией в дооперационном периоде. В то же время сравнительный анализ при размерах саркомы более 5 см после комплексной терапии в сочетании с лучевой терапией в дооперационном периоде не выявил достоверных различий по частоте рецидивов ($p > 0,05$). Статистически не доказано наличие связи между размерами злокачественного образования и частотой повторного их развития независимо от способа терапии. В таком случае рецидив может быть обусловлен нарушением правила онкологического радикализма при удалении мягкотканых опухолей. При повторных оперативных вмешательствах после иссечения опухолей в других медицинских учреждениях мы наблюдали не только наличие опухолевой инфильтрации при микроскопии, но и рецидивные опухоли, размер которых был больше удаленных прежде. Следовательно, при отсутствии подтверждения микроскопического исследования краев резекции о радикальности проведенного хирургического вмешательства необходимо

выполнять повторное оперативное вмешательство либо назначать комплексную терапию.

Оперативное вмешательство при мягкотканых злокачественных опухолях характеризуется повышенным риском развития локальных рецидивов саркомы. Применение комбинированного лечения у больных с саркомами мягких тканей с назначением лучевой терапии после выполнения хирургического вмешательства способствует улучшению эффективности проводимого лечения.

Число случаев развития местных рецидивов мягкотканых опухолей не зависит от их размера и гистологического типа.

ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВНЫХ МЯГКОТКАННЫХ САРКОМ

4.1. Особенности диагностики местных рецидивов мягкотканых сарком

Определение рецидивов мягкотканых сарком несколько отличается от выявления первичных опухолей. Во-первых, диагностические исследования выполняются в специализированных клиниках при уже известном гистогенезе образования. Эти факторы способствуют некоторому упрощению алгоритма диагностики пациентов.

Главным признаком развития местного рецидива мягкотканой саркомы явился визуально, а в некоторых случаях и пальпаторно наблюдаемый узел либо несколько узлов опухолевого образования при мультицентричном их росте.

Из общего числа больных (n=95) у 73 (76,8%) пациентов наличие местного рецидива мягкотканых сарком было обнаружено во время проведения профилактического обследования. В 22 (23,2%) случаях больные самостоятельно смогли обнаружить у себя появление опухолевого узла, что и заставило их придти на профилактический осмотр.

Метастатические поражения регионарных лимфоузлов, подтвержденные при пункционной биопсии, были обнаружены в 3 (3,2%) случаях. У одного пациента с удаленной рецидивной опухолью и локальных лимфоузлов при микроскопическом исследовании материала не подтвердилось предполагаемое наличие метастазов в паховых лимфоузлах.

При обнаружении у пациентов во время осмотра или с помощью УЗИ и КТ-исследования одиночного опухолевого узла не исключалось наличие опухолевых клеток и в других местах послеоперационного рубца и вокруг него. Данный факт был подтвержден развитием у 18 (24,6%) из 73 пациентов повторных рецидивов саркомы мягких тканей после выполнения неполного иссечения послеоперационного рубца.

Во время проведения рентгенологического исследования ставились такие же две основные задачи, как и при диагностике первичных опухолей: наличие метастазов в легких, а также определение вторичного вовлечения в процесс подлежащих костных структур. Отдаленные метастазы в легкие наблюдались у 15 (15,8%) из 95 больных. В случае удаления первичной саркомы и повреждения надкостницы появление на рентгенограмме периостальной реакции нельзя принимать за признак вовлеченности в опухолевый процесс надкостницы,

Как правило, УЗИ диагностика рецидивных опухолей испытывает некоторые трудности, чем при первичных саркомах. Это может быть обусловлено наличием послеоперационного рубца, а также развившегося после облучения фиброза в зоне воздействия.

Компьютерная томография и ядерно-магнитная резонансная томография при рецидивных опухолях мягких тканей считаются информативными, как и при диагностике первичных сарком.

4.2. Факторы, оказывающие влияние на сроки развития локальных рецидивов первичной мягкотканной саркомы

Нами проведен анализ сроков развития местного рецидива опухоли в зависимости от гистологического типа, размеров новообразования и особенностей предыдущей терапии.

«Под термином рецидив» подразумевается повторное развитие новообразования на месте первичного поражения или в области регионарных метастазов в срок более полугода после проведенной операции. Несоблюдение принципов радикализма при оперативных вмешательствах приводит к возобновлению опухолевого процесса.

Частота случаев встречаемости локального рецидива мягкотканых сарком после их удаления в зависимости от первичного размера опухоли приведена на рисунке 4.1.

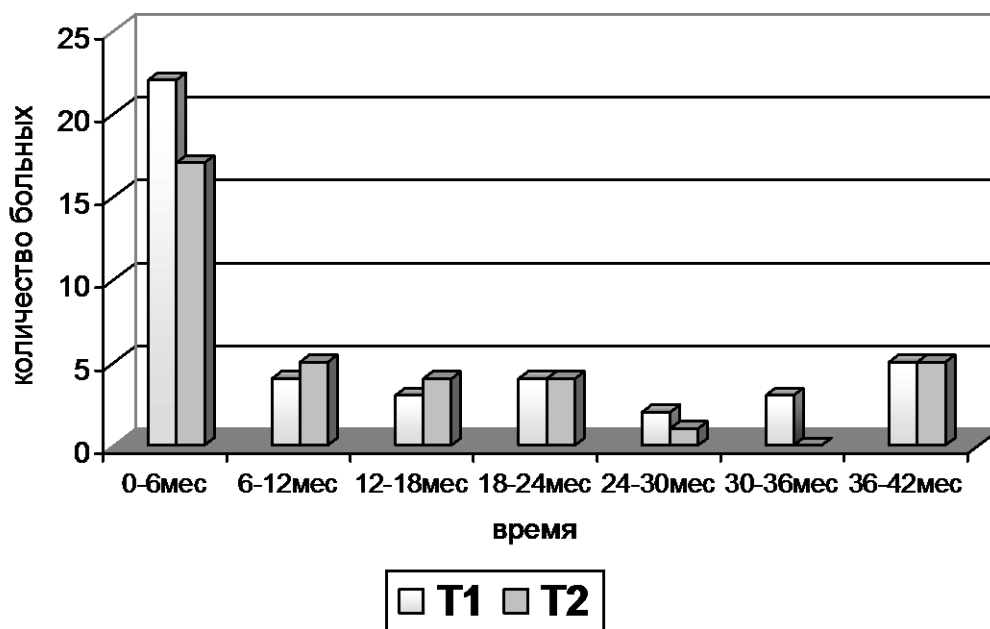


Рисунок 4.1. - Сроки развития местного рецидива после удаления мягкотканых сарком с учетом их первичных размеров

Появление местного рецидива после удаления первичной опухоли чаще отмечалось в период до 6 месяцев после проведения хирургического вмешательства. При этом в 22 (27,8%) наблюдениях размеры опухолевого образования составляли не более 5 см, а в 17 (21,5%) наблюдениях размеры саркомы превышали 5 см. Наибольшее число местных рецидивов было отмечено в сроки до 12 месяцев. К 24 месяцам частота развития местных рецидивов в зависимости от размеров первичной опухоли была одинаковой.

При размерах первичного злокачественного образования более 5см развитие локальных рецидивов чаще встречалось в срок до 12 месяцев после оперативного вмешательства. Эти данные свидетельствуют о том, что с интервалом в 1 год после оперативного вмешательства риск развития локального рецидива саркомы повышается.

Нерадикальное выполнение оперативного вмешательства способствовало увеличению частоты развития местных рецидивов мягкотканых сарком при их диаметре до 5 см. Низкая частота наблюдений

местных рецидивов опухолей размерами до 5 см спустя 36 месяцев послеоперационного периода обусловлена летальными исходами части пациентов.

Также мы изучали сроки развития местного рецидива мягкотканной саркомы с учетом ее диаметра после выполнения хирургического вмешательства (таблица 4.1).

Таблица 4.1. - Сроки развития местного рецидива опухоли с учетом ее первичных размеров после выполнения хирургического вмешательства

Локальный опухолевый рост	Хирургический					
	Размер опухоли				Количество больных	
	T1		T2			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Неизлеченность процесса	22	27,8	17	21,5	39	49,4
Ранний рецидив	16	20,3	15	19,0	31	39,2
Поздний рецидив	5	6,3	4	5,1	9	11,4
Итого	43	54,4	36	45,6	79	100,0

Согласно данным, приведенным в таблице 4.1, у большей части пациентов (49,4%) независимо от размеров образования после оперативного вмешательства превалировала неизлеченность местного процесса. При этом она имела место в 22 (27,8%) случаях при размерах саркомы менее 5 см и в 17 (21,5%) случаях при размерах образования свыше 5 см. Именно неизлеченность локального процесса и явилась основной причиной неудовлетворительных результатов терапии больных с саркомами мягких тканей.

При изучении периодичности развития местных рецидивов в зависимости от гистологического варианта опухоли было сустановлено, что после оперативного иссечения злокачественных шванном,

геангиоперицитомы, лейомиосаркомы и альвеолярной саркомы при их размерах, не превышающих 5 см, не отмечались случаи неизлеченности местного процесса. У пациентов с липосаркомками, размер которых превышал 5 см, после проведенного оперативного вмешательства наблюдались ранние местные рецидивы сарком. При слабом диспансерном учете пациентов на данный период возрастает риск потери возможности проведения органосохраняющих оперативных вмешательств в будущем при развитии локальных рецидивов. Следует отметить, что чаще всего неизлеченность местного опухолевого процесса наблюдалась у тех пациентов, иссечение первичной опухоли у которых выполнялось в общехирургических и травматологических клиниках.

Периодичность развития рецидивов опухоли мягких тканей после проведенной комплексной терапии в зависимости от размера образования отражена на рисунке 4.2.

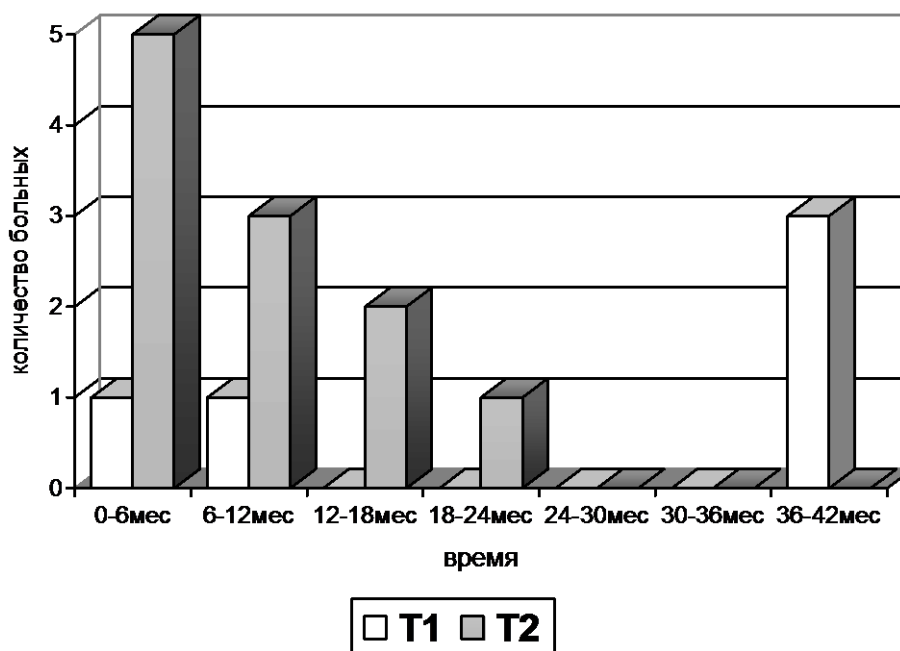


Рисунок 4.2. - Сроки развития местного рецидива опухоли с учетом ее первичных размеров после проведения комплексного лечения

Чаще всего развитие локальных рецидивов опухоли мягких тканей имело место в период первых 6 месяцев после проведенной комплексной терапии. После этого отмечается уменьшение числа местных рецидивов к 18

месяцам. Такие данные были характерны при опухолях, размер которых превышал 5 смВ период до 3-4 лет у пациентов с саркомами до 5 см наблюдается рост числа развития локальных рецидивов. У пациентов с саркомами более 5 см в срок от 18 месяцев и более отмечалось отсутствие рецидивов, что было обусловлено летальным исходом у большей части пациентов вследствие генерализации опухолевого процесса. Период безрецидивной выживаемости у пациентов с саркомами до 5 см после проведенной комплексной терапии был больше, чем в группе пациентов, где использовалось только оперативное вмешательство.

Периодичность развития местных рецидивов после комплексной терапии у пациентов с мягкотканной опухолью в зависимости от ее гистогенеза и первичного размера приведена в таблице 4.2.

Таблица 4.2. - Сроки развития местных рецидивов опухоли с учетом ее первичных размеров после проведения комплексной терапии

Период	Размер первичной опухоли				Количество больных	
	T1		T2			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Неизлеченность процесса	1	-	5	31,3	6	37,5
Ранний рецидив	1	-	6	37,5	7	43,7
Поздний рецидив	3	18,8	-	-	3	18,8
Итого	5	31,2	11	68,8	16	100,0

Из данных, представленных в таблице 4.2, видно, что у пациентов с саркомами менее 5 см после проведенной комплексной терапии развитие поздних местных рецидивов наблюдалось в 3 (18,8%) случаях, тогда как у больных с саркомами более 5 см рецидивы не встречались. При саркомах более 5 см развитие ранних местных рецидивов наблюдалось в 5 (31,1%)

случаев, а неизлеченность локального процесса наблюдалась в 6 (37,5%) случаях.

4.3. Результаты терапии рецидивных мягкотканых опухолей

Оперативные вмешательства при рецидивных опухолях мягких тканей мы проводили у пациентов, которые во время предыдущего лечения получали комплексную терапию.

Сложность во время хирургического вмешательства представлял недостаточный запас здоровых тканей вокруг рецидивного образования после проведения предыдущей терапии. При рецидиве опухолевого процесса в области послеоперационного рубца в виде отдельного узла не исключается возможности наличия других зачатков опухолевого роста, которые могут скрываться под фиброзно-измененными тканями. В результате изменения архитектоники тканей возможны трудности при проведении хирургического лечения. Вышеуказанные факторы уменьшали возможность выполнения органосохраняющих операций и в некоторых случаях они служили показанием к выполнению ампутаций у больных с рецидивами мягкотканых сарком на конечностях.

Повторное локальное развитие мягкотканых сарком после проведения комплексного лечения было отмечено в 95 (51,9%) случаях. При этом проведение повторной радикальной операции представлялось возможным у 73 (76,8%) пациентов. У 52 больных выполнялись исключительно хирургические вмешательства, в том числе у тех, у кого первично наряду с проведением операции применялась и комплексная терапия.

При хирургическом удалении рецидивных сарком мягких тканей соблюдались те же правила, что и при удалении первичных опухолей: абластичность и футлярность. Все оперативные вмешательства по своему объему были подразделены на 2 класса: органосохраняющие и калечащие. При рецидивных мягкотканых опухолях, расположенных на верхних и

нижних конечностях, в 17 (30,3%) случаях были проведены калечащие операции, считавшиеся вынужденными. От расположения рецидивного образования зависел уровень выполнения ампутаций.

На сегодняшний день практически невозможно определить уровень распространения рецидивного образования в проксимальном направлении. Удаление первичного опухолевого образования и последующих его рецидивов способствует изменению естественных анатомических барьеров, роль которых чаще всего выполняют фасции. Таким образом, при рецидивном опухолевом процессе проксимальной границей распространения образования будет являться уже не естественный анатомический барьер, а препятствие, образованное в результате предыдущих операций. Таким примером распространения опухолевого процесса могут служить рецидивы мягкотканых опухолей плеча и бедра, в частности при их расположении в верхней трети области. Распространение опухолевого процесса на бедре в проксимальном направлении по межфасциальным промежуткам может доходить до мест прикрепления мышц и костных структур. Расположенные на плече рецидивные саркомы могут беспрепятственно распространяться в грудную клетку, в результате разрушения во время предыдущих операций естественных барьеров. Описанный механизм опухолевого роста определяет причину повторного развития рецидивов опухолей после выполнения калечащих операций на конечностях. По нашим наблюдениям возникновение рецидива опухоли мягких тканей в 2 случаях отмечалось после выполнения ампутации конечностей и в 1 случае рецидив возник после межлопаточно-грудной экзартикуляции. При определении объема хирургического вмешательства мы предлагаем использовать определенную тактику. Первоначально во время операции необходимо определить проксимальную границу распространения опухолевого процесса, после чего отмечается уровень ампутации. Границы удаления рецидивной саркомы определялись ее размерами, а именно шириной и длиной, но в большей степени глубиной ее иссечения.

Основным методом контроля радикализма хирургического вмешательства при рецидивной опухоли мягких тканей мы считаем определение микроскопическим путем отсутствия по границам иссечения опухолевой инфильтрации.

В случае недостатка запаса здоровых тканей нами проводились различные виды пластики при закрытии раневого дефекта. Так, у 2 (3,8%) больных с рецидивными саркомами мягких тканей после иссечения опухоли была произведена пластика васкуляризированным лоскутом, при этом в одном случае наблюдался некроз лоскута вследствие развития тромбоза в области микрососудистого анастомоза. В последующем раневой дефект был укрыт свободным полнослойным кожным лоскутом.

У 7 (13,5%) больных для закрытия раневого дефекта был использован свободный расщепленный кожный лоскут, а перемещение кожно-фасциального лоскута было использовано у 4 (4,7%) пациентов. Всего удаление рецидивных сарком мягких тканей хирургическим методом было выполнено у 52 пациентов.

Показатели частоты развития местных повторных послеоперационных рецидивов в зависимости от размера опухолевого образования и его гистологического типа приведены в таблице 4.3. Из представленных в таблице 4.3 данных видно, что частота развития повторных рецидивов мягкотканной опухоли после оперативного вмешательства не зависит от размеров опухолевого образования ($p > 0,05$). Также не было выявлено наличие связи между частотой развития рецидивов опухоли мягких тканей и гистологическим ее вариантом. Так, после хирургического лечения среди 9 больных с повторно возникшей злокачественной гистиоцитомой до 5 см рецидив заболевания наблюдался у 6 (66,7%) пациентов. А при размерах рецидивной фибросаркомы более 5 см среди 6 больных рецидив заболевания наблюдался у 4 (66,7%) пациентов ($p > 0,05$).

Таблица 4.3. - Частота случаев возникновения рецидива мягкотканых сарком с учетом их первичных размеров и гистологического типа после проведения операции

Гистологический тип опухоли	Размер рецидивной опухоли					
	T ₁			T ₂		
	Кол-во больных	Рецидив		Кол-во больных	Рецидив	
		абс.	%		абс.	%
Злокачественная фиброзная гистиоцитома	9	6	66,7	6	4	66,7
Липосаркома	1	0	-	6	4	66,7
Фибросаркома	6	4	66,7	4	1	25,0
Лейомиосаркома	1	1	100,0	2	1	50,0
Рабдомиосаркома	2	0	-	3	3	100,0
Злокачественная шваннома	1	1	100,0	3	2	66,7
Дерматофибросаркома	3	1	33,3	1	1	100,0
Злокачественная гемангиоэндотелиома	1	1	100,0	-	-	-
Злокачественная мезенхимомма	-	-	-	1	1	100,0
Синовиальная саркома	-	-	-	1	1	100,0
Неклассифицируемая саркома	1	1	100,0	-	-	-
Всего	25	15	60,0	27	18	66,7

Сроки развития послеоперационных локальных рецидивов у пациентов с рецидивными опухолями в зависимости от их размера отражены на рисунке 4.3. К 24 месяцам после оперативного вмешательства число повторных рецидивов постепенно уменьшается независимо от размера злокачественного образования. Большая часть пациентов с рецидивной саркомой мягких тканей размерами свыше 5 см погибают в течение 2 лет вследствие распространения процесса.

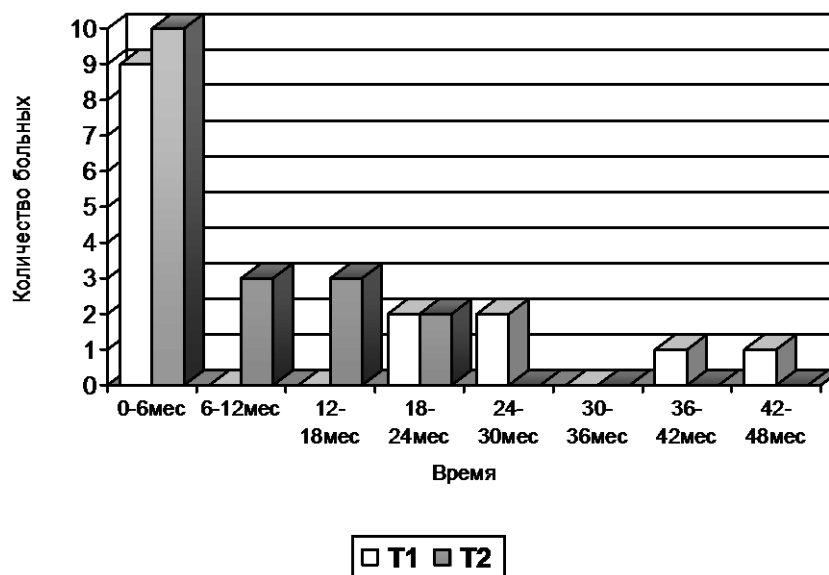


Рисунок 4.3. - Частота случаев возникновения рецидива мягкотканых саркомс учетом их первичных размеров после проведения операции

Увеличение числа повторных рецидивов спустя 3 года после оперативного вмешательства наблюдалось только у пациентов с рецидивной опухолью мягких тканей размерами до 5 см. Схожая картина наблюдалась и у пациентов с первичными мягкоткаными опухолями. Это обусловлено трансформацией послеоперационного рубца, в результате которой происходит усиление кровоснабжения окруженных соединительной тканью опухолевых клеток, что способствует усилению в них обменных процессов, вследствие чего повышается митотическая активность. Сроки развития повторного послеоперационного рецидива опухоли в зависимости от ее размера приведены в таблице 4.4.

Неизлеченность процесса после оперативных вмешательств у больных с рецидивными мягкоткаными опухолями наблюдалась в 57,5% случаях, его ранний рецидив образования имел место в 36,4% случаев. Такая же картина встречалась при первичных опухолях. Необходимо отметить, что в 2 случаях при злокачественной шванноме и лейомиосаркоме при размерах образования менее 5 см наблюдалось излечение.

Таблица 4.4. - Сроки развития местного рецидива мягкотканерей саркомы с учетом ее размеров и гистогенеза после проведения операции

Период	Хирургический				Количество больных	
	Размер рецидивной опухоли					
	T ₁		T ₂			
	абс	%	абс	%	абс	%
Неизлеченность процесса	9	27,3	10	30,3	19	57,5
Ранний рецидив	4	12,1	8	24,2	12	36,4
Поздний рецидив	2	6,1	-	-	2	6,1
Итого	15	45,5	18	54,5	33	100,0

Излеченность местного опухолевого процесса также наблюдалась у пациента со злокачественной дерматофибросаркомой при ее размерах свыше 5 см.

4.4. Результаты комплексного лечения сарком мягких тканей

Комплексное лечение применялось у 21 больного с рецидивными мягкотканными саркомами, у которых первично выполнялись исключительно оперативные вмешательства. У 12 больных размеры рецидивной опухоли не превышали 5 см, а у 9 пациентов размеры опухоли превышали 5 см.

Показатели частоты развития местных повторных рецидивов мягкотканной опухоли в зависимости от ее размера и гистологического типа после проведенной комплексной терапии приведены в таблице 4.5. Как и в случае с первичными опухолями мягких тканей, при повторном развитии рецидивных опухолей после проведенной комплексной терапии не наблюдались достоверные различия в показателях частоты возникновения повторных рецидивов мягкотканных сарком в зависимости от их размеров ($p > 0,05$).

Таблица 4.5. - Частота развития местных повторных рецидивов мягкотканых сарком с учетом их размеров и гистогенеза после проведения комплексной терапии

Гистологический вариант опухоли	Размер рецидивной опухоли					
	T ₁			T ₂		
	Кол-во	Рецидив		Кол-во	Рецидив	
абс		%	абс		%	
Злокачественная фиброзная гистиоцитома	7	1	14,3	5	3	60,0
Липосаркома	-	-	-	2	-	-
Фибросаркома	3	2	66,7	1	1	100,0
Рабдомиосаркома	-	-	-	1	1	100,0
Злокачественная шваннома	1	1	100,0	-	-	-
Синовиальная саркома	1	1	100,0	-	-	-
Итого (n=21)	12	5	41,7	9	5	55,6

Из-за малого числа наблюдений являлось нецелесообразным выполнение сравнительного статистического анализа по показателям частоты возникновения повторных местных рецидивов саркомы мягких тканей с учетом их размеров и гистогенеза после применения комплексного лечения. При этом стоит отметить, что в данной группе больных не наблюдались случаи с локальными повторными рецидивами мягкотканых сарком при их высокой злокачественности. В этой группе больных наступление летального исхода после проведенной терапии отмечалось в течение первых 12 месяцев, за исключением одного случая у больного с синовиальной саркомой мягких тканей.

Сроки возникновения повторных местных рецидивов СМТ с учетом их размеров после проведения комплексного лечения приведены на рисунке 4.4.

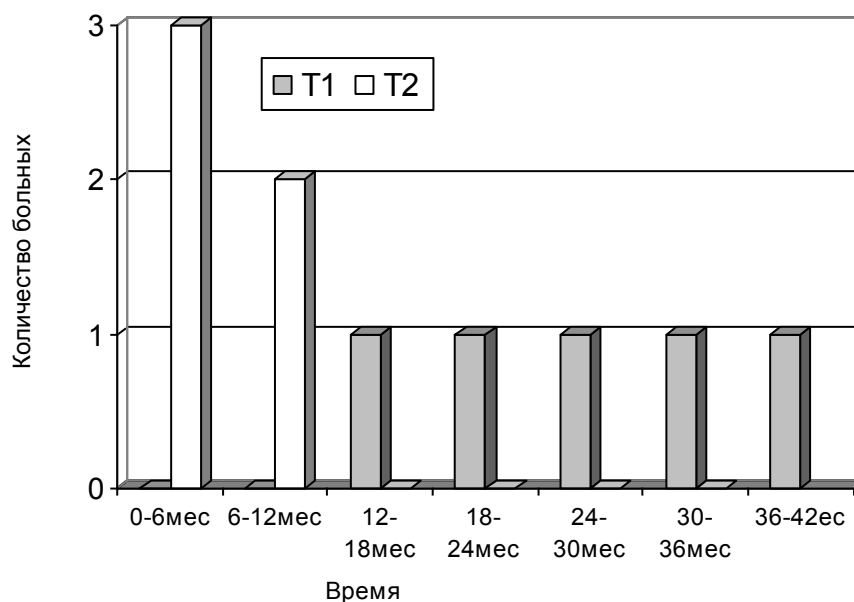


Рисунок 4.4. - Сроки развития местных рецидивов СМТ с учетом их размеров после проведения комплексной терапии

Повторное развитие местных рецидивов у больных с размерами рецидивной саркомы мягких тканей не более 5 см отмечалось в период до 42 месяцев после применения комплексного лечения. Наблюдается удлинение сроков возникновения повторного рецидива опухоли после применения комплексной терапии. При этом не встречались случаи повторных рецидивов мягкотканых сарком, размеры которых превышали 5 см, что было связано с летальностью пациентов по причине генерализации опухолевого процесса.

Сроки возникновения локального рецидива мягкотканых сарком с учетом их размеров после применения комплексного лечения отражены в таблице 4.6. У пациентов с размерами рецидивной саркомы мягких тканей не более 5 см не наблюдались случаи повторного рецидива заболевания в течение первых 6 месяцев после проведения комплексной терапии. у пациентов с рецидивными опухолями большего размера (более 5 см) после проведения комплексного лечения отмечалось преобладание числа случаев неизлеченности местного опухолевого процесса и повторных случаев возникновения ранних рецидивов заболевания.

