

Донецький національний медичний університет
Міністерство охорони здоров'я України
Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології
ім. Р.Є. Кавецького
Національна академія наук України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ЛИТВИНЕНКО ОЛЕКСАНДР ОЛЕКСАНДРОВИЧ

УДК 617.3-006:616-003.93-085

ДИСЕРТАЦІЯ

**ОПТИМІЗАЦІЯ ФАКТОРІВ ПРОГНОЗУ І ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З
РЕЦИДИВАМИ ЗЛОЯКІСНИХ ФІБРОЗНИХ ГІСТІОЦИТОМ
М'ЯКИХ ТКАНИН КІНЦІВОК**

222 - Медицина

22 – Охорона здоров'я

14.01.07 – Онкологія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ О.О.Литвиненко

Науковий керівник Коровін Сергій Ігорович доктор медичних наук, професор

Київ – 2021

АНОТАЦІЯ

Литвиненко О.О. Оптимізація факторів прогнозу і лікування хворих з рецидивами злоякісних фіброзних гістіоцитом м'яких тканин кінцівок. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» зі спеціальності 222 «Медицина» (Онкологія) – Донецький національний медичний університет МОЗ України, Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ, 2021.

Дисертація присвячена актуальній проблемі онкології – підвищенню ефективності лікування хворих з рецидивними формами злоякісних фіброзних гістіоцитом, шляхом виявлення факторів, які впливають на виникнення локального рецидиву.

Дослідження є ретроспективним та проспективним на основі проведеного аналізу історій хвороб, амбулаторних карт спостереження хворих та спостереження за хворими і аналізу історій хвороб пацієнтів, які знаходились на лікуванні у відділенні інституту.

В роботі наведено наукове узагальнення ретроспективного та проспективного аналізу діагностики, лікування, виживаності хворих з первинними та рецидивними формами злоякісної фіброзної гістіоцитом (ЗФГ) м'яких тканин (МТ) кінцівок, аргументовано шляхи покращення їх лікування, що є новим рішенням науково-практичного завдання – оптимізації факторів прогнозу і лікування хворих з рецидивами злоякісних фіброзних гістіоцитом м'яких тканин кінцівок.

Злоякісна фіброзна гістіоцитома є однією із самих частих форм сарком м'яких тканин і становить від 15 до 30% і навіть більше, серед усіх неоплазій м'яких тканин, і вважається найбільш поширеною формою сарком у хворих віком старше 40 років. Як правило, ЗФГ локалізується в 70 – 75% в м'яких

тканинах кінцівок, при цьому у половині випадків в нижніх. Показники летальності в перший рік після встановлення діагнозу становлять біля 32,0 – 34,5% [156, 177].

Незважаючи на постійне вдосконалення методів лікування, включаючи сучасні засоби променевої і хіміотерапії, результати залишаються незадовільними. У 40 – 60% хворих на момент встановлення діагнозу відмічається III – IV стадія захворювання, із яких не менше 80% мають пухлини високого ступеня злоякісності, що робить одне хірургічне лікування малоефективним. Лікування хворих на ЗФГ, як і на саркому м'яких тканин в цілому, до теперішнього часу є не досить ефективним і в значній мірі змінювалось та відображало ті зміни, що відбулись в області онкології в цілому. Більшість дослідників пов'язують покращення результатів лікування з розвитком комбінованого та комплексного методу. Хірургічне лікування, як самостійний метод, або як компонент комбінованої і комплексної терапії є основним. Частота місцевих рецидивів після хірургічного лікування досягає в середньому 50%.

Розвиток рецидивів робить проблему лікування хворих на саркому МТ надзвичайно важкою. Розвиток локального рецидиву сарком МТ залежить не тільки від біологічних властивостей пухлини (ступінь злоякісності, розмір, локалізація), але й від радикальності первинного хірургічного лікування. Після місцевого висічення пухлин, яке проведено в якості самостійного методу лікування, частота локальних рецидивів становить від 38,8% до 90%. Важливим моментом, що визначає загальну виживаність, є вивчення ефективності лікування рецидивів новоутворення. В доступній нам літературі ми зустріли поодинокі роботи стосовно вивчення цих питань.

Метою дисертаційної роботи було підвищення ефективності лікування хворих з рецидивними формами злоякісних фіброзних гістіоцитом шляхом оптимізації можливостей прогнозу клінічного перебігу захворювання.

При аналізі результатів діагностики, перебігу та лікування первинних і рецидивних форм ЗФГ МТ кінцівок встановлено, що основна кількість

хворих з первинними ЗФГ МТ кінцівок - 83,1% становить віком від 41 до 76 років, з рецидивними формами ЗФГ МТ – 82,1% хворих є віком 41 – 73 роки. Показано, що класифікувати захворювання за системою TNM було можливим у хворих з первинною ЗФГ у 62,3% пацієнтів, у 37,7% пацієнтів класифікувати стадію захворювання було не можливим, так як, пацієнти розпочинали лікування і були оперовані за місцем проживання в районних лікарнях – в загально-лікарняній мережі і ніякої інформації відносно розмірів і глибини розміщення пухлини надано не було. Критерій T1a встановлено у 3,1%, T1b у 0,8% хворих, T2a у 3,8% і у переважній більшості у 54,6% із 62,3% пацієнтів встановлено критерій T2b. Відомості відносно стану лімфатичних вузлів отримані у 62,3% пацієнтів. У 60% випадків відповідали критерію No, і у 2,3% - N1. У 37,7% хворих дані відповідно до критерію N відсутні. Наявність віддалених метастазів, на період звернення хворих до інституту, діагностовано у 10,8% пацієнтів. Із зазначеного видно, що всі хворі звернулись до інституту далеко не з ранніми стадіями захворювання.

Встановлено, що розвиток місцевих рецидивів відмічено у 64,6% хворих на ЗФГ МТ кінцівок. Дані відносно стадії первинного процесу у хворих з рецидивними новоутвореннями були відсутні у 53,6%. У 46,4% пацієнтів стадія захворювання була встановлена. У 1,2% пацієнтів встановлено критерій T1a, також у 1,2% - критерій T1b, у 2,4% хворих відповідали критерію T2a і 41,7% критерію T2b. У 95,3% хворих критерій T2b або критерій T був відсутній. Це свідчить про те, що основна кількість хворих, у яких розвинулись рецидиви ЗФГ, були в занедбаних стадіях або розпочинали лікування не в спеціалізованих закладах, а інколи відмічено поєднання обох факторів.

Встановлено, що у 59,5% пацієнтів, критерій N відповідав значенню No. У 40,5% дані відносно критерію N були відсутні. Віддалені метастази при зверненні у хворих даної групи діагностовано у 3,6%. Низький ступінь диференціювання первинних ЗФГ МТ було встановлено у переважній більшості – 74,6% пацієнтів, помірний у 10%, високий у 4,6%. У 10,8%

хворих ступінь диференціювання пухлини не встановлено. Виявлено, у хворих де розвинулись рецидиви захворювання, низький ступінь диференціювання пухлини встановлено у 84,5%, помірний 10,7% і високий у 4,8% пацієнтів.

Показано, що хворі у яких діагностовано місцеві рецидиви, розпочинали лікування у 54,8% тільки з хірургічного видалення пухлини, яке не було доповнено іншими методами. Майже усі вони – 52,4% розпочинали лікування за місцем проживання. З комбінованого – розпочинали лікування 30,9% пацієнтів, із них у 21,4% воно відбувалось за місцем проживання. Комплексний підхід на початку лікування отримали 14,3% хворих, із них у 7,1% пацієнтів даний вид лікування проводився за місцем проживання. Виявлено, що пацієнти у яких розвинулись місцеві рецидиви ЗФГ МТ кінцівок, у 80,9% випадках розпочинали лікування за місцем проживання. Розвиток місцевих рецидивів відмічається у всіх підгрупах пацієнтів, які отримали не тільки хірургічне, а і комбіноване, і комплексне лікування.

Встановлено, що в процесі лікування першого рецидиву захворювання, хірургічне видалення пухлини як самостійний метод лікування, було застосовано у 53,6% хворих, комбінований у 28,6%, комплексний у 13% пацієнтів. Консервативне лікування, яке включало ХТ, ПТ, або симптоматичне лікування застосовано у 4,8% хворих.

Показано, що при лікуванні хворих з місцевими рецидивами ЗФГ МТ кінцівок, хірургічний метод як самостійний метод, застосовано у лікуванні 21,5% від загальної кількості хворих, у яких виникли рецидиви захворювання, комбінований у 45,2%, і комплексний при лікуванні 33,3% пацієнтів. Майже всі хворі отримували в різній послідовності, в різних поєднаннях по декілька методів лікування. Виявлено, що послідовність застосування методів, за винятком хворих, у яких застосовувався тільки хірургічний метод лікування, не повторювалась, що свідчить про наявність індивідуального підходу до програми лікування кожного пацієнта з

урахуванням методів, що були застосовані в лікуванні пацієнтів на попередніх етапах.

Визначено характерні молекулярно-біологічні ознаки та деякі епігенетичні особливості первинних та рецидивуючих ЗФГ. Встановлено, що досліджені рецидивуючі ЗФГ є анеуплоїдними та диплоїдними новоутвореннями з високою проліферативною активністю і індексом проліферації. Доведено зв'язок показників експресії мікроРНК-34а, -182 та -199а із ступенем диференціювання та проліферативною активністю ЗФГ, а також із ризиком виникнення рецидиву захворювання. Отримані дані свідчать про можливість використання розробленої панелі маркерів для прогнозування агресивності перебігу ЗФГ. На підставі отриманих даних розроблено алгоритм прогнозування агресивності перебігу ЗФГ.

Продемонстровано, що загальна виживаність хворих на ЗФГ МТ залежить від місця локалізації первинної пухлини. Показники безрецидивної виживаності також суттєво відрізняються в залежності від локалізації пухлини. Встановлено, що розвиток місцевих рецидивів впливає на показники кумулятивної виживаності хворих, які у пацієнтів з рецидивами є значно нижчі, ніж у хворих без рецидивів. Середні величини тривалості життя у пацієнтів з рецидивами ЗФГ знаходиться в межах 38 – 52 міс, для пацієнтів без рецидивів в межах 43 – 62 міс.

Доведено, що у хворих з рецидивними формами ЗФГ МТ загальна виживаність є різною і залежить від методу лікування. Однорічна загальна виживаність після хірургічного ($91,6\% \pm 7,9\%$) і комплексного ($91,5 \pm 4,6\%$) лікування знаходиться на одному рівні, після комбінованого дещо нижче – $87,5 \pm 5,7\%$. В подовж перших шести років показники загальної виживаності кращі у пацієнтів, які отримували тільки хірургічне лікування в подальшому періоді після комбінованого лікування.

Показано, що загальна виживаність у всіх хворих на ЗФГ залежить від методу лікування. Кращою є однорічна виживаність у пацієнтів, які отримали комплексне лікування – $90,9 \pm 3,8\%$, потім після комбінованого лікування

87,6±4,7%, на третьому місці показники після хірургічного лікування. Через два роки кращі показники у хворих після комбінованого лікування, за ними група хворих після хірургічного лікування і значно нижчими є показники після комплексного лікування. Трирічна, чотирьох і п'ятирічна загальна виживаність є кращою у хворих після хірургічного лікування. Результати після комплексного лікування впродовж всього періоду спостереження гірші серед трьох груп. Встановлено, що комплексне лікування не покращує показники загальної виживаності у хворих на ЗФГ МТ взагалі та у хворих з рецидивами захворювання.

Ключові слова: злоякісна фіброзна гістіоцитома м'яких тканин кінцівок, діагностика, хірургічне лікування, рецидиви злоякісної фіброзної гістіоцитом м'яких тканин кінцівок, комбіноване лікування, комплексне лікування, виживаність.

SUMMARY

Litvinenko O. Optimization of prognostic factors and treatment of patients with recurrent malignant fibrous histiocyoma of soft tissues of limbs. – Qualifying scientific work on the manuscript.

Dissertation for obtaining a scientific degree of Doctor of Philosophy in the field of study 22 «Healthcare» by Program Subject Area 222 «Medicine» (Oncology). Donetsk National Medical University of Ministry of Health of Ukraine, R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, 2021.

The dissertation is devoted to the actual task of oncology – improving the efficiency of treatment of patients with recurrent forms of malignant fibrous histiocyoma, by identifying factors that affect the occurrence of local recurrence.

The study is retrospective and prospective based on the analysis of case histories, outpatient patient observation cards, and patient monitoring and analysis of case histories of patients, who were treated at the Institute's department.

In the works carried out scientific generalization of the retrospective and prospective analysis of diagnostics, treatment, survival of patients with primary and recurrent forms of malignant fibrous histiocytoma (ZFG) of the soft tissues (Mt) of the limbs, argued ways to improve their treatment, which is a new solution of scientific and practical task - optimization of prognostic factors and treatment of patients with recurrent malignant fibrous histiocytoma of soft tissues of limbs.

Malignant fibrous histiocytoma is one of the most frequent forms of soft tissue sarcomas and ranges from 15 % to 30 % and even more, among all soft tissue neoplasias, and is considered the most common form of sarcoma in patients over the age of 40 years. As a rule, ZFG localized in the 70-75% in the soft tissues of the extremities, in half of the cases in the lower. Indicators of mortality in the first year after diagnosis are at 32,0 – 34,5% [156 177].

Despite the constant improvement of treatment methods, including modern methods of radiation and chemotherapy, the results remain unsatisfactory. In the 40-60% of patients at the time of the diagnosis marked III-IV stage of the disease, of which not less than 80% of tumor have a high degree of malignancy, making one surgical treatment ineffective. Treatment of patients with ZFG, as well as soft tissue sarcomas in general, has not been effective enough to date and has significantly changed and reflects the changes that occurred in the field of oncology in general. Most researchers associate improved treatment results with the development of combined and integrated methods. Surgical treatment, as an independent method, or as a component of the combined and complex therapy is the main. The frequency of local recurrence after surgical treatment reaches an average of 50%.

The development of relapses makes the problem of treating patients with soft tissue sarcomas extremely difficult. The development of local recurrence of soft tissue sarcomas depends not only on the biological characteristics of the tumor

(the degree of malignancy, the size, localization), but also from radicalism of primary surgical treatment. After local excision of tumors, which is carried out as an independent method of treatment, the frequency of local recurrence is from 38,8% to 90%. Important point, which refers to overall survival, there is a study of the effectiveness of treatment of recurrent neoplasms. In the literature available to us we were greeted by a single works in relation to the study of these issues.

The aim of the thesis was to increase the effectiveness of treatment of patients with recurrent forms of malignant fibrous histiocytoma, by identifying factors that influence the occurrence of local relapse.

In analyzing the results of diagnosis, course and treatment of primary and recurrent forms of ZFG MT limbs, found that the main number of patients with primary ZFG MT limbs - 83,1% is aged from 41 to 76 years, with recurrent forms of ZFG MT – 82,1% of patients are age 41-73 years. It has been shown that classifying a disease according to the TNM system was possible in patients with primary ZFG in 62,3%, in 37,7% of patients to classify the stage disease was impossible, as patients started treatment and were operated by location residence, in district hospitals - in the general health network, and no information regarding the size and depth of placement of the tumor was not given. Criterion T1a is established in 3,1%, T1b in 0,8% of patients, T2a in 3,8%, and in the majority 54,6% to 62,3% of patients the criterion is established T2b. Information regarding the status of the lymph nodes received 62,3% of patients. In 60% of cases met the criterion of No, and 2,3% N1. In 37,7% of patients had no data on criterion N. The presence of distant metastases, in the period of treatment of patients in the institute, diagnosed in 10,8% of patients. From the specified shows that all patients turned to the institute far from earlier stages of the disease.

Found that the development of local recurrence rate observed at 64,6% of the patients with ZFG MT limbs. Data relative to the stage of the primary process in patients with recurrent neoplasms were absent in 53,6%. In 46,4% of patients the disease stage was installed. In 1,2% of patients criterion T1a was established, and in 1,2% - criterion T1b, in 2,4% of patients respond to criterion T2a and

41,7% criterion T2b. In 95,3% of patients had criterion T2b or no criterion T, that suggests that most patients which developed relapses of ZFG, were in advanced stages, or started treatment not in specialized institutions, and sometimes the combination of both factors was noted.

It was found that in 59,5% of patients, the criterion N matches the value of No. In the 40,5% of the data in relation to criterion N were absent. Distant metastases when contacting this group of patients diagnosed in 3,6%. Low degree of differentiation of primary ZFG MT was found in the vast majority of 74,6%, moderate in 10%, high in 4,6%. In 10,8% of patients the degree of tumor differentiation is not established. Detected in patients where developed recurrences of the disease, a low degree of differentiation of the tumor is set to 84,5%, moderate 10,7% and high in 4,8% of patients.

It is shown that patients who are diagnosed with local recurrences started treatment in 54,8% only surgical removal of the tumor, which was not supplemented by other methods. Almost all of them – 52,4% began treatment at the place of residence. With the combined treatment, 30,9% of the patients started treatment, of whom 21,4% had treatment place of residence. A comprehensive approach at the beginning of treatment received 14,3% of the patients, of these in 7,1% of patients, this type of treatment was carried out at the place of residence. It was found that patients who developed local relapses of ZFG MATTHEW limb, in 80,9% of cases, started treatment at the place of residence. Development of local recurrence is marked in all subgroups of patients who have received not only surgical and combined and complex treatment.

Found that in the process of treatment of the first recurrence of the disease, surgical removal of the tumor, as an independent method of treatment was used in 53,6% of patients, combined in 28,6%, complex in 13% of patients. Conservative treatment that included chemotherapy, radiation therapy, or symptomatic treatment applied in 4,8% of patients.

It is shown that in the treatment of patients with local relapses of ZFG MT extremities, the surgical method, as an independent method, was applied in the

treatment of 21,5% of the total number of patients who had relapses of the disease, combined in 45,2%, and complex in the treatment of 33,3% of patients. Almost all patients received in different sequences, in different combinations for several methods of treatment. Revealed that the sequence of application of methods, except patients in whom only surgical method of treatment was used, not repeated, which indicates the presence of an individual approach to the treatment program for each patient, taking into account the methods that were used in the treatment of patients in the previous stages.

Defined characteristic molecular-biological signs and some epigenetic features of primary and recurrent ZFG. Found that the recurrent ZFG studied are diploid neoplasms with high proliferative activity and proliferation index. Proves the relationship of the expression of micro RNA-34 a, -182 and -199 a with the degree of differentiation and proliferative activity of ZFG, as well as with the risk of recurrence of the disease. The data obtained indicate the possibility of using the developed marker panel to predict aggressiveness of the course of ZFG. On the basis of the received data the algorithm was developed predicting the aggressiveness of the course of ZFG.

Demonstrated that the overall survival rate of patients with ZFG MT depends on the localization of the primary tumor. Rates of relapse – free survival also differ significantly depending on the location of the tumor.

Found that the development of local relapse affects the performance cumulative survival patients who are significantly lower in relapsed patients than in patients without relapse. The average value of life expectancy in patients with recurrent ZFG is within 38-52 months, for patients without relapse within 43-62 months.

It is proved that in patients with recurrent forms of ZFG MT, overall survival is different and depends on the method of treatment. One-year overall survival after surgery ($91,6\% \pm 7,9\%$) and complex ($91,5 \pm 4,6\%$) treatment, are at the same level, after combined slightly below – $87,5 \pm 5,7\%$. In the continuation of

the first six years, overall survival rate are better in patients who received only surgical treatment in the future, the period after the combined treatment.

It is shown that the overall survival in all patients with ZFG, depends on the method of treatment. The best is one-year survival in patients who received complex treatment – $90,9 \pm 3,8\%$, then after the combined treatment $87,6 \pm 4,7\%$, in third place is the figures after surgical treatment. Two years later, the best indicators were in patients after the combined treatment, followed by a group of patients after surgical treatment and significantly lower were the indicators after complex treatment. Three, four and five-year overall survival is better in patients after surgical treatment. Results after complex treatment during the entire observation period were the worst among the three groups. Found that complex treatment does not improve the performance of the overall survival in patients with ZFG MT in general, and in patients with recurrent disease.

Key words: malignant fibrous histiocyoma of soft tissues of limbs, diagnosis, surgical treatment, relapse of malignant fibrous histiocyoma of soft tissue of limbs, combined treatment, complex treatment, the survival rate.

Список публікацій здобувача за темою дисертації

1. А. Ю. Палівець, С. І. Коровін, М. Н. Кукушкина, М. С. Смакова, Т. А. Тарасова, І. Б. Волков, О. О. Литвиненко. Лікування хворих на саркому м'яких тканин високого ступеня ризику // Клінічна онкологія. – 2013. - №1. – С. 14-19.
2. О.О. Литвиненко, С.Г. Бугайцов, О.О. Литвиненко. Маркер проліферації потенціалу пухлини Ki-67 – фактор прогнозу при місцево поширених пухлинах // Вісник морської медицини. Одеса. – 2018. - №1(78). – С.101-107.
3. О.О. Литвиненко, С.І. Коровін, О.О. Литвиненко, С.Г. Бугайцов. Злоякісна фіброзна гістіоцитома м'яких тканин кінцівок // Вісник морської медицини. – 2018. - № 1(79). – С.55-59.
4. О.О. Литвиненко, С.І. Коровін, О.О. Литвиненко, С.Г. Бугайцов. Розвиток місцевих рецидивів при злоякісній фіброзній гістіоцитомі м'яких тканин кінцівок // Вісник морської медицини. – 2018. - № 3(80) - С. 72-76.
5. В.Ф. Коноваленко, Г.С. Лисовенко, І.Б. Волков, А.А. Литвиненко, В.Л. Кобысь, Ф.Ю. Ріжов, В.В. Проценко, С.В. Коноваленко. Результаты индивидуализированной химиотерапии у больных саркомой мягких тканей // Медицина неотложных состояний – 2018. - № 6(93) - С.51-55.
6. О.О. Литвиненко, С.І. Коровін, О.О. Литвиненко, В.Є. Сафонов. Злоякісна фіброзна гістіоцитома м'яких тканин гомілки // Сучасні аспекти військової медицини. Збірник наукових праць. Випуск 25. – 2018. - С.118-124.
7. О.О. Литвиненко, С.І. Коровін, О.О. Литвиненко, В.Є. Сафонов. Злоякісна фіброзна гістіоцитома м'яких тканин плеча та передпліччя // Сучасні аспекти військової медицини. Збірник наукових праць. Випуск 25. – 2018. – С.125-131.
8. О.О.Литвиненко, Л.Б. Куценко, І.Б. Волков. Порівняльний аналіз показників віддалених результатів у хворих на злоякісну фіброзну

гістіоцитому м'яких тканин кінцівки // Клінічна онкологія. – 2018. - №4. – С. 264-268.

9. О.О. Литвиненко, В.Ф. Коноваленко, Ю.В. Швець, Т.В. Борікун, Т.В. Задворний, Н.Ю. Лук'янова. Прогностичні молекулярно-біологічні маркери злоякісної фіброзної гістіоцитомы // Онкологія – 2019. - Т.21. - №2(80). – С.142-147.

10. О.О. Литвиненко, С.І. Коровін. Особливості перебігу та лікування недеференційованої плеоморфної саркоми м'яких тканин кінцівок // East European Scientific Journal. 2019; 7(47): 33-36.

11. Oleksandr O. Lytvynenko, Volodymyr F. Konovalenko, Anton Yu. Ryzhov. Local recurrences after the treatment of soft tissue malignant fibrous histiocytoma (unclassified pleomorphic sarcoma) of the limbs // Wiadomosci Lekarskie. – 2019, tom LXXII, nr 8, 1523-1526.

12. O.O. Litvinenko, S.I. Korovin, L.B. Kutsenko. Results of the treatment of the patients with malignant fibro histiocytoma of low limbs soft tissues // Journal of Education, Health and Sport. 2019; 9(5): 640-650.

13. Olena Kruts, Volodymyr Konovalenko, Volodymyr Bazas, Sergii Konovalenko, Gennadii Didenko, Oleksandr Litvinenko, Anna Artamonova, Oksana Gerashchenko. Combined Application of Anticancer Vaccines of IEPOR Series and Doxorubicin in Rats with Transplanted Walker Carcinosarcoma // Journal of Cancer Treatment and Research. 2020; 8(4):74-78.

14. Патент 113582 України на корисну модель, МПК А61К35/13, А61Р35/00, А61N5/10, А61В8/08. Спосіб неад'ювантного лікування хворих на саркому м'яких тканин високого ступеня ризику / С. І. Коровін, А. Ю. Палівець, В. В. Остафійчук, М. М. Кукушкіна, С. І. Бойчук, О. О. Литвиненко; заявник і власник ДВНЗ «Національний інститут раку». – u 2016 06586; заявл. 16.06.2016; опубл. 10.02.2017. – Бюл. № 3.

15. С. І. Коровін, А. Ю. Палівець, М. Н. Кукушкіна, І. Б. Волков, О. О. Литвиненко. Комбіноване лікування хворих на саркому м'яких тканин

кінцівок і тулуба високого ступеня ризику // Інформаційний листок. – 2012. – 4 с.

16. Д. А. Бази́ка, О. О. Литвиненко, С. Г. Бугайцов, Є. М. Божок, О. О. Литвиненко, О. С. Краснополська. Диференційна діагностика злоякісних і доброякісних лімфаденопатій // Методичні рекомендації. Київ. – 2017. – 38с.

17. В. Ф. Коноваленко, О. О. Литвиненко. Ад'ювантна хіміотерапія сарком м'яких тканин // Матеріали YI Конгресу Південо-Східно Європейського Медичного форуму та XIY з'їзду Всеукраїнського лікарського товариства. Одеса. 9-12 вересня 2015. - С. 58.

18. О.О.Литвиненко, В. Ф. Коноваленко, О. О. Литвиненко. Фактори прогнозу у хворих з саркома́ми м'яких тканин // Матеріали YI Конгресу Південо-Східно Європейського Медичного форуму та XIY з'їзду Всеукраїнського лікарського товариства. Одеса. 9-12 вересня 2015. – С.59-60.

19. В. В. Остафійчук, С. І. Коровін, В. С. Іванкова, А. Ю. Палівець, М. Н. Кукушкіна, С. І. Бойчук, О.О. Литвиненко, М. І. Полій. Комбінація хірургічного та променевого лікування у хворих на саркому м'яких тканин // Матеріали XIII з'їзду Онкологів та радіологів України. Український радіологічний журнал. - 2016. - С.104.

20. О. О. Литвиненко, С. Г. Бугайцов, О. О. Литвиненко, О. С. Краснополська. Синдром збільшених лімфатичних вузлів аксиллярної області // Матеріали XIII з'їзду Онкологів та радіологів України. Український радіологічний журнал. - 2016. - С.141.

21. В. Ф. Коноваленко, О. О. Литвиненко. Сучасні уявлення відносно захворюваності на злоякісні фіброзні гістіоцитоми м'яких тканин кінцівок //Матеріали XVI Конгресу Світової федерації Українських лікарських товариств. Берлін - Київ. 22-23 серпень 2016. – С.181.

22. В. Ф. Коноваленко, О. О. Литвиненко. Лікування хворих на злоякісні фіброзні гістіоцитоми м'яких тканин плеча // Матеріали XVI Конгресу Світової федерації Українських лікарських товариств. Берлін - Київ. 22-23 серпень 2016. – С.182.

23. В. Ф. Коноваленко, О. О. Литвиненко. Комбіноване лікування злоякісної фіброзної гістіоцитоми м'яких тканин // Матеріали ХУІ Конгресу Світової федерації Українських лікарських товариств. Берлін - Київ. 22-23 серпня 2016. – С.182.

24. С. І. Коровін, О. О. Литвиненко. Клінічна характеристика хворих на злоякісні фіброзні гістіоцитоми м'яких тканин кінцівок // Матеріали ХVІ з'їзду Всеукраїнського лікарського товариства. Кам'янець-Подільський. 28 вересня – 1 жовтня 2017. - С. 235.

25. О. О. Литвиненко, С. І. Коровін. Місцеві рецидиви злоякісної фіброзної гістіоцитоми м'яких тканин // Матеріали ХVІ з'їзду Всеукраїнського лікарського товариства. Кам'янець-Подільський. 28 вересня – 1 жовтня 2017. - С. 236.

26. О.О. Литвиненко, С.Г. Бугайцов, О.О. Литвиненко. Маркер пухлинної прогресії Ki-67 при злоякісних новоутвореннях // Матеріали міжнародного наукового ХVІІ Конгресу Світової федерації Українських лікарських товариств. Тернопіль, 20-22 вересня 2018. – С.216.

27. О.О. Литвиненко, С.Г. Бугайцов, О.О. Литвиненко, Г.Ф. Шахрай. Плоїдність – один із важливих факторів прогнозу пухлини // Матеріали міжнародного наукового ХVІІ Конгресу Світової федерації Українських лікарських товариств. Тернопіль, 20-22 вересня 2018. – С. 216-217.

28. О.О. Литвиненко, С.Г. Бугайцов, О.О. Литвиненко, Г.Ф. Шахрай. Роль мікро-РНК при онкологічній патології // Матеріали міжнародного наукового ХVІІ Конгресу Світової федерації Українських лікарських товариств. Тернопіль, 20-22 вересня 2018. – С.217.

29. О.О. Литвиненко, Т.В. Борікун, Д.М. Горбик, Т.В. Задворний. Прогностичні молекулярно-біологічні маркери злоякісної фіброзної гістіоцитоми // Науково-практична конференція «Фундаментальна медицина: інтегральні підходи до терапії хворих з онкопатологією» Онкологія - 2019. – Т.21. - №1(79). – С.67-68.

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень.....	19
Вступ.....	20
Розділ 1 Сучасний стан захворюваності, діагностики і лікування хворих на злоякісну фіброзну гістіоцитому м'яких тканин кінцівок та розвиток місцевого рецидивування (огляд літератури)	
1.1 Захворюваність та розвиток місцевих рецидивів злоякісної фіброзної гістіоцитом м'яких тканин кінцівок.....	27
1.2 Питання діагностики первинної та рецидивної злоякісної фіброзної гістіоцитом м'яких тканин кінцівок.....	31
1.3 Лікування первинної і рецидивної злоякісної фіброзної гістіоцитом м'яких тканин.....	35
1.3.1 Хірургічне лікування первинної і рецидивної злоякісної фіброзної гістіоцитом м'яких тканин.....	36
1.3.2 Оцінка якості хірургічних втручань в лікуванні саркоми м'яких тканин.....	42
1.3.3 Комплексне і комбіноване лікування злоякісної фіброзної гістіоцитом м'яких тканин.....	45
1.4 Плоідність, маркер пухлинної прогресії Ki-67, мікроРНК – потенційні біомаркери для визначення прогнозу злоякісної фіброзної гістіоцитом м'яких тканин.....	48
Розділ 2 Матеріали і методи дослідження	
2.1 Загальна клінічна характеристика хворих.....	55
2.2 Характеристика пацієнтів ЗФГ м'яких тканин кінцівок відносно робочої класифікації, що використовується в клініці.....	58
2.3 Загальна характеристика методів обстеження.....	62
2.4 Лікування хворих на ЗФГ м'яких тканин.....	67
2.5 Методи статистичної обробки одержаних результатів.....	71

Розділ 3 Результати лікування хворих на ЗФГ МТ кінцівок.

3.1 Діагностика, клінічний перебіг та лікування первинних та рецидивних форм ЗФГ МТ плеча	73
3.2 Аналіз клінічного перебігу, особливості діагностики та результатів лікування ЗФГ м'яких тканин передпліччя, їх вплив на розвиток місцевих рецидивів пухлини.....	86
3.3 Характеристика хворих на ЗФГ м'яких тканин сідничної області, діагностика, перебіг, лікування первинних і рецидивних форм.....	93
3.4 Клінічний перебіг, лікування і розвиток місцевих рецидивів злоякісної фіброзної гістіоцитомі м'яких тканин стегна.....	101
3.5 Злоякісна фіброзна гістіоцитома м'яких тканин гомілки, клінічний перебіг лікування, розвиток місцевих рецидивів.....	123
3.6 Віддалені результати лікування хворих на ЗФГ МТ кінцівок.....	145
Розділ 4 ДНК-статус, проліферативна активність та профіль експресії мікроРНК злоякісних фіброзних гістіоцитом	164
Розділ 5 Узагальнення результатів дослідження.....	176
Висновки.....	200
Практичні рекомендації.....	203
Список використаних джерел.....	204
Додаток А.	236
Додаток Б	242

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АТ – ад'ювантна терапія
АХТ – ад'ювантна хіміотерапія
ДГТ – дистанційна гама-терапія
ЗФГ – злоякісна фіброзна гістіоцитома
ІОПТ – інтраопераційна променева терапія
КТ – комп'ютерна томографія
ЛГТ – локальна гіпертермія
НПХТ – неад'ювантна поліхіміотерапія
ПТ – променева терапія
ПХТ – поліхіміотерапія
РВД – разова вогнищева доза
СМТ – саркома м'яких тканин
ТПТ – термопроменева терапія
ФНП- α – фактор некрозу пухлини- α
ХТ – хіміотерапія
КРП – контроль росту пухлини
ЗВ – загальна виживаність
ОЕ – об'єктивний ефект
КСФ – колонієстимулюючі фактори
ЧР – часткова регресія
ПР – повна регресія
ТХПТ – термохіміопроменева терапія
ХПТ – хіміопроменева терапія
ІРП – ізольована регіонарна перфузія
МРТ – магнітно-резонансна томографія
УЗД – ультразвукове дослідження
МТ – м'які тканини
G – ступінь диференціювання
Гр – Грей

ВСТУП

Актуальність теми. Злоякісна фіброзна гістіоцитома за даними літератури діагностується майже у 30% випадків серед усіх неоплазій м'яких тканин у хворих віком старше 40 років [3, 123, 99, 19, 255, 229]. Вона розвивається із незрілих мезенхімальних клітин з переважним диференціюванням в бік гістіоцитарних і фібробластних елементів [93, 123, 124, 1, 19].

ЗФГ, як правило, локалізується у 70-75% спостережень в м'яких тканинах кінцівок, при цьому в половині випадків в нижніх. У 2/3 хворих пухлина розміщується в глибині м'язів [79, 7, 252, 137, 150] і відноситься до групи сарком м'яких тканин, які за особливостями росту, клінічному перебігу та прогнозу являють собою найбільш агресивні пухлини людини [99].

Показники летальності в перший рік після встановлення діагнозу складають біля 34,5% [156, 178, 172]. Незважаючи на постійне вдосконалення методів лікування, включаючи сучасні засоби променевої і хіміотерапії, результати лікування хворих залишаються незадовільними. У 40 - 60% захворівших на момент встановлення діагнозу відмічається III-IV стадія захворювання, із яких не менше 80% мають пухлини високого ступеня злоякісності [300].

Найбільш характерною біологічною особливістю ЗФГ м'яких тканин, як і СМТ взагалі, є їх здатність до місцевого рецидивування після застосування різних методів лікування. Багато авторів вважають розвиток рецидивів після видалення пухлини скоріше правилом, ніж винятком. Частота виникнення локальних рецидивів після видалення первинної пухлини, не зважаючи на певні успіхи в лікуванні СМТ, значно не відрізняється від даних піввікової давнини і варіює в широкому діапазоні від 25 до 60% випадків, а в залежності від характеру лікування первинної пухлини спостерігається у 90% пролікованих хворих [5, 99], а частота повторних рецидивів досягає 50% і більше [76, 279, 230].