Таблица 4.6. - Сроки развития повторного местного рецидива мягкотканых сарком с учетом их размеров после применения комплексной терапии

Локальный опухолевый рост	Комплексный				Количество больных	
	Размер рецидивной опухоли					
	T ₁		T ₂			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Неизлеченность процесса	-	-	3	30,0	3	30,0
Ранний рецидив	3	30,0	2	20,0	5	50,0
Поздний рецидив	2	20,0	-	-	2	20,0
Итого	5	50	5	50	10	100,0

Из-за малого числа наблюдений нецелесообразным было проведение статистического анализа сроков развития повторных рецидивов мягкотканной опухоли в зависимости от ее гистологического типа.

В результате проведенного анализа данных по времени развития местных рецидивов мягкотканых опухолей независимо от их размера (в том числе первичного) и способов лечения было установлено превалирование частоты случаев с неизлеченностью местного опухолевого процесса.

Характеристика частоты возникновения повторных рецидивов сарком мягких тканей с учетом их размеров и способов лечения отражена в таблице 4.7.

Повторные послеоперационные рецидивы сарком мягких тканей при их размерах не более 5 см отмечались у 15 (60,0%) пациентов, а после комплексного лечения у 5 (41,7%) пациентов ($p > 0,05$). При сравнительном анализе также не было выявлено наличие связи между частотой развития повторных локальных рецидивов и методом лечения пациентов с мягкоткаными опухолями размерами свыше 5 см ($p > 0,05$).

Таблица 4.7. - Частота возникновения повторных рецидивов сарком мягких тканей с учетом их размеров и способов лечения

Способ лечения	Размер рецидивной опухоли					
	T1			T2		
	Количество больных	Повторный рецидив		Количество больных	Повторный Рецидив	
		абс.	%		абс.	%
Хирургический	25	15	60,0	27	18	66,7
Комплексный	12	5	41,7	9	5	55,6
Итого	37	21	56,8	36	22	61,1

Число локальных рецидивов при первичных опухолях мягких тканей после оперативных вмешательств было больше, чем после комплексной терапии. Результаты терапии рецидивных мягкотканых опухолей различными вариантами оказались схожими. Показатели частоты развития местных рецидивов после выполнения хирургического вмешательства и проведения комплексного лечения у больных с первичными и рецидивными саркомами мягких тканей приведены в таблице 4.8.

Таблица 4.8. - Частота возникновения местных рецидивов при первичных и рецидивных мягкотканых саркомах с учетом их размеров и способов лечения

Метод лечения	Первичная опухоль				Рецидивная опухоль			
	T ₁		T ₂		T ₁		T ₂	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Хирургический	43	71,7	36	61,0	15	60,0	18	66,7
Комплексный	5	23,8	11	25,0	5	41,7	5	55,6
Итого	48	57,5	47	45,6	20	53,8	23	57,9

При анализе полученных результатов не было выявлено различий по частоте развития местных рецидивных опухолей в зависимости от их размера

после проведенной комплексной терапии и оперативного вмешательства у больных с первичными и рецидивными мягкотканными саркомами ($p > 0,05$).

Наблюдалось снижение эффективности комплексной терапии у пациентов с местными рецидивами мягкотканых опухолей. При этом не отмечались статистически значимые различия по частоте развития локальных повторных рецидивов мягкотканых сарком в зависимости от способов лечения ($p > 0,05$).

При развитии местных повторных рецидивов мягкотканых сарком возникают некоторые сложности с их диагностированием. По нашим наблюдениям, в результате предыдущих методов лечения возникало формирование регионарного фиброза и нарушение архитектоники тканей с изменениями нормальных анатомических барьеров, что намного осложняло определение истинных границ распространения местных рецидивных опухолей мягких тканей.

Главной причиной нарушения правила радикализма послужил недостаточный запас здоровых тканей вокруг опухолевого образования.

Среди неблагоприятных исходов лечения пациентов с мягкоткаными саркомами вне зависимости от их размеров, гистологического варианта, а также методов лечения, преобладала неизлеченность местного опухолевого процесса.

ГЛАВА 5. ОТДАЛЁННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНЫХ И РЕЦИДИВНЫХ МЯГКОТКАННЫХ САРКОМ

5.1. Отдаленные результаты оперативного лечения первичных и рецидивных мягкотканых сарком

В нашем исследовании проводилось изучение выживаемости больных с локальными первичными и рецидивными мягкоткаными опухолями в зависимости от их размера, гистогенеза и способа лечения.

Были оценены отдаленные результаты лечения у 139 пациентов. Пятилетняя безрецидивная выживаемость наблюдалась в 54 (38,8%) случаях. Соответственно в 85 (61,2%) случаях имело место развитие локального рецидива в данный период времени. Число местных рецидивов составило от 1 до 19. Проследить результаты лечения удалось в 86,4% случаев.

Приведём клиническое наблюдение.

Анамнез заболевания: Пациентка Б.Ж., 42 лет., со слов болеет с июля 2012 г, когда впервые появилось опухолевидное образование в толще мягкие ткани верхней трети бедра слева. Самостоятельно обратилась к онкологу по месту жительства г. Актобе, проведена пункция образования вышеуказанной локализации. Цитологическое заключение №6204-07 от 27.08.2018 г.: элементы крови и мноморфные эпителиальные клетки без атипии. КТ левого бедра от 14.09.2012г.- мягкотканное образование внутренней поверхности в/3 бедра слева. Направлена в КазНИИОиР. в 16.10.2012г. условиях КазНИИОиР проведена операция в объеме- футлярное удаление опухоли мягких тканей верхней трети бедра слева(скелетизация бедренной артерии. Резекция бедренной вены, с сохранением большой подкожной вены бедра). ИГХ №419/12 от 02/11/2012г – Микроскопия: Опухоль представлена солидными участками из мелких, круглых, синих клеток, разделенных плотными фиброзными прослойками, на некоторых участках отмечается миксоматоз стромы. При ИГХ исследовании №419/12 опухолевые клетки позитивны к виментину и CD99, CD56, NSE; негативны к панцитокретину, CD45, SMA, EMA, Desmin. Закл: Иммуногистохимическая картина соответствует PNET. в ООД г.Актобе проведен курс ЛТ на аппарате Терагам СОД 46Гр и 6 курсов АПХТ:- с 23.01.2013 г по 04.02.2013 г. 1 курс АПХТ: дакарбазин 200 мг №6, доксолек 50 мг, граноцит 34,0 №1, циклофасфан 1,2 гр. - с 26.02.2013 г по 11.03.2013 г. 2 курс АПХТ: дакарбазин 400 мг №5, циклофасфан 1,2 гр. - с 03.04.2013 г по 11.04.2013 г. 3 курс АПХТ: дакарбазин 400мг №5, доксолек 50мг, граноцит 34,0 №2, циклофасфан 1,2гр. - с 16.05.2013г по 23.05.2013 г. 4 курс АПХТ: дакарбазин 2500 мг, доксолек 50мг, граноцит 64,0, циклофасфан 1,2 гр. - с 01.07.2013 г по 08.07.2013 г. 5 курс АПХТ: оксалиплатин 100мг, гемцитасан 2,0 гр. - с 31.07.2013г по 31.07.2013 г. 6 курс АПХТ: дакарбазин 2,5гр

№6, доксорубин 50мг, циклофасфан 600мг. В декабре 2015г. отмечает рецидив образования по ходу послеоперационного рубца. Лечение проведенное в условиях КазНИИОиР:- с 02-05.03.2016г. 1й курс ПХТ: этопозид 200мг №4 в/в, ифосфамид 3000мг №4 в/в. - в 29.03.2016г. 2й курс ПХТ: доксолек 100мг в/в, ифосфамид 2000мг №1 в/в. - в 29.04.2016г. 3й курс ПХТ: доксолек 100мг в/в, ифосфамид 2000мг №1 в/в. - в 17.05.2016г. 4й курс ПХТ: доксолек 800мг в/в, ифосфамид 15000мг №1 в/в. - в 21.06.2016г. операция в объеме- футлярное удаление опухоли мягких тканей верхней трети бедра слева с резекцией медиальных групп мышц бедра. Гистологическое заключение №0,35471-77 сакрома Юинга/ PNET. МКБ-0 - 9364/3. В условиях ООД г. Актобе проведено:- с 25.07.2016г по 15.08.2016г 1 курс АПХТ - циклофасфан 1,6гр, доксулип 80мг в/в, винкристин 2,0мг (не было в отделение). - с 20.09.2016г по 23.09.2016г 2 курс АПХТ - циклофасфан 1,6гр, доксулип 80мг в/в, винкристин 2,0мг(не было в отделение). - с 20.10.2016г по 27.10.2016г 3 курс АПХТ - циклофасфан 1,6гр, доксулип 80мг в/в, винкристин 2,0мг(не было в отделение). - с 23.11.2016г по 29.11.2016г 4 курс АПХТ - циклофасфан 1,6гр, доксулип 80мг в/в, винкристин 2,0мг(не было в отделение). - с 25.01.2017г по 30.01.2017г 5 курс АПХТ - циклофасфан 1,6гр, доксулип 80мг в/в, винкристин 2,0мг(не было в отделение). - 10.02.2016г 6 курс АПХТ - циклофасфан 1,6гр, доксулип 80мг в/в, винкристин 2,0мг(не было в отделение). в октябре 2018г. отмечает появление опухолевидного образования верхней трети бедра слева. Обратилась в ООД г.Актобе, проведено МРТ мягких тканей левого бедра от 02.11.2018г: состояние после комбинированного лечения. по поводу саркомы мягких тканей левого бедра. Картина объемного образования мягких тканей в/3 левого бедра. Лимфостаз. 16.11.2018 г. проведен 1-курс СПХТ по схеме"VAC": винкристин 2 мг в/в 1-день, доксорубин 100 мг в/в 1-день, циклофосфамид 1000 мг в/в 1-день. Согласно решению МДГ от 05.12.2018 г., проведен 2-курс СПХТ по схеме"IE": "Этопозид 170 мг в/в 1-5 дни СД 850мг, ифосфамид 3000мг в/в 1-5 дни, СД 15000мг, месна 3200мг в/в 1-5 дни СД 16000мг. 08-15.01.2019 г. проведен 3-курс СПХТ по схеме"VAC": винкристин 2 мг в/в 1-день, доксорубин 100 мг в/в 1-день, циклофосфамид 1000 мг в/в 1-день. 06-13.02.2019 г. проведен 4-курс СПХТ по схеме"VAC": винкристин 2 мг в/в 1-день, доксорубин 100 мг в/в 1-день, циклофосфамид 1000 мг в/в 1-день. 08-13.03.2019 г., проведен 5-курс СПХТ по схеме"IE": "Этопозид 170 мг в/в 1-5 дни СД 850мг, ифосфамид 3000мг в/в 1-5 дни, СД 15000мг, месна 3200мг в/в 1-5 дни СД 16000мг. 09.04.2019 г. проведен 4-курс СПХТ по схеме"VAC": винкристин 2 мг в/в 1-день, доксорубин 100 мг в/в 1-день, циклофосфамид 1000 мг в/в 1-день. Согласно решению МДГ от 16.05.2019 г., после консультации анестезиолога, в плановом порядке 17.05.2019 г. выполнена операция в объеме- Удаление рецидивной опухоли мягких тканей в\3 бедра слева. Дренирование. ИГХ №128 от 14.06.2019г.: CD99-положительный в отдельных опухолевых клетках. CD56-диффузно-положительный. Desmin – отрицательный. Pancytokeratin – положительный в отдельных опухолевых клетках. Заключение: гистологическая картина и иммунофенотип опухоли могут соответствовать саркоме Юинга. В материале маркированном как «край опухоли» отмечается опухолевый эмбол в кровеносном сосуде. В5 исследованных лимфоузлах элементов опухоли не найдено. 08.06.2019 г. проведен 1-курс СПХТ по схеме"VAC": винкристин 2 мг в/в 1-день, доксорубин 100 мг в/в 1-день, циклофосфамид 1000 мг в/в 1-день. Согласно решению МДГ от 10.07.2019г. проведен 2-курс СПХТ: этопозид 170 мг в/в 1-5 дни, СД 850 мг, ифосфамид 3000 мг в/в 1-5 дни, СД 15000 мг, месна 2400 мг в/в 1-5 дни, СД 12000 мг. 06.08.2019 г., проведен 3-курс СПХТ по схеме «VAC»: винкристин 2 мг в/в 1-день, доксорубин 100 мг в/в 1-день, циклофосфамид 1000 мг в/в 1-день. согласно решению МДГ от 09.09.2019 г., проведен 4-курс СПХТ по схеме «VAC»: винкристин 2 мг

в/в 1-день, доксорубин 100 мг в/в 1- день, циклофосфамид 1000 мг в/в 1-день. 04.10.2019 г., проведен 5-курс СПХТ по схеме «Е»:этопозид 170 мг в/в 1-5 дни, СД 850 мг; ифосфамид 3000 в/в 1-5 дни, СД 15000 мг, месна 2800 мг в/в 1-5 дни, СД 14000 мг. Направлена в КазНИИОиР. Госпитализирована в Центр ОКМТиМдля продолжения спец.лечения.

Анамнез жизни: Росла и развивалась соответственно возрасту. Туберкулез, болезнь Боткина, кожно-венерические заболевания отрицает. Наследственность не отягощена. Беременности -3, роды - 2. в 2004г. аппендэктомия. в 2012г. проводилась гемотрансфузия. Аллергологический анамнез: Аллергия на йод (контрастное вещество), гордокс. Объективные данные: Status praesens communis: Общее состояние Относительно удовлетворительное. Сознание ясное, адекватность сохранена. АД: 100/60 мм рт.ст. Пульс: 86/мин. Температура: 36,4 град. С. Дыхание везикулярное, ЧДД 18/мин, хрипов нет. Сердечные тоны ясные, ритм правильный. Язык влажный. Живот мягкий, симметричен, не вздут, безболезненный. Перитонеальных симптомов нет. Мочеиспускание самостоятельное. Перистальтика активная. Дефекация самостоятельная. Лабораторно-диагностические исследования:

Диагностические исследования при поступлении: ВИЧ исследования при поступлении (25.10.2019):Результат- Отрицательный; Гепатит В(при поступлении) при поступлении (25.10.2019):Результат- отрицательный; Гепатит С (при поступлении) при поступлении (25.10.2019):Результат- отрицательный; Микрореакция при поступлении (28.10.2019):Результат- отрицательный;

Общий анализ крови (28.10.2019):Лейкоциты, WBC - 4,87; Эритроциты - 4,33; Гемоглобин, HGB- 117,0; Цвет. показатель - 0,80; Гематокрит(%) - 34,0; Тромбоциты - 278,0; Сегментоядерные- 61,66; Лимфоциты - 25,42; Моноциты - 11,08; Эозинофилы - 1,58; Базофилы (%) - 0,27; Общий анализ мочи (28.10.2019):Количество (мл) - 20.0; Цвет- желтый; Прозрачность - прозрачная; Относительная плотность (SG) - 1.025; Реакция (pH) - 5.5; Белок (PRO) (г/л) - отрицательно; Глюкоза(GLU) (ммоль/л) - отрицательно; Уробилиноген (ммоль/л) - 3.2; Кетоны (ммоль/л) - отрицательно; Лейкоциты (в п/зр) - отрицательно; Эритроциты неизменные(в п/зр) - отрицательно;

Биохимический анализ крови (28.10.2019):Общий белок - 64.7; Мочевина- 4.5; Креатинин - 53; Глюкоза- 4.63; ALT (Аланинаминотрансфераза) - 0.12; AST (Аспаратаминотрансфераза) - 19.5; Билирубин общий - 16.5; Коагулограмма(28.10.2019):Протромбиновое время - 11.2; МНО - 0.99; АПТВ- 44.6; Фибриноген - 3.23; Тромбиновое время - 13.7; Этаноловый тест- отрицательный; Тромбо-тест- IV;

Диагностические исследования в динамике:Общий анализ крови (12.11.2019):Лейкоциты, WBC - 4,87; Эритроциты - 4,33; Гемоглобин, HGB- 117,0; Цвет. показатель - 0,80; Гематокрит(%) - 34,0; Тромбоциты - 278,0; Сегментоядерные- 61,66; Лимфоциты - 25,42; Моноциты - 11,08; Эозинофилы - 1,58; Базофилы (%) - 0,27; Общий анализ мочи (12.11.2019):Количество (мл) - 20.0; Цвет- желтый; Прозрачность - прозрачная; Относительная плотность (SG) - 1.025; Реакция (pH) - 5.5; Белок (PRO) (г/л) - отрицательно; Глюкоза(GLU) (ммоль/л) - отрицательно; Уробилиноген (ммоль/л) - 3.2; Кетоны (ммоль/л) - отрицательно; Лейкоциты (в п/зр) - отрицательно; Эритроциты неизменные (в п/зр) - отрицательно;

Биохимический анализ крови (12.11.2019): Общий белок - 64.7; Мочевина- 4.5; Креатинин - 53; Глюкоза - 4.63; ALT (Аланинаминотрансфераза) - 0.12; AST (Аспарат-аминотрансфераза) - 19.5; Билирубин общий - 16.5;

Инструментальные исследования: КТ (Компьютерная томография) (09.09.2019): Заключение: КТ-картина состояния после комплексного лечения по поводу SA мягких тканей левого бедра. Стабильная КТ-картина.; КТ (Компьютерная томография) (09.09.2019): Заключение: КТ-картина состояния после ПХТ по поводу MTS-поражения плевры. Полная регрессия процесса. Стабильная КТ-картина;
ЭКГ (28.10.2019): Описательная картина- Ритм синусовый. ЧСС 70 в 1 минуту. ЭОС не отклонена.; Заключение- ЭКГ без патологии;

Диагноз: Саркома мягких тканей верхней трети левого бедра St 3p T2N0M0

Проведенное лечение: Описание проведенного лечения: согласно решению МДГ от 08.11.2019 г., проведен 6-курс СПХТ по схеме «VAC»: доксорубин 100 мг в/в 1-день, циклофосфан 1000 мг в/в 1-день. Лечение перенесла относительно удовлетворительно. В настоящее время больная под наблюдением.

В 7 (5,0%) случаях причиной летального исхода больных явился местный опухолевый процесс с присоединившимися осложнениями. В остальных случаях причиной летального исхода явилось распространение опухолевого процесса.

У больных с опухолями мягких тканей размерами до 5 см пятилетняя выживаемость составила 77,8%. У больных с саркомами мягких тканей размерами более 5 см этот показатель составил 46,6%. При умеренных и низкодифференцированных мягкотканых опухолях: злокачественной гемангиоперицитоме, лейомиосаркоме и синовиальной саркоме, - 5-летний рубеж не был преодолен ни одним пациентом. При оценке отдаленных результатов оперативного лечения пациентов с рецидивными опухолями мягких тканей мы учитывали размеры не первичной опухоли, а локального рецидивного образования. Отдаленные результаты оперативного лечения местных рецидивных мягкотканых сарком были исследованы у 70 пациентов.

Приведём следующий случай из клинической практики:

Пациент С.Г. 1966 года рождения. **Диагноз: Липосаркома мягких тканей правого бедра ST 1 pT1N0M0**

Анамнез заболевания: Больной состоит на учете 24. 6. 16 г. с Дз: Липосаркома мягких тканей правого бедра СТ 1 pT1N0M0. Состояние после операции. От 24.05.16 г.- «Удаление опухоли межмышечного пространства верхней трети правого бедра» Гистология № 15888 – 900 от 6.6.16 г. – липосаркома. Далее больной наблюдался. Отмечает появление образования в области послеоперационного рубца летом 2021 года, со слов пациента тогда к врачам не обращался в связи с эпид. ситуацией. В последний

месяц отмечает быстрый рост. В связи с чем обратился в поликлинику. Осмотрен мультидисциплинарной группой от 09.02.2022 г., установлен клинический диагноз, рекомендовано плановое оперативное лечение. В связи с рецидивом клинико- МРТ цитологически № 406 – 7 от 29.1.22 г. – 3.3.22 г. произведено удаление опухоли, гистология № 70877100 от 17.3.22 г. липосаркома. По плану-МДГ 17.3.22 г. получил с 18.4.22 г. лучевую терапию РОД=2.5 гр, СОД=46 г.

Лабораторно-диагностические исследования от 21.04.2022 г. 10:33 Общий белок на анализаторе общий белок в сыворотке крови 68.84 г/л; Креатинин на анализаторе креатинин в крови 67.96 мкмоль/л; Мочевина на анализаторе мочевина в сыворотке крови 3.7 ммоль/л; Глюкоза в сыворотке крови на анализаторе глюкоза в сыворотке крови 5.36 ммоль/л; АЛаТ на анализаторе АЛаТ 14.88000 МЕ/л (14.88 МЕ/л); Альбумин на анализаторе альбумин в сыворотке крови (анализатор) 40.10000 г/л (40.1 г/л); Прямой В_i на анализаторе прямой билирубин в сыворотке крови 2.9 мкмоль/л; Общий В_i на анализаторе общий билирубин в сыворотке крови 8.25 мкмоль/л; АСаТ на анализаторе АСаТ 16.70000 МЕ/л (16.7 МЕ/л); Общая амилаза на анализаторе общая амилаза в сыворотке крови (анализатор) 87.8 МЕ/л; 21.04.2022 10:52 ОАК (34 параметра) на анализаторе гематокрит (HCT) в крови 41.1 %; относительная ширина распределения эритроцитов по объёму, коэффициент вариации (RDWCV) в крови 13 %; относительное (%) количество моноцитов (MON%) в крови 6.6 %; относительное (%) количество эозинофилов (EO%) в крови 5.4 %; показатель гетерогенности тромбоцитов (PDW) в крови 16.1 %; процентное (%) количество базофилов (BA%) в крови 0.3 %; процентное (%) количество лимфоцитов (LYM%) в крови 23.8 %; процентное (%) количество нейтрофилов (NEUT%) в крови 63.9 %; тромбоциты (PCT) в крови 0.269 %; тромбоциты (PLT) в крови 313 /л; эритроциты (RBC) в крови 4.38 /л; лейкоциты в крови 6 /л; абсолютное количество базофилов (BA#) в крови 0.02 /л; абсолютное количество лимфоцитов (LYM#) в крови 1.43 /л; абсолютное количество моноцитов (MON#) в крови 0.4 /л; абсолютное количество нейтрофилов (NEUT#) в крови 3.83 /л; абсолютное количество эозинофилов (EO#) в крови 0.32 /л; средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC) 328 г/дл ; гемоглобин (HGB) в крови 135 г/л; среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците (MCH) в крови 30.8 пг ; средний объем тромбоцита (MPV) в крови 8.6 фл; средний объем эритроцита (MCV) в крови 93.8 фл; относительная ширина распределения эритроцитов по объёму, стандартное отклонение(RDWSD) в крови 45.7 фл ;

С июня 2022 г. – в послеоперационном периоде проведена 3 курса ПХТ. 1 курс по схеме – Дакарбазин медак (500 мг, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инфузий) (500мг внутривенно) (1 р/д. 5 д.) ДОКСИЛИД 50 (50 мг, Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенных инфузий) (100мг внутривенно) (1 р/д. 1 д.).

21.06.2022г. 11:39 ОАК (6 параметров) на анализаторе относительное (%) количество моноцитов (MON%) в крови 4.8 %; относительное (%) количество эозинофилов (EO%) в крови 4 % ; процентное (%) количество базофилов (BA%) в крови 0.3 % ; процентное (%) количество лимфоцитов (LYM%) в крови 18.8 %; процентное (%) количество

нейтрофилов (NEUT%) в крови 72.1 %; гематокрит (HCT) в крови 42.9 % ; лейкоциты в крови 4.08 /л; тромбоциты (PLT) в крови 286 /л; эритроциты (RBC) в крови 4.78 /л; абсолютное количество базофилов (BA#) в крови 0.01 /л; абсолютное количество лимфоцитов (LYM#) в крови 0.77 /л ; абсолютное количество моноцитов (MON#) в крови 0.2 /л; абсолютное количество нейтрофилов (NEUT#) в крови 2.94 /л; абсолютное количество эозинофилов (EO#) в крови 0.16 /л ; гемоглобин (HGB) в крови 135 г/л;

2 курс Дакарбазин медак (500 мг, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инфузий) (500 мг внутривенно) (1 р/д. 4 д.) ДОКСИЛИД 50 (50 мг, Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенных инфузий) (100мг внутривенно) (1 р/д. 1 д.) Дакарбазин медак (500 мг, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инфузий) (500 мг внутривенно) (1 р/д. 1 д.).

Обследование амб: Лабораторно диагностические исследования 12.07.2022 г. 11:10 ОАК (6 параметров) на анализаторе относительное (%) количество моноцитов (MON%) в крови 7.1 %; относительное (%) ф(EO%)43%(%)бф(BA%)0%(%).

Лабораторно-диагностические исследования 12.07.2022 г. 11:10 ОАК (6 параметров) на анализаторе относительное (%) количество моноцитов (MON%) в крови 7.1 %; относительное (%) количество эозинофилов (EO%) в крови 4.3 %; процентное (%) количество базофилов (BA%) в крови 0 %; процентное (%) количество лимфоцитов (LYM%) в крови 18 %; процентное (%) количество нейтрофилов (NEUT%) в крови 70.6 %; гематокрит (HCT) в крови 37.8 %; тромбоциты (PLT) в крови 290 /л ; эритроциты (RBC) в крови 4.47 /л ; лейкоциты в крови 4.14 /л; абсолютное количество базофилов (BA#) в крови 0 /л; абсолютное количество лимфоцитов (LYM#) в крови 0.74 /л; абсолютное количество моноцитов (MON#) в крови 0.29 /л; абсолютное количество нейтрофилов (NEUT#) в крови 2.93 /л; абсолютное количество эозинофилов (EO#) в крови 0.18 /л; гемоглобин (HGB) в крови 131 г/л; СОЭ (анализатор) 25 мм/ч.

3 курс Дакарбазин медак (500 мг, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инфузий) (500мг внутривенно) (1 р/д. 5 д.) ДОКСИЛИД 50 (50 мг, Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенных инфузий) (100 мг внутривенно) (1 р/д. 1 д.).

14.08.2022 г. 11:39 ОАК (6 параметров) на анализаторе относительное (%) количество моноцитов (MON%) в крови 4.9 %; относительное (%) количество эозинофилов (EO%) в крови 4 %; процентное (%) количество базофилов (BA%) в крови 0.3 %; процентное (%) количество лимфоцитов (LYM%) в крови 18.8 %; процентное (%) количество нейтрофилов (NEUT%) в крови 72.1 %; гематокрит (HCT) в крови 42.9 %; лейкоциты в крови 4.09 /л; тромбоциты (PLT) в крови 286 /л; эритроциты (RBC) в крови 4.98 /л; абсолютное количество базофилов (BA#) в крови 0.01 /л; абсолютное количество лимфоцитов (LYM#) в крови 0.77 /л; абсолютное количество моноцитов (MON#) в крови 0.2 /л; абсолютное количество нейтрофилов (NEUT#) в крови 2.94 /л; абсолютное количество эозинофилов (EO#) в крови 0.16 /л; гемоглобин (HGB) в крови 130 г/л;

Анамнез жизни: ТБС., б. Боткина, вен. заболевания, отхождение члеников глистов, гемотрансфузии, аллергию отрицает. Операции и травмы отрицает.

Аллергоанамнез без особенностей. Группа крови А (II) вторая, Rh+полож.

Эпиданамнез: за последние 14 дней до поступления в стационар за границей РК, либо эпидемиологически опасных странах по COVID 19 не находилась. Наличие контакта с пациентами либо контактными лицами по COVID 19 отрицает.

Объективные данные Общий статус: состояние удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски. Слизистые чистые. Пониженного питания. Тургор кожи сохранен. Патологии со стороны костносуставной и периферической нервной системы не выявлено. Щитовидная железа не увеличена. Пульс 76 уд в мин, слабый, АД=110/70 мм, тоны сердца приглушены, ритмичные. ЧДД=16 в мин. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Периферические лимфоузлы без патологии. Язык влажный, обложен белым налетом. Акт глотания не нарушен. Живот мягкий безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Стул, диурез в норме. Симптом поколачивания отрицателен с обеих сторон.