При вивченні незалежних прогностичних факторів локального рецидивування, метастазування і виживаності в проспективних дослідженнях у хворих з первинними СМТ кінцівок дослідники прийшли до висновку, що біологічна поведінка сарком МТ різна серед гістологічних підтипів і потребує подальшого вивчення [21, 212, 242]. Полеміка відносно прогностичного значення гістологічного типу СМТ багато в чому обумовлена відсутністю великих рандомізованих досліджень, проведення яких в свою чергу ускладнено відносною рідкістю пухлини [5, 6].

Такі фактори як тип пухлини, ступінь злоякісності і навіть тип краєвої тканини – впливає на розвиток як локального, так і системного рецидиву. Безпосередньо, причина виникнення самого локального рецидиву потребує подальшого вивчення. Виникнення локального рецидиву ЗФГ МТ кінцівок є свідомством агресивної біології пухлинного процесу і не завжди вказує на неадекватність первинного лікування. Локальний рецидив сам по собі не відображає довгостроковий результат. На сьогодні авторами пропонується багато прогностичних факторів клінічного перебігу захворювання у хворих на СМТ, в тому числі і на ЗФГ але на жаль вони не є специфічними і часто не спрацьовують у конкретному випадку захворювання.

Зважаючи на вище викладене, темою даного дослідження є подальший пошук більш специфічних факторів прогнозу клінічного перебігу захворювання у хворих на ЗФГ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконувалась відповідно до основного плану науково-дослідних робіт Донецького національного медичного університету і є фрагментом теми Міністерства охорони здоров'я України «Діагностика та комбіноване лікування запально-деструктивних та онкологічних захворювань органів і систем для обґрунтування використання схем клітинних і тканинних технологій)» (№ держреєстрації 0116U008235). Здобувач є співвиконавцем цієї теми.

Мета дослідження. Підвищення ефективності лікування хворих з рецидивними формами злоякісних фіброзних гістіоцитом шляхом оптимізації можливостей прогнозу клінічного перебігу захворювання.

Завдання дослідження.

1. Провести ретроспективну та проспективну оцінку особливостей клінічного перебігу захворювання у хворих на ЗФГ МТ в залежності від віку хворих, локалізації пухлини, її розмірів, стадії, категорії TNM, ступеню диференціювання та профілю лікувального закладу, де хворому вперше проводилось лікування.

2. Проаналізувати результати хірургічного, комбінованого та комплексного методів лікування хворих на ЗФГ м'яких тканин.

3. Вивчити ДНК-статус та проліферативну активність клітин ЗФГ.

4. Дослідити показники експресії онкогенних мікроРНК -182 та -199a та онкосупресорної мікроРНК-34a у клітинах ЗФГ м'яких тканин.

5. Узагальнити клінічні, гістологічні, імуногістохімічні критерії місцево-розповсюджених гістіоцитом м'яких тканин кінцівок з оцінкою їх прогностичної значимості.

6. Розробити алгоритм прогнозування клінічного перебігу злоякісних фіброзних гістіоцитом м'яких тканин кінцівок.

Об'єкт дослідження: хворі на злоякісну фіброзну гістіоцитому м'яких тканин кінцівок та операційний матеріал пухлин хворих на злоякісну фіброзну гістіоцитому.

Предмет дослідження: захворюваність, виживаність, методи діагностики і лікування у хворих на злоякісну фіброзну гістіоцитому м'яких тканин кінцівок, прогностичні критерії патологічного процесу, ДНК – цитометричні параметри, маркер активної проліферації – Ki-67, мікроРНК у пухлинних клітинах ЗФГ МТ кінцівок, можливості використання показників плоідності, маркеру активної проліферації – Ki-67, мікроРНК в якості прогностичних маркерів у хворих на ЗФГ МТ кінцівок.

Методи дослідження: клінічні (огляд, пальпація, анамнез захворювання), рентгенологічні (рентгенографія зони ураження кінцівки, КТ, МРТ), ультразвукові (В-режим, доплерсканування), морфологічний (цитологічні дослідження після пункційної біопсії), гістологічні та імуногістохімічні дослідження біоптатів після трепан-біопсії та оперативних втручань, проведення ДНК – аналізу методом проточної цитометрії, дослідження експресії маркеру проліферативної активності пухлин Ki-67 проводили імуногістохімічним методом, визначення експресії мікроРНК – методом ПЛР у реальному часі. Статистичну обробку одержаних результатів проводили за допомогою математичної програми медико-біологічної статистики STATISTICA 6.0. Обчислення і порівняння достовірності відмінностей середніх величин здійснювали з використанням t-критерію Ст'юдента; достовірними вважали відмінності з вірогідністю не менше 95% ($p < 0,05$). Кореляційний аналіз проводили за допомогою розрахунку коефіцієнта кореляції Пірсона. Вживаність хворих аналізували за методом Каплан-Мейєра, достовірність між кривими – за log-rank тестом.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше проведено комплексне ретроспективне та проспективне дослідження, яке дозволило з'ясувати клінічні та молекулярно-біологічні особливості ЗФГ м'яких тканин кінцівок та запропонувати шляхи оптимізації факторів прогнозу і лікування хворих з рецидивами.

Вперше проведено порівняльний аналіз різних методів лікування хворих з локальними та місцево - розповсюдженими формами первинної та рецидивної злоякісної фіброзної гістіоцитомі м'яких тканин кінцівок. Вперше на підставі узагальнення результатів лікування хворих на ЗФГ м'яких тканин виявлені фактори, які впливають на розвиток рецидивів.

Вперше визначено, що показники загальної та безрецидивної виживаності хворих ЗФГ МТ кінцівок залежать від локалізації пухлини та не залежать від статі та віку хворих.

Встановлено, що віддалені результати лікування хворих на ЗФГ залежать від стадії пухлинного процесу його TNM критеріїв та якості надання первинної лікувальної допомоги.

Встановлена залежність результатів лікування від стадії та ступеню злоякісності пухлини у даної категорії хворих. Проведено порівняльний аналіз результатів різних методів лікування хворих з місцевими рецидивами. Вперше ідентифіковано молекулярно-біологічні та епігенетичні ознаки, асоційовані зі ступенем злоякісності та агресивністю перебігу ЗФГ. Найбільший індекс проліферації ($64, \pm 12,2$) та високі показники експресії Ki-67 ($68,9 \pm 3,3$) зафіксовано у пухлинних клітинах хворих на рецидивуючі ЗФГ ($p < 0,05$).

Вперше доведено зв'язок показників експресії мікроРНК-34а, -182 та -199а зі ступенем диференціювання та проліферативною активністю ЗФГ, а також із ризиком виникнення рецидиву захворювання. Показано, що характерною ознакою ЗФГ з несприятливим перебігом хвороби є підвищення рівня експресії мікроРНК – 182 та мікроРНК – 199а на тлі зниження рівня експресії мікроРНК – 34а ($p < 0,05$). У хворих зі сприятливим перебігом захворювання рівні мікроРНК-182 та -199а були у 1,5 та 2 рази нижчими, а мікроРНК-34а – вищим на 56%.

Практичне значення одержаних результатів. Проведені дослідження визначають шляхи підвищення ефективності лікування хворих на злоякісну фіброзну гістіоцитому м'яких тканин кінцівок, допомагають у виборі органозберігаючого методу лікування хворих з первинною і рецидивною формами ЗФГ. Запропонована оптимальна оцінка факторів прогнозу дає можливість планувати лікування з урахуванням біологічних особливостей пухлини.

На підставі комплексних клінічних та молекулярно-біологічних досліджень розроблено алгоритм прогнозування агресивності перебігу ЗФГ шляхом дослідження ДНК-статусу, проліферативної активності та експресії мікроРНК -182, -199а та -34а у пухлинних клітинах. Доведено, що

використання розробленого алгоритму є доцільним при визначенні ризику виникнення рецидивів у хворих на ЗФГ, що забезпечує вчасну корекцію схем терапії, покращує віддалені результати лікування і показники виживаності цього контингенту хворих.

Результати дисертаційної роботи впроваджено в практику Національного інституту раку МОЗ України (м. Київ), Київського міського онкологічного диспансеру, ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини» НАМН України (м. Київ), ДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва НАМН України (м. Харків)», ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України (м. Київ)», Комунального некомерційного підприємства «Центральна міська клінічна лікарня» Ужгородської міської ради.

Матеріали дослідження можуть бути використані у практичній роботі лікарів відділень онкології опорнорухомого апарату та патоморфологічних лабораторій онкологічних закладів України, в закладах ортопедії – травматології України, у лекціях для студентів медичних ВНЗів та лікарям на курсах підвищення кваліфікації з онкології, ортопедії – травматології.

Отримані результати можуть стати підґрунтям для розробки нових діагностичних критеріїв та схем лікування у хворих на саркому МТ кінцівок різних гістологічних типів із застосуванням таргетних препаратів.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є закінченим дослідженням, основна частина якого виконана безпосередньо автором. Мета та дизайн дослідження розроблені у співпраці з науковим керівником. Здобувачем особисто проведено інформаційний пошук та аналіз наукової літератури з питань, які були об'єктом і предметом дослідження. Автор безпосередньо приймав участь в хірургічному та хіміотерапевтичному лікуванні основної кількості пацієнтів, самостійно опрацював медичну документацію хворих, які знаходились на лікуванні в інституті за період 1985 – 2018 років, провів набір матеріалів для дослідження. Брав участь та самостійно виконав частку оперативних втручань у хворих, залучених у

дослідження. Здобувач самостійно провів аналіз одержаних результатів, здійснив статистичну обробку та впровадження їх в практику. Дисертант брав безпосередню участь у підготовці наукових публікацій до друку. Спільно з науковим керівником сформульовано основні положення та висновки дисертації. Здобувачем самостійно сформульовані практичні рекомендації. У роботах, написаних у співавторстві реалізовані наукові ідеї здобувача.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи представлені та обговорені на: VI конгресі Південно-Східного Європейського Медичного форуму та XIV з'їзді Всеукраїнського лікарського товариства (м. Одеса, 9-12 вересня 2015р.); XIII з'їзді онкологів та радіологів України (м. Київ, 26-28 травня 2016р.); XVI конгресі Світової Федерації Українських лікарських товариств (м. Київ, 22-23 серпня 2016р.); XVI з'їзді Всеукраїнського лікарського товариства (Кам'янець-Подільський 28 вересня – 1 жовтня 2017р.); XVII Конгресі Світової Федерації Лікарських товариств (м. Тернопіль 20-23 вересня 2018р.);

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 29 наукових робіт, у тому числі 13 статей; 7 у фахових виданнях переліку МОН України, 3 статті у періодичних виданнях держав, які входять до Організації економічного співробітництва та розвитку та Європейського Союзу, 1 опублікована в науковому журналі США, 13 тез у матеріалах наукових форумів, 1 патент України на корисну модель, 1 інформаційний листок МОЗ України, 1 методичні рекомендації МОЗ і НАМН України.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота обсягом 248 сторінок складається із анотації, вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали і методи дослідження», 2 розділ власних досліджень, розділу «Узагальнення результатів дослідження», висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, який налічує 307 посилань (126 кирилицею та 181 латиницею). Дисертаційна робота містить 40 рисунків і 35 таблиць.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ СТАН ЗАХВОРЮВАНOSTІ, ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ЗЛОЯКІСНУ ФІБРОЗНУ ГІСТІОЦИТОМУ М'ЯКИХ ТКАНИН КІНЦІВОК ТА РОЗВИТОК МІСЦЕВОГО РЕЦИДИВУВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Захворюваність та розвиток місцевих рецидивів злоякісної фіброзної гістіоцитомою м'яких тканин кінцівок.

Злоякісна фіброзна гістіоцитома (ЗФГ) є однією із самих частих форм сарком м'яких тканин і становить від 15 до 30%, серед усіх неоплазій м'яких тканин і вважається найбільш поширеною формою сарком у хворих віком старше 40 років [3, 123, 99, 19, 255, 229]. Вперше вона була виділена в самостійну нозологічну форму O'Brien J.T. і Stout A.P. в 1964 році [248]. В якості самостійної нозологічної форми з виділенням основних її гістологічних варіантів – плеоморфного, міксоїдного, гігантоклітинного і запального – була описана в середині 70-х років минулого століття [123, 1, 8, 19]. Описання схожої за гістологічною картиною пухлини повідомлялось і раніше під різними назвами. В 1912 році Mc.Donaugh R. описав підшкірну пухлину і назвав її гістіоцитарною фіброзною гістіоцитомою. В 1925 році Levy G. запропонував провести розподіл між гістіоцитарними і фібробластичними пухлинами. Sancar F.E., Caro M.R. (1936) використали дві нові назви, які відносяться до одного типу пухлини, ксеантогранульома і гістіоцитома шкіри [79]. Відтворену в експерименті ЗФГ м'яких тканин розцінюють як низько диференційовану саркому фібробластичної природи [85].

ЗФГ – пухлина, яка розвивається із незрілих мезенхімальних клітин з переважним диференціюванням в бік гістіоцитарних і фібробластичних елементів [93, 123, 124, 1, 19]. Крім цього, джерелом розвитку ЗФГ може

бути гранульома стороннього тіла в випадках хронічного запального процесу різної етіології [246, 255].

Іонізуюче випромінювання підвищує ризик розвитку сарком м'яких тканин і злоякісна фіброзна гістіоцитома – найбільш частий, після радіаційний гістологічний тип, середній інтервал розвитку якого становить 8-10 років [113, 57, 299, 157]. В 10% випадках вона виникає через 10-15 років як друга злоякісна пухлина у хворих, які отримували променеву терапію з приводу раку молочної залози, шийки матки, ретинобластоми, хвороби Ходжкіна, множинної мієломи [299, 129].

ЗФГ як правило локалізується в 70-75% в м'яких тканинах кінцівок, при цьому в половині випадків в нижніх. У 2/3 хворих пухлина розміщується в глибині, всередині м'язів [79, 7, 254, 176, 137, 150], але може вражати кістки, легені, середостіння та інші органи [126, 96, 49, 203, 229]. ЗФГ відноситься до групи сарком м'яких тканин, які за особливостями росту, клінічному перебігу та прогнозу відносяться до числа найбільш агресивних пухлин людини [99, 58].

Показники летальності в перший рік після встановлення діагнозу становлять біля 32,0 - 34,5% [156, 178, 172]. Незважаючи на постійне вдосконалення методів лікування, включаючи сучасні засоби променевої і хіміотерапії, результати залишаються незадовільними. На жаль у 40 - 60% хворих на момент встановлення діагнозу відмічається вже III-IV стадія захворювання, із яких не менше 80% мають пухлини високого ступеня злоякісності [300], що робить одне хірургічне лікування малоефективним. При II-III стадії показники виживаності не перевищують 70% і знижуються до 46% при наявності метастазів в регіонарних лімфатичних вузлах. При IV стадії показник виживаності становить всього 19% у чоловіків і 9,8% у жінок [280, 156].

Серед пацієнтів переважну кількість становлять чоловіки (1,4:1) частіше віком 50-60 років, незважаючи на це, пухлина зустрічається у пацієнтів різного віку. Середній вік хворих ЗФГ м'яких тканин, за даними

різних авторів становить від 47 до 64 років [154, 174, 187, 271]. Christopher D.M. et.al., 2014 виділили вікові піки, які є найбільш характерні для кожного варіанту ЗФГ м'яких тканин. Для плеоморфного і міксоїдного типів віковий пік захворюваності приходить на сьомий десяток, ангіоматозного – на другий. Гігантоклітинний і запальний типи не мають визначеного піку і можуть зустрічатись в широкому віковому діапазоні [150].

За класифікацією 2013 р. всі високо злоякісні пухлини із групи фіброгістіоцитарних пухлин переведені в групу недиференційованих / некласифікованих сарком, а замість терміну «злоякісна фіброзна гістіоцитома» використовується «недиференційована плеоморфна саркома високого ступеня злоякісності» [78, 7, 182].

Найбільш яскравою рисою ЗФГ м'яких тканин, як і СМТ взагалі, є їх здатність до наполегливого рецидивування. Багато авторів вважають розвиток рецидивів після видалення пухлини скоріше правилом, ніж винятком. Частоту виникнення локальних рецидивів після видалення первинної пухлини, не зважаючи на деякі успіхи в лікуванні СМТ, можна порівняти з даними піввікової давнини і варіює в широкому діапазоні від 25 до 60% випадків, а в залежності від характеру лікування первинної пухлини може досягати 90% [5, 99, 57]. При цьому, частота повторних рецидивів досягає 50% і більше [76, 279, 222].

На сьогоднішній день не вщухають суперечки відносно клініко-морфологічних факторів рецидивування, таких як ступінь злоякісності, розміри, локалізація, проліферативна активність, глибина розташування пухлини, вік хворого, наявність попередніх рецидивів в анамнезі і наявність окремих молекулярно – генетичних маркерів [15, 21, 242].

В проспективному дослідженні 951 хворих з первинними саркомами м'яких тканин кінцівок, для визначення незалежних прогностичних факторів локального рецидивування, метастазування і виживаності, використовуючи стандартні фактори, включали і гістологічний тип пухлини. Автори прийшли

до висновку, що біологічна поведінка сарком м'яких тканин різна серед гістологічних підтипів і потребує подальшого вивчення [212].

Ряд дослідників відмічають, що полеміка відносно прогностичного значення гістологічного типу СМТ багато в чому обумовлена відсутністю великих рандомізованих досліджень, проведення яких в свою чергу ускладнено відносною рідкістю пухлини [5].