Локально: П\о рубец без признаков рецидива и мтс. Периферические лимфоузлы без патологии
 Общий статус: состояние удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски. Слизистые чистые. Пониженного питания. Тургор кожи сохранен. Патологии со стороны костносуставной и периферической нервной системы не выявлено. Щитовидная железа не увеличена. Пульс 76 уд в мин, слабый, АД=110/70 мм, тоны сердца приглушены, ритмичные. ЧДД=16 в мин. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Периферические лимфоузлы без патологии. Язык влажный, обложен белым налетом. Акт глотания не нарушен. Живот мягкий безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Стул, диурез в норме. Симптом поколачивания отрицателен с обеих сторон. Локально: П\о рубец без признаков рецидива и мтс. Периферические лимфоузлы без патологии
 Исход лечения: Улучшение.

В настоящее время больной под наблюдением.

Показатели пятилетней выживаемости пациентов с первичными мягкотканными саркомами после оперативного вмешательства без развития локального рецидива приведены в таблице 5.1.

Таблица 5.1. – Уровень пятилетней послеоперационной выживаемости среди пациентов без развития местного рецидива опухоли в зависимости от ее размеров и гистогенеза

Гистологический вариант опухоли	Количество больных	Размер первичной опухоли		Всего
		T ₁	T ₂	
Злокачественная фиброзная гистиоцитома	5	2 из 2	0 из 3	2 из 5
Липосаркома	4	1 из 1	3 из 3	4 из 4
Фибросаркома	4	-	3 из 4	3 из 4
Лейомиосаркома	3	0 из 1	0 из 2	0 из 3

Продолжение таблицы 5.1.				
Злокачественная шваннома	1	-	1 из 1	1 из 1
Дерматофибросаркома	4	4 из 4		4 из 4
Синовиальная саркома	2	-	0 из 2	0 из 2
Злокачественная гемангиоперицитомы	1	0 из 1	-	0 из 1
Итого: абс %	24	7 из 9 77,8%	7 из 15 46,6%	14 из 24 58,3%

Ни в одном случае после хирургического вмешательства не был зафиксирован летальный исход.

Продолжительность жизни пациентов с локальными рецидивами мягкотканых опухолей после хирургического лечения представлена в таблице 5.2. Как следует из таблицы 5.2, пятилетняя выживаемость больных с рецидивными саркомами мягких тканей размерами до 5 см составила 75,6%, а при размерах опухоли свыше 5 см данный показатель составил 40,6% ($p < 0,01$).

Таблица 5.2. – Уровень пятилетней послеоперационной выживаемости среди пациентов с развитием местного рецидива опухоли в зависимости от ее размеров и гистогенеза

Гистологический вариант опухоли	Количество больных	Размер рецидивной опухоли		Всего
		T ₁	T ₂	
Злокачественная фиброзная гистиоцитомы	20	11 из 12	1 из 8	12 из 20
Липосаркома	11	2 из 2	5 из 9	7 из 11
Фибросаркома	14	7 из 11	1 из 3	8 из 14
Лейомиосаркома	3	1 из 1	1 из 2	2 из 3

Продолжение таблицы 5.2.				
Рабдомиосаркома	6	0 из 1	4 из 5	4 из 6
Злокачественная шваннома	5	4 из 4	1 из 1	5 из 5
Дерматофибросаркома	1	1 из 1	-	1 из 1
Синовиальная саркома	3	1 из 2	0 из 1	1 из 3
Злокачественная гемангио- эндотелиома	1	1 из 1	-	1 из 1
Альвеолярная саркома	1	0 из 1	-	0 из 1
Злокачественная мезенхимома	2	-	0 из 2	0 из 2
Гигантоклеточная саркома	1	-	0 из 1	0 из 1
Неклассифицируемая саркома	1	0 из 1	-	0 из 1
Итого: абс., %	69	28 из 37 75,7%	13 из 32 40,6%	41 из 69 59,4%

Таким образом, определяется четкая связь между размерами рецидивной опухоли мягких тканей и продолжительностью жизни больных после оперативных вмешательств.

5.2. Отдаленные результаты комплексной терапии первичных и рецидивных мягкотканых сарком

Нами были исследованы отдаленные результаты применения комплексного лечения мягкотканых сарком у 30 больных без развития локального рецидива опухоли и у 8 пациентов с развитием локального рецидива опухоли. Были обследованы все больные, у которых наряду с проведением хирургических вмешательств применялась лучевая терапия в до-, интра- и послеоперационном периодах без дифференциации по варианту фракционирования.

Таблица 5.3. - Уровень пятилетней выживаемости после проведения комплексного лечения среди пациентов без развития локального рецидива опухоли в зависимости от ее размеров и гистогенеза

Гистологический вариант опухоли	Колич-во больных	Размер первичной опухоли		Всего
		T ₁	T ₂	
Злокачественная фиброзная гистиоцитома	3	1 из 1	1 из 2	2 из 3
Липосаркома	6	1 из 2	2 из 4	3 из 6
Фибросаркома	5	2 из 2	3 из 3	5 из 5
Лейомиосаркома	2	1 из 1	0 из 1	1 из 2
Рабдомиосаркома	4	4 из 4	-	4 из 4
Злокачественная шваннома	1	-	1 из 1	1 из 1
Дерматофибросаркома	1	1 из 1	-	1 из 1
Синовиальная саркома	3	2 из 3	-	2 из 3
Злокачественная гемангиоперицитома	2	-	0 из 2	0 из 2
Злокачественная гемангиоэндотелиома	2	-	1 из 2	1 из 2
Альвеолярная саркома	1	1 из 1	-	1 из 1
Итого: абс., %	30	13 из 15 86,7%	8 из 15 53,3%	21 из 30 70%

При этом не нарушались сроки применения лучевой терапии. Показатели пятилетней выживаемости после комплексной терапии мягкотканых опухолей без местного рецидива приведены в таблице 5.3.

Приведём клинический пример:

Пациент К.С. 1960 г.р.

Клинический диагноз: Саркома мягких тканей верхней трети левой голени St Iвр T2N0M0. Состояние после комбинированного лечения. Осложнения: Вторичный лейкоцитоз.

Анамнез заболевания: со слов пациента, болеет с 06.1985 г., когда впервые появилось опухолевидное образование в верхней трети голени слева. В 1985 г. в условиях БСМП г. Актобе проведена операция в объеме – резекция опухоли эпиметафиза большеберцовой кости слева с пластикой дефекта аутокостью из гребня подвздошной кости слева (выписка не представлена). Со слов пациентки гистологическое заключение – гигантоклеточная опухоль кости. С 06.19 г. отмечает появление опухолевидного образования передней поверхности верхней трети голени слева с быстрым ростом в динамике. Обратилась в поликлинику по месту жительства, проведено Р-графия коленного сустава слева от

18.07.19 г. – в метадиафизе большеберцовой кости отмечается кистовидное просветление 2*5см в диаметре с неоднородной костной структурной неровными, нечеткими контурами, что не исключает остеомиелит. МРТ от 23.07.19 г. – объемное образование метаэпифиза левой большеберцовой кости. Пациентка направлена в КазНИИОиР на спец. лечение. Согласно плана МДГ: 23. 08.19 г. произведена операция – краевая резекция и экскохлеация образования проксимального метафиза большеберцовой кости справа. Цитология №15578-15580 от 21.08.19 г. – в мазках оксифильная субстанция, ед. остеобласты. Гистология № 52782-805 от 3.09.19 г. – в мягких тканях, прилежащих к рецидивному участку эпиметафиза большеберцовой кости определяется рост опухоли преимущественно пучкового строения с наличием очагов скопления клеток с выраженным полиморфизмом, с очагами некроза. Отмечается рост опухоли среди мышечных волокон и инвазией в прилежащую костную ткань. Гистологическая картина более характерна – веретенноклеточной саркоме. Материал взят на ИГХ №236/19: более характерна злокачественной опухоли оболочки периферического нерва. МДГ 1.09.19г – Д/з: Саркома мягких тканей верхней трети левой голени St Ivр T2N0M0.

Состояние после операции (23.08.19 г). Рекомендовано: 4-6 курсов химиотерапии. 1 курс ПХТ с 7.10.19 г. – 9.10.19 г. – ифосфамид К.Д.-9000мг в/в кап. 2 курс ПХТ с 30.10.19 г. – 1.11.19 г. – ифосфамид К.Д. - 8000мг в/в кап + Месна(свой препарат) по схеме. 3 курс ПХТ с 25.11.19 г. – 27.11.19 г. – ифосфамид К.Д. - 8000мг в/в кап + Месна(свой препарат) по схеме К.Д. – 5400 мг, КСФ – зарсио 30 млн ЕД п/к №1.

Поступила на 4 курс химиотерапии. 20.12.19 г.- КТ-признаков характерных для органической патологии не отмечено. Проведенное лечение: Лечение: 4 курс ПХТ с 18.12.19 г. – 20.12.19 г. – ифосфамид К.Д. – 8000 мг в/в кап + Месна(свой препарат) К.Д. – 5400мг, КСФ – граноцит 33,6 млн ЕД п/к №2. В связи с отказом пациентки из-за плохой переносимости, выраженного диспептического синдрома, тенденции к лейкопении, общего ослабленного состояния, выписывается на «Д» наблюдение.

Анамнез жизни: росла и развивалась соответственно полу и возрасту. Туберкулез, кожно-венерические заболевания отрицает. На описторхоз и глистную инвазию опрошен. Аллергологический анамнез, со слов, без особенностей. Наследственность не отягощена. Вредные привычки отрицает.

Объективные данные: Общее состояние больной удовлетворительное. Сознание ясное. Положение в постели активное. Кожа и видимые слизистые оболочки обычной окраски. Тургор кожи снижен, при взятии в складку кожа расправляется. Периферические лимфоузлы не увеличены. В лёгких везикулярное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Пульс – 67 уд/мин, удовлетворительных качеств. АД – 120/80 мм рт.ст. Слизистая оболочка полости рта бледно-розового цвета, патологических образований и изъязвлений нет. Язык влажный, чистый. Акт глотания не нарушен. Пищевод свободно проходим для пищи любой консистенции. Живот мягкий, не вздут, при пальпации умеренно болезненный над лоном. Симптомов раздражения брюшины нет. Перкуторно тимпанита и притупления в отлогих местах не выявлено. Область почек без патологии. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Симптом поколачивания отрицателен с обеих сторон. Мочится свободно. Отеков нет. Локально: На коже передней поверхности верхней трети бедра до нижней трети голени слева п/о рубец без признаков воспаления, рецидива и мтс.

Консультации специалистов: - Лабораторно-диагностические исследования: Обследования амб.: 12.12.19 г. ОАК СОЭ мм/ч 32 - Гемоглобин г/л 119; Эритроциты $10^{12}/л$. Лейкоциты $10^9/л$ 5.98; Гематокрит % 38.1. Тромбоциты $10^9/л$ 247.

Сегментоядерные нейтрофилы 73.4. Эозинофилы % -1.5; Моноциты % 8.5. Лимфоциты % 16.2;

Биохимия крови. Общий белок г/л 66 – 87; Мочевина ммоль/л 4.6. Креатинин ммоль/л 50.1. Глюкоза ммоль/л 5.31. АЛаТ Ед/л 41. АСаТ Ед/л 31. Билирубин (общий) мкмоль/л 8.6. Билирубин (прямой) мкмоль/л 5,1. ОАМ, коагулограмма 12.12.19 г. – показатели в пределах нормы. Лабораторно-диагностические исследования в стац.: 23.12.19гОАК – анализ после гемостимуляции. Диапазон СОЭ мм/ч 26. - Гемоглобин г/л 123. Эритроциты 10^{12} /л. Лейкоциты 10^9 /л. Гематокрит %38.3. Тромбоциты 10^9 /л. Сегментоядерные нейтрофилы % 85.1. Эозинофилы %1. Моноциты % 4. Лимфоциты % 9.7.

Биохимия крови: Мочевина ммоль/л 5,8. Креатинин ммоль/л 58,2. Глюкоза ммоль/л 5,0. АЛаТ Ед/л 43,2. АСаТ Ед/л 24,4. Билирубин (общий) мкмоль/л 3,1. Билирубин (прямой) мкмоль/л 1,7.

ОАМ 23.12.19 г. – показатели в пределах нормы.

Инструментальные исследования:

ЭКГ 12.12.19 г. – Синусовый ритм с ЧСС – 75 уд/мин. Горизонтальное положение ЭОС. Нарушение процессов реполяризации по перегородочной области левого желудочка. КТОГК 20.12.19 г.- КТ-признаков характерных для органической патологии не отмечено.

В настоящее время больная под наблюдением.

У 3 (7,9%) больных в отдаленном периоде отмечалось развитие постлучевой язвы в области лучевого воздействия. Постлучевые язвы возникали только при расположении опухолей на голени. В 2-х случаях для закрытия раневого дефекта применялась микрохирургическая пластика васкуляризированным лоскутом. Еще в одном случае была выполнена ампутация голени. Из представленных в таблице 5.3 данных видно, что наилучшие показатели пятилетней безрецидивной выживаемости наблюдаются у больных с саркомами мягких тканей, размер которых не превышает 5 см. В данной подгруппе этот показатель составил 86,7%. У больных с саркомами мягких тканей размерами свыше 5 см пятилетняя выживаемость составила 53,3%. Таким образом, размер образования оказывает влияние на показатели пятилетней выживаемости ($p < 0,01$). Показатели пятилетней выживаемости после комплексной терапии больных с местными рецидивными опухолями мягких тканей приведены в таблице 5.4

Таблица 5.4. - Пятилетняя выживаемость пациентов с местными рецидивами после комплексной терапии в зависимости от размера опухоли и гистогенеза

Гистологический вариант опухоли	Количество больных	Размер рецидивной опухоли		Всего
		T ₁ ,	T ₂	
Злокачественная фиброзная гистиоцитома	5	2 из 3	0 из 2	2 из 5
Фибросаркома	2	1 из 1	0 из 1	1 из 2
Рабдомиосаркома	2	1 из 1	0 из 1	1 из 2
Злокачественная шваннома	3	1 из 1	1 из 2	1 из 3
Синовиальная саркома	1	-	0 из 1	0 из 1
Злокачественная гемангиоперицитома	3	0 из 1	0 из 2	0 из 3
Итого: абс., %	16	5 из 7 71,4%	1 из 9 11,1%	6 из 16 37,5%

Таким образом, пятилетняя выживаемость у больных с рецидивной опухолью мягких тканей размерами более 5 см составила 11,1%. Показатель пятилетней выживаемости в подгруппе больных с рецидивной опухолью мягких тканей при ее размерах менее 5 см составил 71,4%.

Показатели пятилетней выживаемости пациентов в зависимости от способов терапии, размеров первичной и рецидивной опухоли отражены в таблице 5.5. Таким образом, полученные результаты пятилетней выживаемости у больных с рецидивами и без локальных рецидивов мягкотканых опухолей после выполненного оперативного вмешательства при соответствующих размерах опухоли были сопоставимы между собой.

Таблица 5.5. - Уровень пятилетней выживаемости больных в зависимости от наличия локального рецидива опухоли, ее размеров и метода лечения

Метод лечения	Первичная опухоль		Рецидив опухоли		Всего Абс., %
	Размер опухоли		Размер опухоли		
	T ₁ Абс, %	T ₂ Абс, %	T ₁ Абс, %	T ₂ Абс, %	
Хирургический	7 из 9 77,8%	7 из 15 46,6%	28 из 37 75,7%	13 из 32 40,6%	55 из 93 59,1%
Комплексный	13 из 15 86,7%	8 из 15 53,3%	5 из 7 71,4%	1 из 9 11,1%	27 из 46 58,7%
Итого: абс., %	20 из 24 83,3%	15 из 30 50,0%	33 из 44 75,0%	14 из 41 34,1%	82 из 139 58,9%

Так, при опухолях мягких тканей до 5 см пятилетняя выживаемость после хирургического вмешательства без локального рецидива мягкотканной опухоли составила 77,8%, а при рецидивных опухолях данный показатель составил 75,7% ($p > 0,05$). При саркомах мягких тканей более 5 см показатели пятилетней выживаемости составили 46,6% и 40,6% ($p > 0,05$), соответственно.

Приведём следующий клинический пример:

Пациент К.Б.Т. 1959 г.р. Диагноз: (С49.1) Злокачественное новообразование соединительной и мягких тканей верхней конечности, включая область плечевого сустава

Анамнез заболевания: состоит на учете с 02.07.2021 г. Образование впервые обнаружил в январе 2021г. 17.06.2021 г. произведено «Вскрытие и дренирование абсцесса мягких тканей надлопаточной области справа». Цитология от 01.07.2021 г. №314750 – комплекс клеток с атипией. Гистология №728189 – саркома. Кт от 01.07.2021 г. – объемное образование мягких тканей надлопаточной области справа, признаков инвазии образования в прилегающие костные структуры не отмечено. По плану МДГ от 02.07.2021 г. – 13.07.2021 г. было произведено «Широкое иссечение опухоли правой надключичной области». Гистология №18099126 от 20.08. 2021 г. дерматофибросарко-ма лимфоваскулярной инвазией. В краях резекции опухоли не обнаружено. По плану МДГ от 27.08.2021 г. В сентябре 2021 г. получил цикл лучевой терапии, СОД 56 Гр + 1 курс ХТ. Было рекомендовано оперативное лечение в КазНИИОиР, г.Алмата. КТОГК от 20.09.2021 г. – узловые образования мягких тканей надлопаточной области справа, очаговые образования в паренхиме обеих легких, мтс. МДГ от 23.09.2021 г, рекомендовано лечение

в условиях КазНИИОиР, г. Алматы. там же от 7.10.21 г. операция «Удаление опухоли мягких тканей надлопаточной области справа». Послеоперационный рубец без рецидива и воспаления. Гистология от 20.10.2021 г. веретенноклеточной саркоме мягких тканей High grade, вероятно из оболочек периферических нервов. ВКазНИИОиРе г. Алматы там же 1 курс ПХТ с 10.10. по 22.10.21 г. Интрафен 8 мл,Надропин кальция (2850МЕ п/кож 1 р/д.7д),получил. 2,3 курс там же. Наблюдался. На контрольном КТ КТ ОБП от 15.02.22 г. закл: КТ признаки для узлового образования обеих надпочечников, мтс образования. КТ ОГК от 15.02.22 г. закл: мтс обеих легких, увеличениеналичие и размеров образования легких. Дестр. Пр. лопатки узлового образования мягких тканей. В динамике прогрессирование. Обсужден на МДГ №32\572 от 18.02.2022 г. Рекомендовано: Вотриент. 1 курс ТТ по схеме: Вотриент 30,4 г. 2курс ТТ в марте 2022 г,3курс ТТ в апреле 2022 г,4курс ТТ в мае 2022 г. получил. Осложнение.: Диспепсия, слабость. Проведено антибактериальное, дезинтоксикационное, витамины, инфузионное лечение. Поступил на 5курс ТТ.

Анамнез жизни. Росла и развивалась соответственно возрасту. Болезнь Боткина, туберкулез, кожновенерический заболевания – отрицает. На учете у инфекциониста по поводу хронический вирусный гепатит В. Гемотрансфузии не было. Операции в 2021г аппендэктомия. Вредных привычек нет. Аллергологический анамнез без особенностей

Объективные данные: Общее состояние относительно удовлетворительно. Правильного телосложение. Положение активное. Сознание ясное. Сон сохранен, аппетит снижен. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, бледноватой окраски. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Отеков нет. Костноуставная система без видимой патологии. Дыхание носовое, свободное. Грудная клетка цилиндрической формы, в акте дыхания принимают участие обе половины грудной клетки. Перкуторно легочной звук. ЧД 20 в мин. Аускультативно в легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Пульс частый, слабого наполнения и напряжения, ЧП 120 уд. в 1 минуту. Артериальное давление 120/80 мм рт.ст. Язык правильный. Пульс частый, слабого наполнения и напряжения, ЧП-120 уд. в 1 минуту. Артериальное давление 120/80 мм рт.ст. Язык обложен, влажный. Акт глотания не нарушен, пищевод проходим для пищи любой консистенции. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена, безболезненная при пальпации. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное; стул регулярный, оформленный. Локально: послеоперационный рубец внадлопаточной области справа без рецидива и воспаления.

Результаты исследований: ПЦР на Ковид-19 от 14.06.22 г. отр.

Лабораторнодиагностические исследования 23.06.2022 г. 14:08 Б/п из зева, ран, глаз, ушей, мочи, желчи и др вид микроорганизма *Pseudomonas aeruginosa* 10^6 (Ceftriaxone / S /Ceftazidime / I /Cefamandole / /Cefoperazone / /Cefixime / / Cefaclor / /Cefazolin / R /Ciprofloxacin / S /Amikacin / /Ampicillin / / Ofloxacin / S / Levofloxacin / S /Левомецетин / /Нистатин / /); 29.06.2022 11:43 ОАК (34 параметра) на анализаторе гематокрит (HCT) в крови 42.3 %; относительная ширина распределения эритроцитов по объёму, коэффициент вариации (RDWCV) в крови 14.5 %; относительное (%) количество моноцитов (MON%) в крови 8.9 %; относительное (%) количество эозинофилов (EO%) в крови 4 %; показатель гетерогенности тромбоцитов (PDW) в крови 16.3 %; процентное (%) количество базофилов (BA%) в крови 0.1 %; процентное (%) количество лимфоцитов (LYM%) в крови 19.3 %; процентное (%) количество нейтрофилов (NEUT%) в крови 67.7 %; тромбоцит (PCT) в крови 0.137 %; тромбоциты (PLT) в крови 178 /л; эритроциты (RBC) в крови 4.64 /л; лейкоциты в крови 5.44 /л; абсолютное количество базофилов (BA#) в крови 0.01 /л; абсолютное количество лимфоцитов (LYM#) в крови 1.05 /л; абсолютное количество моноцитов (MON#) в крови 0.48 /л; абсолютное количество нейтрофилов (NEUT#) в крови 3.68 /л; абсолютное количество эозинофилов (EO#) в крови 0.22 /л; средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC) 310 г/дл;

гемоглобин (HGB) в крови 131 г/л; среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците (MCH) в крови 28.2 пг; средний объем тромбоцита (MPV) в крови 7.7 фл; средний объем эритроцита (MCV) в крови 91.2 фл; относительная ширина распределения эритроцитов по объёму, стандартное отклонение(RDWSD) в крови 49.8 фл; 29.06.2022 г. 14:26 ИХЛ CYFRA 211 CYFRA 211 2.33 нг/мл; 29.06.2022 19:50 ОАМ относительная плотность (удельный вес) мочи 1010; реакция мочи 5; прозрачность мочи слабая мутность; слизь в моче +; бактерии в моче 1+; цвет мочи Желтый; эритроциты измененные (ОАМ) 2 в п/зр; лейкоциты в моче 12 в п/зр;

13.07.2022 г. Общий белок на анализаторе общий белок в сыворотке крови 67.92 г/л; Креатинин на анализаторе креатинин в крови 77.33 мкмоль/л; Мочевина на анализаторе мочевины в сыворотке крови 6.81 ммоль/л; АЛаТ на анализаторе АЛаТ 17.01 МЕ/л; Прямой Вi на анализаторе прямой билирубин в сыворотке крови 4.93 мкмоль/л; Общий Вi на анализаторе общий билирубин в сыворотке крови 12.01 мкмоль/л; АСаТ на анализаторе АСаТ 12.71 МЕ/л; Общая α-амилаза на анализаторе. общая αамилаза в сыворотке крови (анализатор) 29.67 МЕ/л; Глюкоза в сыворотке крови на анализаторе глюкоза в сыворотке крови 4.61 ммоль/л; Альбумин на анализаторе альбумин в сыворотке крови (анализатор) 40.6 г/л; 13.07.2022 13:02 ОАК (34 параметра) на анализаторе гематокрит (HCT) в крови 37.2%; относительная ширина распределения эритроцитов по объёму, коэффициент вариации (RDWCV) в крови 15.9%; относительное (%) количество моноцитов (MON%) в крови 7.2%; относительное (%) количество эозинофилов (EO%) в крови 3.2%; показатель гетерогенности тромбоцитов (PDW) в крови 15.5%; процентное (%) количество базофилов (BA%) в крови 0%; процентное (%) количество лимфоцитов (LYM%) в крови 20.8%; процентное (%) количество нейтрофилов (NEUT%) в крови 68.8%; тромбоциты (PLT) в крови 211 /л; эритроциты (RBC) в крови 4.28 /л; лейкоциты в крови 5.7 /л; абсолютное количество базофилов (BA#) в крови 0 /л; абсолютное количество лимфоцитов (LYM#) в крови 1.19 /л; абсолютное количество моноцитов (MON#) в крови 0.41 /л; абсолютное количество нейтрофилов (NEUT#) в крови 3.92 /л; абсолютное количество эозинофилов (EO#) в крови 0.18 /л; средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC) 342 г/дл; гемоглобин (HGB) в крови 127 г/л; среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците (MCH) в крови 29.7 пг; средний объем тромбоцита (MPV) в крови 7.8 фл; средний объем эритроцита (MCV) в крови 87 фл; относительная ширина распределения эритроцитов по объёму, стандартное отклонение(RDWSD) в крови 47.8 фл;

26.07.2022 г. ОАК (34 параметра) на анализаторе гематокрит (HCT) в крови 39.4%; относительная ширина распределения эритроцитов по объёму, коэффициент вариации (RDWCV) в крови 16.4%; относительное (%) количество моноцитов (MON%) в крови 4.6%; относительное (%) количество эозинофилов (EO%) в крови 1.9%; показатель гетерогенности тромбоцитов (PDW) в крови 16.1%; процентное (%) количество базофилов (BA%) в крови 0%; процентное (%) количество лимфоцитов (LYM%) в крови 13.2%; процентное (%) количество нейтрофилов (NEUT%) в крови 80.3%; тромбоциты (PLT) в крови 186 /л; эритроциты (RBC) в крови 4.53 /л; лейкоциты в крови 7.4 /л; абсолютное количество базофилов (BA#) в крови 0 /л; абсолютное количество лимфоцитов (LYM#) в крови 0.98 /л; абсолютное количество моноцитов (MON#) в крови 0.34 /л; абсолютное количество нейтрофилов (NEUT#) в крови 5.94 /л; абсолютное количество эозинофилов (EO#) в крови 0.14 /л; средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC) 343 г/дл; гемоглобин (HGB) в крови 135 г/л; среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците (MCH) в крови 29.8 пг; средний объем тромбоцита (MPV) в крови 8.4 фл; средний объем эритроцита (MCV) в крови 86.9 фл; относительная ширина распределения эритроцитов по объёму, стандартное отклонение(RDWSD) в крови 49 фл;

26.07.2022 г. ИХЛ CYFRA 211 CYFRA 211 4.06 нг/мл;

26.07.2022 г. Общий В_i на анализаторе общий билирубин в сыворотке крови 11.83 мкмоль/л; Мочевина на анализаторе мочевины в сыворотке крови 4.07 ммоль/л; Глюкоза в сыворотке крови на анализаторе глюкоза в сыворотке крови 5.17 ммоль/л; Общий белок на анализаторе общий белок в сыворотке крови 66.87 г/л; АЛ_aT на анализаторе АЛ_aT 19.62 МЕ/л; Прямой В_i на анализаторе прямой билирубин в сыворотке крови 3.95 мкмоль/л; АСаT на анализаторе АСаT 19.31 МЕ/л; Fe на анализаторе железо в сыворотке крови 11.9 мкмоль/л; Креатинин на анализаторе креатинин в крови 65.13 мкмоль/л; Холестерин на анализаторе холестерин в сыворотке крови 2.84 ммоль/л; Проведенное лечение Вотриент (400 мг, Таблетки) (800 мг орально) (1 р/д. 10 д.). Вотриент (400 мг, Таблетки) (800 мг орально) (1 р/д. 16 д.). Вотриент (400 мг, Таблетки) (800 мг орально) (1 р/д. 15 д.).