Немає ні якого сумніву, що рецидив є трагедією для пацієнта і дуже часто сприймається як неадекватна робота хірурга. Описані випадки, коли пацієнтів, які перенесли першу операцію в спеціалізованих закладах, значно рідше вдається вилікувати від рецидиву, і пов'язують це з тим, що рецидив, який виник після адекватного висококваліфікованого хірургічного втручання, не залишає можливості для наступної органозберігаючої операції, крім цього автори вважають біологію пухлини єдиним поясненням відсутності впливу локального рецидиву на довгострокову виживаність хворих СМТ [191, 144].

При написанні практичного керівництва по веденню хворих на СМТ кінцівок було проведено аналіз 33 публікацій, присвячених питанню країв резекції з 1975 до 2011 року. Стало очевидним, що немає проспективних і рандомізованих досліджень, присвячених адекватному краю резекції. З урахуванням проведеної роботи автори вважають цільовим негативний край резекції. Так як, виникнення рецидивів можливо і при негативному краю резекції, вважається, що значний вплив на цю подію спричиняють фактори, пов'язані з біологічними характеристиками пухлини [205].

Очевидно, що такі фактори як тип пухлини, ступінь злоякісності і навіть тип краєвої тканини (фасції) – впливає на розвиток як локального, так і системного рецидиву. Безпосередньо, причина виникнення самого локального рецидиву потребує подальшого вивчення. Можливо, набираючи оберти молекулярно-генетичні дослідження, дозволять пролити світло на інші характеристики пухлини, що впливають на результат захворювання.

1.2 Питання діагностики первинної та рецидивної злоякісної фіброзної гістіоцитом м'яких тканин кінцівок.

Діагностика злоякісної фіброзної гістіоцитом м'яких тканин важка, як і взагалі сарком м'яких тканин, до нозологічних форм яких вона відноситься. 2001-2010 роки були об'явлені ВООЗ десятиліттям боротьби з захворюваннями кістково-м'язової системи. При цьому акцентувалась увага на їх злоякісних новоутвореннях, диференційна діагностика котрих не розроблена і методи лікування мало ефективні [30, 31]. Більшість хворих з пухлинами м'яких тканин це молоді люди і нажаль поступають в спеціалізовані лікувальні заклади вже з захворюваннями в занедбаному стані, помилки в ранній діагностиці котрих досягають 50-85% [111, 31, 120, 58, 40]. Це пояснюється відсутністю патогномонічної симптоматики, специфічності первинних клінічних проявів, недостатніми знаннями даної патології лікарями загальної лікувальної мережі, їх недостатньою інформованістю про можливість сучасних інструментальних методів обстеження [46, 31, 107, 97]. Помилки в діагностиці, гіподіагностика, є причиною вибору неадекватної тактики лікування хворих – призначення протизапальних препаратів, протипоказаних при даному захворюванні фізіотерапевтичних процедур, невиправдано довгий період спостереження, хірургічне лікування виконується не своєчасно і в недостатньому обсязі [79, 119, 120, 24, 40].

В половині випадків діагноз встановлюється тільки через 6 місяців і більше з моменту виникнення перших симптомів захворювання. Аналіз причин пізньої діагностики показав, що основні з них це пізнє звернення пацієнтів і помилки лікарів на перших етапах обстеження [24, 285, 295].

Основним методом променевої діагностики ЗФГ і сарком м'яких тканин продовжує залишатись конвенційні рентгенологічні дослідження, але диференційно - діагностичні можливості методу недостатні. В останнє десятиліття з цією метою почали застосовувати комп'ютерну томографію, магнітно-резонансну томографію (МРТ) та ультразвукову діагностику (УЗД).

Кожен із цих методів має певні переваги, котрі не забезпечують помітного покращення діагностики сарком м'яких тканин, але сучасні можливості застосування в комплексі діагностичних радіологічних технологій дозволяють не тільки забезпечити досягнення максимальної інформативної діагностичної картини, але і досягти зниження променевого навантаження [29, 22, 23, 260, 289, 217].

Променева діагностика пухлини м'яких тканин повинна базуватись головним чином на комплексному використанні рентгенологічного і ультразвукового методів при обов'язковому урахуванні клініко-анамнестичних даних (вік пацієнта, топографоанатомічна локалізація утворення, темп росту та інш.) [26, 76, 17, 148, 213, 217].

Унікальним методом з цієї точки зору є УЗД дослідження – одне із напрямів, що постійно розвивається в діагностичній радіології в останні роки [29, 112, 22, 116, 269].

Проводяться розробки різних діагностичних сонографічних і доплерографічних шкал по виявленню СМТ. Наприклад, Nagano S. і співавтори у 2015 році провели оцінку шкали ультразвукового скринінга сарком (ultrasoundbased sarcoma screening (USS) score). Шкала включала ехогенність, структурність пухлини, оцінку кровонаповнення, діаметр пухлини. Чутливість і специфічність методу для сарком МТ склали 85,1% та 86,9% відповідно. Автори дійшли до висновку, що для оцінки злоякісності утворення МТ кольорової доплерографії недостатньо. Є необхідним комбінація клінічних даних, ультразвукової картини, доповненої шкалою ультразвукового скринінга, а також даних МРТ-дослідження [241].

Ультразвукова еластографія – нова діагностична методика, яка має значення для планування хірургічного лікування, так як більш точно, контрастніше показує об'єм тканин, що підлягають видаленню при операції з приводу пухлин, які не мають капсули [39, 201].

Мікропузирькові контрастні речовини для ультразвукової діагностики являють собою мікропузирьки повітря або інших газів, інкапсульовані в

оболонку різного хімічного складу, діаметром від 2 до 6 нм. Здатність мікропузирьків змінювати характеристики відображеного сигналу лежить в основі ряду технологій обробки ультразвукових сигналів, які дозволяють «вичленяти» сигнали від контрастної речовини із усього потоку відображених ультразвукових коливань. Це дає можливість візуалізувати та відслідковувати в режимі реального часу розповсюдження контрастної речовини в зацікавленій зоні і дозволяє окремо досліджувати артеріальну і венозну фази контрастування, а також візуалізувати внутрішньопухлинні судини діаметром біля 40мкм [86, 258, 304, 283].

Застосування комп'ютерної томографії (КТ) збільшилось з появою спіральних багатозрізових томографів, які дають можливість значно прискорити проведення дослідження і при аналізі використати можливість побудови багатоплощинних реконструкцій. Злоякісні пухлини мають близьку оптичну щільність з м'язами і тому визначення дійсних розмірів новоутворення при КТ, навіть при використанні внутрішньовенного контрастування утруднене. Досить чітко межі пухлинного утворення при КТ є можливим виявити при умовах, що його коефіцієнт поглинання відрізняється від здорових тканин на 10-15 одиниць Хаунсфілда. Вважається, що основне призначення КТ – виявлення віддалених метастазів в черевній та грудній порожнині [97, 40, 41, 130].

Ангіографія на сьогоднішній день виконує досить обмежену роль в діагностиці СМТ і майже утратила своє значення [202].

При МРТ є можливість отримати більш чіткі зображення пухлини в трьох перпендикулярних проекціях, і що особливо є цінним це можливість визнання співвідношення пухлини і судинно-нервового пучка, пухлини і кісткових структур, що прилягають. Отримана під час МРТ інформація про стан магістральних судин є досить повною і дає можливість запобігти виконання ангіографії. Крім даних про первинну пухлину, МРТ дозволяє дати правильну оцінку стану регіонарних лімфатичних вузлів і з великим ступенем достовірності підозрювати можливе їх метастатичне ураження.

Велика кількість дослідників продемонструвала провідну роль МРТ в діагностиці утворень м'яких тканин [38, 17, 18, 211, 166, 135, 133].

В випадках внутрішньом'язового розміщення пухлини є можливість уточнення залучення волокон м'язів (розшарування або інвазії). МРТ є цінним інструментом в руках клініциста для виявлення та діагностики рецидивів СМТ, але у відповідності до даних світової літератури, не зовсім зрозуміла роль МРТ в рутинному виявленні рецидивів [301, 215, 237].

Незважаючи на те, що вищезазначені анатомопографічні методи візуалізації залишаються основними в арсеналі засобів діагностики СМТ, радіонуклідні дослідження – однофотонна емісійна томографія (ОФЕКТ) та позитронно емісійна томографія (ПЕТ) – все частіше використовуються для отримання уточнюючої інформації про розповсюдженість і функціональний стан пухлинного процесу [97, 41, 127].

ПЕТ сканування на сьогоднішній день не використовується в рутинній практиці для виявлення первинних пухлин. The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) запропонували застосовувати ПЕТ як прогностичний метод, а також для стадіювання та визначення відповіді на хіміотерапевтичне лікування [22, 37, 204, 199].

При аналізі відповіді на передопераційну хіміотерапію ПЕТ була значно більш точною, ніж критерії RECIST. В проспективних дослідженнях з резектабельними СМТ високого ризику зниження поглинання радіофармпрепарата на 35% після першого циклу ХТ було чутливим предиктором гістопатологічної відповіді пухлини [138, 147, 161].

Є думка, що в теперішній час даний метод не може бути золотим стандартом в спостереженні за пацієнтами з саркомами МТ, але в деяких випадках може надати ефективну діагностичну інформацію при сумнівних результатах морфо-анатомічних методів візуалізації [262].

В процесі постановки діагнозу і точної анатомічної локалізації пухлини м'яких тканин, необхідна її біопсія для морфологічної ведифікації [101, 166, 251]. В 95% випадків цитологічно встановлюється діагноз злоякісної природи

пухлини. У 88% є можливість говорити про ступень диференціювання пухлини, та в 75% про гістогенетичний підтип пухлини [229, 132].

Гістологічна і цитологічна діагностика сарком м'яких тканин, і зокрема ЗФГ, досить складна, що зумовлено морфологічною гетерогенністю пухлини [93, 123, 56, 255, 229]. Не однорідний склад клітин в зв'язку з беструктурно розміщеними скупченнями незрілих і поліморфних (в тому числі багатоядерних) клітин переважно гістіоцитарного і фібробластного походження, з ділянками ксантоматозу, міксоматозу, фіброзу, остеїду, з формуванням пучково-муарових структур і наявністю різного ступеню вираженої інфільтрації характеризує варіабельність цитограм і заважає верифікації ЗФГ [19].

Розвиток імуногістохімічного методу дозволив уточнити морфологічну характеристику злоякісних пухлин м'яких тканин складного гістогенезу. В клітинах ЗФГ відмічають експресію гістіоцитарних (лізоцим, CD68, α -1-антитріпсиін, α -1-антихемотрипсин), фібробластних (фібробласт асоційованих антитіл, колаген, пролілгідроксилаза, 3-нуклеотидаза, фактор XIIIa) і неспецифічних клітинних маркерів мезенхімального диференціювання (виментин, катепсін В). В клітинах ЗФГ присутні антагенни, що виробляються кісткоутворюючими клітинами (лужна фосфатаза, остеонектин). ЗФГ класифікують як поліморфно-клітинну саркому м'яких тканин в зв'язку з виявленням, окрім вище наведених, маркерів жирової, м'язової та нейрогенної тканини. При електронній мікроскопії в клітинах ЗФГ також виявляють ознаки різнонаправленого диференціювання [203, 123, 124, 251].

1.3. Лікування первинної і рецидивної злоякісної фіброзної гістіоцитоми м'яких тканин.

В лікуванні ЗФГ м'яких тканин застосовують різні методи – хірургічний, комбінований, комплексний. Їх вибір залежить від ряду факторів. В першу чергу від стадії пухлинного процесу, її розповсюдженості,

локалізації, темпу росту, взаємного зв'язку з оточуючими анатомічними структурами (нервовими та судинами стволами), рівня диференціювання, по друге – від віку, загального стану хворих, та в третю – від характеру і вираженості супутніх захворювань, умов та оснащення медичної установи. Більшість авторів вказують, що лікування повинно бути багатокомпонентним і вирішувати одночасно як проблему профілактики рецидивів, так і метастазування [95, 113, 94, 33, 261, 218, 136].

ЗФГ кінцівок до початку клінічних проявів дуже часто досягає великих розмірів, що обумовлює труднощі контролю за пухлиною. Забезпечення локального контролю пухлини не рідко потребує розширення обсягу оперативного втручання, що призводить до втрати функції кінцівки або її ампутації у 10% випадків. Виконання ампутації не збільшує показник виживаності, котра в більшому ступені визначається розвитком системної симптоматики [303, 127].

На сьогоднішній день, враховуючи рідкість патології і гетерогенність морфологічної структури, стандартів лікування ЗФГ м'яких тканин як низького так і високого ступеню злоякісності не існує, але всі дослідження вказують на необхідність застосування багатокомпонентної терапії, яка включає неoad'ювантну хіміотерапію, хірургічне втручання і ад'ювантну хімію – або хіміопроменеву терапію, адаптовану до ступеню лікувального патоморфозу видаленої пухлини [105, 99, 37].

В той же час велика кількість різноманітних підходів, методик, які застосовуються для лікування, тільки підкреслюють недосконалість лікування, яке проводиться і обумовлює необхідність подальших досліджень.

1.3.1. Хірургічне лікування первинної і рецидивної злоякісної фіброзної гістіоцитом м'яких тканин.

Історично – основним методом лікування ЗФГ м'яких тканин був хірургічний. Особливу складність представляє проблема вибору обсягу оперативного втручання. Зустрічається багато помилок, як при тлумаченні

матеріалів біопсії, так і лікуванні м'якотканних пухлин даного виду. Саме тому неадекватне хірургічне лікування зустрічається досить часто [109, 106, 107, 188, 152, 206, 139]. Неадекватне хірургічне видалення зустрічається, коли пухлина видалена без відповідної до операційної оцінки обсягів втручань і дотримання принципів абластики [22, 158, 139]. Неадекватна хірургічна резекція – помилка, яка часто зустрічається при лікуванні ЗФГ м'яких тканин, яка потребує повторного втручання в умовах відсутності пухлинних клітин в краях резекції. Саме цьому пацієнтів, у яких є підозра або встановлено діагноз «саркома м'яких тканин», рекомендується направляти в спеціалізовані стаціонари для проведення адекватного комплексного лікування [23, 223, 195].

Хірургічний метод як самостійний вид лікування і як компонент комбінованої або комплексної терапії залишається провідним в лікуванні ЗФГ м'яких тканин при дотриманні принципів абластики хірургічного втручання і всебічно обгрунтованого вибору адекватного обсягу оперативного втручання при пухлинах кінцівок [122, 6, 100, 117, 220, 219].

В 40 - 50-ті рр. більше ніж у третини хворих відмічалось місцеве рецидивування після хірургічного втручання [141, 233]. Вважали, що такі результати пов'язані з обсягом хірургічного втручання і ампутація як радикальний метод стала стандартом лікування. Але рівень місцевого рецидивування виріс до 47% [179]. Такі високі цифри розвитку рецидивів дозволяють вважати, що в 40 - 50-ті рр. в хірургії СМТ більше уваги приділяли техніці виконання операції, а не знанням про розповсюдження пухлинного процесу [23]. Bowden I. та Booher R.J. в 1958р. вперше описали феномен локо регіонального розповсюдження СМТ, порівнюючи в своїх роботах лікування пухлин, що ростуть в межах одної анатомічної зони [141]. Взявши за основу представлені Bowden I. Booher R.J. уявлення, що ризик місцевого рецидивування більше залежить від рівня резекції, ніж від типу хірургічного втручання, Simon M.A. і Enneking W.F. (1976) запропонували використовувати консервативний хірургічний підхід в лікуванні СМТ. Таким

чином вдалося досягти зниження рівня місцевого рецидивування до 15 - 20% як при використанні тільки одного органозберігаючого лікування, так і в комбінації з ПТ [273,173]. В 1984р. в США на конгресі НІН органозберігаюча хірургія була рекомендована як стандарт в лікуванні СМТ. З 1988 до 1993 р. відсоток виконаних ампутацій в США знизився з 29,3% до 9% [256].

Взагалі всі оперативні втручання поділяють на радикальні, умовно – радикальні, нерадикальні та паліативні [25, 125, 4, 11].

Радикальними вважають операції, при яких пухлину видаляють в єдиному м'язово-фасціальному футлярі [104, 4]. В теперішній час, поряд з футлярно-фасціальним висіченням, часто використовують і широке місцеве висічення, при якому проводять резекцію пухлини з захопленням не менше 5см від краю здорових оточуючих тканин. Для цього роблять широкі розрізи, які дають можливість отримати операційне поле достатнє для ретельної ревізії і виконання операції з дотриманням основного принципу онкології – абластинності [92, 4]. Залучення до пухлинного процесу судин не є лімітуючим фактором для виконання органозберігаючих операцій. Якщо пухлина розміщена в зоні судинно-нервового пучка, то спочатку операції його виділяють і беруть на лігатури – держалки, проксимально та дістально від місця враження. В випадках коли процес розповсюджується внутрішньо-м'язово, тоді як варіант вибору є повне видалення м'яза з фасцією, яка його вкриває, або часткова резекція м'язів, які прилягають до пухлини, відступивши від її краю не менше 5см. Вторинне ураження кісткових структур потребує включення до блоку видалених тканин ділянки кістки, або окістя, яке прилягає. Ділянки шкіри, які інфільтровані пухлиною, також висікають в єдиний блок з усіма тканинами, що видаляють. Радикально виконана резекція, як і ампутація, дозволяє забезпечити рівень локального контролю СМТ кінцівки в межах від 70 до 95% [4, 105, 306, 168, 153, 232].

Мінімально доступною вважається довільно вибрану ширину 2 см, при якій операція признається умовно-радикальною [4, 10].

До хірургічних втручань виконаних не радикально, відносяться операції під час яких порушується цілісність СМТ, або ширина краю резекції становить менше 2см. Частота розвитку локальних рецидивів при таких операціях вища в порівнянні з радикальними, при порушенні цілісності пухлини вона становить 33 - 63%, при висіченій по краю-біля 14% [4, 102, 267].