После комплексной терапии больных с опухолью мягких тканей менее 5 см, показатели пятилетней выживаемости при наличии или отсутствии локального рецидива были сопоставимы между собой – 86,7% и 71,4%, соответственно ($p > 0,05$). Итак, по показателям пятилетней выживаемости у больных без случаев локального рецидива и с развитием местного рецидива опухоли мягких тканей в зависимости от ее размера и способа лечения не наблюдались статистически значимые различия ($p > 0,05$). Нами также были исследованы отдаленные результаты лечения мягкотканых сарком с учетом степени их дифференцировки. С этой целью все пациенты с первичными и рецидивными опухолями мягких тканей были выделены в отдельные подгруппы: с высокодифференцированными саркомами, со среднечувствительными саркомами и с низкодифференцированными саркомами мягких тканей. В группе больных с опухолями мягких тканей высокой степени дифференцировки не было отмечено зависимости показателей пятилетней выживаемости от размера образования и наличия местного рецидива. Статистически значимые различия по продолжительности жизни больных в данной группе не наблюдались ($p > 0,05$). Показатели пятилетней выживаемости пациентов с первичными и рецидивными мягкоткаными опухолями независимо от способа лечения приведены в таблице 5.6. У больных с первичными низко- и умереннодифференцированными саркомами мягких тканей отмечается значительное влияние размеров опухоли на уровень пятилетней выживаемости.

Таблица 5.6. - Уровень пятилетней выживаемости больных с первичными и рецидивными мягкотканными саркомами с учетом их размеров, дифференцировки и гистологического варианта

Гистологический вариант опухоли	Кол-во больных	Размер опухоли			
		Первичная опухоль		Рецидивная опухоль	
		T ₁	T ₂	T ₁	T ₂
Высокодифференцированные опухоли					
Липосаркома	21	2 из 3	5 из 7	2 из 2	5 из 9
Фибросаркома	25	2 из 2	6 из 7	8 из 12	1 из 4
Лейомиосаркома	8	1 из 2	0 из 3	1 из 1	1 из 2
Злокачественная шваннома	10	-	2 из 2	5 из 5	2 из 3
Дерматофибросаркома	6	5 из 5	-	1 из 1	-
Итого: абс. %	70	10 из 12 83,3%	13 из 19 68,4%	17 из 21 80,9%	9 из 18 50,0%
Умеренно- и низкодифференцированные опухоли					
Злокачественная фиброзная гистиоцитома	33	3 из 3	1 из 5	13 из 15	1 из 10
Рабдомиосаркома	12	4 из 4	-	1 из 2	4 из 6
Синовиальная саркома	9	2 из 3	0 из 2	1 из 2	0 из 1
Злокачественная гемангиопери-цитома	6	0 из 1	0 из 2	0 из 1	0 из 3
Злокачественная гемангиоэндотелиома	3	-	1 из 2	1 из 1	-
Альвеолярная саркома	2	1 из 1	-	0 из 1	-
Злокачественная мезенхимома	2	-	-	-	0 из 2
Гигантоклеточная саркома	1	-	-	-	0 из 1
Неклассифицируемая саркома	1	-	-	0 из 1	-
Итого: абс., %	69	10 из 12 83,3%	2 из 11 18,2%	16 из 23 69,6%	5 из 23 21,7%

Так, у пациентов с размерами опухоли T₁ данный показатель составлял 83,3%, а у пациентов с размерами опухоли T₂ уровень пятилетней выживаемости составил лишь 18,2% случаев (p<0,01). Подобная картина отмечалась и у пациентов с рецидивными мягкотканными опухолями, где уровень 5-летней выживаемости среди больных с размерами опухоли T₁ составляла 69,6% случаев, а у пациентов с размерами опухоли T₂ этот показатель составил лишь 21,7% случаев. Стоит отметить, что наличие местного рецидива низко- и умереннодифференцированных сарком мягких тканей не оказывало влияния на уровень 5-летней выживаемости, но при этом это оказывало влияние на уровень качества жизни больных.

Приведём следующий клинический пример:

Пациент Б.А.М. 1962 г.р. Диагноз: Миксофибросаркома мягких тканей левой аксиллярной области St 111 p T2N0M0/

Анамнез заболевания. Анамнез собран со слов пациента и представленной медицинской документации. Данное образование отмечает с декабря 2022 года, постепенно начала увеличиваться. В мае месяце образование со слов воспалилось, госпитализирован в АМЦ с диагнозом флегмона. Взят материал на гистологическое исследование, заключение гистологии №5402 от 19.05.22 г.: шваннома. Направлен к онкологу, назначено дообследование. Взят материал на цитологическое исследование, данные цитологии №3523526 от 25.05.22 г.: саркомоподобные клетки. Обсужден МДГ от 08.06.22 г.: установлен клинический диагноз «Саркома мягких тканей левой аксиллярной области?», рекомендовано оперативное лечение. После клиничко - лабораторных обследований в госпитализирован в отделение онкохирургии МЦ НАО ЗКМУ им. М. Оспанова на плановое оперативное лечение.

Анамнез жизни. Рос и развивался соответственно возрасту и полу. Болезнь Боткина, Туберкулез, кожновенерические заболевания отрицает. Наследственность не отягощена. Эпиданамнез: за последние 14 дней до поступления в стационар за границей РК, либо эпидемиологически опасных странах по COVID19 отрицает. Аллергологический анамнез лекарственной и пищевой непереносимости нет;

Объективные данные. Общее состояние больного удовлетворительное. Рост 170 см., вес 104 кг. Сознание ясное. Пациент повышенного питания. Кожа и видимые слизистые оболочки обычного цвета. Тургор кожи сохранен, при взятии в складку кожа расправляется. Со стороны костносуставной и мышечной систем патологии не выявлено. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. ЧДД 18 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Пульс – 88 уд/мин, удовлетворительных качеств. АД – 120/80 мм.рт.ст. Слизистая оболочка полости рта розовая, патологических образований и изъязвлении нет. Язык влажный, чистый. Акт глотания не нарушен. Пищевод проходим для пищи любой консистенции. Живот обычной формы, безболезненный. Печень у края реберной дуги, без особенности. Перитонеальных симптомов нет. Перкуторно тимпанита и притупления в отлогах местах не выявлено. Аускультативно перистальтика кишечника ясная. Область почек без патологии. Мочеиспускание самостоятельное, безболезненное, моча соломенно-

желтого цвета. Симптом поколачивания отрицателен с обеих сторон. Стул регулярный, оформленный; Per rectum: Сфинктер тоничен, ампула свободная, нависания и болезненности стенок нет, кал на перчатке обычного цвета.

St. Loc.: При пальпации в аксиллярной области слева образование исходящее из мягких тканей размерами 10,0x13,0 см. Опухоль с признаками воспаления, распада, при контакте кровоточит.

Лабораторнодиагностические исследования ОАК от 20.06.22 г. Нв 136; эритроциты 4,48; лейкоциты 9,57; тромб 309; ОАМ от 20.06.22г.: реакция 5,5; насыщенный желтый; слизь ++; мутная; эрит 3 в п/з; лейкоц 4 в п/з; белка нет; БАК от 20.06.22г.: общ бел 53,08; мочевины 3,61; креатинин 92,11; глюкоза 3,51; общ бил 10,63; прямой бил 4,3; АЛат 12,22; АСаТ 20,9; Коагулограмма 20.06.22г.: МНО 1,22; ПТВ 15,97; ПТИ 80,1%; АЧТВ 29,61; Кал на яйца гельминтов от 10.06.22г.: не обнаружено; Кровь на маркеры вирусного гепатита от 10.06.22 г.: HbsAg отрицательно, HCV отрицательно; Кровь на ВИЧ №1000606737 от 09.06.2022г.: отрицательный.

Цитология №3523526 от 25.05.22 г.: саркомоподобные клетки; Гистология №5402 от 19.05.22г.: Шванома;

Инструментальные исследования МРТ от 27.05.22 г.: МРТпризнаки объемного образования левой подмышечной области, состоящих увеличенных лу в одном блоке; УЗИ от 28.05.22 г.: Диффузные изменения паренхимы печени. Хронический холецисто – панкреатит. Селезенка без изменений; УЗИ почек от 09.06.22 г.: Паренхиматозная киста правой почки. Киста почечного синуса левой почки. Уплотнение почечного синуса обеих почек; Флюорография от 27.05.22 г. Легочные поля чистые;

ЭХОкардиография от 09.06.22 г.: Уплотнение стенок аорты. Полости сердца не расширены. Концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ, легкой степени. Систолическая функция ЛЖ удовлетворительная. ФВ 56%. Диастолическая функция сохранена. Клапанный аппарат интактный. Септальных дефектов нет. Митральная регургитация 1 степени, трикуспидальная регургитация 1 степени. Небольшая регургитация на клапане ЛА; ЭКГ от 13.06.22 г.: Синусовый ритм с ЧСС 73 уд в минуту. Вертикальное положение ЭОС; Консультации специалистов МДГ от 08.06.22 г.: установлен клинический диагноз «Са мягких тканей левой аксиллярной области?», рекомендовано оперативное лечение; Проведенное лечение История болезни больного доложена и обсуждена на общей врачебной конференции онкологов. С учетом результатов проведенных инструментальных исследований, рекомендовано оперативное лечение в объеме «Удаление опухоли левой аксиллярной области». 16.06.22 г. была выполнена операция «Удаление опухоли левой аксиллярной области». П/о период протекал без особенностей. Гистология №18131-52 от 28.06.22 г. Миксофибросаркома в краях резекции кожа обычного строения. В 2х лимфоузлах синус гистиоцитоз (8811,3).

Состояние при выписке: Общее состояние больного на момент выписки удовлетворительное. Сознание ясное. Температура тела 36,6 С. Жалобы: на боли в области п/о раны. Дыхание в легких везикулярное, хрипов нет. Гемодинамика стабильная. АД 120/80 мм рт. ст. пульс 72 уд/мин. Локально: рана без признаков воспаления, заживление per prima, швы частично сняты, дренаж функционирует, незначительное серозное отделяемое;

В настоящее время больной под наблюдением.

Калечащие операции были выполнены у 28 (13,1%) пациентов: в 11 (5,1%) случаях при первичных опухолях и в 17 (8,0%) случаях при рецидивных саркомах мягких тканей. Среди пациентов, у которых выполнялись калечащие хирургические вмешательства, в 16 случаях саркома мягких тканей являлась низко- либо умереннодифференцированной.

Не было выявлено наличие связи между уровнем выживаемости больных с первичными и рецидивными мягкотканными саркомами и методами их лечения.

Также не установлено наличие связи между уровнем выживаемости больных с первичными и рецидивными мягкотканными опухолями с высокой степенью дифференцировки.

Но при этом была выявлена зависимость продолжительности жизни пациентов от размера саркомы с низкой и умеренной степенью дифференцировки. При размерах опухоли мягких тканей как первичных, так и рецидивных свыше 5 см прогноз течения и исхода опухолевого процесса становится неблагоприятным.

5.3. Анализ результатов исследования по общей выживаемости пациентов с рецидивными формами сарком мягких тканей

Исследуя группу пациентов с СМТ показатель пятилетней выживаемости составил 66,4% от общего числа исследованных пациентов с СМТ, что при сопоставлении с данным мировой литературы касающейся тематики исследования является среднестатистическим показателем. При этом медиана общей выживаемости составила 101 месяцев, а стандартная ошибка +/-11,2 месяцев, 95,6% доверительным интервалом 78,05 -121,83. В ходе исследования отдалённые результаты лечения пациентов рецидивирующими саркомами мягких тканей были прослежены в 176 из 204 случаев (81,3%). Общая выживаемость после первого года лечения составило

95,2% при стандартной ошибке 1,7%. Через 3 года 76,6% при стандартной ошибке, через 5 лет 63,9% при стандартной ошибке 3,5%.

При этом несправедливо не проанализировать влияние возраста на момент дебюта течения болезни на общую выживаемость после проведённых лабораторных мероприятий. С этой целью пациенты были разделены на 4 исследуемых групп: от 18 до 29 лет 1 группа исследования, 2 группа от 30 до 49 лет, 3 группа от 50 – 69 лет и 70-89 лет 4 группа. Соответственно общая выживаемость была высокой у лиц молодого возраста, где выявлено от 93,7% при стандартной ошибке 4,1% до 37,8% где стандартная ошибка составила 13,1%. В средних возрастных группах составило 91,3% при стандартной ошибке 2,5% доходящей до 41,3% при стандартной ошибке 8,9% и в более старческих возрастах общая выживаемость от 83,5% при стандартной ошибке 6,5% снизилось до 49,3% при стандартной ошибке 10,1%. И значимое отличие в показателях общей выживаемости было в 4-ой группе пациентов возрастная категория которых было свыше 70 лет и выявленные данные были против первых трёх исследуемых групп пациентов с саркомами мягких тканей соответственно.

В ходе исследования проанализировано и влияние половой принадлежности пациентов с саркомами мягких тканей на их общую выживаемость. У лиц мужской принадлежности годовая выживаемость составила 91,3% при стандартной ошибке 2,9% против 94,3% при стандартной ошибке 1,8%. И суммируя исследование в таком аспекте выявлено отсутствие статистически значимых отличий в зависимости от половой принадлежности. А при исследовании влияния размеров и локализации первичной опухоли на общую выживаемость для рандомизации пациенты разделены на 2 группы: 1-менее 50 мм. В наибольшем измерении N-110 и 2- более 50 мм N-94. В ходе исследования общая выживаемость в 1 группе было 85,6% при стандартной ошибке 4,1% против 84,5% при стандартной ошибке 3,8%, где достоверного влияния размеров первичной опухоли на общую выживаемость не выявлено($p=0,461$), а 5-ти летняя

выживаемость составила 61,3% в первой группе против 62,1% во второй группе исследуемых групп больных. Однако, в тоже время, глубина расположения первичной опухоли оказало большое влияние на общую выживаемость, так общая выживаемость в 1-группе было 90,1% при стандартной ошибке 1,8% против 89,8% при стандартной ошибке 4,1% доходя до 73,2% у 59,1% в 5-ти летней выживаемости. При исследовании влияния локализации опухоли на общую выживаемость то локализация оказалась неблагоприятным фактором особенно при глубокой локализации и в нижних конечностях.

В зависимости от влияния гистологического типа на общую выживаемость то удовлетворительные показатели общей выживаемости выявлены у лиц, страдающих липосаркомой. В течении заболевания СМТ одним из самых сложных гистоморфологических критериев являлось степень злокачественности, и оно достоверно повлияло на общую выживаемость. В группе исследованных пациентов с опухолями низкой степени злокачественности 5-ти летняя выживаемость составила 84,3% а в группе пациентов с опухолями высокой степени злокачественности 31,2%.

В соответствии со сроками возникновения рецидива СМТ были прослежены показатели общей выживаемости при скорых, возникших ранее 6-месяцев после проведённого оперативного вмешательства(n-45), рецидивах и в случаях местного рецидивирования позднее 6 месяцев(n-85) пациентов. Так общая выживаемость у пациентов с рецидивом до 6-ти месяцев составило 95,5% при стандартной ошибке 2,3% против пациентов с рецидивами после 6 –ти месяцев 97,2% при стандартной ошибке 1,2%. Случаи продолжения роста опухоли, являющийся следствием нерадикальных предшествовавших оперативных вмешательств не учитывались. Пятилетняя выживаемость в данных случаях составляло 53,1% против 79,1% в группе рецидивов, возникших позднее 6 месяцев после проведённой первичной радикальной операции. А ожидаемым негативными прогностическими

факторами метастазирования являлись степень злокачественности которое подтверждено в исследуемых группах пациентов.

В ходе исследования изучено и проанализировано влияние дистанционной лучевой терапии на сроки появления опухолевых метастазов. Суммируя показатели безметастатической выживаемости пациентов в зависимости от применения дистанционной лучевой терапии выявлено, что при применении дистанционной лучевой терапии у n-104 пациентов безметастатическая выживаемость составило 88,1% в течении года против без применения дистанционной лучевой терапии у n-73 пациентов 77,1%. А пятилетняя выживаемость в данном ракурсе составило 63,7% против 50,1% при стандартной ошибке 6,2%. Такие результаты могут быть обусловлены тем, что применение лучевой терапии не только позволяет заметно улучшить уровень безрецидивной выживаемости, о чем свидетельствует наблюдаемая разница в данных показателях - 13%.

Проведено исследование на влияние размеров мягкотканной опухоли, её глубины и расположения на уровень безрецидивной выживаемости. При этом показатели 5-ти летней выживаемости у пациентов с максимильными размерами первичной мягкотканной саркомы не более 10 мм (n=49) составили в среднем $61,3 \pm 5,3\%$, а у пациентов с СМТ более 10 см (n=31) этот показатель составил в среднем $53,1 \pm 6,1\%$ ($p=0,361$). При влиянии глубины залегания первичной опухоли было установлено, что показатели 5-ти летней выживаемости у пациентов с поверхностнорасположенными саркомами мягких тканей (n=21) составили в среднем $65,7 \pm 4,9\%$, а у пациентов с глубокорасположенными саркомами (n=19) данный показатель составил в среднем $51,3 \pm 6,2\%$ ($p=0,191$). Показатели 5-ти летней выживаемости у пациентов с мягкотанными саркомами на верхних конечностях (n=17) составили в среднем $61,9 \pm 5,9\%$, а при локализации СМТ на нижних конечностях (n=19) этот показатель составил в среднем $59,2 \pm 4,1\%$ ($p=0,351$). Результаты исследования показали отсутствие значимого влияния указанных выше факторов на уровень 5-ти летней выживаемости. В ходе проведенного

многофакторного анализа с применением логистической регрессии определено основное влияние на возникновение метастатической болезни. Таких факторов как степень злокачественности, применения дистанционной лучевой терапии, количества рецидивов. Для выполнения многофакторной оценки безметастатической выживаемости с использованием интегральных шкал Соx-регрессии в первой блоканализе были включены такие градации: возраст дебюта патологии, половая принадлежность, медицинские учреждения первичного лечения, включение Т-критерия, размеры первичной опухоли, глубина расположения первичной опухоли, локализация опухоли, факты возникновения раннего рецидива, радикальность проведённой операции, объём удаления тканей при первичной операции, морфология вида опухоли, степень злокачественности опухоли, применение лучевой терапии на первых и последующих этапах проведённого лечения. В данном контексте значимость данной модели составило критерием подсчёта Хи-квадрат(=44,527), где $p < 0,0001$ соответствующий с исследованиями ряда авторов. При этом анализ многофакторности показал наибольшее влияние на безметастатическую выживаемость степеней злокачественности сарком мягких тканей, также лучевой терапии первичной опухоли, развитие раннего рецидива заболевания, размера опухоли более 10 мм (табл.5.7.).

Таблица 5.7. Блок многофакторного анализа безметастатической выживаемости(Соx-регрессия)

Фактор	Отношение шансов(В)	Exp(В)	Значение р	нижний	верхний
Лучевая терапия первичной опухоли	-1,298	0,271	0,015	0,093	0,780
Степень злокачественности	-2,221	0,103	0,000	0,035	0,314
Полный рецидив	-1,801	0,160	0,001	0,055	0,461
Размеры первичной опухоли	-2,622	0,70	0,017	0,007	0,645

5.4. Мониторинг рецидива саркомы мягких тканей

Клинические рекомендации по послеоперационному применению проведения мониторинга были получены лишь в 57,4% случаев. После проведенного лечения контрольному обследованию подвергнуты 19% пациентов от общего количества. Основным фактором являлся не только нежелание и незнание специалиста первичного контакта и рекомендации о тактике введения подобных групп пациентов, но и во многих случаях некорректный диагноз, установленный даже в послеоперационном периоде. Таких случаев при незапланированных оперативных пособиях по поводу различных заболеваний, оказавшихся по результатам гистологического исследования сарком мягких тканей, пациенты были перенаправлены в профильные учреждения и составили 13% случаев. В связи с этим для полноценной оценки показателей выявления локального характера рецидивов оценённые данные о том, как выявлена опухоль и какие методы лучевой диагностики были применены. В данном контексте в 5,2% случаев местный рецидив был выявлен во время выполнения осмотра. Все пациенты перенаправлены в соответствующие профильные учреждения по поводу саркомы мягких тканей. После нерадикально выполненных оперативных лечений самым доступным методом лучевой диагностики СМТ являлся ультразвуковое исследование. УЗИ было выполнено 80% пациентам из общего количества и КТ- 30%, МРТ-49% пациентам. Как правило такой мониторинг проводился в профильных медицинских стационарах, где рецидивы опухоли были зафиксированы в 69% случаев. И в ходе мониторинга рецидивирования посредством лучевой диагностики местных рецидивов при анализе УЗИ зафиксировано более 71% случаев. Что касается МРТ –исследования во время контрольного наблюдения в послеоперационном периоде то процентное соотношение достигло 52% по сравнению КТ где доля выявления достигла 49%. Следовательно, по данным биопсии под ультразвуковым контрастно-усиленным наведением удалось корректно определить заболевание в 59% случаев, и показатели

чувствительности и специфичности, а также прогнозируемой ценности ответа в подобном ракурсе составило 100%.

5.5. Характеристика фазового митотического цикла для оценки злокачественности рецидива сарком мягких тканей

Яркая клиническая черта СМТ - это способность к рецидивированию. Для полноты исследования определено содержание ДНК и распределения клеток по фазам митотического цикла у больных с рецидивными мягкотканными саркомами путём проведения у 29 больных проточной цитометрии в тканях опухоли. У этих наблюдаемых больных сроки развития рецидивов заболевания варьировались от 3-х до 36 месяцев после проведения комплексного лечения. По морфологическому типу первичных опухолей преобладали пациенты с липосаркомой у 19, плеоморфная – у 6 пациентов, лейомиосаркома – у 4 пациентов. Изучение ДНК-цитометрических параметров при рецидивных формах СМТ выявило преобладание форм с расположением на туловище. Данные ДНК-цитометрии показали, что при рецидивных саркомах мягких тканей количество клеток, содержащихся в G2+M –фазе клеточного цикла, являлось высоким, составив $5,1 \pm 1,0\%$, интенсивность пролиферативного роста составляла $12,1 \pm 2,2\%$, а показатель индекса пролиферации составил $16,3 \pm 3,1\%$. Количество клеток, содержащихся в фазе G0/G1, достигало уровня $18,2 \pm 3,3\%$. При анализе основных параметров клеточного цикла рецидивных мягкотканых сарком с учетом уровня дифференциации во всех случаях были обнаружены диплоидные высокодифференцированные опухоли. Число диплоидных новообразований при G2 составило 31,1%, а их число при G3 составило 11,3%. Также при G2 и G3 было установлено превалирование анеуплоидных новообразований - 31% и 21,3%, соответственно. Не было установлено наличие достоверных различий в показателях количества содержащихся анеуплоидных клеток в различнодифференцированных рецидивных новообразований. В то же время при исследовании кинетики клеточного

цикла было установлено наличие некоторых статистически значимых различий в рецидивных мягкотканых саркомах в зависимости от степени их дифференциации. Так, при средне и высокодифференцированных опухолях не наблюдались значимые изменения при изучении распределения клеток по фазам клеточного цикла, при этом при G3 наблюдались значимые различия по всем исследуемым параметрам – при низкодифференцированных рецидивных саркомах мягких тканей отмечалось повышение G3 в 5,9 раз ($p<0,001$) и усиление пролиферативного роста опухоли в 3 раза ($p<0,001$) (табл.5.8.).

Таблица.5.8. – Показатели клеточной фазы рецидива циклов мягкотканых сарком (в %)

Степень дифференциации опухоли	G0/G1 фаза	G2+M фаза	S фаза	Индекс пролиферации
G1	93,6±6,1	2,01±0,8	2,37±1,1	4,31±1,5
G2	91,4±4,1	0,30±0,1	4,3±3,1	4,1±2,1
G3	83,7±3,5	2,3±0,7	15,2±3,5	18,5±3,5

Примечание: Различия показателей по G1, G2, G3 $p<0,001$

Таким образом, установлено более выраженное уменьшение числа клеток, содержащихся в фазах G0 и G1 и увеличение таковых в фазе G2+M относительно таковых при рецидивных умереннодифференцированных саркомах мягких тканей. Также установлено уменьшение количества диплоидных опухолей по мере перехода стадии 2а в 3-ю. Так, при стадии 2а доля новообразований с ДНК=1,1 составила 51,9%, тогда как при стадии 2в их доля уменьшилась до 26,9%, а при 3 стадии их доля снизилась до 23,6%. Общее количество анеуплоидных опухолей в стадии 2в составило 71,9%, при этом 39,1% из них являлись многоклоновыми. Общее количество анеуплоидных опухолей в 3 стадии составило 71,1%, при этом 27,6% из них являлись тетраплоидными и многоклоновыми. На фоне увеличения доли анеуплоидных рецидивных опухолей отмечалось более значимое увеличение

количества анеуплоидных клеток, содержащихся в новообразовании при 2в и 3 стадиях, чем при 2а стадии. При рецидивах мягкотканной саркомы в период активной пролиферации наблюдалось уменьшение доли клеток в G0/G1-фазе цикла, наиболее ярко наблюдаемое при стадиях 2в и 3. При этом отмечалось статистически значимое увеличение показателей индекса пролиферации в 3,5 и 3,9 раз, соответственно. Наибольшее количество клеток, содержащихся в G2-M-фазе цикла, наблюдалось при 3 стадии. Таким образом, проведение цитометрии при рецидивных мягкотканых саркомах позволяет улучшить выявляемость мягкотканых сарком СМТ, и она является перспективным дополнительным методом в оценке рецидивирования степени злокачественности.

5.6. Оценка некоторых клиничко-лабораторных и иммунологических показателей у пациентов с рецидивами саркомы мягких тканей

Изучая клинические проявления в различных периодах СМТ было установлено присутствие в них болевого синдрома, локальных и общих признаков. Из числа общих признаков таких как увеличение температуры тела, слабость, недомогание, снижение веса, потеря аппетита была постоянной, но факт постоянных симптомов как метеоризм, жидкий стул, постоянный дискомфорт имел место у всех исследуемых пациентов(табл.5.9.). Для определения тяжести состояния больных рецидивными формами СМТ в динамике были изучены клиничко-лабораторные, биохимические показатели.

В ходе исследования из показателей крови среднее содержание гемоглобина у пациентов в среднем составило 102 г %, однако по мере увеличения выживаемости данный показатель имел тенденцию к снижению, она может быть на и на фоне применения химиопрепаратов. Во всех группах исследования выявлена картина анемии и количественное содержание эритроцитов было от $3,0 \pm 0,8$ снижаясь до $2,9 \pm 0,8$, что касается уровня

лейкоцитов, то от $16,1 \pm 1,6$ до $13,2 \pm 0,1$, и СОЭ от $32,1 \pm 6,0$ до $20,4 \pm 0,9$ мм/час, также заметны высокие цифры билирубина крови в исследуемых группах, от $36,4 \pm 4,2$ до $26,8 \pm 0,6$ по группам.

Таблица 5.9. - Частота клинических проявлений у больных с СМТ (n-29)

Клинические признаки	годы выживаемости			
	1	3	5	7
Боли	7	9	7	3
Слабость, недомогание, снижение веса, потеря аппетита	10	13	5	7
Озноб, лихорадка	6	11	-	3
Аллергические высыпания, реакции	6	3	5	2
Желтушность кожи и склер	6	9	3	5
Гепатомегалия	19	6	4	2
Спленомегалия	2	-	1	-
Метеоризм	25	13	4	5
Жидкий стул	25	15	3	4
Постоянный дискомфорт	29	15	10	9

Немаловажную роль играло и содержание фибриногена, которое выразалось в высоких цифрах $-7,8 \pm 0,1$, а протромбиновый тест по КВИКУ $124,2 \pm 1,02$, свидетельствующие о нарушении печеночных клеток (табл.5.10.). Исследование динамики лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) продемонстрировало существенные показатели означающий течения СМТ имеющую хроническую интоксикацию и значения данного показателя в среднем составили $3,4 \pm 0,7$.