Ампутація все ще є необхідна для деяких пухлин, особливо великих розмірів з великим кістковим і нейроваскулярним ураженням, котрі є не чутливими до неoad'ювантного лікування і для яких органозберігаючий підхід дає слабкий функціональний результат і виконуються на теперішній час у 10% пацієнтів [263, 185, 193].

В більшості центрів, що займаються лікуванням злоякісної фіброзної гістіоцитоми м'яких тканин, до органозберігаючих операцій відносяться футлярно-фасціальне висічення і широке місцеве висічення пухлини. Просте висічення пухлини використовується тільки для морфологічної діагностики. До факторів, які торкаються принципів економної резекції відносяться: локалізація пухлини, гістологічний вид, ступень злоякісності і розмір первинної пухлини. Для великих пухлин необхідно розглядати питання проведення доопераційної променевої і (або) хіміотерапії. Зменшення розмірів пухлини може дати можливість виконання органозберігаючої операції, яка має кращий функціональний результат. Оцінка остаточної функції кінцівки, нейроваскулярної участі і реакції пухлини в більшості випадків буде визначати вид економної резекції кінцівки [79, 98, 191].

Незважаючи на наявність теоретичної переваги резекцій одним блоком, широкого застосування вони не отримали. В повідомленні Stotter A.T. et.al. (1990) із 143 виконаних оперативних втручань тільки у 21 пацієнтів (15%) проведено футлярно-фасціальне висічення. Радикальні операції мають високий відсоток успіху, але вони мають і ряд недоліків. Перш - за все, це функціональні та косметичні наслідки [95, 263, 234]. Враховуючи функціональні наслідки цих операцій і можливості виконання широкого

місцевого висічення пухлини з подальшою ад'ювантною променевою терапією – в теперішній час виконуються рідко [282, 142]. Широке місцеве висічення з ад'ювантною променевою терапією застосовується значно частіше. При таких операціях пухлину з краями зовнішньої нормальної тканини, без порушення пухлини відступивши від краю реактивної зони на 2 см розглядається достатнім в ряді досліджень, але збереження нервів і магістральних судин може потребувати зменшення зони висічення [105, 271, 252]. Кожний випадок захворювання є унікальним і потребує ретельного розгляду анатомічного розміщення пухлини з визначенням які структури (м'язи, нерви, судини, кістки) можливо будуть підлягати резекції під час оперативного втручання. Розрізи шкіри рекомендовано виконувати з висіченням рубців після біопсії і м'яких тканин які їх оточують [110, 23, 76].

Вважається, що до 90% поверхневих сарком спочатку підлягає економному незапланованому висіченню [186]. Незапланованим називається випадкове видалення пухлини під приводом її доброякісності. Ці операції, як правило, проводяться в неонкологічних стаціонарах. Причинами є помилки первинної діагностики СМТ [34, 117].

Дослідники із Seoul National University Hospital (Південна Корея) проаналізували історії хвороб 121 пацієнта на предмет виявлення ризиків рецидивування СМТ після незапланованого висічення в неонкологічних стаціонарах і прийшли до висновку, що кількість локальних рецидивів при первинному висіченні СМТ в неспеціалізованих закладах достовірно вища [206].

J.R. Goodlad et.al. в 1996 році провели ретроспективний аналіз результатів лікування 236 хворих на СМТ. У 95 із них оперативне лікування було проведено не в спеціалізованому стаціонарі з гістологічно підтвердженим неадекватним об'ємом резекції. Усім пацієнтам було проведено повторне видалення післяопераційного рубця. У 56 (59%) випадках виявлена залишкова пухлина, в 31 випадку вона визначалась

макроскопічно. Автори дійшли висновку, що більшість рецидивів пухлини є наслідком неадекватної первинної операції [188].

У клініці Mount Sinai Hospital (Канада) провели лікування 65 пацієнтам, які поступили після незапланованого видалення СМТ кінцівок у неспеціалізованих закладах. Середній час спостереження склав 6 місяців. Усім хворим були виконані повторні оперативні втручання з адекватним обсягом видалених тканин. Залишки пухлини були виявлені мікроскопічно у 23 із 65 пацієнтів, у 9 із 23 пацієнтів виявлені клітини пухлин в кряях резекції після повторної резекції. У 5 виник локальний рецидив протягом періоду спостереження. Авторами не знайдено зв'язку між виявленням залишків пухлини і фактором розміру і агресивності первинної пухлини, застосуванням передопераційної променевої терапії або інтервалом між першою та другою операцією. Прийнято рішення, що факт наявності резидуальної пухлини після першого економного висічення непередбачуваний і є цілеспрямованим повторне висічення у всіх пацієнтів, яким проведено незаплановане хірургічне лікування [247].

В ретроспективному дослідженні Moureau - Zabotto L. проаналізовано лікування 83 пацієнтів з локальними рецидивами СМТ кінцівок. При медіані спостереження 59 місяців, у 45% випадків пухлина рецидиву вала, у 62% - повторно. В зв'язку з великою частотою повторних рецидивів автори прийшли до висновку, що само по собі виникнення рецидиву збільшує ризик наступного відновлення захворювання. Якість лікування першого рецидиву є вирішальним і повинно бути по можливості органозберігаючим, включаючи комбінацію хірургічного лікування з ПТ. Основні зусилля повинні бути направлені на підвищення якості лікування первинних пухлин, яке здійснюється у великих онкологічних центрах, що мають досвід в лікуванні даної нозології [238].

Hanasilo C.E. et.al. (2014) повідомили про наявність у 91,3% випадків залишкових пухлин після ревисічення з приводу первинного економного видалення СМТ [196]. За даними Umer H.M. et.al. (2013), навіть при

ревисіченні рубця в короткий термін, ризик локального рецидиву у даної групи пацієнтів підвищується в 1,5 рази [296].

При лікуванні рецидивного захворювання, клініцист має справу з різноманітними групами хворих і відповідно з нетиповими клінічними сценаріями. У пацієнтів з локальним рецидивом захворювання, лікування проводиться в залежності від стадії пухлинного процесу. У відповідності до «Клініко-практичного керівництва загальнонаціональної мережі по боротьбі проти раку» (NCCN) США (2017) – хірургічне лікування є стандартом первинної терапії більшості сарком. Якщо пацієнт не може бути прооперованим у відповідності до основних принципів хірургічного лікування, то в якості альтернативного варіанту слід розглядати проведення передопераційної ПТ або ХТ [244]. У відповідності до рекомендацій Європейського Товариства Онкологів (ESMO), стандартом оперативного лікування сарком м'яких тканин кінцівок є широке висічення з негативними краями резекції (RO), що має на увазі видалення пухлини із шаром здорових тканин, які оточують пухлину. Адекватність мінімального краю резекції повинна бути оцінена в залежності в декількох факторів, які включають гістологічний підтип, передопераційну терапію і наявність виражених анатомічних бар'єрів, таких як фасція м'язів, окістя та епінервій [175].

1.3.2. Оцінка якості хірургічних втручань в лікуванні саркоми м'яких тканин.

Результати лікування СМТ в загалі і ЗФГ кінцівок зокрема залежать головним чином від якості хірургічного втручання. Вважається, що адекватне хірургічне лікування дає можливість досягти стійкого контролю над захворюваннями. При плануванні операції є необхідним розраховувати її функціональний результат і можливий розвиток хірургічних ускладнень. Ключовим фактором при оцінці якості проведеного хірургічного втручання є розвиток місцевого рецидиву пухлини [281, 286].

Крім впровадження менш калічащих операцій, другим проривом в лікуванні СМТ стала розробка прогностичних факторів. Серед них самою надійною і сприйнятною стала система прогностичних факторів French Federation of Cancer Centres (FNCLCC). Згідно цієї системи ступінь гістологічного диференціювання G разом з розміром пухлини є головними факторами, що визначають біологічну агресивність. Так як рівень злоякісності G визначає ризик метастазування, край резекції визначає виникнення місцевого рецидиву пухлини. Метою кожного хірургічного втручання при СМТ повинно стати отримання чистих країв резекції. Край резекції об'єктивно залежить від біології самої пухлини, так і від навичків та кваліфікації хірурга. Незважаючи на ранній початок робіт по створенню системи описання країв резекції, до теперішнього часу в світі не існує універсальної прийнятої системи [173, 281, 286].

Необхідним є підкреслити вирішальну роль радикальності хірургічного втручання в плані подальшої прогресії пухлинного процесу. Група J.B. Коеа, як і інших дослідників підтвердила, що наявність мікрометастазів пухлинних клітин по краю резекції – незалежний прогностичний фактор локального рецидиву [294, 280, 212, 286].

Згідно повідомленню R.Geer і співав. (1992) рівень локального контролю при адекватно виконаний резекції складає 88%, у решті випадків тільки 56% ($p=0,01$). Результати роботи J. Fleming і співав.(1999) - аналогічні. За даними групи A. Stojadinovic, наявність мікроскопічних пухлинних клітин по краю резекції практично подвоює ризик локального рецидиву та збільшує частоту віддаленого метастазування і смертності [280]. Дослідження C.S. Trovik і співав. – нерадикальні висічення були провіщуючим фактором тільки локального рецидиву і не впливали на частоту розвитку віддалених метастазів [184, 180, 294].

Деякі дослідники дотримуються системи Enneking (субтотальна, крайова, широка резекція) для визначення радикальності хірургічного втручання [294]. В деяких випадках з метою зменшення розмірів пухлини

проводилась променева терапія. Краї резекції оцінювали як негативний, позитивний і невизначений [307, 235,]. Dickinson I.C. і співавт. (2006), ввели 9 категорій країв резекції. [160]

По системі French Sarcoma Group (FSG - GETO), для характеристики якості хірургічного втручання, використовують визначення UICC – Міжнародного Протиракового союзу (Union for International Cancer Control) залишкової резидуальної хвороби (R). Згідно якої виділяють три категорії: RO = *in sano*, R1 = можлива мікроскопічна залишкова пухлина, R2 = мікроскопічна залишкова пухлина. В FSG - GETO процедура визначення залишкової пухлини відбувається після суб'єктивної оцінки хірурга і патологоанатомічного дослідження, де патологоанатом не робить висновків відносно країв резекції, а лише описує пухлину [24, 56].

Суперечливим є питання вибору лікування для категорій RO, R1. При проспективній оцінці даної системи в Institut Bergonie, було виявлено чотирьох кратну різницю між RO і R1 [277]. The Japanese Orthopaedic Association запропонувала свою, дещо більш складнішу характеристику країв, яка поєднує в собі ширину краю резекції в сантиметрах (до 4 см) і якість краю резекції, до якої входять приблизні характеристики (твердий, тонкий). Зазначена система класифікації краю резекції запропонована для сарком кісток і м'яких тканин, і мабуть є класифікацією яка більш підходить для сарком кісток, де товщину краю легше визначити в силу незмінності анатомічних структур [207].

Існує класифікація хірургічного краю відносно хірургічного розрізу: 1. Розріз проходить через пухлину; 2. Розріз проходить через реактивну зону пухлини; 3. Розріз недостатньо широкий – менше 2 см від краю реактивної зони пухлини; 4. Розріз адекватно широкий – більше 2 см від краю реактивної зони пухлини; 5. «Лікувальний» розріз – більше 5 см від краю реактивної зони пухлини [231].

В дослідженнях Matsumoto et.al. (2003) частота розвитку рецидивів для кожного типу розрізів відповідно становила: для першого – 75%, другого –

44,4%, третього – 30,8%, четвертого – 12,3% і п'ятого – 5%. Фасція, хрящ, окістя, сухожилля, піхва сухожилля, периневрій розцінювались як бар'єри, еквівалентні товщині нормальної тканини. Розвиток місцевого рецидиву сприяє більш високому ризику появи віддалених метастазів і зниженню загальної виживаності [257, 155, 223].

Не зважаючи на те, що для визначення стану краю резекції, використовуються різні методи і класифікації він є визнаний як незалежний прогностичний фактор виникнення місцевого рецидиву. В дослідженні Eilben F.C. і співавт. (2003) – у 98% пацієнтів були негативні краї резекції і тільки 2% - позитивні. Співвідношення ризиків (Hazard ratios - HR) становило від 1,8% до 3,2% і рівнялось в останньому проспективному дослідженні Institut Bergonie – 4,3% [277].

Ступінь злоякісності процесу G є другим самим частим незалежним прогностичним фактором виникнення місцевого рецидиву СМТ в 8 дослідженнях. Низько диференційовані пухлини частіше інших погано обмежені і мають мікрометастази по периферії. Низьке диференціювання є важливим прогностичним фактором наявності пухлинних клітин по краю резекції і причиною виникнення місцевого рецидиву [24, 222, 294, 276, 212, 277].

1.3.3. Комплексне і комбіноване лікування злоякісної фіброзної гістіоцитоми м'яких тканин.

Для підвищення ефективності органозберігаючого лікування необхідно підсилити місцеву дію на зону ризику – «ложа» видаленої пухлини і оточуючі м'які тканини. З цією метою використовується комбінація оперативного втручання і променевої терапії [103, 35, 156].

Групи канадських авторів застосовували в процесі комбінованого лікування СМТ променеву терапію як в передопераційному, так і в післяопераційному періоді. Рандомізовані дослідження в порівнянні ефективності даних режимів показали, що суттєвої різниці в локальному

контролі протягом п'яти років не відмічається (78% в умовах застосування передопераційної ПТ і 70% - при післяопераційній ПТ). У пацієнтів яким проводили передопераційну ПТ кількість післяопераційних ускладнень була вищою (35% проти 17%) [143, 249].

В умовах ад'ювантної ПТ спостерігається менша кількість післяопераційних ускладнень, так як ПТ розпочинається після повного загоєння рани [80, 287, 249, 274, 253, 159].

Показано покращення показників безрецидивної виживаності при застосуванні ад'ювантної ПТ в порівнянні з тільки хірургічним лікуванням. Її застосування дало можливість досягти рівня локального контролю у 91% в порівнянні з 70% у хворих, яким виконували тільки широке висічення пухлини без ад'ювантної ДГТ при спостереженні за хворими протягом п'яти років [306, 275].

Straden H.I.et.al., (2003) проаналізували 5 рандомізованих досліджень більше 6 проспективних та 25 ретроспективних досліджень, що об'єднують 4579 хворих із СМТ, яким проводилась післяопераційна променева терапія. Була доведена ефективність застосування ПТ - комбінований підхід дозволив досягти локального контролю практично у 85- 90% за 5 років.

При невеликих розмірах пухлини (5см) ад'ювантна ПТ не покращує 5-річну безрецидивну або загальну виживаність, це вказує на те, що проведення ПТ у даного контингенту хворих є необов'язковим [303, 209].

На теперішній час продовжується пошук нових, більш ефективних методів локальної дії, одним із яких є інтраопераційна ПТ (ІОПТ) [42,43, 89, 33, 170, 167].

Застосування ІОПТ дає можливість підводити високу дозу опромінення безпосередньо на «ложа» видаленої пухлини (зона ризику) під час хірургічного втручання, з мінімальним опроміненням оточуючих нормальних тканин, які можуть бути виведені із зони опромінення шляхом мобілізації або екранування. Таким чином вдається уникнути негативної дії на шкіру,

підшкірну клітковину та зменшити ризик розвитку фіброзу і покращити косметичний результат лікування [42, 43, 89, 33, 167, 131].

Не зважаючи на зазначене, до теперішнього часу не визначені оптимальні методики і місце ПТ на етапах комбінованого лікування ЗФГ і СМТ взагалі. Єдиної точки зору в відношенні послідовності виконання операції і проведені ПТ в комбінованому лікуванні сарком м'яких тканин до теперішнього часу немає [35].

За останні роки проведено велику кількість досліджень, результати яких підтверджують можливість суттєвого посилення руйнівної дії ПТ і ХТ на різні пухлини в тому числі і на СМТ за допомогою локальної гіпертермії (ЛГТ) [61, 44, 266, 164, 192].

На теперішній час суттєво виросла роль методу регіонарної перфузії СМТ з застосуванням протипухлинного некротизуючого фактора, інтерферону- γ і мелфалана в умовах гіпертермії. Поєднання зазначених препаратів дає можливість зменшити розміри новоутворень, а в ряді випадків досягти регресії пухлини. Метод дозволяє переводити так звані «неоперабельні» пухлини в «операбельні» і запобігти виконанню калічащих операцій [27, 94, 48, 162, 163].

Ізольована регіонарна перфузія (ІРП) представляє собою хірургічну процедуру, яка дозволяє ізолювати від загального кровообігу анатомічний регіон і проводити в ньому хіміотерапію високими системно непереносимими дозами цитостатичних препаратів і цитокінів. Широкого застосування даний метод отримав при лікуванні злоякісних новоутворень кінцівок [156, 151, 140, 190].

Частота клінічних і патологоанатомічних відповідей сарком на ІРП висока, але отримані результати значно різняться. Так за одними даними частота відповіді на ІРП в дослідженнях згідно критеріям ВООЗ [200], становить в середньому 90%, повна відповідь спостерігається більше ніж у 80% випадків [169, 170]. За даними великих досліджень, кількість відповідей становить 70%, в той час як повна відповідь розвивається у 20% випадків

[162, 163]. Така розбіжність обумовлена тим, що способи оцінки клінічної і патологічної відповіді суттєво різняться, що обумовлено відсутністю критеріїв клінічної відповіді, які відображають істинну відповідь пухлини на терапію (за даними патоморфологічного дослідження) [189,190].

Показано, що відповідь на ІРП залежить від генетичного підтипу пухлини [177, 172, 270].

Таким чином, незважаючи на численні дослідження і їх досить оптимістичні результати, проблема лікування місцево-розповсюджених ЗФГ і сарком м'яких тканин кінцівок взагалі до кінця не вирішена. Зміни структури і біологічних властивостей, характеру зростання і наслідком чутливості до різних методів терапії, а також високий ризик виникнення місцевих рецидивів, як після хірургічного, так і комбінованого лікування визначає важливість пошуку принципово нових методів, які не освітлені в стандартних клінічних рекомендаціях. Виникнення локального рецидиву ЗФГ є наслідком агресивної біології пухлинного процесу і не завжди вказує на неадекватність первинного лікування, на сьогоднішній день існує не мало відомостей відносно прогностичних факторів при СМТ, але все ж подальшим завданням наукових досліджень є пошук ефективних алгоритмів прогнозування клінічного перебігу ЗФГ МТ кінцівок для попередження місцевих та системних рецидивів захворювання.

1.4 Плоїдність, маркер пухлинної прогресії Ki-67, мікроРНК – потенційні біомаркери для визначення прогнозу злоякісної фіброзної гістіоцитоми м'яких тканин.

Кінетичні параметри пухлини одного генеза є вельми варіабельними і не можуть бути оцінені тільки за клініко-морфологічною картиною хвороби. Проліферативна активність пухлини – один із важливих показників її біологічної агресивності, яка відіграє значну роль в прогресуванні хвороби і виживаності обумовлює показники хворих на ЗН [83, 8, 87].

Термін «Плоїдність» позначає набір хромосом в ядрі соматичної клітини. Диплоїдний (подвійний) набір хромосом є в ядрах інтерфазних нормальних клітин та гаплоїдний (одинарний) – в ядрах половых клітин [2].

Одним із механізмів виникнення гетероплоїдної і наростання генетичної нестабільності клітинної популяції в карциномах людини є порушення проходження нормального мітозу, що приводить до формування хромосомних аберацій, мутацій, і як наслідок, до нерівномірного розподілу матеріалу хромосом між ядрами дочірніх клітин [2].

При різних патологічних станах, в тому числі злоякісних процесах, кількість ДНК не буває однаковою (диплоїдною) і відхиляється від нормального вмісту (анеуплоїдія) в бік зменшення або збільшення. На теперішній час вивчають здатність прогнозування розвитку пухлинного процесу при різних новоутвореннях з використанням ДНК – проточної цитометрії. В результаті встановлено, що диплоїдні пухлини мають більш сприятливий прогноз ніж анеуплоїдні. Анеуплоїдія – несприятлива ознака, у таких хворих вища частота рецидивів, коротше період клінічної ремісії [82, 81, 128]. Анеуплоїдію пухлинних клітин розглядають як показник біологічної поведінки пухлини – здатність до інвазивного розростання і метастазування [84, 87, 81].

Співставлення даних плоїдності з клінічними даними, а також з відомими факторами прогнозу, дає можливість розглядати даний показник як незалежну прогностичну ознаку [87, 288].

В останні роки активно вивчається можливість побудови прогнозу виживаності та метастатичного потенціалу пухлин різної локалізації на основі інтенсивності експресії білків, що безпосередньо приймають участь в процесі поділу клітин, оскільки інтенсивність пухлинного росту визначається об'ємом проліферуючого клітинного пула. Одним із маркерів проліферації клітин є Ki-67 [108, 32, 9].

Ki-67 антиген, який експресується в ядрах клітин впродовж всіх фаз клітинного циклу, крім G₀, і є чутливим маркером проліферативної

активності в пухлині. В нормальній тканині рівень експресії Ki-67 дуже низький. Згідно з багатьма даними, підвищена експресія відбувається в 20-50% пухлинних клітин. Вважають, що підвищення експресії Ki-67 свідчить про негативне прогностичне протікання захворювання, але з іншої сторони високий індекс Ki-67 пов'язаний з кращою відповіддю пухлини на стандартну хіміотерапію. Зміни рівня експресії Ki-67 може бути прогностичним фактором. Є логічним говорити, що проведене лікування подавляє проліферацію пухлинних клітин і, відповідно, експресія Ki-67 повинна знижуватись [115, 298, 245].

Пухлини, які мають високу ступінь злоякісності також мають високий рівень проліферації і апоптоза. Такі дані вказують на спроможність швидкого клітинного обміну в пухлинах. Швидкий клітинний обмін в активно проліферуючих пухлинах свідчить про їх агресивність. Пухлини з більш високим проліферативним індексом, що визначається як відношення Ki-67 позитивних клітин до загальної кількості клітин, як правило низько диференційовані. До такого висновку після проведеного цитологічного дослідження прийшли E. Taniguchi et.al. (2000) [292].

Білок Ki-67 розглядають як «золотий стандарт» оцінки проліферативної активності клітин. Експресія його розпочинається в кінці G1 фази клітинного циклу і досягає максимуму в мітотичну фазу, таким чином інтенсивність ядерного фарбування може бути значно варіабельною [77].

Встановлена пряма кореляція між маркером проліферації Ki-67 і ступенем злоякісності пухлини, а також мітотичним індексом [292, 298].

На жаль при саркомах м'яких тканин експресія ядерного білку Ki-67 вивчена недостатньо. Досі не визначені показники рівнів Ki-67 як прогностичного фактору при місцево розповсюджених саркомах м'яких тканин [119, 12].

Стосовно сарком м'яких тканин, то до теперішнього часу не розроблені стандартні критерії розподілу відносно ступеню проліферативної активності. В ряді досліджень точкою розподілу є 10% Ki-67 позитивних клітин, в інших

-20%, в третє за критерій вибрано 30% Ki-67 позитивних клітин [45]. В деяких дослідженнях розподіл хворих іде на групи <10% від 11% до 25%; від 26% до 50% і >50% [20].

Останнє десятиліття супроводжується появою великої кількості досліджень, присвячених ролі малих, некодуючих білок молекул РНК (мікроРНК) в канцерогенезі. МікроРНК – клас малих (18-25 нуклеотидів) РНК, регулюючих експресію генів на після транскрипційному рівні. Сімейство генів мікроРНК становить де що більше 1% від усього генома людини, але регулює експресію майже третини всіх генів на післятранскрипційному рівні. Визначена ключова роль мікроРНК в порушенні балансу проліферації, диференціювання та апоптозу клітини при різних захворюваннях, в тому числі і онкологічній патології [114, 37, 197].

Більшість мікроРНК є багатофункціональні і регулюють експресію відразу декількох генів, при тому, що один і той же ген може післятранскрипційно регулюватись відразу декількома мікроРНК. В різних типах клітин і навіть в межах схожих клітинних контекстів, одна і та ж мікроРНК виступає в ролі або онкогенна, або пухлинного супресора [134, 221].

МікроРНК в «здорових» клітинах є одним із основних регуляторів експресії генів, які приймають участь практично у всіх процесах її життєдіяльності, поведінці, розмноження та розвитку. Злоякісні пухлини характеризуються не контролюючим поділом клітин, фенотип яких визначається порушенням експресії різних генів. Утворення мікроРНК часто порушено в клітинах різних пухлин. Аберантна експресія мікроРНК може бути результатом як мутації так і метилування генів кодуючих мікроРНК [228].

Більшість цих генів локалізується в тендітних сайтах і ділянках генома, що і пояснює їх часту делецію або ампліфікацію в клітинах злоякісних пухлин [145].

В процесі пухлинної трансформації спостерігається порушення в процесінгу самих мікроРНК [236].

Має значення спосіб міжклітинної міграції мікроРНК як вільно циркулюючих, так і тих, що входить до складу мікровезикул. Механізми формування вмісту і доставки екзосом, що містять мікроРНК, в сусідні і віддалені клітини досліджуються дуже активно, але далекі від повного розуміння [121, 36, 290].

На сьогоднішній день накопичені знання дозволяють аналізувати основні аспекти дії як окремих мікроРНК, так і їх поєднань при самих різних онкологічних захворюваннях, а також на різних етапах пухлинного процесу і використовувати їх в якості онкомаркерів [36, 259, 221].

Кожна пухлина має специфічний набір активуючих мікроРНК, але серед них є можливим виділити декілька miR, які найбільш часто зустрічаються в визначених пухлинах [47, 146, 183].

Сімейство miR-34 – важливі маркери активності ключового для канцерогенезу гена p53 і пов'язано із ростом пухлини і метастазами різних онкологічних захворювань людини. Ектопічна експресія miR-34a в клітинах рака приводить до зниження проліферації, інвазії і індукує апоптоз [47, 183]. В роботах He et.al. (2009) і Yan et.al. (2012) продемонстровано зв'язок експресії miR-34a з остеосаркомою. Вони ідентифікували зниження рівня експресії miR-34a в зразках пухлини і визначили, що надекспресія miR-34a може інгібувати ріст пухлини і метастазування шляхом пригнічення протоонкогена c-Met [198, 305].

Mohit Sachdeva і співавт. (2016) на моделі мишиної саркоми м'яких тканин, яка в 40% мишей метастазує в легені після ампутації кінцівки, що містить пухлину, ідентифікували роль мікроРНК-182 в метастазуванні саркоми, в генетично сконструйованих мишах, які можуть умовно видаляти або надекспресувати мікроРНК-182 в первинних саркомах *in vivo*. Видалення miR-182 зменшувало швидкість метастазування в легені після хірургічного видалення пухлини, в той час як надлишкова експресія miR-182 збільшувала

швидкість метастазування в легені. Показано, що miR-182 є драйвером метастазування *in vivo* за допомогою одночасної репресії декількох білків які контролюють інвазію. Автори виявили, що пацієнти з первинними недиференційованими саркомами з метастазами в легені мають підвищений рівень miR-182, а також в дослідженні зазначено, що miR-182 регулює міграцію і інвазію в первинних клітинних лініях первинної саркоми у мишей [240]. Є дані відносно участі miR-182 в метастазуванні меланоми людини і кореляцією з поганим прогнозом при саркомах м'яких тканин, зокрема при ЗФГ [216, 268].

Рядом авторів було оцінено вплив експресії miR-199a на клінічні параметри і результат протікання захворювання у пацієнтів з СМТ. Вперше повідомлено про 1,92-кратне збільшення ризику смертності від пухлини у пацієнтів із СМТ з низькою експресією miR-199a [208]. Ці дані погоджуються з результатами попереднього дослідження проведеного Guled M. і співавт. (2014), які описували діагностичну роль miR-199a для ідентифікування недиференційованої плеоморфної саркоми в порівнянні з лейоміосаркомою [194]. Є повідомлення, що низька експресія miR-199a асоціюється з більш гіршим результатом у хворих із серозною карциномою яєчників [243], немілоклітинною карциномою легень [265], нирково-клітинною карциномою [272]. Крім того, багатоваріантні регресійні аналізи по Коксу показали, що низька експресія miR-199a була в значній мірі пов'язана з більш низькою загальною виживаністю у пацієнтів з остеосаркомою [293].

Таким чином, експресія РНК, яка може виконувати функцію онкогенів так і супресорів клітин, є специфічною для кожного типу раку і кожної пухлини. Показник рівня тої чи іншої мікро-РНК можливо інтерпретувати як прогностичний маркер, що може бути використаний для верифікації гістологічного типу пухлини і оптимізування схем лікування та прогнозу захворювання.

Вище викладене дозволяє констатувати наступне – можливості прогнозування клінічного перебігу захворювання у хворих на онкологічну патологію активно вивчається дослідниками в різних галузях біології і медицини. З огляду на певні досягнення у вирішенні цієї проблеми клінічної онкології до сьогодні залишається багато невирішених завдань стосовно оптимального прогнозу багатьох нозологічних форм пухлини, особливо СМТ, що спонукає фахівців до пошуку тих засобів і механізмів, які сприятимуть більш ефективному прогнозуванню клінічного перебігу захворювання у хворих на ЗФГ.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна клінічна характеристика хворих.

В основу дисертаційної роботи покладено комплексний аналіз результатів обстеження і лікування 130 пацієнтів із злоякісною фіброзною гістіоцитомою м'яких тканин кінцівок, які знаходились на лікуванні в Національному інституті раку з січня 1985 р. по грудень 2018 р. В дослідження було включено 64 (49,2%) чоловіків і 66 (50,8%) жінок. Середній вік пацієнтів становив $55,7 \pm 13,4$ років і коливався від 17 до 75 років (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Розподіл хворих ЗФГ м'яких тканин в залежності від статі та віку

№ п/п	Вік (роки)	Чоловіки	Жінки	Всього, %
1	до 30	7	6	12 (9,2%)
2	31 - 40	5	5	10 (7,7%)
3	41 - 50	10	15	25 (19,2%)
4	51 - 60	16	14	30 (23,1%)
5	61 - 70	16	17	33 (25,4%)
6	старше 70	10	10	20 (15,4%)
Всього		64	66	130 (100 %)

У 24 (18,5%) пацієнтів ЗФГ локалізувались в м'яких тканинах плеча, із них 7 (5,4%) чоловіків і 17 (13,1%) жінок. В м'яких тканинах передпліччя у 10 (7,7%), із них 8 (6,2%) чоловіків та 2 (1,5%) жінок. В сідничних областях ЗФГ знаходилась у 9 (6,9%) хворих – у 4 (3,1%) чоловіків та 5 (3,8%) жінок. В межах стегна у 65 пацієнтів (50%). Чоловіки становили 32 (24,6%), жінки 33 (25,4%) хворих. В межах гомілки патологічний процес зустрічався в наших дослідженнях у 22 (16,5%) хворих, у 13 (10%) чоловіків і у 9 (6,9%) жінок.

Розподіл хворих в залежності від віку, статі і локалізації патологічного процесу в м'яких тканинах, представлено в таблиці 2.2. Переважна кількість хворих мешкала в містах – 97 (74,6%) і лише 33 (25,4%) в сільській місцевості. В таблиці 2.3 представлено розподіл хворих з урахуванням локалізації патологічного процесу і місця проживання.

Таблиця 2.2

Розподіл хворих в залежності від віку, статі і локалізації ЗФГ в м'яких тканинах.

Вік хворого	Локалізація патологічного процесу											
	Плеche		Передпліччя		Сіднична область		Стегно		Гомілка		Всього	
	ч	ж	ч	ж	ч	ж	ч	ж	ч	ж	ч	ж
до 30 років	1	2	-	-	1	-	3	1	2	2	7	5
31 – 40	-	-	1	-	1	-	3	4	-	1	5	5
41 – 50	1	2	1	-	2	4	6	7	-	2	10	15
51 – 60	3	5	1	-	-	-	8	7	4	2	16	14
61 - 70	1	3	4	1	-	1	5	11	6	1	16	17
старше 70	1	5	1	1	-	-	7	3	1	1	10	10
Всього	7	17	8	2	4	5	32	33	13	9	64	66

Таблиця 2.3

Розподіл хворих з урахуванням локалізації ЗФГ м'яких тканин і місця проживання хворих.

Місце проживання хворих	Місце локалізації ЗФГ м'яких тканин					
	плече	передпліччя	сіднична область	стегно	гомілка	Всього
місто	16	8	7	50	16	97 (74,6%)
село	8	2	2	15	6	33 (25,4%)

До звернення в клініку інституту пацієнти проходили довгий період постановки діагнозу, звертаючись до різних медичних закладів. Дуже часто онкологічні хворі отримували неспецифічне лікування внаслідок невірно встановленого діагнозу, або оперативне втручання не виконувалось в достатньому обсязі, що пов'язано з низькою кваліфікацією лікарів поза онкологічними стаціонарами. Низька онкологічна настороженість лікувальних установ заслуговує уваги. Серед пацієнтів, які описані в даній роботі, у 53 хворих (40,8%) первинно був поставлений невірний діагноз, що призвело до затримки початку спеціального лікування. В зв'язку з діагностичними помилками і втратою часу при встановленні діагнозу, тільки у 4 пацієнтів (3,1%) вдалось встановити діагноз при категорії T1a, у 1 (0,8%) при категорії T1b, у 5 (3,8%) хворих при категорії T2a, в той час, як у 71 пацієнта (54,6%) які звернулись до інституту, розмір первинного вогнища відповідав категорії T2b, що значно впливає на результати подальшого хірургічного лікування і розвитку рецидивів захворювання. Метастазування в регіонарні лімфатичні вузли виявлено у 3 випадках (2,3%), а віддалені метастази у 14 (10,8%) хворих.

У 34 (26,1%) пацієнтів ЗФГ розміщувалось на верхніх кінцівках, у 9 (6,9%) на сідницях і у переважної більшості пацієнтів – 87 (66,9%) на нижніх кінцівках.

Семіотика ЗФГ м'яких тканин досить скупа. Майже у всіх хворих першою клінічною ознакою захворювання була поява пухлинного вузлового утворення, або припухлості. Слід зазначити, що більшість 81 (62,3%) пацієнтів пред'являли скарги на безсимптомне пухлинне утворення. В подальшому при розповсюдженні процесу на нервово – судинний пучок, або кістку з'являлась біль в місці ураження. В нашому дослідженні у 49 (37,7%) хворих відмічено виникнення пухлини в поєднанні з больовим синдромом, у 34 (26,1%) пацієнтів обмеження рухів від больових контрактур до розвитку парезу кінцівки – зміна функції, у 28 (21,5%) зміна розмірів кінцівки.

2.2 Характеристика пацієнтів ЗФГ м'яких тканин кінцівок відносно робочої класифікації, що використовується в клініці.

В процесі виконання роботи оцінку первинних ЗФГ проводили у відповідності до міжнародної клінічної класифікації СМТ за системою TNM-2002 р. - 6-та версія, яка побудована на основі розміру і глибини розміщення пухлини відносно поверхневої фасції для сарком кінцівок (а – поверхнево розміщені, в – що проростають в фасцію), опираючись на результати діагностичних досліджень пухлини (дані об'єктивного огляду, рентгенографія, УЗД, МРТ, КТ, біопсія).