Таблица 5.10. – Некоторые показатели сыворотки крови у пациентов с СМТ (M±m) (n-29)

Показатель	годы выживаемости			
	1	3	5	7
Гемоглобин	88,6±4,8	84,2±0,6	72,08±	70,1±0,9
Эритроциты	3,3±0,8	3,1±0,4	3,0±0,1	2,9±0,8
Лейкоциты	16,1±1,6	14,8±0,8	14,1±0,9	14,4±0,6
Лимфоциты	48,4±6,2	44,1±1,2	40,2±1,0	40,1±0,8
СОЭ	32,1±6,0	26,3±1,0	22,8±0,9	24,2±0,8
Общий билирубин	36,4±4,2	28,4±0,8	24,4±0,3	26,2±0,9
Общий белок	52,9±6,7	51,2±0,8	50,1±0,2	50,0±0,6
Мочевина	14,6±1,2	14,2±0,9	14,0±0,6	14,1±0,3
Креатинин	132,4±7,3	124,7±1,09	124,1±0,9	122,3±0,7
Щелочная фосфатаза	327,7±14,9	321,1±4,2	308,2±0,7	302,2±0,7
Амилаза	42,4±2,8	41,9±0,8	36,3±0,7	32,6±0,2
АлАТ	0,72±0,03	0,78±0,01	0,74±0,2	0,72±0,1
АсАТ	0,91±0,13	0,82±0,12	0,74±0,1	0,74±0,09
Фибриноген	7,8±0,1	7,2±0,1	6,1±0,8	5,2±0,1
Протромби-новый тест по КВИКУ	124,2±1,02	124,8±1,08	128,1±0,1	126,2±0,1
ЛИИ	6,4±0,7	6,4±0,4	6,2±0,9	6,8±0,6
Малоновый диальдегид	16,58±0,47	15,41±0,28	14,21±0,16	12,02±0,9
Каталаза	80,4±0,5	98±0,4	107±0,7	140±0,5
Витамин D	42,8±2,0	40,1±0,9	40,8±0,1	39,0±0,1

Также был изучен показатель ПОЛ –малоновый диальдегид в исследуемых группах, пик был достигнут 16,58±0,47. При изучении уровня витамина D в крови исследуемых пациентов основной группы выявлены очень низкие показатели, от 42,8±2,0 до 48,0±0,2, свидетельствующие дефиците витамина у всех пациентов с СМТ на всех этапах жизни.

Что касался исследования таких параметров как пульс, то максимальный пульс варьировал от $98,2 \pm 4,6$ ударов в мин, который коррелировался с температурой тела, максимально достигавшей $37,3 \pm 0,2$ °C, при этом такие показатели как ЛИИ, СРБ увеличивались в 6 раз, данные были получены на фоне комплексного лечения СМТ и особенно применения химиопрепаратов (табл.5.11.).

Таблица 5.11. - Динамика показателей интоксикации у больных с рецидивами СМТ ($M \pm m$) (n-29)

Показатель	Норма	годы выживаемости			
		1	3	5	7
Пульс (уд.в мин.)	60-80	$98,2 \pm 4,6$	$84,0 \pm 3,2$	$80,4 \pm 2,2$	$76,8 \pm 1,4$
Температура тела (°C)	до 37	$37,3 \pm 0,2$	$37,2 \pm 0,1$	$37,0 \pm 0,2$	$36,4 \pm 0,1$
СОЭ (мм/ч)	2-15	$18,8 \pm 1,0$	$18,0 \pm 1,0$	$16,4 \pm 1,0$	$16,0 \pm 1,0$
ЛИИ	1,00 ± 0,2	$3,4 \pm 0,01$	$3,4 \pm 0,01$	$3,0 \pm 0,01$	$2,4 \pm 0,02$
С-РБ (мг/л)	до 3,0	$8,2 \pm 0,2$	$8,2 \pm 0,1$	$8,0 \pm 0,1$	$7,0 \pm 0,1$

При исследовании функционального состояния системного иммунитета у пациентов с рецидивами СМТ было установлено, что гранулоцитарный росток кроветворения не являлся критическим в течение всего срока наблюдения. В настоящем исследовании, проведённом по установленным годам, наблюдалось значимое снижение уровня содержания в периферической крови числа лейкоцитарных клеток в основном за счёт уменьшения количества нейтрофильных клеток и лимфоцитов. В раннем и отдалённом периоде наблюдалось уменьшение количества лимфоцитов ($p=0,035$). Было установлено, что только показатели CD95+ лимфоцитов в крови у пациентов после первых трёх лет получения комплексной терапии имели тенденцию к повышению. При анализе вариабельности индивидуальных показателей иммунной системы выявлено увеличение количества лимфоцитов, готовых к апоптозу (табл.5.12.).

Таблица 5.12. – Показатели Т-звена адаптивного иммунитета и количества CD95+ лимфоцитов в крови у пациентов с рецидивами СМТ в различные периоды жизни (M±SE)

Показатель	Годы выживаемости			
	1	3	5	7
Лимфоциты, %	34,1±0,41	34,11±0,43	35,19±0,51	36,01±0,61
Лимфоциты, · 10 ⁹ /л	2,15±0,03 p=0,029	2,14±0,03 p=0,029	2,15±0,02 p=0,030	2,13±0,01
CD3 ⁺ лимфоциты, %	63,10±0,51	63,11±0,51	65,10±0,53	65,79±0,71
CD3 ⁺ лимфоциты, · 10 ⁹ /л	1,50±0,03	1,50±0,01	1,49±0,01	1,47±0,01
CD3 ⁺ CD4 ⁺ лимфоциты, %	39,95±0,51	39,95±0,51	38,78±0,49	40,51±0,61
CD3 ⁺ CD4 ⁺ лимфоциты, · 10 ⁹ /л	0,82±0,01	0,80±0,01	0,79±0,01	0,78±0,01
CD3 ⁺ CD8 ⁺ лимфоциты, %	21,05±0,50	20,05±0,40	19,05±0,40	19,40±0,61
CD3 ⁺ CD8 ⁺ лимфоциты, · 10 ⁹ /л	0,49±0,02 (0,01-2,19)	0,47±0,02 (0,01-2,17)	0,45±0,02 (0,02-2,15)	0,51±0,03 (0,05-6,01)
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	2,11±0,05	2,12±0,03	2,10±0,06	2,19±0,11
CD95 ⁺ лимфоциты, %	4,35±0,61	4,45±0,60	4,41±0,61	2,59±0,21
CD95 ⁺ лимфоциты, · 10 ⁹ /л	0,091±0,011	0,090±0,011	0,089±0,012	0,061±0,003

Результаты исследования показателей CD+, IgA, IgG и IgM у больных с рецидивными мягкотканными саркомами указывали на отсутствие

изменений со стороны гуморального звена иммунного статуса у данной категории больных.

В ходе исследования лейкоцитов у пациентов с рецидивами СМТ более выраженное уменьшение количества содержащихся в крови лейкоцитарных клеток было связано, прежде всего, с уменьшением числа гранулоцитов ($p=0,005$). В то же время увеличение показателей ЛАН ($p=0,013$), по всей видимости, носило компенсаторный характер и способствовало увеличению ферментативной активности нейтрофильных клеток на фоне их уменьшения. На сохранение функциональной активности гранулоцитов указывали нормальные значения их фагоцитарной активности и интенсивности происходящих внутри клеток кислородзависимых обменных процессов (таблица 5.13). При изучении функциональной активности системы мононуклеарных фагоцитов у наблюдаемых больных с мягкотканными саркомами с использованием НСТ-теста лишь в отдалённых сроках наблюдалось уменьшение показателей спонтанной ($p=0,037$) и индуцированной ($p=0,039$) внутриклеточной кислородзависимой активности моноцитов. Не наблюдалось значимых изменений в показателях фагоцитарной и лизосомальной активности моноцитов. Отдельный интерес представляло исследование показателей лимфоцитов с естественной цитотоксичностью (CD16+CD56+ и CD3 +CD16+56+ лимфоциты) у больных с мягкотканными саркомами. Было установлено, что на фоне проведения комплексного лечения наблюдалось уменьшение числа содержания в крови CD16+CD56+ лимфоцитов. У пациентов на фоне комплексной терапии, химиотерапии наблюдалось уменьшение показателей ИЛ-4 ($p=0,013$) наряду с увеличением показателей ФНО α ($p=0,002$) и ИФН γ ($p=0,043$). Было установлено, что, несмотря на отсутствие изменений со стороны показателей нейтрофилов и моноцитов/макрофагов у больных с мягкотканными саркомами, в отдалённом периоде наблюдалось сохранение низких показателей уровня содержания нейтрофилов в крови.

Таблица 5.13. – Показатели крови, отражающие состояние системы нейтрофильных гранулоцитов у пациентов с рецидивами СМТ в периоды жизнедеятельности (M±SE)

Показатель	Годы выживаемости			
	1	3	5	7
Лейкоциты, · 10 ⁹ /л	7,19±0,22	6,49±0,09	6,41±0,01	6,36±0,01
Нейтрофилы %	53,04±0,71	51,29±0,50	50,29±0,53	45,21±0,51
Нейтрофилы · 10 ⁹ /л	4,03±0,15	3,53±0,07 p=0,005	3,49±0,07 p=0,005	3,39±0,07 p=0,005
АФН, %	4,90±0,25	4,81±0,21	4,71±0,20	4,61±0,19
ИФН, усл. ед.	9,61±0,60	10,59±0,52	8,49±0,51	8,39±0,50
ФЧН, усл. ед.	1,90±0,08	2,15±0,08	2,13±0,08	2,12±0,08
НСТН сп., %	51,61±1,00	45,83±1,44	44,67±1,41	43,77±1,40
НСТН инд., %	50,44±1,02	47,1±1,41	45,18±1,40	43,18±1,39
ЛАН, усл. ед.	417,52±9,80	440,07±10,4 p=0,013	435,07±10,1 p=0,013	431,07±9,40 p=0,013
СЛАН, усл. ед.	14,90±0,90	14,86±0,80	13,90±0,70	12,90±0,60

Необходимо отметить, что при исследовании средних показателей в группах наблюдаемых больных не учитываются особенности распределения их индивидуальных величин. В связи с этим согласно методическим рекомендациям у больных с мягкотканными саркомами были вычислены референтные показатели иммунологического статуса, которые попадают в 95%-й доверительный интервал референтных значений.

Нами был проведен сравнительный анализ частот показателей иммунного статуса, которые не попадали в пределы референтного интервала

и со стороны адаптивного иммунитета у пациентов с рецидивом СМТ отмечались случаи лимфоцитопении ($p=0,002$), уменьшения показателей IgG ($p=0,036$) и увеличения показателей IgM ($p=0,022$) и IgA ($0,020$)(табл.5.14.).

Таблица 5.14. – Показатели содержания цитокинов в сыворотке крови у пациентов с рецидивами СМТ($M\pm SE$)

Показатель	Годы выживания			
	1	3	5	7
ИЛ-1 α , пг/мл	1,11 \pm 0,09	1,19 \pm 0,05	1,52 \pm 0,15	1,72 \pm 0,19
ИЛ-1 β , пг/мл	31,01 \pm 3,77	29,01 \pm 3,47	25,71 \pm 4,64	25,71 \pm 3,54
ИЛ-1 (РА), пг/мл	257,51 \pm 31,47	267,47 \pm 35,55	281,57 \pm 43,40	291,60 \pm 49,51
ИЛ-2, пг/мл	9,21 \pm 0,69	9,13 \pm 0,40	7,9 \pm 0,51	6,10 \pm 0,46
ИЛ-4, пг/мл	4,43 \pm 0,39	4,63 \pm 0,41	5,93 \pm 0,62	5,95 \pm 0,59
ИЛ-6, пг/мл	13,33 \pm 1,50	10,45 \pm 1,41	8,10 \pm 1,17	7,21 \pm 1,0
ИЛ-8, пг/мл	6,29 \pm 0,81	6,19 \pm 0,79	5,49 \pm 0,32	4,51 \pm 0,28
ИЛ-10, пг/мл	11,26 \pm 0,76	10,30 \pm 0,51	9,12 \pm 1,03	8,12 \pm 1,01
ИЛ-17, пг/мл	3,21 \pm 0,19	3,71 \pm 0,30	3,89 \pm 0,37	3,99 \pm 0,51
КСФ-ГМ, пг/мл	2,39 \pm 0,41	2,29 \pm 0,34	2,07 \pm 0,18	2,01 \pm 0,05
КСФ-Г, пг/мл	8,41 \pm 2,29	8,21 \pm 2,17	7,23 \pm 1,02	6,59 \pm 1,01
ФНО α , пг/мл	4,23 \pm 0,17	4,21 \pm 0,15	3,11 \pm 0,23	3,06 \pm 0,19
ИФН α , пг/мл	6,21 \pm 0,37	6,19 \pm 0,43	6,07 \pm 0,16	5,01 \pm 0,11
ИФН γ , пг/мл	16,01 \pm 1,03	15,17 \pm 1,3	11,29 \pm 0,73	10,09 \pm 0,21

При изучении состояния цитокинового статуса у больных с рецидивными мягкотканными саркомами было обнаружено снижение

показателей ИЛ-4 ($p=0,013$) на фоне увеличения показателей ФНО α ($p=0,002$) и ИФН γ ($p=0,043$).

Таким образом, согласно полученным данным при изучении иммунного статуса у больных с рецидивами мягкотканными саркомами, наблюдаемые изменения в показателях, главным образом со стороны Т-лимфоцитов, сохранялись на протяжении до 36 месяцев. Причем у данных больных имелись признаки ослабления как клеточного, так и гуморального звеньев иммунной системы (уменьшение количества лимфоцитарных клеток, прежде всего, из-за уменьшения количества CD3⁺ клеток, снижение показателей IgG и IgM), признаки угнетения врождённого иммунитета (уменьшение количества лейкоцитов, прежде всего из-за снижения количества нейтрофильных клеток, угнетение ЛАМ), а также признаки нарушения цитокинового статуса (увеличение показателей ИЛ-2, ФНО α и интерферона- γ). Сравнительный анализ иммунологических показателей в отдалённые сроки свыше 5-ти лет показал, что иммунологические нарушения носили более выраженный и необратимый характер.

5.7. Пути улучшения выявляемости мягкотканых сарком и их рецидивов

Основной задачей при организации профилактических мероприятий по предупреждению развития осложнений при мягкотканых саркомах является определение тех состояний, которые вызывают подозрение на СМТ. Для улучшения выявляемости и результатов лечения необходимым является полный сбор первичных медицинских данных, поиск наиболее доступных и эффективных скрининговых способов, которые позволят определить группы риска еще в догоспитальном периоде, и применение простых и эффективных современных методов диагностики. В нашем исследовании была поставлена задача по разработке мероприятий, позволяющих улучшить первичную

выявляемость пациентов с мягкотканными саркомами с установлением критериев для проведения скрининга. На основании клинических данных и анализа групп пациентов с мягкотканными саркомами, были выявлены характерные признаки заболевания и установлены факторы риска. Также нами проводился ретроспективный анализ анамнестических данных у пациентов с мягкотканными саркомами с целью определения наиболее часто совершаемых ошибок врачами при диагностике и лечении данной категории больных.

При изучении результатов применения различных методов диагностики производился поиск наиболее эффективных и доступных среди них, которые могут применяться в диагностических центрах, а также в специализированных клинических учреждениях. На основе полученных данных производится разработка рекомендаций по определению предикторов развития мягкотканых сарком на уровне поликлинического учреждения. Для эффективной профилактики мягкотканых сарком необходимо установить их этиологические факторы. При проведении профосмотров не только определяется наличие предраковых патологий, но и производится формирование групп риска лиц, которых необходимо поставить на диспансерный учет. При этом сложным представляется проведение профосмотра среди всего населения в виду большой трудоемкости и стоимости данного мероприятия. Профилактический осмотр должен все же носить массовый характер для возможности формирования групп риска людей, не ограничиваясь лишь обнаружением онкологических заболеваний.

Для обнаружения признаков онкологических патологий среди обследуемых лиц необходимо учитывать следующие моменты:

- для любой онкологической патологии характерным является предшествование фоновых состояний в течение длительного периода времени;

- при хорошей организации диспансерного наблюдения увеличивается вероятность своевременного обнаружения онкологических патологий на ранних их стадиях, а также возможность проведения профилактической терапии предопухолевого заболевания;
- обнаружение онкологической патологии в I стадии либо в стадии in situ позволяет добиться надежного излечения пациента.

При выявлении во время проведения профосмотра лиц с признаками онкологического заболевания, они должны быть поставлены на диспансерный учет.

Основную проблему во время диспансеризации представляет организационное несоответствие между этапами диагностического обследования и проведения лечения, так специалист первого контакта, в большинстве случаев, сам устанавливает диагноз и выбирает необходимый объем диагностического обследования. С целью определения наиболее оптимальной тактики по своевременному обнаружению мягкотканых сарком мы обращали основное внимание врачей на определение факторов риска. Для установления наиболее значимых факторов риска нами был обследован 151 пациент с мягкотканой саркомой, среди которых было 97 (64,2%) лиц женского пола и 54 (35,8%) мужского пола. По нашим данным, наиболее высокий риск малигнизации наблюдается при саркомах, которые располагаются на нижних конечностях, так как они больше находятся открытыми для солнечных лучей и чаще подвергаются травматическим повреждениям, быстро увеличиваясь в диаметре. При анализе у больных анамнестических данных были определены следующие факторы риска для развития мягкотканых сарком:

- наличие у пациента доброкачественных опухолей с проявлениями повышенной активности, расположенных в различных участках тела;
- частое подвергание солнечному облучению, ультрафиолетовой радиации;
- травматическое повреждение опухолевого образования;

- значительные нарушения в гормональной системе;
- генетическая предрасположенность;
- женский пол;
- возраст пациентов выше 40 лет.

Также врачам давались рекомендации о необходимости уточнения у пациента наличие таких вероятных признаков активизации доброкачественных опухолей, как:

- заметное увеличение размеров опухоли;
- изменение цвета опухоли;
- изменение структуры и контуров опухоли.

Знание приведенных выше признаков поможет врачам на уровне поликлинических учреждений выбрать наиболее оптимальную тактику ведения таких больных. По нашему мнению, необходимым является проведение визуального осмотра максимального количества людей с определением у них во время беседы факторов риска онкологической патологии. Люди из группы риска должны каждый год консультироваться у врачей дерматологического, онкологического и хирургического профиля. Если же у лиц из группы риска обнаруживается наличие более двух факторов риска, то плановые осмотры у них должны проводиться через каждые 3-6 месяцев. Стоит понимать, что уже во время проведения скрининга необходимо формировать группы высокого риска. После этого должна выполняться дифференциация с применением лабораторных и инструментальных методов исследования.

Большую роль в организации раннего выявления онкологических патологий и предраковых состояний играет врач первого контакта. Именно он производит формирование групп риска и устанавливает период диспансерного учета людей, которые были отнесены к группе риска. При проведении профосмотра, направленного на визуальное обнаружение признаков онкологической патологии, необходимо привлекать врачей разных

профилей. В случае обнаружения признаков онкологической патологии или при появлении сомнений, таких пациентов следует направить к онкологу для проведения более глубокого обследования. Большое количество наблюдаемых врачебных ошибок обусловлено, прежде всего, отсутствием соответствующих условий у врачей поликлинических учреждений для полноценного сбора анамнестических данных у обследуемых лиц, изучения особенностей их жизни и условий труда, характера течения патологии, так как для определения данных факторов затрачивается определенное количество времени.

К методам профилактики также относится информирование людей о необходимости постоянного наблюдения за имеющимися у них опухолевыми образованиями и в случае необходимости (при появлении любого рода изменений) сразу же обратиться к врачу.

В результате, с целью улучшения выявляемости мягкотканых сарком в 2012 году была предложена унифицированная схема организации профилактических и диагностических мероприятий, состоящая из двух этапов.

На I этапе должны проводиться такие мероприятия, как:

- организация циклов по онкологии для специалистов различных профилей с целью повышения у них соответствующих навыков;
- обязательное проведение визуального осмотра людей с наличием у них любых жалоб врачами различных профилей;
- периодичность онкологических осмотров должна составлять не менее одного раза в год;
- проведение скрининга среди людей с наличием факторов риска и среди людей, проживающих в экологически неблагоприятных регионах;
- информирование людей о способах самостоятельного обнаружения признаков онкологического заболевания.

В случае обнаружения признаков онкологического заболевания на II этапе проводятся следующие мероприятия:

- обследование на наличие признаков активизации опухолевого процесса;
- контроль за состоянием доброкачественности выявленной на туловище опухоли с периодичностью в 3, 6 и 12 месяцев в зависимости от общего числа выявленных симптомов, это позволит обеспечить оптимальное наблюдение за динамическими изменениями новообразования;
- в случае обнаружения признаков активизации опухолевого процесса должна применяться активная тактика;
- операции по удалению доброкачественных опухолей должны выполняться строго в онкологических учреждениях с обязательным проведением морфологического исследования.

В профилактике мягкотканых сарком ведущее значение имеет проведение таких мероприятий, как:

- организация циклов по онкологии для специалистов различных профилей с целью повышения у них соответствующих навыков;
- при проведении профосмотров необходимо проводить визуальный осмотр всего туловища с целью обнаружения предшествующих изменений;
- определение группы риска и постановка этих лиц на диспансерный учет;
- информирование людей о способах самостоятельного обнаружения признаков онкологического заболевания.

Рекомендуемые мероприятия отличаются своей простотой и доступностью применения в любом клиническом учреждении первичного звена. Их применение будет способствовать сокращению частоты случаев с запущенными формами мягкотканых сарком.

Для улучшения ранней выявляемости мягкотканых сарком, необходимым является, чтобы программа по применению профилактических мероприятий носила межведомственный характер. Таким образом,

существуют вполне реальные методы, направленные на уменьшение количества пациентов с запущенными формами мягкотканых сарком. В результате изучения заболеваемости, анализа причин улучшения выявляемости и диагностики была разработана схема, включающая наряду с клиническим исследованием пациентов с опухолевыми патологиями использование легкодоступных и для практического применения и наиболее информативных методов диагностики. Предлагаемая схема позволит улучшить своевременную выявляемость мягкотканых сарком.

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Частота развития местных рецидивных сарком мягких тканей после оперативных вмешательств в зависимости от их объема колеблется от 38,8% до 90% случаев [5,7,10].

На сегодняшний день при опухолях мягких тканей конечностей многие специалисты при хирургических вмешательствах предпочтение отдают органосберегающим операциям. При иссечении новообразования в пределах анатомической области с достаточным захватом окружающих тканей сохраняется риск развития местного рецидива. Однако, выполнение обширных хирургических вмешательств у пациентов с мягкотканными опухолями сопровождаются функциональными нарушениями конечностей. Использование радиотерапии и внутриартериальной регионарной химиотерапии в комплексном лечении мягкотканых опухолей позволяет выполнить более экономное иссечение здоровых окружающих тканей вокруг образования.

К сожалению, в изучаемых нами литературных данных, мы не встретили информацию о способах взятия материала по линии резекции для его микроскопического изучения на наличие опухолевой инфильтрации в зависимости от размера и расположения мягкотканых опухолей.

Имеются разногласия у исследователей по поводу влияния местных рецидивов опухолей мягких тканей на сроки пятилетней выживаемости пациентов после проведенного лечения. Также нет четких данных о влиянии на прогноз жизни локальной рецидивной опухоли в зависимости от ее размеров, гистогенеза и длительности существования локального опухолевого процесса у пациента.

Вышеуказанные факты побудили нас к проведению данного научного исследования.

Данное исследование проводилось в период с 1997 по 2007 год включительно на базе ЗападноКазахстанского областного онкологического

диспансера. Были изучены результаты наблюдения 204 больных с опухолями мягких тканей различного гистологического типа. Изучение опухолей выполнялось с учетом гистологической классификации мягкотканых новообразований, пересмотренной ВОЗ в 1994 году и содержащей 15 классов. Все пациенты с мягкоткаными саркомами были распределены на две группы с первичными и рецидивными опухолями.

По применяемому способу терапии пациенты каждой группы были разделены на две подгруппы: с хирургическим и комплексным методами лечения. Сравнительный анализ материала выполнялся с учетом терапевтической тактики, гистологического исследования, размеров злокачественного образования.

У 115 (57,5%) пациентов размеры новообразования превышали 5 см, а в 85 (42,5%) случаях размер опухоли составил менее 5 см. В 4 случаях не удалось определить размеры первичной саркомы по причине отсутствия первичной документации по месту проживания. Распространение процесса в регионарные лимфатические узлы наблюдалось у 5 (2,5%) пациентов, что указывает на редкое поражение лимфатических узлов при мягкотканых опухолях. Наличие отдаленного метастазирования опухоли при первичном обращении было определено у 3 (1,5%) больных: в 2 случаях имела место злокачественной фиброзной гистиоцитомы и в 1 случае - синовиальная саркома.

Мягкотканые опухоли отличаются своим значительным гистогенетическим разнообразием, различной частотой встречаемости среди мужчин и женщин. Чаще опухолями мягких тканей по нашим наблюдениям страдали женщины, чем мужчины - 110 (53,9%) и 94 (46,1%) пациентов, соответственно.

Возрастной диапазон пациентов, страдающих саркомами мягких тканей, составил от 3 до 87 лет. При этом средний возраст больных составил 45 лет. В 118 (57,8%) случаях мягкотканые опухоли наблюдались в области нижних конечностей, в 45 (22,1%) случаях они располагались в области

верхних конечностей и в 48 (23,5%) случаях саркомы локализовались на туловище. Таким образом, поражение конечностей опухолями мягких тканей наблюдалось в 79,9% случаев.

Наиболее короткий отрезок времени от момента выявления образования до прихода на осмотр к специалисту отмечался при поверхностно расположенных саркомах. При диагностировании новообразование трактовалось как доброкачественная опухоль. Были выполнены хирургические вмешательства под местной или общей анестезией в общехирургических и травматологических клиниках. Опухоли мягких тканей с глубоким расположением выявлялись пациентами намного позднее ввиду отсутствия наружного проявления саркомы при ее небольших размерах.

У 27 (13,2%) пациентов с опухолями мягких тканей анатомо-топографическое расположение образования изучалось с помощью КТ или МРТ. Данные методы исследования являются наиболее чувствительными и помогают выбору объема хирургического вмешательства.

С целью морфологического изучения саркомы применяли закрытую пункционную аспирационную биопсию либо выполнялась трепанбиопсия, открытая инцизионная биопсия. У 74 (36,3%) больных после пункционной биопсии диагноз саркомы мягких тканей подтвердился. Отрицательные результаты при аспирационной биопсии чаще всего были обусловлены отсутствием самих опухолевых клеток. Это было связано с неправильным взятием материала из образования. Инцизионная биопсия опухоли при ее размере свыше 3 см является сегодня в нашей клинике традиционным методом исследования для установления окончательного морфологического диагноза и планирования применения в дооперационном периоде лучевой терапии, а также для определения объема хирургического вмешательства. Саркомы мягких тканей меньших размеров удалялись сразу вместе со срочным их гистологическим исследованием.

Применение хирургического способа лечения в качестве единственного метода при первичных мягкотканых опухолях имело место в 67,7% случаях. Среди 204 больных в 6 случаях не было возможности для выполнения радикального хирургического лечения из-за локального распространения опухолевого процесса и развития отдаленных метастазов.

Местный контроль радикальности иссечения опухоли выполнялся двумя способами. Если диаметр новообразования составлял до 5 см, а после широкого его удаления остается достаточный запас здоровых тканей, то в этом случае ложе удаленного образования иссекалось методом первичной хирургической обработки раны для оптимального определения наличия опухолевой инфильтрации по краям резекции. Контрольное иссечение с целью микроскопического изучения в остальных случаях выполнялось в участках с наименьшей толщиной здоровых тканей над удаленной опухолью.

Правила захвата интактных тканей на расстоянии 2 см от границ опухоли в единый резецируемый комплекс не соблюдались только при выполнении операций у больных с рабдомиосаркомами, удаление которых выполнялось в границах групп мышц вместе с участками их прикрепления. При расположении опухоли возле границ соседних мышц, выполнялся также и их захват. Кроме того, принцип захвата интактных тканей на расстоянии 2 см от границ опухоли в единый резецируемый комплекс также не соблюдался при выполнении операций у пациентов с саркомами мягких тканей, локализованных на стопах и кистях.

Радикальное хирургическое вмешательство было выполнено у 119 пациентов в виде самостоятельного способа лечения. Из данной подгруппы были исключены 11 пациентов, которым проводились органоуносящие операции: ампутации либо экзартикуляция конечностей. У 4 пациентов данной подгруппы не удалось определить размер первичного образования по причине отсутствия первичной документации по месту проживания.

Главным фактором при определении показаний к органоуносящим операциям являлось прогнозирование степени нарушений функций

конечности. Такие хирургические вмешательства среди 91 больного с мягкотканными саркомами на конечностях были проведены в 11 (12,1%) случаях. Частота развития рецидивов первичной мягкотканной опухоли после оперативного вмешательства не зависела от размера опухоли и ее гистологического типа. Количество повторного развития саркомы составило 79, при этом в 43 (72,9%) случаях ее размер не достигал 5 см, а в 36 (60,0%) случаях размер опухоли превышал 5 см ($p>0,05$).

В подгруппе пациентов с хирургическим лечением сарком мягких тканей нами была изучена частота развития рецидивов опухоли в зависимости от размера первичного образования, его гистологического типа и объема хирургического вмешательства. Оперативные вмешательства в зависимости от своего объема мы подразделили на два варианта. При первом варианте выполняется удаление образования целиком. При втором варианте производится широкое иссечение опухолевого образования. Второй вариант хирургического лечения мягкотканых опухолей выполняется в соответствии с правилами онкологического радикализма. Первый вариант хирургического лечения чаще проводился в клиниках общехирургического и травматологического профиля.

Частота развития местных рецидивов мягкотканной опухоли после проведенного оперативного вмешательства зависит от объема его выполнения. При удалении опухоли размером менее 5 см развитие местных рецидивов наблюдалось у 36 (83,7%) больных. Широкое иссечение опухолевого образования сопровождалось развитием местного рецидива в 3 (25,0%) случаях. В случае несоблюдения правил онкологического радикализма при иссечении образования размером менее 5 см число развития местных рецидивов увеличивается ($p<0,05$). При нерадикальном удалении образования размером свыше 5 см локальный рецидив отмечался в 18 (85,7%) случаях, а после широкого иссечения образования развитие местных рецидивов имело место в 17 (51,5%) случаях ($p<0,01$). При этом не отмечалось статистически значимых различий частоты развития местного

рецидива мягкотканной опухоли в зависимости от ее размера после широкого иссечения ($p > 0,05$). Несоблюдение правила онкологического радикализма при оперативном вмешательстве у пациентов с опухолями мягких тканей повышает риск развития местного рецидива. По нашим наблюдениям, синовиальные саркомы и злокачественные шванномы, определенные в качестве доброкачественных образований, чаще подвергались удалению в травматологических учреждениях и без предоперационного морфологического подтверждения. Липосаркомы, фибросаркомы, а также злокачественные фиброзные гистиоцитомы подвергались удалению в клиниках общехирургического профиля и, как правило, при этом не были учтены правила радикализма.

Комплексное лечение мягкотканых сарком с применением дистанционной гамма-терапии в дооперационном периоде в сочетании с внутриартериальной регионарной химиотерапией использовалось в 16 случаях у пациентов с первичными опухолями и у 14 пациентов с рецидивными мягкоткаными саркомами. У всех больных образование являлось резектабельным, а при пункционной или открытой биопсии диагноз был подтвержден морфологическим исследованием. После проведенной комплексной терапии первичных новообразований мягких тканей размерами свыше 5 см развитие рецидивов отмечалось в 5 (41,7%) случаях.

Комплексная терапия пациентов с мягкоткаными саркомами с применением в дооперационном периоде дистанционной гамма-терапии проведена у 48 больных. Послеоперационная лучевая терапия выполнялась в сроки от 1,5 до 4 недель после хирургического вмешательства. В 80% случаев данный срок составил не более 2 недель. Развитие местных рецидивов мягкотканых опухолей при их размерах менее 5 см наблюдалось в 5 (26,3%) случаях, а при размерах саркомы свыше 5 см – локальный рецидив наблюдался также в 5 (17,2%) случаях ($p > 0,05$). В данной подгруппе не было разделения больных по объему хирургического вмешательства на варианты с широким иссечением образования или с полным удалением

мягкотканной саркомы. Следует подчеркнуть, что недостатки хирургического лечения были нивелированы при радиотерапии в послеоперационном периоде. Частота развития рецидивов мягкотканых сарком после проведенной комплексной терапии не зависит от размера образования и его гистологических особенностей. Так, развитие рецидива при злокачественной фиброзной гистиоцитоме размерами свыше 5 см после проведенной комплексной терапии наблюдалось в 3 (27,3%) случаях, при фибросаркоме также рецидив имел место в 3 (37,5%) случаях. При этом статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$).

Изучение сроков развития локальной рецидивной опухоли мягких тканей или ее метастазирования проводилось в зависимости от варианта терапии. С этой целью нами была разработана схема течения опухолевого процесса при саркомах мягких тканей. Согласно предлагаемой схеме в общем периоде течения опухолевого роста с его локальными проявлениями или развитием метастазов в ближайшие и отдаленные органы и ткани выделили отдельные категории.

Развитие рецидива опухоли после ее хирургического удаления либо образование опухолевого узла в ближайшие сроки после терапии относили к категории неизлеченности опухолевого процесса. Срок возникновения определяемого опухолевого образования в зоне ее удаления нами был определен в 6 месяцев после хирургического лечения. При возникновении в этом же временном периоде отдаленных метастазов такая форма мягкотканной саркомы нами считалась как первично-генерализованная.

К ранним рецидивам опухоли мягких тканей мы отнесли случаи развития локального рецидива опухоли или ее метастазирования в лимфоузлы и других органы в срок от 6 месяцев до 3 лет.

К поздним рецидивам мы относили случаи развития локального рецидива мягкотканной опухоли либо ее метастазирования в ближайшие и отдаленные органы и ткани в срок более 3 лет после проведенной терапии.

Нами были выделены 3 варианта течения мягкотканной опухоли: местные рецидивы сарком, метастазирования в лимфоузлы и гематогенные метастазирования.

В свою очередь местные рецидивные саркомы мягких тканей подразделялись по форме их роста: моно- или мультицентричные. Метастазы в лимфоузлы по отношению к месту расположения образования подразделялись на: метастазирования в регионарные и отдаленные лимфоузлы.

При поздних и ранних рецидивных опухолях наблюдался смешанный вариант течения, который также подразделялся на 2 типа: локальный рецидив с наличием метастазов в регионарные лимфоузлы и местный рецидив с развитием отдаленных метастазов. Такое подразделение, по нашим данным, играет ключевую роль в определении варианта терапии больных с саркомами мягких тканей. В случае развития местных рецидивных мягкотканых опухолей с их метастазированиями в регионарные лимфоузлы появляется необходимость применения специфической терапии. Выбор варианта терапии в случаях развития местных рецидивных мягкотканых опухолей с наличием метастазов в отдаленные органы и ткани представляет некоторые сложности.

У большей части пациентов (49,4%) независимо от размеров образования после оперативного вмешательства превалировала неизлеченность местного процесса. При этом она имела место в 22 (27,8%) случаях при размерах саркомы менее 5 см и в 17 (21,5%) случаях при размерах образования свыше 5 см. Именно неизлеченность локального процесса и явилась основной причиной неудовлетворительных результатов терапии больных с саркомами мягких тканей.

У пациентов с саркомами менее 5 см после проведенной комплексной терапии развитие поздних местных рецидивов наблюдалось в 3 (18,8%) случаях, тогда как у больных с саркомами более 5 см рецидивы не встречались. При саркомах более 5 см развитие ранних местных рецидивов

наблюдалось в 5 (31,1%) случаев, а неизлеченность локального процесса наблюдалась в 6 (37,5%) случаях.

Развитие местных рецидивов после проведенной терапии первичной опухоли мягких тканей наблюдалось у 95 (51,9%) пациентов после органосохраняющих операций. Выполнение повторного радикального хирургического вмешательства по поводу локального рецидива саркомы было возможным в 73 (76,8%) случаях. В 52 случаях повторно проводилось только оперативное вмешательство, включая пациентов, у которых до этого применялось комплексное и хирургическое лечение. При выполнении хирургических вмешательств при рецидивах мягкотканых опухолей наблюдался ряд значительных сложностей. Большим недостатком явился малый запас окружающих рецидивное образование здоровых тканей ввиду проведенного ранее лечения. Сложность во время хирургического вмешательства представлял недостаточный запас здоровых тканей вокруг рецидивного образования после проведения предыдущей терапии. При рецидиве опухолевого процесса в области послеоперационного рубца в виде отдельного узла не исключается возможности наличия других зачатков опухолевого роста, которые могут скрываться под фиброзно-измененными тканями. В результате изменения архитектоники тканей возможны трудности при проведении хирургического лечения. Вышеуказанные факторы уменьшали возможность выполнения органосберегающих операций и в некоторых случаях они служили показанием к выполнению ампутаций у пациентов с рецидивными опухолями мягких тканей на конечностях. При рецидивных мягкотканых опухолях, расположенных на верхних и нижних конечностях, в 17 (30,3%) случаях были проведены калечащие операции, считавшиеся вынужденными. Данные пациенты не были включены в исследуемую подгруппу.

При исследовании нами было отмечено, что частота развития повторных рецидивов мягкотканной опухоли после оперативного вмешательства не зависит от размеров опухолевого образования ($p > 0,05$).

Также не было выявлено наличие связи между частотой развития рецидивов опухоли мягких тканей и гистологическим ее вариантом. Так, после хирургического лечения среди 9 больных с повторно возникшей злокачественной гистиоцитомой до 5 см рецидив заболевания наблюдался у 6 (66,7%) пациентов. А при размерах рецидивной фибросаркомы более 5 см среди 6 больных рецидив заболевания наблюдался у 4 (66,7%) пациентов ($p>0,05$). Неизлеченность процесса после оперативных вмешательств у больных с рецидивными мягкотканными опухолями наблюдалась в 57,5% случаях, его ранний рецидив образования имел место в 36,4% случаев. Такая же картина встречалась при первичных опухолях. Необходимо отметить, что в 2 случаях при злокачественной шванноме и лейомиосаркоме при размерах образования менее 5 см наблюдалось излечение. Излеченность местного опухолевого процесса также наблюдалась у пациента со злокачественной дерматофибросаркомой при ее размерах свыше 5 см.

Комплексное лечение применялось у 21 больного с рецидивными мягкотканными саркомами, у которых первично выполнялись исключительно оперативные вмешательства. У 12 больных размеры рецидивной опухоли не превышали 5 см, а у 9 пациентов размеры опухоли превышали 5 см. Как и в случае с первичными опухолями мягких тканей, при повторном развитии рецидивных опухолей после проведенной комплексной терапии не наблюдались достоверные различия в показателях частоты возникновения повторных рецидивов мягкотканых сарком в зависимости от их размеров ($p>0,05$).

У пациентов с размерами рецидивной саркомы мягких тканей не более 5 см не наблюдались случаи повторного рецидива заболевания в течение первых 6 месяцев после проведения комплексной терапии. у пациентов с рецидивными опухолями большего размера (более 5 см) после проведения комплексного лечения отмечалось преобладание числа случаев неизлеченности местного опухолевого процесса и повторных случаев возникновения ранних рецидивов заболевания.

Результаты исследования показали, что повторные послеоперационные рецидивы сарком мягких тканей при их размерах не более 5 см отмечались у 15 (60,0%) пациентов, а после комплексного лечения у 5 (41,7%) пациентов ($p>0,05$). При сравнительном анализе также не было выявлено наличие связи между частотой развития повторных локальных рецидивов и методом лечения пациентов с мягкотканными опухолями размерами свыше 5 см ($p>0,05$). Число локальных рецидивов при первичных опухолях мягких тканей после оперативных вмешательств было больше, чем после комплексной терапии. Результаты терапии рецидивных мягкотканых опухолей различными вариантами оказались схожими.

В нашем исследовании проводилось изучение выживаемости больных с локальными первичными и рецидивными мягкотканными опухолями в зависимости от их размера, гистогенеза и способа лечения.

Были оценены отдаленные результаты лечения у 139 пациентов. Пятилетняя безрецидивная выживаемость наблюдалась в 54 (38,8%) случаях. Соответственно в 85 (61,2%) случаях имело место развитие локального рецидива в данный период времени. Число местных рецидивов составило от 1 до 19. Проследить результаты лечения удалось в 86,4% случаев.

В 7 (5,0%) случаях причиной летального исхода больных явился местный опухолевый процесс с присоединившимися осложнениями. В остальных случаях причиной летального исхода явилось распространение опухолевого процесса. У больных с опухолями мягких тканей размерами до 5 см пятилетняя выживаемость составила 77,8%. У больных с саркомами мягких тканей размерами более 5 см этот показатель составил 46,6%.

При умеренных и низкодифференцированных мягкотканых опухолях: злокачественной гемангиоперицитоме, лейомиосаркоме и синовиальной саркоме, - 5-летний рубеж не был преодолен ни одним пациентом.

При оценке отдаленных результатов оперативного лечения пациентов с рецидивными опухолями мягких тканей мы учитывали размеры не первичной опухоли, а локального рецидивного образования. Отдаленные результаты

оперативного лечения местных рецидивных мягкотканых сарком были исследованы у 70 пациентов. Ни в одном случае после хирургического вмешательства не был зафиксирован летальный исход.

Полученные данные показали, что из 37 пациентов с размерами рецидивных мягкотканых сарком не более 5 см порога 5-летней выживаемости достигли 28 (75,6%) больных, а в группе 32 пациентов с размерами рецидивных мягкотканых сарком свыше 5 см такая выживаемость была отмечена в 13 (40,6%) случаях ($p < 0,01$). Таким образом, наблюдается наличие прямой взаимосвязи между размерами рецидивных мягкотканых сарком и выживаемостью пациентов после оперативных вмешательств.

Исследуя группу пациентов с СМТ показатель пятилетней выживаемости составил 66,4% от общего числа исследованных пациентов с СМТ, что при сопоставлении с данным мировой литературы касающейся тематики исследования является среднестатистическим показателем. При этом медиана общей выживаемости составила 101 месяцев, а стандартная ошибка $\pm 11,2$ месяцев, 95,6% доверительным интервалом 78,05 - 121,83. В ходе исследования отдалённые результаты лечения пациентов рецидивирующими саркома ми мягких тканей были прослежены в 176 из 204 случаев (81,3%). Общая выживаемость после первого года лечения составило 95,2% при стандартной ошибке 1,7%. Через 3 года 76,6% при стандартной ошибке, через 5 лет 63,9% при стандартной ошибке 3,5%.

При этом несправедливо не проанализировать влияние возраста на момент дебюта течения болезни на общую выживаемость после проведённых лабораторных мероприятий. С этой целью пациенты были разделены на 4 исследуемых групп: от 18 до 29 лет 1 группа исследования, 2 группа от 30 до 49 лет, 3 группа от 50 – 69 лет и 70-89 лет 4 группа. Соответственно общая выживаемость была высокой у лиц молодого возраста, где выявлено от 93,7% при стандартной ошибке 4,1% до 37,8% где стандартная ошибка составила 13,1%. В средних возрастных группах составило 91,3% при стандартной

ошибке 2,5% доходящей до 41,3% при стандартной ошибке 8,9% и в более старческих возрастах общая выживаемость от 83,5% при стандартной ошибке 6,5% снизилось до 49,3% при стандартной ошибке 10,1%. И значимое отличие в показателях общей выживаемости было в 4-ой группе пациентов возрастная категория которых было свыше 70 лет и выявленные данные были против первых трёх исследуемых групп пациентов с саркомами мягких тканей соответственно.

В соответствии со сроками возникновения рецидива СМТ были прослежены показатели общей выживаемости при скорых, возникших ранее 6-месяцев после проведённого оперативного вмешательства(n-45), рецидивах и в случаях местного рецидивирования позднее 6 месяцев(n-85) пациентов. Так общая выживаемость у пациентов с рецидивом до 6-ти месяцев составило 95,5% при стандартной ошибке 2,3% против пациентов с рецидивами после 6 –ти месяцев 97,2% при стандартной ошибке 1,2%. Случаи продолжения роста опухоли, являющийся следствием нерадикальных предшествовавших оперативных вмешательств не учитывались. Пятилетняя выживаемость в данных случаях составляло 53,1% против 79,1% в группе рецидивов, возникших позднее 6 месяцев после проведённой первичной радикальной операции. А ожидаемым негативными прогностическими факторами метастазирования являлись степень злокачественности которое подтверждено в исследуемых группах пациентов.

Проведено исследование на влияние размеров мягкотканной опухоли, её глубины и расположения на уровень безрецидивной выживаемости. При этом показатели 5-ти летней выживаемости у пациентов с максисимальными размерами первичной мягкотканной саркомы не более 10 мм (n=49) составили в среднем $61,3 \pm 5,3\%$, а у пациентов с СМТ более 10 см (n=31) этот показатель составил в среднем $53,1 \pm 6,1\%$ ($p=0,361$). При влиянии глубины залегания первичной опухоли было установлено, что показатели 5-ти летней выживаемости у пациентов с поверхностнорасположенными саркомами мягких тканей (n=21) составили в среднем $65,7 \pm 4,9\%$, а у пациентов с

глубоко расположенными саркомами (n=19) данный показатель составил в среднем $51,3 \pm 6,2\%$ (p=0,191). Показатели 5-ти летней выживаемости у пациентов с мягкотанными саркомами на верхних конечностях (n=17) составили в среднем $61,9 \pm 5,9\%$, а при локализации СМТ на нижних конечностях (n=19) этот показатель составил в среднем $59,2 \pm 4,1\%$ (p=0,351).

Основным фактором являлся не только нежелание и незнание специалиста первичного контакта и рекомендации о тактике введения подобных групп пациентов, но и во многих случаях некорректный диагноз, установленный даже в послеоперационном периоде. Таких случаев при незапланированных оперативных пособиях по поводу различных заболеваний, оказавшихся по результатам гистологического исследования сарком мягких тканей, пациенты были перенаправлены в профильные учреждения и составили 13% случаев. В связи с этим для полноценной оценки показателей выявления локального характера рецидивов оценённые данные о том, как выявлена опухоль и какие методы лучевой диагностики были применены. В данном контексте в 5,2% случаев местный рецидив был выявлен во время выполнения осмотра.

Яркая клиническая черта СМТ - это способность к рецидивированию. Для полноты исследования определено содержание ДНК и распределения клеток по фазам митотического цикла у больных с рецидивными мягкотканными саркомами путём проведения у 29 больных проточной цитометрии в тканях опухоли. У этих наблюдаемых больных сроки развития рецидивов заболевания варьировались от 3-х до 36 месяцев после проведения комплексного лечения. По морфологическому типу первичных опухолей преобладали пациенты с липосаркомой у 19, плеоморфная – у 6 пациентов, лейомиосаркома – у 4 пациентов. Изучение ДНК-цитометрических параметров при рецидивных формах СМТ выявило преобладание форм с расположением на туловище. Данные ДНК-цитометрии показали, что при рецидивных саркомах мягких тканей количество клеток, содержащихся в G2+M – фазе клеточного цикла, являлось высоким, составив $5,1 \pm 1,0\%$,

интенсивность пролиферативного роста составляла $12,1 \pm 2,2\%$, а показатель индекса пролиферации составил $16,3 \pm 3,1\%$. Количество клеток, содержащихся в фазе G0/G1, достигало уровня $18,2 \pm 3,3\%$. При анализе основных параметров клеточного цикла рецидивных мягкотканых сарком с учетом уровня дифференциации во всех случаях были обнаружены диплоидные высокодифференцированные опухоли. Число диплоидных новообразований при G2 составило 31,1%, а их число при G3 составило 11,3%. Также при G2 и G3 было установлено превалирование анеуплоидных новообразований - 31% и 21,3%, соответственно.

Установлено уменьшение количества диплоидных опухолей по мере перехода стадии 2а в 3-ю. Так, при стадии 2а доля новообразований с ДНК=1,1 составила 51,9%, тогда как при стадии 2в их доля уменьшилась до 26,9%, а при 3 стадии их доля снизилась до 23,6%. Общее количество анеуплоидных опухолей в стадии 2в составило 71,9%, при этом 39,1% из них являлись многокловыми. Общее количество анеуплоидных опухолей в 3 стадии составило 71,1%, при этом 27,6% из них являлись тетраплоидными и многокловыми.

Изучая клинические проявления в различных периодах СМТ было установлено присутствие в них болевого синдрома, локальных и общих признаков. Из числа общих признаков таких как увеличение температуры тела, слабость, недомогание, снижение веса, потеря аппетита была постоянной, но факт постоянных симптомов как метеоризм, жидкий стул, постоянный дискомфорт имел место у всех исследуемых пациентов. Во всех группах исследования выявлена картина анемии и количественное содержание эритроцитов было от $3,0 \pm 0,8$ снижаясь до $2,9 \pm 0,8$, что касается уровня лейкоцитов, то от $16,1 \pm 1,6$ до $13,2 \pm 0,1$, и СОЭ от $32,1 \pm 6,0$ до $20,4 \pm 0,9$ мм/час, также заметны высокие цифры билирубина крови в исследуемых группах, от $36,4 \pm 4,2$ до $26,8 \pm 0,6$ по группам, немаловажную роль играло и содержание фибриногена, которое выражалось в высоких цифрах- $7,8 \pm 0,1$, а протромбиновый тест по КВИКУ $124,2 \pm 1,02$, свидетельствующие о

нарушении печеночных клеток. Исследование динамики лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) продемонстрировало существенные показатели означающий течения СМТ имеющую хроническую интоксикацию и значения данного показателя в среднем составили $3,4 \pm 0,7$. Также был изучен показатель ПОЛ –малоновый диальдегид в исследуемых группах, пик был достигнут $16,58 \pm 0,47$. При изучении уровня витамина D в крови исследуемых пациентов основной группы выявлены очень низкие показатели, от $42,8 \pm 2,0$ до $48,0 \pm 0,2$, свидетельствующие дефиците витамина у всех пациентов с СМТ на всех этапах жизни. Что касался исследования таких параметров как пульс, то максимальный пульс варьировал от $98,2 \pm 4,6$ ударов в минуту, который коррелировался с температурой тела, максимально достигавшей $37,3 \pm 0,2$ C⁰, при этом такие показатели как ЛИИ, СРБ увеличивались в 6 раз, данные были получены на фоне комплексного лечения СМТ и особенно применения химиопрепаратов

При исследовании функционального состояния системного иммунитета у пациентов с рецидивами СМТ было установлено, что гранулоцитарный росток кроветворения не являлся критическим в течение всего срока наблюдения. В настоящем исследовании, проведённом по установленным годам, наблюдалось значимое снижение уровня содержания в периферической крови числа лейкоцитарных клеток в основном за счёт уменьшения количества нейтрофильных клеток и лимфоцитов. В раннем и отдалённом периоде наблюдалось уменьшение количества лимфоцитов ($p=0,035$). Было установлено, что только показатели CD95+ лимфоцитов в крови у пациентов после первых трёх лет получения комплексной терапии имели тенденцию к повышению. При анализе вариабельности индивидуальных показателей иммунной системы выявлено увеличение количества лимфоцитов, готовых к апоптозу.

При изучении функциональной активности системы мононуклеарных фагоцитов у наблюдаемых больных с мягкотканными саркомами с использованием НСТ-теста лишь в отдалённых сроках наблюдалось

уменьшение показателей спонтанной ($p=0,037$) и индуцированной ($p=0,039$) внутриклеточной кислородзависимой активности моноцитов. Не наблюдалось значимых изменений в показателях фагоцитарной и лизосомальной активности моноцитов. Отдельный интерес представляло исследование показателей лимфоцитов с естественной цитотоксичностью (CD16+CD56+ и CD3 +CD16+56+ лимфоциты) у больных с мягкотканными саркомами. Было установлено, что на фоне проведения комплексного лечения наблюдалось уменьшение числа содержания в крови CD16+CD56+ лимфоцитов. У пациентов на фоне комплексной терапии, химиотерапии наблюдалось уменьшение показателей ИЛ-4 ($p=0,013$) наряду с увеличением показателей ФНО α ($p=0,002$) и ИФН γ ($p=0,043$).

Результаты анализа цитокинового спектра (интерлейкины, колониестимулирующие факторы, фактор некроза опухоли и интерфероны) у пациентов с рецидивами СМТ отмечено пониженное содержание ИЛ-4 ($p=0,013$) вместе с более высокими уровнями ФНО α ($p=0,002$) и ИФН γ ($p=0,043$) в сыворотке крови. Было установлено, что, несмотря на отсутствие изменений со стороны показателей нейтрофилов и моноцитов/макрофагов у больных с мягкотканными саркомами, в отдалённом периоде наблюдалось сохранение низких показателей уровня содержания нейтрофилов в крови.

Таким образом, согласно полученным данным при изучении иммунного статуса у больных с рецидивами мягкотканными саркомами, наблюдаемые изменения в показателях, главным образом со стороны Т-лимфоцитов, сохранялись на протяжении до 36 месяцев. Причем у данных больных имелись признаки ослабления как клеточного, так и гуморального звеньев иммунной системы (уменьшение количества лимфоцитарных клеток, прежде всего, из-за уменьшения количества CD3+ клеток, снижение показателей IgG и IgM), признаки угнетения врождённого иммунитета (уменьшение количества лейкоцитов, прежде всего из-за снижения количества нейтрофильных клеток, угнетение ЛАМ), а также признаки нарушения цитокинового статуса (увеличение показателей ИЛ-2, ФНО α и

интерферона- γ). Сравнительный анализ иммунологических показателей в отдалённые сроки свыше 5-ти лет показал, что иммунологические нарушения носили более выраженный и необратимый характер.

Нами были исследованы отдаленные результаты применения комплексного лечения мягкотканых сарком у 30 больных без развития локального рецидива опухоли и у 8 пациентов с развитием локального рецидива опухоли. Были обследованы все больные, у которых наряду с проведением хирургических вмешательств применялась лучевая терапия в до-, интра- и послеоперационном периодах без дифференциации по варианту фракционирования.

Наилучшие показатели пятилетней безрецидивной выживаемости наблюдаются у больных с саркомами мягких тканей, размер которых не превышает 5 см. В данной подгруппе этот показатель составил 86,7%. У больных с саркомами мягких тканей размерами свыше 5 см пятилетняя выживаемость составила 53,3%. Таким образом, размер образования оказывает влияние на показатели пятилетней выживаемости ($p < 0,01$).

Показатель пятилетней выживаемости в подгруппе больных с рецидивной опухолью мягких тканей при ее размерах менее 5 см составил 71,4%. Среди 7 пациентов пятилетний рубеж выживаемости преодолели 5 человек.

По показателям пятилетней выживаемости у больных без случаев локального рецидива и с развитием местного рецидива опухоли мягких тканей в зависимости от ее размера и способа лечения не наблюдались статистически значимые различия ($p > 0,05$).

В группе больных с опухолями мягких тканей высокой степени дифференцировки не было отмечено зависимости показателей пятилетней выживаемости от размера образования и наличия местного рецидива. Статистически значимые различия по продолжительности жизни больных в данной группе не наблюдались ($p > 0,05$).

У больных с первичными низко- и умереннодифференцированными саркомами мягких тканей отмечается значительное влияние размеров опухоли на уровень пятилетней выживаемости. Так, у пациентов с размерами опухоли T1 данный показатель составлял 83,3%, а у пациентов с размерами опухоли T2 уровень пятилетней выживаемости составил лишь 18,2% случаев ($p < 0,01$). Подобная картина отмечалась и у пациентов с рецидивными мягкоткаными опухолями, где уровень 5-летней выживаемости среди больных с размерами опухоли T1 составляла 69,6% случаев, а у пациентов с размерами опухоли T2 этот показатель составил лишь 21,7% случаев. Стоит отметить, что наличие местного рецидива низко- и умереннодифференцированных сарком мягких тканей не оказывало влияния на уровень 5-летней выживаемости, но при этом это оказывало влияние на уровень качества жизни больных.

Калечащие операции были выполнены у 28 (13,1%) пациентов: в 11 (5,1%) случаях при первичных опухолях и в 17 (8,0%) случаях при рецидивных саркомах мягких тканей. Среди пациентов, у которых выполнялись калечащие хирургические вмешательства, в 16 случаях саркома мягких тканей являлась низко- либо умереннодифференцированной.