Система стадіювання А.JCC 2002р. 6-та версія.

T – первинна пухлина

Tx – недостатньо даних для оцінки первинної пухлини

To – первинна пухлина не визначається

T1 – пухлина до 5см в найбільшому вимірі

T1a – поверхнева пухлина

T1в – глибока пухлина

T2 – пухлина більше 5см в найбільшому вимірі

T2a – поверхнева пухлина

T2в – глибока пухлина

N – регіонарні лімфовузли

Nx – недостатньо даних для оцінки регіонарних лімфатичних вузлів

N0 – немає ознак метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів

N1 – регіонарні лімфатичні вузли уражені метастазами

M – віддалені метастази

Mx – недостатньо даних для визначення віддалених метастазів

M0 – немає віддалених метастазів

M1 – є віддалені метастази

G – гістопатологічне диференціювання

Gx – ступінь диференціювання не може бути встановлена

G1 – висока ступінь диференціювання

G2 – середня ступінь диференціювання

G3 – низький ступінь диференціювання (недиференційована пухлина)

G4 – недиференційована пухлина (для 4-ступеневої системи)

На основі отримання клінічних і морфологічних даних проводиться стадіювання сарком м'яких тканин, що відкриває для клініциста можливості вибору адекватного ведення хворих.

Групування за стадіями.

I A T1a,в, No, Mo, G1- G2 (G1 за 3-х ступеневою системою)

I B T2a,в, No, Mo, G1- G2

II A T1a,в, No, G3

II B T2a, No, Mo, G3

III T2в, No, Mo, G3

IY Будь яка T, N1, Mo, будь яка G

Будь яка T будь яка N, M1, будь яка G

В системі TNM представлена 4-ступенева шкала ступеню злоякісності, але вже після 2002 р. прийнято використовувати 3-ступеневої системи, в якій G3 та G4 об'єднані разом, що не змінює суті і простіше у користуванні [113].

Усі оперативні втручання були розділені на три основні види – радикальні, умовно радикальні, не радикальні. Радикальними операціями вважались операції, які були виконані за принципом футлярності, або зональності. Якщо в краях висічення при мікроскопічному дослідженні знаходили пухлинні клітини, то операція переводилась в розряд умовно-радикальних. В випадках коли не можливо було повністю видалити пухлину при її розповсюдженні в м'яких тканинах на нерви, або магістральні судини, операція вважалась не радикальною. Якщо пухлина прилягала до кістки, або

за даними до операційних обстежень визначались вторинні ураження кісток, то в таких випадках виконували крайову резекцію краю кістки.

Категорія Т було встановлено у 81 хворого, що становить 62,3% . У 49 хворих (37,7%) категорія TNM, в наслідок відсутності інформації з місця попереднього лікування, не була встановлена. У основної кількості хворих (в яких встановлено категорію Т) діагностовано категорію Т2в у 71 пацієнта (87,6%). Решта категорій Т1а, Т1в, Т2а знаходились в межах 1,2 – 6,2%. В більшості пацієнтів, а саме у 96,3% не відмічалось враження регіонарних лімфатичних вузлів і вони були віднесені до категорії пацієнтів з критерієм No. Враження пухлинним процесом лімфатичних вузлів – (N1) відмічено тільки у 3 пацієнтів – 3,7%. Наявність віддалених метастазів зафіксована у 14 (10,8%) від загальної кількості і 17,3% від пацієнтів у яких встановлено стадію захворювання. Розподіл хворих за системою TNM на період встановлення діагнозу ЗФГ м'яких тканин кінцівок представлено в таблиці 2.4 та за стадіями захворювання в табл. 2.5.

Таблиця 2.4

Розподіл хворих в залежності від критеріїв TNM

TNM	Частота (n=81)	
	Абс.	%
T1a	4	4,9
T1в	1	1,2
T2a	5	6,2
T2в	71	87,6
TNM	Частота (n=81)	
	Абс.	%
No	78	96,3
N1	3	3,7
TNM	Частота (n=81)	
	Абс.	%
Mo	67	82,7
M1	14	17,3

Таблиця 2.5

Розподіл хворих ЗФГ м'яких тканин за стадіями захворювання

№ п/п	Стадія	Кількість хворих	
		Абс.	%
1	IA	5	6,2
2	IB	1	1,2
3	IIA	2	2,5
4	IIB	3	3,7
5	III	53	65,4
6	IV	17	21,0

У 53 (65,4%) із числа хворих у яких можливим було стадіювання мали III стадію захворювання. Віддалені метастази діагностовано у 14 пацієнтів – 17,3%, і у 3 пацієнтів – 3,7% діагностовано метастатичні ураження регіонарних лімфатичних вузлів і розмір пухлини відповідав критерію T2в, таким чином 70 пацієнтів (86,6%) мали місцево або загально розповсюджений пухлинний процес.

Ступінь диференціювання пухлини було встановлено у 116 пацієнтів, що становить 89,2%, у 14 хворих – 10,8% встановити ступінь диференціювання не вдалось. Переважна кількість 97 хворих – 74,6% мали низьку ступінь диференціювання – G3, у 13 (10%) пацієнтів це була помірно диференційована пухлина – G2 і у 6 (4,6%) – високо диференційована – G1 (табл. 2.6).

Таблиця 2.6

Розподіл хворих за ступенем диференціювання ЗФГ м'яких тканин

№ п/п	Гістологічна ступінь злоякисності	Кількість хворих	
		Абс.	%
1	I	6	4,6
2	II	13	10
3	III	97	74,6
4	ступінь диференціювання не встановлено	14	10,8
Всього		130	100

2.3 Загальна характеристика методів обстеження.

Для встановлення діагнозу та стадії захворювання були використані методи: клінічні, клініко-інструментальні, (рентгенографічні, УЗД, МРТ, КТ), морфологічні (цитологічні), лабораторні.

Клінічне обстеження включало збір анамнестичних даних з урахуванням характеру раніше перенесених оперативних втручань, характер і особливості перенесеної хіміотерапії, променевої терапії, часу з моменту виявлення вогнищевих уражень кінцівок, наявності симптомів злоякісності ураження, виявлення супутніх захворювань. Також, клінічний метод дослідження включав об'єктивне обстеження хворого (огляд, пальпація, перкусія, аускультация); клініко-лабораторні та інструментальні дані, необхідні для визначення стадії злоякісного процесу і подальшого визначення обсягу та характеру спеціального лікування. Фізикальне обстеження включало – огляд новоутворення кінцівки, або місце післяопераційного видалення пухлинного вогнища, післяопераційний рубець, огляд шкіряних покривів в зоні пухлинного росту, в близько розміщених місцях біля утворення, пальпацію периферичних лімфовузлів (пахвові, надключичні, стегнові, пахові).

Дослідження основних біохімічних параметрів крові, загального аналізу крові і сечі, коагулограми проводили за сучасними стандартними методиками на апаратах і оцінювали в динаміці.

Рентгенографічне дослідження проводилося на апараті PHILIPS-Duo Diagnost (Германія 2004) всім хворим на етапі поліклінічного обстеження і при госпіталізації в клініку.

УЗД – виконувалось на ультразвуковому сканері HDI 5000 фірми ATL (США), яке включало дослідження в традиційному В-режимі, а також кольорове енергетичне доплерівське картування.

Дослідження було виконано у 93 (71,5%) хворих. У 74 (56,9%) випадках пухлина була представлена об'ємним утворенням неправильної

конфігурації з чіткими, але не рівними контурами, форма зображення залежала від анатомічної локалізації пухлини.

Комп'ютерна томографія виконувалась на апараті КТ TOSHIBA Asteion-4 (Японія 2004). Для підвищення діагностичних можливостей КТ застосовували внутрішньовенне болюсне контрастування шляхом введення контрастного препарату автоматичним ін'єктором.

Комп'ютерна томографія була виконана 85 (65,4%) хворих. При дослідженні кісток і м'яких тканин застосовували стандартні та спеціально генеруючі програми, з використанням режимів високого і надвисокого просторового дозволу.

Магнітно-резонансну томографію (МРТ) виконували на апараті PHILIPS intera – 1,5Tesla – (Нідерланди 2009). Вона є загально признаним і самим ефективним методом діагностики враження м'яких тканин. Дає можливість визначити локалізацію, форму, розмір, структуру, об'єм і місцеве розповсюдження пухлинного процесу, оцінити признаки злоякісності, васкуляризацію новоутворення її зв'язок з магістральними судинами і структурами кісток, що є вирішальним критерієм для вибору тактики лікування. Магнітно-резонансне томографічне дослідження виконано у 62 (47,7%) пацієнтів.

Ангіографія була виконана у 14 (10,8%) пацієнтів, вона дозволила виявити ступінь близько розміщення пухлини до магістральних судин, визначити її місце розповсюдження, інтенсивність кровообігу а також виявити великі новоутворені судини, підтвердити або не підтвердити наявність рецидиву пухлини після виконаного оперативного втручання.

Методи, які були застосовані в процесі діагностики, стадіювання та визначення подальшої тактики лікування, представлені в таблиці 2.7.

Патоморфологічне дослідження є основним обов'язковим методом в діагностиці пухлинного процесу. Не залежно від клінічних і рентгенологічних проявів пухлини, останнє слово в діагностиці залишається за патоморфологічним дослідженням. Матеріал для морфологічного

дослідження отримували шляхом інцизійної біопсії, трепан-біопсії, контактної біопсії, тонкогolkової пункції – з подальшим цитологічним дослідженням.

Таблиця 2.7

Методи обстеження хворих на ЗФГ м'яких тканин

№п/п	Методи дослідження	Кількість хворих	
		Абс.	%
1	Рентгенологічні:		
	рентгенографія органів грудної клітини	130	100
	рентгенографія кісток скелета	68	52,3
	ангіографія	14	10,8
	комп'ютерна томографія	85	65,4
2	Магнітно-резонансна томографія	62	47,7
3	Ультразвукові дослідження	93	71,5
4	Радіонуклідні:сцинтиграфія кісток скелета	6	4,6
5	Морфологічні:		
	цитологічне дослідження	46	35,4
	гістологічне дослідження	84	64,6

В якості методу верифікації була застосована у 46 (35,4%) пацієнтів тонкогolkова аспіраційна біопсія вогнища ураження. В випадках малої інформативності отриманого матеріалу, виконували трепанбіопсію, або відкриту біопсію у 84 (64,6%) пацієнтів, при цьому локалізація біопсії обов'язково була розміщена в межах тканин, які підлягали видаленню під час радикальної операції.

Дослідження по вивченню ДНК – цитометричних параметрів, маркеру активної проліферації – Ki-67, мікроРНК проведено на операційному матеріалі 41 хворого на ЗФГ, що проходили лікування в клініці інституту протягом 9 років. В залежності від клінічного перебігу ЗФГ пухлини досліджених хворих були розподілені на 2 групи. Першу групу склали 19 пухлин хворих, що мали сприятливий перебіг захворювання, а другу групу -

32 пухлини хворих, у яких протягом перших трьох років після верифікації діагнозу діагностовано рецидив ЗФГ.

Графіки щільності розподілу досліджуваних показників, отримані на проточному цитофлуориметрі Beckman Coulter EPICS® XL Flow Cytometer, аналізували за допомогою програми для обробки цитометричних даних FCS Express V3, ModFit V3.2. Зазначена програма дозволяє аналізувати плоідність та розподілення клітин пухлини за фазами клітинного циклу і деталізувати кількість клітин у фазах G0/G1, S та G2+M. Частку клітин з певним вмістом ДНК на гістограмі обчислювали як відсоток від загальної кількості досліджених клітин. Пухлину вважали диплоїдною, якщо виявлявся один пік, який відповідав нормальному вмісту ДНК (2N) в ядрах клітин. При наявності піків, які відрізнялися від диплоїдного, пухлину вважали за анеуплоїдну.

Індекс проліферації (ІП) обчислювали як сумарне число клітин пухлини, які знаходяться у S- і G2 + M-фазах клітинного циклу.

Для імуногістохімічного дослідження ЗФГ застосовували стандартний стрептавідин-біотин-пероксидазний метод та відповідні моноклональні антитіла проти маркера проліферації Ki-67 (клон MIB-1) – DakoCytomation, Denmark. Імуногістохімічне дослідження проліферативної активності пухлин у клітинах ЗФГ проводили на парафінових зрізах (4–5 мікронів) операційного матеріалу. Для візуалізації результатів реакції застосовували набір реактивів EnVision System (Dako LSAB2 system, Данія) відповідно до рекомендацій виробника, зрізи забарвлювали гематоксиліном Мейера.

Пухлини вважали Ki-67-позитивними, якщо кількість клітин, у ядрах яких виявлявся білок Ki-67, була більшою за 10%. Підраховували кількість клітин з різною інтенсивністю забарвлення на 1000 пухлинних клітин при збільшенні світлооптичного мікроскопу Primo Star (Zeiss, Germany) x200, x400. Результати імуногістохімічної реакції оцінювали за наступними критеріями: низька експресія - 10-30% позитивних клітин; середня експресія - 30-60% позитивних клітин; висока експресія - 60% та вище позитивних клітин.

Виділення тотальної РНК з клітин проводили за допомогою набору «NucleoSpin® mRNA FFPE» (MACHEREY-NAGEL, Німеччина) по протоколу виробника. Кількість виділеної РНК визначали на спектрофотометрі „NanoDrop 2000c Spectrophotometer” (ThermoScientific, США). Чистоту виділеної РНК контролювали, використовуючи співвідношення величин оптичного поглинання при довжині хвиль 260 та 280 нм на спектрофотометрі. РНК розчиняли у Tris-EDTA (TE) буфері та зберігали при -20°C до проведення ПЛР.

Зворотну транскрипцію проводили, використовуючи набір «Реверта-Л» Амплісенс, Росія) по протоколу виробника. Після проведення реакції вимірювали концентрацію кДНК на спектрофотометрі „NanoDrop 2000c Spectrophotometer” (ThermoScientific, USA).

Рівень експресії мікро-РНК визначали методом ПЛР у реальному часі на системі виявлення AppliedBiosystems 7500 HT FastReal-Time PCR System з використанням праймерів, зазначених в таблиці 2.8.

Таблиця 2.8

мікроРНК	Послідовність
RNU48	5' - CTGCGGTGATGGCATCAG – 3'
мікроРНК -182	5' - GTTGTTTGGCAATGGTAGAACT – 3'
мікроРНК -199a	5' - GGGACAGTAGTCTGCACAT - 3'
мікроРНК-34a	5' - GTGTGGCAGTGTCTTAGCT - 3'
Universal reverse primer	5' - GTGCAGGGTCCGAGGT – 3

Для приготування реакційної суміші для ПЛР використовували набір Maxima™ SYBR Green/ROX qPCR Master Mix (2X) (ThermoScientific, USA). Склад реакційної суміші представлено в таблиці 2.9, умови проведення описані в таблиці 2.10. Відносну експресію досліджуваних мікроРНК обраховували за методикою Livak (2008) [230].

Таблиця 2.9

Склад реакційної суміші для ПЛР

Компонент реакційної суміші	Кількість на 20 мкл реакційної суміші, мкл
Maxima™ SYBR Green/ROX qPCR Master Mix (2X)	10,00
Вода, очищена від нуклеаз	4,00
Universal reverse primer	0,5
Forward primer (RNU48, мікроРНК-182, -199а або -34а)	0,5
кДНК	5

Таблиця 2.10

Умови ПЛР (кількість зразку – 20 мкл)

Крок	Активация білка AmpliTaq Gold	ПЛР	
	HOLD	Цикл (40 циклів)	
		Денатурація	Подовження ланцюга
Час	10 хв	15 с	60 с
Температура (0C)	95	95	60

Для нормалізації результатів було обрано рівень експресії мікроРНК RNU48. Середнє для триплікатів граничне значення циклу (Ct) досліджуваної мікроРНК нормалізували відносно Ct ендogenous контролю. Зміну експресії мікроРНК обчислювали за формулою $2^{-\Delta Ct}$. Результати обробляли в програмі Microsoft Excel і представляли у графічному вигляді.

2.4 Лікування хворих на ЗФГ м'яких тканин.

При лікуванні хворих на первинну і рецидивну форми ЗФГ м'яких тканин, нами були застосовані наступні методи: хірургічний, променевої терапії, хіміотерапії, як в самотійному вигляді так і в поєднанні.

Усі 130 хворих на ЗФГ, які були включені до дослідження, отримали багатокомпонентне індукційне і хірургічне лікування. Розподіл хворих на

ЗФГ м'яких тканин кінцівок, в залежності від методів лікування, представлено в таблиці 2.11.

Стратегія хірургічного лікування представлена двома основними напрямками:

- хірургічне видалення пухлини, як самостійний метод лікування у 64 (49,2%) хворих;
- поєднання хірургічного методу з хіміотерапією та (або) променевою терапією у 58 (44,6%) хворих.

Таблиця 2.11

Розподіл хворих на ЗФГ м'яких тканин в залежності від методів лікування.

№п/п	Методи лікування	Кількість хворих	
		Абс.	%
1	Хірургічний	64	49,2
2	Комбінований (хірургічний + променева терапія)	27	20,8
3	Комплексний (хірургічний + хіміотерапія + променева терапія)	19	14,6
4	Променева терапія + хіміотерапія	3	2,3
5	Комбінований (хірургічний + хіміотерапія)	12	9,2
6	ХТ + ПТ + ХТ	2	1,5
7	Біопсія + ХТ	1	0,8
8	ПТ	1	0,8
9	Відмова від лікування	1	0,8
Всього		130	100%

Із оперативних втручань найбільш часто у 117 (90%) хворих виконували широке висічення пухлини в межах анатомічної структури. Це, так звані резекції (en bloc). Блок видалених тканин включав всю пухлину, реактивну зону і частину оточуючих здорових тканин. При цьому вся анатомічна структура, в якій виникла пухлина, не видалялась.