Основной задачей при организации профилактических мероприятий по предупреждению развития осложнений при мягкотканых саркомах является определение тех состояний, которые вызывают подозрение на СМТ. Для улучшения выявляемости и результатов лечения необходимым является полный сбор первичных медицинских данных, поиск наиболее доступных и эффективных скрининговых способов, которые позволят определить группы риска еще в догоспитальном периоде, и применение простых и эффективных современных методов диагностики. В нашем исследовании была поставлена задача по разработке мероприятий, позволяющих улучшить первичную выявляемость пациентов с мягкоткаными саркомами с установлением критериев для проведения скрининга. На основании клинических данных и анализа групп пациентов

с мягкотканными саркомами, были выявлены характерные признаки заболевания и установлены факторы риска. Также нами проводился ретроспективный анализ анамнестических данных у пациентов с мягкотканными саркомами с целью определения наиболее часто совершаемых ошибок врачами при диагностике и лечении данной категории больных.

При изучении результатов применения различных методов диагностики производился поиск наиболее эффективных и доступных среди них, которые могут применяться в диагностических центрах, а также в специализированных клинических учреждениях. На основе полученных данных производится разработка рекомендаций по определению предикторов развития мягкотканых сарком на уровне поликлинического учреждения. Для эффективной профилактики мягкотканых сарком необходимо установить их этиологические факторы. При проведении профосмотров не только определяется наличие предраковых патологий, но и производится формирование групп риска лиц, которых необходимо поставить на диспансерный учет. При этом сложным представляется проведение профосмотра среди всего населения в виду большой трудоемкости и стоимости данного мероприятия. Профилактический осмотр должен все же носить массовый характер для возможности формирования групп риска людей, не ограничиваясь лишь обнаружением онкологических заболеваний.

Для обнаружения признаков онкологических патологий среди обследуемых лиц необходимо учитывать следующие моменты:

- для любой онкологической патологии характерным является предшествование фоновых состояний в течение длительного периода времени;
- при хорошей организации диспансерного наблюдения увеличивается вероятность своевременного обнаружения онкологических

патологий на ранних их стадиях, а также возможность проведения профилактической терапии предопухолевого заболевания;

- обнаружение онкологической патологии в I стадии либо в стадии *in situ* позволяет добиться надежного излечения пациента.

Рекомендуемые мероприятия отличаются своей простотой и доступностью применения в любом клиническом учреждении первичного звена. Их применение будет способствовать сокращению частоты случаев с запущенными формами мягкотканых сарком. Для улучшения ранней выявляемости мягкотканых сарком, необходимым является, чтобы программа по применению профилактических мероприятий носила межведомственный характер. Таким образом, существуют вполне реальные методы, направленные на уменьшение количества пациентов с запущенными формами мягкотканых сарком.

ВЫВОДЫ

1. Изучение взаимосвязи диагностических и тактических ошибок, влияющих на результаты хирургического лечения сарком мягких тканей показало, что результаты хирургического лечения больных саркомы мягких тканей, оперированных в общехирургической сети сопровождаются высокой частотой развития локальных рецидивов опухоли (84,7 % больных) [1-А,3-А, 4-А,8-А,13-А,19-А,].

2. Анализ результатов хирургического и комплексного методов лечения первичных сарком мягких тканей показал эффективность комплексных методов с предоперационной дистанционной гамма-терапии в сочетании с регионарной внутриартериальной химиотерапией, что статистически достоверно снижает частоту локальных рецидивов до $20,8 \pm 5,9$ %. Хирургический метод лечения сопровождается локальным рецидивом опухоли у $66,4 \pm 4,3$ % больных [2-А,3-А,10-А,11-А,15-А,16-А,20-А].

3. Изучение частоты локальных рецидивов сарком мягких тканей в зависимости от гистологического варианта, размера опухоли и методов лечения показало, что частота локальных рецидивов при первичных саркомах мягких тканей не зависела от размера и гистологического типа опухоли, различия статистически не достоверны, $p > 0,05$. Частота рецидивов саркомы мягких тканей после комплексного лечения также не зависела от гистологического варианта и размера опухоли. Так частота рецидивов при злокачественной фиброзной гистиоцитоме размером более 5 см после комплексного лечения составила $3 (27,3 \pm 14,1 \%)$, при фибросаркоме $3 (37,5 \pm 18,3 \%)$. Статистически значимых различий нет, $p > 0,05$. Установлено, что частота локальных рецидивов сарком мягких тканей после хирургического лечения зависит от объема оперативного вмешательства и размеров опухоли. Удаление опухоли при ее размере до 5 см. сопровождается локальными рецидивами в $83,7 \pm 5,6$ % случаях. При широком иссечении опухоли локальные рецидивы наблюдались у $25,0 \pm 13,0$ % больных ($p < 0,05$).

Частота локальных рецидивов высока после удаления опухоли размером более 5 см. и без достаточного захвата окружающих здоровых тканей – у $85,7 \pm 7,3$ % больных. После широкого иссечения опухоли локальные рецидивы наблюдались у $51,5 \pm 8,7$ % пациентов ($p < 0,01$)[1-А,2-А,3-А,7-А,9-А,12-А,17-А,18-А].

4. Анализ результатов хирургического и комплексного методов лечения рецидивных сарком мягких тканей показал, что повторные рецидивы при размере опухоли до 5 см. после хирургического лечения наблюдались у $60,0 \pm 10,0$ % больных, а после комплексного лечения у $41,7 \pm 14,9$ % пациентов ($p > 0,05$). в зависимости от метода лечения больных при размере опухоли более 5 см. в диаметре нами не установлено достоверных различий частоты локальных и повторных рецидивов ($p > 0,05$)[3-А,4-А,5-А,8-А,14-А,19-А].

5. Показатель 5-летней без рецидивной выживаемости у первичных больных с саркомами мягких тканей составило 38,8 %. Рецидивы в этой подгруппе в течение 5 лет отмечены у 61,2 % пациентов. Показатели 5-летней выживаемости в группе больных с рецидивами сарком мягких тканей $77,8 \pm 14,7$ % при размере опухоли не более 5 см. в диаметре и $46,6 \pm 13,3$ % - при размере опухоли более 5 см [5-А,6-А,9-А,11-А,20-А].

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРАКТИЧЕСКОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ

1. Повторному хирургическому лечению подлежат больные, у которых радикализм оперативного вмешательства не подтвержден контрольным исследованием линии резекции на отсутствие опухолевой инфильтрации. Гистологическое исследование линии резекции должно быть обязательным компонентом, подтверждающим радикализм оперативного вмешательства и определяющим дальнейшую тактику лечения.

2. В лечении первичной саркомы мягких тканей необходимо применение комплексных методов с предоперационной дистанционной гамма-терапией и внутриартериальной полихимиотерапией.

3. Больным с первичной и рецидивной саркомой мягких тканей необходимо проводить ежемесячное контрольное обследование в течение первых 6 месяцев от момента завершения основного этапа лечения.

4. Неблагоприятными факторами прогноза для жизни больных саркомой мягких тканей является размер опухоли более 5 см. и низкая степень дифференцировки, что следует учитывать в планировании дополнительных методов лечения злокачественного процесса.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ващенко, Л.Н. К вопросу о хирургическом лечении сарком мягких тканей / Ващенко Л.Н., Дашкова И.Р., Салатов Р.Н. и др. // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. - №8. - С.234-238
2. Базанов, К.В. Исследование скорости роста рецидивных и метастатических сарком мягких тканей / Базанов К.В. // Современные проблемы науки и образования. – 2014. - №6. - С.1227.
3. Neuville, A. Grading of soft tissue sarcomas: from histological to molecular assessment / A. Neuville, F. Chibon, J.M. Coindre // Pathology. – 2018. – Vol. 46, N2. – P.113-120.
4. Горошинская, И.А. Уровень эндогенной интоксикации у пациентов с саркомами мягких тканей / Горошинская И.А., Нескубина И.В., Шалашная Е.В. и др. // Тюменский Медицинский Журнал. – 2016. – №1. - С.17-20.
5. Fletcher, C. WHO classification of tumours of soft tissue and bone / C. Fletcher, J. Bridge, C. Hogendoorn et al. // Worldhealth Organization. – 2017. -P.271-274.
6. Адамян, А.А. Хирургическое лечение десмоидных фибром и сарком грудной и брюшной стенок / Адамян А.А., Токарева Т.В., Ромашов Ю.В. и др. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2013. – №5. - С.12-18.
7. Павленко, Н.Н. Диагностика и хирургическое лечение остеогенной саркомы / Павленко Н.Н., Коршунов Г.В., Гладкова Е.В. // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. - №1. - С.119.
8. Licata, L. Clear Cell Sarcoma Of Metatarsus / L. Licata, D. Fenga, G. Speciale // Folia Med. – 2014. – Vol. 56, N4. – P.271-274.

9. Matsumoto, R. Mesenteric recurrence of leiomyosarcoma of the kidney seven years after the first operation - a case report / R. Matsumoto, H. Sakisaka, T. Kato et al. // *Gan To Kagaku Ryoho*. – 2014. – Vol. 41, N12. – P.2465-2467.
10. Ханевич М.Д. Сочетание эмболизации сосудов и криовоздействия в хирургическом лечении сарком мягких тканей / Ханевич М.Д., Манихас Г.М., Вашкуров С.М. и др. // *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. – 2015. – №4. - С.39-44.
11. Серикбаев, Г.А. Современная тактика лечения сарком мягких тканей / Серикбаев Г.А., Мауленов Ж.О., Тулеуова Д.А. и др. // *Онкология и радиология Казахстана*. – 2015. - №1. - С.20-22.
12. Lopez-Pousa, A. Clinical Guideline of management of soft-tissue sarcoma / A. Lopez-Pousa, J. M. Broto, J. M. Trufero et al. // *Clin Transl Oncol*. – 2016. – Vol. 18, N12. – P.1213-1220.
13. Bannasch, S. Treatment of Adult Soft Tissue Sarcomas: An Overview / S. Arifi, R. Belbaraka, R. Rahhali et al. // *Rare Cancers Ther*. – 2018. - N3. – P. 69–87.
14. Ravi, V. Chemotherapy for soft-tissue sarcomas / V. Ravi, S. Patel, R.S. Benjamin // *Oncology (Williston Park)*. – 2015. – Vol. 29, N1. – P.43-50.
15. Hoang, N.T. A review of soft-tissue sarcomas: translation of biological advances into treatment measures / N.T. Hoang, L.A. Acevedo, M.J. Mann et al. // *Cancer Manag Res*. – 2018. – Vol. 10. – P.1089-1114
16. M. Long-term recurrence of soft tissue sarcomas: prognostic factors and implications for prolonged follow-up / M. Toulmonde, A. Le Cesne, J. Mendiboure et al. // *Cancer*. – 2014. – Vol. 120, N19. – P.3003-3006.
17. Smith, H.G. Patterns of disease relapse in primary extremity soft-tissue sarcoma / H.G. Smith, N. Memos, J.M. Thomas et al. // *Br J Surg*. – 2016. – Vol. 103, N.11. – P.1487-96.
18. Daigeler, A. Long-term outcome after local recurrence of soft tissue sarcoma: a retrospective analysis of factors predictive of survival in 135 patients with

- locally recurrent soft tissue sarcoma / A. Daigeler, I. Zmarsly, T. Hirsch et al. // Br J Cancer. – 2018. – Vol. 110, N6. – P.1456-1464.
19. Abatzoglou, S. Local Recurrence After Initial Multidisciplinary Management of Soft Tissue Sarcoma: Is there a Way Out? / S. Abatzoglou, R. E. Turcotte, A. Adoubali et al. // Clin Orthop Relat Res. – 2016. – Vol. 468, N11. – P.3012–3018.
20. Rutkowski, P. Follow-up in soft tissue sarcomas / P. Rutkowski, I. Lugowska // Memo. – 2014. – Vol. 7, N2. – P.92-96.
21. Italiano, A. Prognostic factors and impact of adjuvant treatments on local and metastatic relapse of soft-tissue sarcoma patients in the competing risks setting/ A. Italiano, A. Le Cesne, J. Mendiboure et al. // Cancer. – 2017. – Vol. 120, N21. – P.3361-3369.
22. Sangkhathat, S. Current management of pediatric soft tissue sarcomas / S. Sangkhathat // World J Clin Pediatr. – 2015. Vol. 4, N4. – P.94-105.
23. Ranieri, G. Pazopanib a tyrosine kinase inhibitor with strong anti-angiogenetic activity: a new treatment for metastatic soft tissue sarcoma / G. Ranieri, M. Mammi, E. Donato Di Paola // Crit Rev Oncol Hematol. - 2014. – Vol. 89, N2. – P.322-339.
24. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?Term=Soft+tissue+sarcoma>
25. Jones, D.A. Management of Unplanned Excision for Soft-Tissue Sarcoma With Preoperative Radiotherapy Followed by Definitive Resection / D.A. Jones, C. Shideman, J. Yuan et al. // American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials. – 2016. – Vol. 39, N6. – P.586-592.
26. Galy-Bernadoy, C. Head and neck soft-tissue sarcoma in adults / C. Galy-Bernadoy, R. Garrel // Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. – 2016. – Vol. 133, N1. – P.37-42.
27. Tiwari, A. Current concepts in surgical treatment of osteosarcoma / A. Tiwari // J Clin Orthop Trauma. – 2016. – Vol. 3, N1. – P.4–9.
28. Sapi, Z. Pathology of soft tissue sarcomas / Z. Sapi // Magy Onkol. – 2014. – Vol. 58, N1. – P.11-23.

29. Schöffski, P. Soft tissue sarcoma: an update on systemic treatment options for patients with advanced disease / P. Schöffski, J. Cornillie, A. Wozniak et al. // *Oncol Res Treat.* – 2014. – Vol. 37, N6. – P.355-362.
30. Oda, Y. Soft tissue sarcomas: From a morphological to a molecular biological approach / Y. Oda, H. Yamamoto, K. Kohashi et al. // *Send to Pathol Int.* – 2017. – Vol. 67, N9. – P.435-446.
31. Qi, Y. Identification of potential mutations and genomic alterations in the epithelial and spindle cell components of biphasic synovial sarcomas using a human exome SNP chip / Y. Qi, N. Wang, L. Pang et al. // *BMC Med Genomics.* – 2017. – Vol. 8. – P.69.
32. Dangoor, A. UK guidelines for the management of soft tissue sarcomas / A. Dangoor, B. Seddon, C. Gerrand // *Clin Sarcoma Res.* – 2016. – Vol. 6. – P.20.
33. Grimer, R. Guidelines for the management of soft tissue sarcomas / R. Grimer, I. Judson, D. Peake // *Sarcoma.* – 2010. – Vol.5, N3. – P.67-89.
34. Bannasch, H. The Diagnosis and Treatment of Soft Tissue Sarcomas of the Limbs / H. Bannasch, A. Grosu // *Dtsch Arztebl Int.* – 2017. – Vol.108, N3. – P.32-38.
35. Ващенко, Л.Н. Некоторые клинические вопросы сарком мягких тканей / Ващенко Л.Н., Аушева Т.В., Ибрагимова Е.Л., Непомнящая Е.М. // *Известия высших учебных заведений. Северо-кавказский регион. Серия: естественные науки.* – 2013. – №4. - С.84-87.
36. Феденко, А.А. Саркомы мягких тканей / Феденко А.А., Горбунова В.А. // *Поволжский онкологический вестник.* – 2012. - №2. - С.15-27.
37. Siegel, R.L. Cancer statistics, 2015 / R.L. Siegel, K.D. Miller, A. Jemal // *CA Cancer J Clin.* – 2017. – Vol. 65, N1. – P.5–29.
38. Misra, A. The management of soft tissue sarcoma / A. Misra, N. Mistry, R. Grimer et al // *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* – 2016. – Vol.62, N.2. – P.161-174.

- 39.Honore, C. Soft tissue sarcoma in France in 2015: Epidemiology, classification and organization of clinical care / C. Honore, P. Méeus, E. Stoeckle et al. // *J Visc Surg.* – 2015. – Vol. 152, N4. – P.223-30.
- 40.Pollock, R.E. The National Cancer Data Base report on soft tissue sarcoma / R.E. Pollock, L.H. Karnell, H.R. Menck et al. // *Cancer.* – 2017. – Vol. 78, N10. – P.2247–2257.
- 41.Mendenhall, W.M. The management of adult soft tissue sarcomas / W.M. Mendenhall, D.J. Indelicato, M.T. Scarborough et al // *Am J Clin Oncol.* – 2009. - Vol.32, N4. – P.436-442.
- 42.Bell, T. What is Liposarcoma? / T. Bell // *The Liddy Shriver Sarcoma Initiative.* – 2017. – Vol. 3. – P.34-37.
- 43.Sharma, S. Round Cell Tumors: Classification and Immunohistochemistry / S. Sharma, R. Kamala, D.Nair et al. // *Indian J Med Paediatr Oncol.* – 2017. – Vol. 38, N3. – P.349-353.
- 44.Tsuda, Y. Impact of geriatric factors on surgical and prognostic outcomes in elderly patients with soft-tissue sarcoma / Y. Tsuda, K. Ogura, E. Kobayashi et al.// *Jpn J Clin Oncol.* – 2017. – Vol. 47, N5. – P.422-429.
- 45.Morhij, R. The modified Glasgow prognostic score in patients undergoing surgery for bone and soft tissue sarcoma / R. Morhij, A. Mahendra, M. Jane et al. // *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* – 2017. – Vol. 70, N5. – P.618-624.
- 46.Augsburger, D. Current diagnostics and treatment of fibrosarcoma - perspectives for future therapeutic targets and strategies / D. Augsburger, P.J. Nelson, T.Kalinski et al. // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 8, N61. – P.104638-104653.
- 47.Komdeur, R. Metastasis in soft tissue sarcomas: prognostic criteria and treatment perspectives / R. Komdeur, H.J. Hoekstra, W.M. Molenaar et al. // *Cancer Metastasis Rev.* – 2002. – Vol. 21, N2. – P.167-83.
- 48.Lev-Chelouche, D. Metastases to the retroperitoneum in patients with extremity soft tissue sarcoma: an unusual metastatic pattern / D. Lev-

- Chelouche, R. Nakache, D. Soffer et al. // *Cancer*. – 2000. – Vol. 88, N2. – P.364-368.
49. Bekiesinska-Figatowska, M. Metastases from Bone and Soft Tissue Sarcomas in Children, Adolescents, and Young Adults: Are They Really So Rare? / M. Bekiesinska-Figatowska, A. Duczkowska, M. Duczkowski // *Biomed Res Int*. – 2017. – Vol. 4, N3. – P.1456473.
50. Vincenzi, B. Bone metastases in soft tissue sarcoma: a survey of natural history, prognostic value and treatment options / B. Vincenzi, A. Frezza, G. Schiavon et al. // *Clin Sarcoma Res*. – 2013. – Vol. 3. – P.6.
51. Nelen, S.D. Lymph Node Metastasis after a Soft Tissue Sarcoma of the Leg: A Case Report and a Review of the Literature / S. D. Nelen, F. J. Vogelaar, F. Gilissen et al. // *Case Rep Surg*. – 2017. – Vol. 3, N4. – P.930361.
52. Жамгарян, Г.С. Отдаленные результаты комбинированного лечения сарком мягких тканей / Жамгарян Г.С. // *Сибирский онкологический журнал*. – 2010. – №3. - С.43.
53. Gerrand, C.H. The influence of anatomic location on outcome in patients with soft tissue sarcoma of the extremity / C.H. Gerrand, R.S Bell, J.S. Wunder et al. // *Cancer*. – 2015. – Vol. 97, N2. – P.485–492.
54. Engholm, G. Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Prediction in the Nordic Countries / G. Engholm, J. Ferlay, N. Christensen et al. // *Association of the Nordic Cancer Registries*. Danish Cancer Society. – 2014.
55. Toro, J.R. Incidence patterns of soft tissue sarcomas, regardless of primary site, in the surveillance, epidemiology and end results program, 1978—2001: an analysis of 26,758 cases / J.R. Toro, L.B. Travis, H.J. Wu et al. // *Int J Cancer*. – 2016. – Vol. 119. –P.2922—30.
56. Canter, R. J. Perioperative chemotherapy in patients undergoing pulmonary resection for metastatic soft-tissue sarcoma of the extremity : a retrospective analysis / R.J. Canter, L.X. Qin, R.J. Downey et al. // *Cancer*. – 2017. – Vol. 110, N9. – P.2050-60

57. Filho, W. Retromammary fat, axillary and arm metastases from a retroperitoneal leiomyosarcoma: report of a case with an indolent behaviour / W. Filho, S. Melo et al. // *Ecancermedicalscience*. – 2017. – Vol. 11. – P.778.
58. Болотин, М.В. Современные подходы к лечению нерабдоидных сарком мягких тканей головы и шеи у детей (обзор литературы) / Болотин М.В., Лопатин А.В. // *Опухоли головы и шеи*. – 2012. – №2. – С.92-97.
59. Серикбаев, Г.А. Персонализированные подходы к лечению сарком мягких тканей / Серикбаев Г.А., Мауленов Ж.О., Тулеуова Д.А. и др. // *Онкология и радиология Казахстана*. – 2016. – Т.13, №3. – С.230-207.
60. Ханевич, М.Д. Особенности кровоснабжения сарком мягких тканей конечностей / Ханевич М.Д., Манихас Г.М., Куканов М.А., и др. // *Вопросы онкологии*. – 2017. – Т.63, №5. – С.770-775.
61. Canter, R.J. Surgical approach for soft tissue sarcoma: standard of care and future approaches / R.J Canter // *Curr Opin Oncol*. – 2015. – Vol.27, N4. – P.343-348.
62. Stepan, D. Targeted therapy for soft tissue sarcomas in adolescents and young adults / D.A. Stepan, C.A. Pratilas, D.M Loeb // *Adolesc Health Med Ther*. – 2017. – Vol. 8. – P.41–55.
63. D’Incalci, M. A drug acting on both cancer cells and the tumour microenvironment / M. D’Incalci, N. Badri, C.M. Galmarini et al. // *Br J Cancer*. – 2014. – Vol. 111, N4. – P.646–650.
64. D’Incalci, M. A review of trabectedin (ET-743): a unique mechanism of action / M. D’Incalci, C.M. Galmarini // *Mol Cancer Ther*. – 2016. – Vol. 9, N8. – P.2157–2163.
65. Noujaim, J. Successful ifosfamide rechallenge in soft-tissue sarcoma / J. Noujaim, A. Constantinidou, C. Messiou et al. // *Am J Clin Oncol*. – 2015. – Vol.3, N5. – P.56
66. Паталяк, С.В Новые подходы к оценке эффективности химиотерапии при саркомах мягких тканей / Паталяк С.В // *Сибирский онкологический журнал*. – 2010. – №2. – С.83-84.

67. Стародубцев, А.Л. Комбинированное лечение метастазов сарком костей и мягких тканей в легкие / Стародубцев А.Л., Курильчик А.А., Кудрявцева Г.Т., и др. // Сибирский онкологический журнал. - 2013. - №5. - С.54-58.
68. Manoel, W. Sarcomas de alto grau: estudo retrospectivo de 131 casos / W. Manoel, B. Sarmiento, L. Silveira Júnior et al. // Rev Col Bras Cir. – 2018. – Vol. 35, N2. – P.83–87.
69. Amankwah, E.K. Epidemiology and therapies for metastatic sarcoma / E.K. Amankwah, A.P. Conley, D.R. Reed // Clin Epidemiol. – 2013. – Vol. 147. – P.147–162.
70. Baltz, R. Cutaneous scalp metastases from retroperitoneal leiomyosarcoma: a case report / R. Baltz, J. Kaley, C. Hull et al. // J Cutan Pathol. – 2014. – Vol. 41, N8. – P.680–685.
71. Сехина, О.Е. Адьювантная химиотерапия сарком мягких тканей / Сехина О.Е., Буланов А.К., Бохян Б.Б. // Врач. – 2011. - №6. - С.27-30.
72. Davis, C.H. A multidisciplinary approach to giant soft tissue sarcoma of the chest wall: A case report / C.H. Davis, H. Yammine, P.G. Khaitan // Int J Surg Case Rep. – 2016. – Vol. 28. – P.211–213.
73. Mastrangelo, G. Incidence of soft tissue sarcoma and beyond: a population-based prospective study in 3 European regions / G. Mastrangelo, J.M. Coindre, U. Fedeli et al // Cancer. – 2017. – Vol.118, N.21. – P.5339-5348.
74. Алиев, М.Д. Прогностическая роль края резекции в хирургии сарком мягких тканей / Алиев М.Д., Бохян Б.Ю., Буров Д.А. // Практическая онкология. – 2013. – Т.14, №2. - С.97-100.
75. Crago, A. M. Principles in Management of Soft Tissue Sarcoma / A. M. Crago, M. F. Brennan // Adv Surg. – 2015. – Vol. 49, N1. – P.107–122.
76. Eward, W.C. Superficial Soft-Tissue Sarcomas Rarely Require Advanced Soft-Tissue Reconstruction following Resection / W. C. Eward, A. L. Lazarides, A.M.Griffin // Plast Reconstr Surg Glob Open. – 2017. – Vol. 5, N11. – P.1553.

77. Sriussadaporn, S. Experience with surgical treatment of retroperitoneal soft tissue sarcomas at a university hospital in Thailand / S. Sriussadaporn, R. Pakart, K. Kritayakirana et al. // *J Med Assoc Thai.* – 2017. – Vol. 97, N6. – P.598-614.
78. Ikeguchi, M. Surgical Treatment of Retroperitoneal Liposarcoma / M. Ikeguchi, S. Urushibara, R. Shimoda et al. // *Yonago Acta Med.* – 2014. – Vol. 57, N4. – P.129–132.
79. Tiwari, A. Newer medical therapies for metastatic soft tissue sarcoma / A. Tiwari, V.G. Gupta, S. Bakhshi // *Expert Rev Anticancer Ther.* – 2017. – Vol. 13, N3. – P.257-270.
80. Dobke, M. Upper extremity sarcoma: impact of current practice guidelines and controversies on reconstructive approaches / M. Dobke, G.A. Mackert // *SICOT J.* – 2017. – Vol. 3. – P.15.
81. Erzen, D. Retroperitoneal sarcoma: 25 years of experience with aggressive surgical treatment at the Institute of Oncology, Ljubljana / D. Erzen, M. Sencar, J. Novak // *J Surg Oncol.* – 2005. – Vol. 91, N1. – P.1–9.
82. Fingerhut, C.J. Leiomiiossarcoma primário de papila mamária: relato de caso / C.J. Fingerhut, J. Souza Santos, V. Barros Fernandes et al. // *Rev Bras Mastologia.* – 2012. – Vol. 22, N3. – P.105–107.
83. Pasquali, P. Cutaneous and subcutaneous leiomyosarcoma: report of two cases / P. Pasquali, A. Freites-Martinez, C. Hernandez et al. // *Dermatol Online J.* – 2015. – Vol. 21, N3. – P.134-136.
84. Haas, R.L. Radiotherapy for management of extremity soft tissue sarcomas: why, when, and where? / R.L. Haas, T.F. Delaney, P. Olmi et al. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2012. – Vol.84, N3. – P.572-580.
85. Тепляков, В.В. Ошибки в диагностике и лечении сарком мягких тканей / Тепляков В.В., Карпенко В.Ю., Седых С.А., и др. // *Хирургия. журнал им. Н.И. Пирогова.* – 2011. – Т2, №2. - С.36-42.

86. Хусейнов, З.Х. Возможности иммунотерапии при лечении местнораспространённых сарком мягких тканей / Хусейнов З.Х. // *Здравоохранение Таджикистана*. – 2011. – №.11. – С.48-51.
87. Мацко, Д.Е. Современные представления о морфологической классификации сарком мягких тканей и их практическое значение / Мацко Д.Е. // *Практическая онкология*. – 2013. – Т.14, №2. – С.77-86.
88. Gil, Z. Lymph node density is a significant predictor of outcome in patients with oral cancer / Z. Gil, D.L. Carlson, J.O. Boyle et al. // *Cancer*. – 2019. – Vol. 115. – P.5700–5710.
89. Kowalski, L.P. Prognostic significance of the distribution of neck node metastasis from oral carcinoma / L.P. Kowalski, R. Bagietto, J.R. Lara et al. // *Head Neck*. – 2000. – Vol. 22. – P. 207–214.
90. Kawada, K. Significance and mechanism of lymph node metastasis in cancer progression / K. Kawada, M.M. Taketo // *Cancer Res*. – 2011. – Vol. 71. – P.1214–1218.
91. Canter, R.J. Surgical approach for soft tissue sarcoma: standard of care and future approaches / R.J. Canter // *Curr Opin Oncol*. – 2015. – Vol. 27, N4. – P. 343-348.
92. Samuels, B.L. Clinical outcomes and safety with trabectedin therapy in patients with advanced soft tissue sarcomas following failure of prior chemotherapy: results of a worldwide expanded access program study / B.L. Samuels, S. Chawla, S. Patel et al. // *Ann Oncol*. – 2013. – Vol. 24, N6. – P.1703–1709.
93. Sanfilippo, R. Trabectedin in advanced synovial sarcomas: a multicenter retrospective study from four European institutions and the Italian Rare Cancer Network / R. Sanfilippo, P. Dileo, J.Y. Blay et al. // *Anticancer Drugs*. – 2017. – Vol. 26, N6. – P.678–681.
94. Demetri, G.D. Efficacy and safety of trabectedin or dacarbazine for metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of conventional chemotherapy: results of a phase iii randomized multicenter clinical trial / G.D. Demetri, M.

- von Mehren, R.L. Jones et al. // J Clin Oncol. – 2016. – Vol. 34, N8. – P.786–793.
95. Penna, V. Free tissue transfer in reconstruction following soft tissue sarcoma resection / V. Penna, N. Iblher, A. Momeni et al. // Microsurgery. – 2011. – Vol. 31, N6. – P. 434-440.
96. Schwarzbach, M.H. Results of limb-sparing surgery with vascular replacement for soft tissue sarcoma in the lower extremity / M.H. Schwarzbach, Y. Hormann, U. Hinz et al. // J Vasc Surg. – 2005. – Vol. 42, N1. – P.88-97.
97. Мачадо, И. Изучение сарком мягких тканей: от иммуногистохимии до молекулярной биологии. практический подход / Мачадо И., Бош А. // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. - 2010. - №1. - С.32-52.
98. Mehren, M. Soft Tissue Sarcom / M. Mehren, R.L. Randall, R.S. Benjamin et al // J Natl Compr Canc Netw. – 2016. – Vol.14., N6. – P. 758-786.
99. Naftalovich, R. Polytetrafluoroethylene Ingestion as a Way to Increase Food Volume and Hence Satiety Without Increasing Calorie Content / R. Naftalovich, D. Naftalovich, F.L. Greenway // J Diabetes Sci Technol. – 2016. – Vol. 10, N4. – P.971-976.
100. Kaushal, A. The Role of Radiation Therapy in the Management of Sarcomas / A. Kaushal, D. Citrin // Surg Clin North Am. – 2008. – Vol. 88, N.3. – P.629.
101. Larrier, N.A. Radiation Therapy for Soft Tissue Sarcoma: Indications and Controversies for Neoadjuvant Therapy, Adjuvant Therapy, Intraoperative Radiation Therapy, and Brachytherapy / N.A. Larrier, B.G. Czito, D.G. Kirsch // Surg Oncol Clin N Am. – 2016. – Vol. 25, N4. – P.841-60.
102. Pai, V.D. Iatrogenic implantation of soft tissue sarcoma at skin graft donor site: Delayed manifestation of an avoidable complication / V.D. Pai, P. Ajay, E. Shridhar et al. // South Asian J Cancer. – 2015. – Vol. 4, N2. – P.100–101.
103. Siegel, G.W. Staged Soft Tissue Reconstruction Following Sarcoma Excision with Anticipated Large Cutaneous Defects: An Oncologically Safe Alternative / G.W. Siegel, W.M. Kuzon, J.M. Hasen et al. // Iowa Orthop J. – 2016. – Vol. 36. – P.104–108.

104. Holzer, L.A. Review Article Biological Extremity Reconstruction after Sarcoma Resection: Past, Present, and Future / L.A. Holzer, A. Leithner // Sarcoma Volume. – 2013. – Vol. 13. – P.134-178.
105. Moore, J. Major wound complication risk factors following soft tissue sarcoma resection / J. Moore, M. Isler, J. Barry et al. // Eur J Surg Oncol. – 2017. – Vol. 40, N12. – P.1671-1676.
106. Nakamura, T. Clinical characteristics of patients with large and deep soft tissue sarcomas / T. Nakamura, A. Matsumine, T. Matsubara et al. // Oncol Lett. – 2015. – Vol. 10, N2. – P.841–844.
107. Буров, Д.А. Ошибки и осложнения при лечении сарком мягких тканей / Буров Д.А., Бохян Б.Ю., Хусейнов З.Х. и др. // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. – 2011. - №3. - С.29-36.
108. Stoeckle, E. Radiotherapy for retroperitoneal sarcomas / E. Stoeckle, H. de Figueiredo, M. Antoine // Delannes Cancer Radiother. – 2016. – Vol. 20, N6. – P.677-684.
109. Ratan, R. Chemotherapy for soft tissue sarcoma / R. Ratan, S. Patel // Cancer R. – 2016. – Vol.122, N19. – P.2952-2960.
110. Ratan, R. Where Do They Fit in the Management of Soft Tissue Sarcoma? / R. Ratan, S. Patel // Treat Options Oncol. – 2017. Vol.18, N6. – P.135-167.
111. Judson, I. 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 // Lancet Oncol. – 2014. – Vol.15, N4. – P.415-423.
112. Somaiah, N. New drugs and combinations for the treatment of soft-tissue sarcoma: a review / N. Somaiah, M. von Mehren // Cancer Manag. Res. – 2012. Vol.4.– P.397-411.
113. Maretty-Nielsen, K. Relative mortality in soft tissue sarcoma patients: a Danish population-based cohort study / K. Maretty-Nielsen // BMC Cancer. – 2014. – Vol.14. – P.682.

114. Касина, В.К. Сравнительная оценка двух методов хирургического лечения трансмиссивной саркомы / Касина В.К // Актуальные вопросы современной. – 2014. – Т3., №2. - С.23-28.
115. Akshay, D. Soft-Tissue Sarcomas: An Update for Radiologists Based on the Revised 2013 World Health Organization Classification / D. Akshay, B. Ryan, B. O'Malley et al // American Journal of Roentgenology. – 2016. – Vol.206. – P.924-932.
116. Le Cesne, A. Phase II study of ET-743 in advanced soft tissue sarcomas: a European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) soft tissue and bone sarcoma group trial / A. Le Cesne, J.Y. Blay, I. Judson // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol.23, N3. – P.576–584.
117. Garcia-Carbonero, R. Ecteinascidin-743 (ET-743) for chemotherapy-naive patients with advanced soft tissue sarcomas: multicenter / R. Garcia-Carbonero, J.G. Supko, R.G. Maki // J. Clin. Oncol. – 2005. Vol.23, N24. – P.45484-5492.
118. Gomez, J. Identification of biochemical parameters that predict the onset of severe toxicities in patients treated with ET-743 / J. Gomez, L.L. Lázaro, C. Guzman // Am Soc Clin Oncol. – 2010. – Vol.10, N3. – P.456-458.
119. Taamma, A. Phase I and pharmacokinetic study of ecteinascidin-743, a new marine compound, administered as a 24-hour continuous infusion in patients with solid tumors / A. Taamma, J.L. Misset, M. Riofrio et al. // J Clin Oncol. – 2001. - Vol.19, N5. – P.1256–1265.
120. Hingorani, P. Preclinical activity of palifosfamide lysine (ZIO-201) in pediatric sarcomas including oxazaphosphorine- resistant osteosarcoma / P. Hingorani, W. Zhang, S. Piperdi et al // Cancer Chemother Pharmacol. – 2009. – Vol.64, N4. – P.733–74.
121. Riad, S. The clinical and functional outcome for patients with radiation-induced soft tissue sarcoma / S. Riad, D. Biau, G.E. Holt // Cancer. – 2012. – Vol.118, N10. – P.2682–2692.

122. Payne, C. Functional outcome following upper limb soft tissue sarcoma resection with flap reconstruction / C. Payne, S.O. Hofer, T. Zhong // J Plast Reconstr Aesthet. – 2013. - Vol.66, N5. – P.601–607
123. Wright, E.H. Functional and oncological outcomes after limb-salvage surgery for primary sarcomas of the upper limb / E.H. Wright, S. Gwilym, C.L. Gibbons // J Plast Reconstr Aesthet. – 2014. – Vol.61, N4. – P. 382–387
124. Ghert, M.A. The indications for and the prognostic significance of amputation as the primary surgical procedure for localized soft tissue sarcoma of the extremity / M.A. Ghert, A. Abudu, N. Driver et al // Ann Surg Oncol. – 2015. – Vol.12, N1. - P.10–17.
125. Kouloxouzidis, G. Tissue Sarcomas of the Arm – Oncosurgical and Reconstructive Principles within a Multimodal Interdisciplinary Setting / G. Kouloxouzidis // Front Surg. – 2016. – Vol.3. – P.12.
126. Townley, W.A. Reconstruction of sarcoma defects following pre-operative radiation: free tissue transfer is safe and reliable / W.A. Townley, E. Mah, A. O'Neill // J Plast Reconstr Aesthet Surg. – 2013. – Vol.66, N11. - P.1575–1579.
127. Киселева, Е.С. Основные принципы лучевой терапии на этапах комбинированного и комплексного лечения больных со злокачественными опухолями / Е.С. Киселева, С.Л. Дарьялова, А.В. Бойко, Ю.А. Рахманин // Сб. научн. трудов: Новое в онкологии / под ред. В.В. Старинского, В.И. Борисова. - М., 1995. - С. 39-46.
128. Жамгарян, Г.С. Ранние послеоперационные осложнения и лучевые реакции при комбинированном лечении сарком мягких тканей с использованием смешанной лучевой терапии / Жамгарян Г.С., Мусабаева Л.И., Тюкалов Ю.И. // Поволжский онкологический вестник – 2011. – Т.1., -№1. - С.46-47. 1,
129. Ott, P.A. Immediate results of combined treatment for soft tissue sarcomas including intraoperative radiation therapy / P.A. Ott, A.V. Privalov, A.V. Vazhenin // AV Vopr Onkol. – 2013. – Vol.59, N5. – P.603-605.

130. Жамгарян, Г.С. Влияние факторов прогноза на частоту местных рецидивов сарком мягких тканей / Жамгарян Г.С. // Сибирский онкологический журнал. – 2009. - №1. - С.69-70.
131. Тельпухов, В.И. Опыт комбинированного использования квантового излучения для лечения сарком мягких тканей / Тельпухов В.И., Давыдов Е.В. // Сборник научных трудов; источник: лазеры в науке, технике, медицине. – 2016. - С.198-199.
132. Siaw Sze, T. The role of radiotherapy in the management of localized soft tissue sarcomas / T. Siaw Sze // Cancer Biol Med. – 2016. - Vol.13, N3. – P.373-383.
133. Burningham, Z. The epidemiology of sarcoma / Z. Burningham, M. Hashibe, L. Spector et al. // Clin Sarcoma Res. – 2012. – Vol.2, N14. – P.23-56.
134. Tirumani, S.H. Metastasis in dedifferentiated liposarcoma: predictors and outcome in 148 patients / S.H. Tirumani, H. Tirumani, J.P. Jagannathan et al // Eur J Surg Oncol. – 2015. – Vol.41. – P.899–904.
135. Rick, L.M. Preoperative radiotherapy for extremity soft tissue sarcoma; past, present and future perspectives on dose fractionation regimens and combined modality strategies / L.M. Rick, B. Aisha // Radiother Oncol. – 2015. – Vol.119, N1. – P.14-21
136. Мусабаева, Л.И. комбинированное лечение больных саркомами мягких тканей методами интраоперационной лучевой терапии и дистанционной гамма-терапии / Мусабаева Л.И., Тюкалов Ю.И., Жеравин А.А. // Медицинская Физика – 2015. - Т4, №68. - С.10-15
137. Привалов, А.В. Результаты комбинированного лечения с интраоперационной лучевой терапией сарком мягких тканей / Привалов А.В., Важенин А.В., Чеханина А.З. // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2013. №172. – С.99-101.

138. Деньгина, Н.В. О роли и возможностях лучевой терапии в лечении мягкотканых сарком / Деньгина Н.В. // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. – 2015. - №5. - С.52-62.
139. Matushansky, I. MFH classification: differentiating undifferentiated pleomorphic sarcoma in the 21st century / I. Matushansky, E. Charytonowicz, J. Mills et al. // Expert Rev Anticancer Ther. – 2009. – Vol.9 – P.1135–1144
140. Антонова, Л.П. Применение для брахитерапии высокой мощности дозы в комбинированном лечении сарком мягких тканей / Антонова Л.П., Тюеванина В.В. // Украинский радиологический журнал. – 2015. - №23. - С.82-84.
141. Naghavi, A.O. American Brachytherapy Society consensus statement for soft tissue sarcoma brachytherapy / A.O. Naghavi, D.C. Fernandez // Send to Brachytherapy. – 2017. – Vol.16, N3. – P.466-489.
142. Gustavo, A.V. High-dose-rate brachytherapy for soft tissue sarcoma in children: a single institution experience / A.V. Gustavo, E.N. Paulo, A.A. Cassio // Radiat Oncol. – 2008. – Vol.3, N9. – P.56-89.
143. Tirumani, S.H. Resistance to treatment in gastrointestinal stromal tumours: what radiologists should know / S.H. Tirumani, J.P. Jagannathan, J.L. Hornick // Clin Radiol. – 2013. – Vol.68. – P.429–443.
144. Кепка, L. Results of radiation therapy for unresected soft-tissue sarcomas / L. Кепка, T.F. DeLaney // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2017. – Vol.53, N3. – P.852-859.
145. Wortman, J.R. Radiation Therapy for Soft-Tissue Sarcomas: A Primer for Radiologists / J.R. Wortman, S.H. Tirumani, J.L. Hornick // Radiographics. – 2016. – Vol.36, N2. – P.554-572.
146. Beane, J.D. Efficacy of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcoma of the extremity: 20-year follow-up of a randomized prospective trial / J.D. Beane, J.C. Yang, D. White // Ann Surg Oncol. – 2014. – Vol.21, N8. – P.2484-2489.

147. Бибина, И.Ю. Локальная химиотерапия саркомы мягких тканей / Бибина И.Ю., Бычковский П.М., Кладиев А.А. // Онкологический практикум. – 2014. - №5. - С.32-34.
148. Качесова, П.С. Влияние неoadьювантной комбинированной химиотерапии на аутосредах на состояние антиоксидантной системы опухоли и окружающих неоплазму тканей у больных саркомы мягких тканей / Качесова П.С., Андрейко Е.А., Горошинская И.А. // Фундаментальные Исследования. – 2013. - №5. - С.291-295.
149. Феденко, А.А. Саркомы мягких тканей / Феденко А.А.// Поволжский онкологический вестник. – 2016. - №4. - С.15-27.
150. Bergin, P. Dermatofibrosarcoma protuberans, magnetic resonance imaging and pathological correlation / P. Bergin, S. Rezaei, Q. Lau // J. Australas Radiol. – 2017. – Vol.51. – P.64-66.
151. Sandro, P. Neoadjuvant chemotherapy in soft tissue sarcomas: latest evidence and clinical implications / P. Sandro, G. Alessandro // Ther Adv Med Oncol. – 2017. – Vol.9, N6. – P.415-429.
152. Maruzzo, M. Adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for soft tissue sarcomas / M. Maruzzo, M. Rastrelli, F. Lumachi // Send to Curr Med Chem. – 2013. – Vol.20, N5. – P.613-620.
153. Zhonghua, Z.L. Expression of MDR1 and GST-pi in osteosarcoma and soft tissue sarcoma and their correlation with chemotherapy resistance / Z.L. Zhonghua // Article in Chinese. – 2006. Vol.28, N6. - P.445-448.
154. Rajeev, R. Targeted treatment for advanced soft tissue sarcoma: profile of pazopanib / R. Rajeev, L. Robin // Onco Targets Ther. – 2013. – Vol.6, N4. – P.217–222.
155. Rutkowski, P. Imatinib mesylate in advanced dermatofibrosarcoma protuberans: pooled analysis of two phase II clinical trials / P. Rutkowski, C.J. Rankin // J. Clin Oncol. – 2010. – Vol.28. P.1772–1777.

156. Fisher, S.B. The General Surgeon's quandary: atypical lipomatous tumor vs lipoma, who needs a surgical oncologist? / S.B. Fisher, K.J. Baxter, C.A. Staley // *J Am Coll Surg.* – 2013. – Vol.217. – P.881-888.
156. Schlemmer, M. Thermochemotherapy in patients with extremity high-risk soft tissue sarcomas (HR-STS) / M. Schlemmer, C.M. Wendtner // *Int J Hyperthermia.* – 2010. – Vol.26, N2. – P.127-35.
157. Hoven-Gondrie, M.D. Isolated Limb Perfusion and External Beam Radiotherapy for Soft Tissue Sarcomas of the Extremity: Long-Term Effects on Normal Tissue According to the LENT-SOMA Scoring System Miriam / M.D. Hoven-Gondrie, M. Katja, J. Thijssens // *Ann Surg Oncol.* – 2008. – Vol.15, N2. – P.1502-1510.
158. Kawai, A. Trabectedin monotherapy after standard chemotherapy versus best supportive care in patients with advanced, translocation-related sarcoma: a randomised, open-label, phase 2 study / A. Kawai, N. Araki, H. Sugiura et al // *Lancet Oncol.* – 2015. – Vol.16, N4. – P.406–416.
159. Morii, T. Unplanned resection of a soft tissue sarcoma: clinical characteristics and impact on oncological and functional outcomes / T. Morii, T. Aoyagi, T. Tajima et al // *J Orthop Sci.* – 2015. – Vol.20. – P.373-379
159. Nystrom, B. Multidisciplinary Management of Soft Tissue Sarcoma / B. Nystrom, D. John, A. Robert // *Scientific World Journal.* – 2013. - N3. –P. 45-80.
160. Pedersen, N. Prognostic factors for local recurrence and mortality in adult soft tissue sarcoma of the extremities and trunk wall A cohort study of 922 consecutive patients / N. Pedersen, P. Baerentzen, J. Keller // *Acta Orthop.* – 2014. – Vol.85, N3. – P.323–332.
161. Rebecca, A. Predictors of Survival and Recurrence in Primary Leiomyosarcoma / A. Rebecca, N. Moraco // *Ann Surg Oncol.* – 2013. - Vol.5, N4. – P.23-67.

162. Ikeri, N.Z. Histological types of soft-tissue sarcomas at the lagos university teaching hospital / N.Z. Ikeri, A.O. Akinjo // *Postgrad Med J.* – 2017. – Vol.24, N4. – P.205-209.
163. Doyle, L.A. Sarcoma classification: an update based on the 2013 World Health Organization Classification of Tumors of Soft Tissue and Bone / L.A. Doyle // *Cancer.* – 2014. – Vol.120, N12. – P.1763-1774
164. Penel, N. Presentation and outcome of frequent and rare sarcoma histologic subtypes: A study of 10,262 patients with localized visceral/soft tissue sarcoma managed in reference centers / N. Penel, J.M. Coindre, A. Giraud et al. // *Cancer.* – 2018. – Vol.124, N6. – P.1179-1187.
165. Ханевич, М.Д. Криовоздействие в хирургическом лечении сарком мягких тканей (обзор литературы) / Ханевич М.Д., Хазов А.В. // *Высокотехнологическая медицина.* – 2018. – Т.2, №3. - С.4-10.
166. Мерабишвили, В.М. Эпидемиология и выживаемость больных злокачественными новообразованиями соединительной и мягких тканей / Мерабишвили В.М., Чепик О.Ф., Мерабишвили Э.Н. // *Сибирский онкологический журнал.* – 2015. - №3. - С.5-12.
167. Mika, M.S. Improved prognosis in soft-tissue sarcoma of extremity and trunk wall Comparison of patients diagnosed during 1998–2001 and 2005–2010 / M.S. Mika // *Acta Orthop.* – 2017. – Vol.88, N1. – P.116-120.
168. Bhatt, N. Epidemiological study of soft- tissue sarcomas in Ireland / N. Bhatt, A. Bertuzzi, A. Fabre et al // *Cancer Med.* – 2016. – Vol.5, N1. P.129–135.
169. Cuevas, C. A semisynthetic process solves the supply problem / C. Cuevas, A. Francesch // *Nat Prod Rep.* – 2009. – Vol.26, N3. – P.322–337.
170. Smolle, A. Diagnosis and treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities and trunk / A. Smolle // *EFORT Open Rev.* – 2017. – V.2, N10. – P.421-431.
171. Yanagawa, T. Risk Factors for Lymphatic Metastasis of Malignant Bone and Soft-Tissue Tumors: A Retrospective Cohort Study of 242 Patients / T.

- Yanagawa, K. Saito, K. Takagishi et al. // *Medicine (Baltimore)*. – 2014. – Vol. 93, N27. – P.225.
172. Nandra, R. One-year mortality in patients with bone and soft tissue sarcomas as an indicator of delay in presentation / R. Nandra, R. Ann // *Coll Surg Engl*. – 2015. – Vol.97, N6. – P.67-90.
173. Зикиряходжаев, Д.З. Прогноз и выживаемость больных с местнораспространенными саркомами мягких тканей / Зикиряходжаев. Д.З., Хусейнов З.Х. // *Здравоохранение Таджикистана*. – 2010. - №4. - С.20-22.
174. Huygh, G. Ecteinascidin-743: evidence of activity in advanced, pretreated soft tissue and bone sarcoma patients / G. Huygh, P.M. Clement, H. Dumez et al // *Sarcoma*. – 2016. Vol.6, N4. – P.23-67.
175. Puri, A. Management of extremity soft tissue sarcomas / A. Puri, A. Gulia // *Indian J Orthop*. – 2015. – Vol. 45, N4. – P.301-306.
176. Ravi, V. Chemotherapy for soft-tissue sarcomas / V. Ravi, S. Patel, R.S. Benjamin // *Oncology (Williston Park)*. – 2015. – Vol. 29, N1. – P.43-50.
177. Rougraff, B.T. Biopsy of Soft Tissue Masses: Evidence-based Medicine for the Musculoskeletal Tumor Society / Rougraff B.T., Aboulafia A. // *Clin Orthop Relat Res*. – 2009. - Vol.467, N11. – P.2783-2791.

ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

Статьи в рецензируемых журналах

- [1-А] Байзаков, Б.Т. Результаты хирургического лечения больных с рецидивными саркомами мягких тканей/ Шаназаров Н.А., Шунько Е.Л. // *Медицинская наука и образование Урала, Тюмень*. -2010. - №3 (63). – С.84 - 86.**

[2-А] Байзаков, Б.Т. Комбинированное лечение рецидивных сарком мягких тканей/ Арыбжанов Д. Т., Байзаков Б. Т. // Медицинская наука и образование Урала, Тюмень. -2011. - №3. -С. 99 – 102.

[3-А] Байзаков, Б.Т. Хирургическое лечение больных с рецидивными саркомами мягких тканей/Байзаков Б.Т.// Современные проблемы науки и образования. – 2011. – № 6.; URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=5265>

[4-А] Байзаков, Б.Т. Пути улучшения результатов лечения сарком мягких тканей/ Шаназаров Н.А., Сейдалин Н.К. // Здравоохранение Таджикистана. -2017. - № 3. -С. 15-21

[5-А] Байзаков, Б.Т. Саркомы мягких тканей: современный взгляд на проблему/ Шаназаров Н.А., Зинченко С.В. // Вестник Авиценны. -2019. Т. 21. -№ 2. -С. 291-297.

[6-А]Байзаков, Б.Т. Хирургическое лечение сарком мягких тканей: обзор международного опыта/ Байзаков Б.Т. // Симург. -2022. - №14(2). –С. 127-137.

Статьи и тезисы в сборниках конференций

[7-А] Байзаков, Б.Т. Современные взгляды на методы лечения сарком мягких тканей (обзор литературы)/ Е.Л.Шуныко, Д.Т.Арыбжанов// Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 1; URL: www.science-education.ru/101-5320

[8-А] Байзаков, Б.Т. Результаты комбинированного лечения рецидивных сарком мягких тканей. / Н.А. Шаназаров, Е.Л.Шуныко // Академический журнал Западной Сибири. -2010. -№2. – С. 23-26.

[9-А] Байзаков, Б.Т. Результаты химиотерапии сарком мягких тканей. / Н.А.Шаназаров /В сб. материалов Российской научно-практической конференции. -Челябинск. -2010. - С. 22-24

- [10-А] Байзаков, Б.Т. Результаты хирургического и комбинированного лечения рецидивных сарком мягких тканей/ О.К.Кулакеев // Вестник хирургии Казахстана. -2010. - №4. -С. 90-92
- [11-А] Байзаков, Б.Т. Комбинированное лечение первичных сарком мягких тканей // материалы юбилейной научно-практической онкологической конференции, посвященной 40-летию образования кафедры онкологии Тюменской медицинской академии и 80-летию профессора А.А. Шайна // Тюменский медицинский журнал. -2010. -№2. -С. 62–63.
- [12-А] Байзаков, Б.Т. Результаты комбинированного лечения рецидивных сарком мягких тканей. /Н.А. Шаназаров, Е.Л. Шунько // Академический журнал Западной Сибири. - 2010. -№2. – С. 23-26.
- [13-А] Байзаков, Б.Т. Хирургическое лечение больных с рецидивными саркомами мягких тканей/Д.Т. Арыбжанов, А.Ж.Муктубаева // Тюменский медицинский журнал. -2011.- №3-4.-С. 37-39.
- [14-А] Байзаков Б.Т. Отдаленные результаты хирургического лечения больных рецидивными саркомами мягких тканей/Н.А.Шаназаров // Медицинский журнал Западного Казахстана. -2012. -№ 3. -С. 59-63.
- [15-А] Байзаков, Б.Т. Хирургическое лечение больных первичными саркомами мягких тканей/Б.Т.Байзаков // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Стратегия развития онкологической и радиологической службы в регионах Российской Федерации». Челябинск. - 2012. –С. 24-26.
- [16-А] Зарубежный и отечественный опыт лечения сарком мягких тканей // Вестник МЦ УДП РК.-2022.-№2(87). – С.74-84.
- [17-А] Байзаков, Б.Т. Основные прогностические факторы, влияющие на клинические результаты лечения сарком мягких тканей (обзор литературы). Успехи современного естествознания/Н.А.Шаназаров// Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. -2015. -№10. (3). -С. 500-502.

[18-A] Байзаков, Б.Т. Комбинированное лечение сарком мягких тканей/Н.А.Шаназаров // Ахмет Ясауи университетінің хабаршысы.-2016.- №4 (102).-С. 537-543.

[19-A] Baizakov B.T. The study of single nucleotide polymorphisms of genes in patients with Breast Cancer of the Kazakh ethnicity/N.K. Seydalin, N.A. Shanazarov //Abstract book of the III International scientific and educational Conference “The internationalization of continuing medical education. Prospection”. Aktobe, Kazakhstan, April 25-26.- 2019. Minerva Medica. 110(2 Suppl 1);3. Doi: 10.23736/S0026-4806.19.06069-5.

[20-A] Байзаков, Б.Т.Зарубежный и отечественный опыт лечения сарком мягких тканей/Б.Т.Байзаков // Вестник МЦ УДП РК. -2022. - №2 (87). -С. 74-84.

Методические рекомендации

[21-A] Шаназаров Н.А., Байзаков Б.Т. Хирургическое лечение сарком мягких тканей //Больница медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан. Западно-Казахстанский государственный медицинский университет имени Марата Оспанова». -2022.-48 с.

[22-A] Шаназаров Н.А., Байзаков Б.Т.Оптимизация комплексного лечения сарком мягких тканей //Больница медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан. Западно-Казахстанский государственный медицинский университет имени Марата Оспанова». - 2022.-52 с.