Калічуці операції були виконані у 4 (3,1%) пацієнтів, в тих випадках коли пухлина мала великі розміри, ріст її переходив на структури кістки, а також в випадках коли уже по декілька разів були виконані оперативні

втручання з приводу видалення рецидивів пухлини і мали місце повторні рецидиви новоутворення.

Хіміотерапія як системне лікування з застосуванням нео –і/або ад'ювантного режимів, а також паліативного та при місцевих рецидивах захворювання використовували у 60 (46,1%) пацієнтів. Як видно із таблиці 2.12, застосовано ад'ювантний режим хіміотерапії у 11 (18,3%) пацієнтів від кількості хворих, що отримували хіміотерапевтичне лікування, 5 (8,3%) хворим було проведено хіміотерапію в неоад'ювантному режимі. З приводу розвитку місцевого рецидиву хіміотерапію виконували у 19 (31,7%) хворих. Майже у всіх пацієнтів схеми проведеної ХТ включали антрацикліни (табл.2.13).

Хіміотерапевтичне лікування проводилось за схемами CYVADIC – (циклофосфан, вінкрестин, адріаміцин, дакарбазін), CAP – (циклофосфан, адріаміцин, цисплатин), CAV – (циклофосфан, адріаміцин, вінкрестин), ACP – (адріаміцин, карбоплатин), AI – (адріаміцин, іфосфамід), AC – (адріаміцин, циклофосфан), AP – (адріаміцин, цисплатин), FaP – (фармарубіцин, цисплатин), GemTax – (гемцитабін, доцетаксел), а також комбінацією препаратів холоксан, урометоксан, етопозид та етопозид, нуклеоплат, циклофосфан.

Таблиця 2.12

Розподіл хворих в залежності від режимів хіміотерапії.

№ п/п	Режими	Кількість хворих	
		Абс.	%
1	Неоад'ювантний	5	8,3
2	Ад'ювантний	11	18,3
3	Паліативний	16	26,7
4	При місцевих рецидивах захворювання	19	31,7
5	Неоад'ювантний + ад'ювантний	9	15
Всього		60	100%

Таблиця 2.13

Розподіл хворих в залежності від схем хіміотерапевтичного лікування.

№п/п	Схеми хіміотерапії	Кількість хворих	
		Абс.	%
1	CYVADIC	27	45
2	CAV	14	23,3
3	CAP	2	3,3
4	ACP	1	1,7
5	Схема невідома	3	5
6	AI	5	8,3
7	AC	3	5
8	AP	1	1,7
9	GemTax	1	1,7
10	FaP	1	1,7
11	Холоксан, уромитоксан, етопозид	1	1,7
12	Етопозид, нуклеоплат, циклофосфан	1	1,7
Всього		60	100

В індукційне лікування включено хіміотерапію у 5 (3,8%) пацієнтів, променеву терапію у 7 (5,4%) пацієнтів, хіміопроменеву терапію у 14 (10,8%).

Променеву терапію, проводили в програмах комбінованого, комплексного лікування, а також з паліативною метою. Виключення, як правило становили пухлини розміром менше п'яти сантиметрів в діаметрі без ознак інфільтративного росту. В залежності від послідовності проведення етапів комбінованого і комплексного лікування виділяли нео-та ад'ювантне використання променевого лікування (табл. 2.14).

Променеву терапію, проводили дистанційним методом на гамма терапевтичному обладнанні РОКУС (Ленінград 1985), РУМ-17 (1985), Theratron Elit 80Co60 «MDS Nordition» Канада, лінійному прискорювачі електронів Clinac 2100CD «Varian» США. Загальна вогнищева доза складала, як правило, 40 Гр для неоад'ювантного режиму і 60 Гр для ад'ювантного. В наших дослідженнях переважала ад'ювантна променева терапія в порівнянні

з неоад'ювантною, яка була виконана у 29 хворих (32,2%), неоад'ювантна у 18 (20%).

Таблиця 2.14

Розподіл хворих на ЗФГ м'яких тканин кінцівок в залежності від методів променевої терапії.

№ п/п	Режим проведення променевої терапії	Кількість хворих	
		Абс.	%
1	Неоад'ювантна	18	20
2	Ад'ювантна	29	32,2
3	Паліативна	12	13,3
4	З приводу місцевого рецидиву	28	31,1
5	Неоад'ювантний + ад'ювантний	3	3,3
Всього		90	100

У 28 пацієнтів (31,1%) променева терапія була проведена з приводу місцевих рецидивів захворювання після відповідного хірургічного лікування.

Під місцевими рецидивами ми вбачали появлення знову пухлини в області раніше проведеного локального лікування, яке діагностували у 84 (64,6%) хворих. Після хірургічного лікування рецидиви виникали у 43 хворих (33,1%), комбінованого – у 29 (22,3%) і комплексного у 12 (9,2%). Один рецидив захворювання перенесли 40 (47,6%) пацієнтів. Два рецидиви пухлини розвинулися у 29 пацієнтів (34,5% від загальної кількості хворих з рецидивами), три у 17 (20,2%), чотири у 6 (7,1%), п'ять у 4 (4,8%), шість у двох пацієнтів (2,4%) і сім рецидивів було відмічено у одного хворого (1,2%). У 14 (10,8%) пацієнтів була діагностована стадія генералізації процесу в період госпіталізації і у 20 хворих (15,4%) в період проведення лікування.

2.5. Методи статистичної обробки одержаних результатів.

Статистичну обробку одержаних результатів проводили за допомогою математичної програми медико-біологічної статистики STATISTICA 6.0. Були використані наступні статистичні методи: стандартний описовий,

параметричний і непараметричний. Для оцінки достовірності відмінностей показників експресії досліджених маркерів та інших клініко-патологічних параметрів використовували t-критерій Стюдента. Кореляційний аналіз проводили за допомогою розрахунку коефіцієнта кореляції Пірсона. Вживаність хворих аналізували за методом Каплана-Мейєра, достовірність між кривим – за log-rank тестом. Достовірними вважали розбіжності при $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ЗФГ МТ КІНЦІВОК.

3.1. Діагностика, клінічний перебіг та лікування первинних та рецидивних форм ЗФГ МТ плеча.

Лікування з приводу злоякісної фіброзної гістіоцитомі м'яких тканин плеча проходили 24 хворих, віком від 13 до 75 років, із них – 17 (70,8%) жінки і 7 (29,2%) чоловіки. У 12 пацієнтів пухлинний процес локалізувався в м'яких тканинах правого плеча (50%), із них 8 (33,3%) жінки і 4 (16,7%) чоловіки та у 12 (50%) хворих лівого плеча, серед яких 9 (37,5%) жінок і 3 (12,5%) чоловіки. Розподіл хворих з урахуванням віку і статі представлено в таблиці 3.1.1.

Таблиця 3.1.1

Розподіл хворих із ЗФГ м'яких тканин плеча в залежності від віку і статі.

Вік хворих в роках	Стать		Всього
	Чоловіки	Жінки	
До 30 років	1(4,2%)	2 (8,3%)	3 (12,5%)
30 - 40	-	-	-
41 - 50	-	2 (8,3%)	2 (8,3%)
51 - 60	3(12,5%)	5 (20,8%)	8 (33,3%)
61 - 70	2 (8,3%)	3 (12,5%)	5 (20,8%)
Старше 70 років	1 (4,2%)	5 (20,8%)	6 (25%)
Всього	7 (29,2%)	17 (70,8%)	24 (100%)

Як видно із таблиці, основна маса хворих на ЗФГ м'яких тканин плеча становлять віком після 51 року 79,2% (19 хворих) із них; 54,2% (13 хворих) жінки, 25% (6 хворих) чоловіки. Мешканців міст була переважна більшість пацієнтів – 16 (66,7%) і мешканці сіл становили 8 (33,3%) пацієнтів.

Критерій Т було встановлено при госпіталізації в умовах клініки у 18 осіб, що становить 75%, у 6 пацієнтів (25%) цей критерій визначити було не можливо, так як, вони були оперовані за місцем проживання в районних

лікарнях і ніякої інформації відповідно розмірів і глибини розміщення пухлини надано не було, і її в'яснити також не було можливості.

Всі хворі, які лікувались з приводу ЗФГ м'яких тканин плеча, відносно до критерію Т, розподілялись наступним чином. У одного (4,2%) хворого розмір і локалізація пухлини відносились до Т1а, у трьох (12,5%) хворих до Т2а і у чотирнадцяти (58,3%) до критерію Т2в. Критерій N можливо було встановити також у 18 хворих (75%) із 24 хворих, що проходили лікування в інституті. Стан регіонарних лімфатичних вузлів у 17 хворих (70,8%) відносився до категорії No і у 1 хворого (4,2%) до N1.

Наявність віддалених метастазів на момент звертання хворих до інституту було зафіксовано у 4 (16,6%) хворих, у одної пацієнтки (4,2%) із ЗФГ правого плеча діагностовано одночасно наявність метастатичних новоутворень в лівій легені і лівій нирці, і у трьох (12,5%) тільки в легенях, ще у 5 хворих (20,8%) метастатичні утворення з'явилися в процесі лікування, у всіх них було діагностовано метастатичні ураження легенів та плеври. Розподіл хворих в залежності від критеріїв TNM на період встановлення діагнозу представлено в таблиці 3.1.2.

Таблиця 3.1.2

Розподіл хворих в залежності від критеріїв TNM.

TNM	Частота (n = 24)	
	Абс.	%
T1a	1	4,2%
T1в	-	-
T2a	3	12,5%
T2в	14	58,3%
TNM	Частота (n = 24)	
	Абс.	%
No	17	70,3%
N1	1	4,2%
TNM	Частота (n = 24)	
	Абс.	%
Mo	15	62,5%
M1	4	16,7%

Дванадцять пацієнтів – що становить 50% від загальної кількості пацієнтів вказаної групи, отримали спочатку хірургічне лікування за місцем проживання у вигляді видалення новоутворення, у 4-х пацієнтів (16,7%) видалення пухлини відбувалося по два рази з інтервалом до трьох років, в одному випадку (4,2%) видалення пухлини з подальшим видаленням її рецидивів за місцем проживання відмічено три рази, і ще у одному випадку (4,2%) чотири рази і в одному випадку (4,2%) видалення пухлини відбувалося п'ять разів з різними інтервалами часу від двох місяців до одного року, до того періоду, як вони були госпіталізовані в інститут. Сім (29,2%) пацієнтів отримали променеву терапію за місцем проживання в різні періоди після хірургічного видалення пухлини до моменту звернення в клініку.

Діагноз усіх пацієнтів було підтверджено гістологічно. Низький ступінь диференціювання був у переважної кількості 20 пацієнтів (83,3%), помірний у 4 (16,7%) пацієнтів. Високий ступінь диференціювання не відмічено ні у одного хворого на ЗФГ м'яких тканин плеча (табл.3.1.3).

Таблиця 3.1.3

Розподіл хворих в залежності від ступеню злоякісності пухлини.

Ступінь злоякісності	Абсол.	%
Високо диференційована	-	-
Помірно диференційована	4	16,7
Низько диференційована	20	83,3

Лікування розпочинали з хірургічного втручання в об'ємі видалення пухлини у 75% (18) хворих. Із них за місцем проживання оперативні втручання виконали у 12 (50%) пацієнтів. У 6 (25%) хворих розпочинали лікування в клініці інституту, в об'ємі видалення пухлини в межах здорових тканин (рис.3.1.1- 3.1.3). Розпочато лікування з променевої терапії у 12,5% - трьох хворих, із призначення хіміотерапевтичного лікування у двох пацієнтів – 8,33%. У одного хворого розпочато лікування, в умовах інституту, з

видалення метастатичного новоутворення ЗФГ лівої нирки і видалення пухлини м'яких тканин правого плеча – 4,2% (табл.3.1.4).

Таблиця 3.1.4

Розподіл хворих в залежності від методу, з якого розпочато лікування.

Метод	Кількість пацієнтів	%	За місцем проживання	%
Хірургічне видалення	18	75	12	50
Променева терапія	3	12,5	1	4,2
Хіміотерапія	2	8,3	-	-
Видалення лівої нирки, видалення пухлини м'яких тканин правого плеча	1	4,2	-	-

У 14 хворих (58,3%) – відмічено виникнення місцевих рецидивів захворювання в різні періоди після оперативного лікування – від 2 місяців до 7 років і 8 місяців.



Рисунок 3.1.1 - Злоякісна фіброзна гістіоцитома м'яких тканин плеча.

Вигляд до початку оперативного втручання.



Рисунок 3.1.2 - Видалений препарат ЗФГ МТ плеча одним блоком.



Рисунок 3.1.3 - Загальний вигляд рани після видалення первинної ЗФГ МТ плеча одним блоком в межах здорових тканин.

Виникнення одного місцевого рецидиву відмічено у шести хворих – 42,8% від кількості пацієнтів, у яких були діагностовані місцеві рецидиви захворювання, два рецидиви діагностовані у двох хворих 14,3%, три рецидиви виявлені у одного хворого 7,1%, чотири у двох 14,3%, п'ять також у двох 14,3% і шість у одного - 7,1%.

Розвиток першого рецидиву захворювання у всіх 14 пацієнтів, виникав в різні періоди після першого оперативного втручання, від 2 місяців до 6 років і 1 місяця. У чотирьох пацієнтів час, від першого хірургічного втручання – видалення пухлини до виникнення місцевого рецидиву пухлини, становив 2 - 4 місяці. У сімох хворих період до виникнення рецидиву був 1,5 - 3 роки, у одного 4 роки 10 місяців і ще у двох 6 років.

Група хворих, у яких виникали рецидиви захворювання, були віком від 13 до 75 років, із них рецидиви діагностовано у чотирьох – (28,6%) чоловіків і у десяти (71,4%) жінок. Значна кількість, зазначеної категорії хворих, була зафіксована у вікових інтервалах 51 - 60 років – п'ять пацієнтів (35,7%) і старше 70 років – три пацієнти (21,04%), на ці дві вікові групи припадає 57,1% пацієнтів, які мали рецидиви захворювання (табл.3.1.5).

Таблиця 3.1.5

Розподіл хворих з місцевими рецидивами ЗФГ м'яких тканин плеча в залежності від віку і статі.

Вік хворих в роках	Стать		Всього
	Чоловіки	Жінки	
до 30 років	1	1	2 (14,3%)
30 – 40 років	-	1	1 (7,1%)
41 – 50	1	1	2 (14,3%)
51 – 60	1	4	5 (35,7%)
61 – 70	-	1	1 (7,1%)
старше 70 років	1	2	3 (21,4%)

Два рецидиви захворювання перенесли 8 хворих 57,1%. Час, від видалення першого рецидиву до виникнення другого, становить від 2 місяців до 7 років і 8 місяців. По три рецидиви перенесли шість (42,9%) хворих. Час,

між попереднім місцевим розвитком пухлини і наступним, становить від 2 місяців до 2 років і 11 місяців – майже до трьох років. Чотири рецидиви перенесли п'ять хворих – (35,7%). Час, від попереднього рецидиву, становив від 3 місяців до 1 року і 1 місяця.

П'ять рецидивів захворювання зустрічались у трьох хворих (21,4%). Період, що пройшов від попереднього лікування становив 3 і 6 місяців, і 1 рік і 1 місяць. У одного хворого діагностовано шість рецидивів хвороби, час від лікування п'ятого до розвитку шостого становив 1 рік 8 місяців.

У хворих, в яких розвинулися рецидиви, відомості відповідно розмірів первинного утворення і глибини їх розміщення відсутні у шести пацієнтів (42,8%). У решти – восьми (57,1%) пацієнтів стадію захворювання було встановлено. Так, категорія T1a була у одної хворої, що відповідало 7,1%, T2a – у двох хворих – 14,3%, T2в – п'яти пацієнтів – 35,7%. У пацієнтів з категорією T1a та T2a – діагностовано тільки один рецидив захворювання. Категорії No відповідали всі пацієнти не залежно від категорії T. Відповідно до категорії M – та категорії Mo відповідали всі пацієнти, що мали рецидиви захворювання при зверненні до клініки на початку їх лікування (табл.3.1.6).

Таблиця 3.1.6

Розподіл хворих з рецидивами ЗФГ м'яких тканин плеча в залежності від категорії TNM.

Т	Частота (n=14)	
	Абс.	%
T1a	1	7,1
T1в	-	-
T2a	2	14,3
T2в	5	35,7
Невідома Т	6	46,15
N	Частота (n=14)	
	Абс.	%
No	14	100
N1	-	-
M	Частота (n=14)	
	Абс.	%
Mo	4	100
M1	-	-

Низький (G3) ступень диференціювання було встановлено у дванадцяти – 85,7% пацієнтів, які мали рецидиви захворювання. Помірний (G2) ступень диференціювання відмічено у двох – 14,3% хворих. У пацієнтів з низьким ступенем диференціювання рецидиву пухлини, у яких були відомості відносно категорії T, (таких було шість пацієнтів) слід зазначити, що у чотирьох встановлено категорію T2в, у одного – T2а і у одного – T1а. У хворих з помірним ступенем диференціювання рецидиву – один відносився до категорії T2а і один до категорії T2в. Серед шести хворих з невідомою категорією T, яким проводили лікування відносно рецидивів ЗФГ в клініці інституту, низький ступень диференціювання відмічено у всіх шести пацієнтів (табл.3.1.7).

Таблиця 3.1.7

Розподіл хворих з рецидивами ЗФГ м'яких тканин плеча в залежності від ступеню злоякісності.

Ступінь злоякісності	Абсолютні	%
Високо диференційована	-	-
Помірно диференційована	2	14,3
Низько диференційована	12	85,7

Серед хворих, у яких були діагностовані місцеві рецидиви, один – пацієнт (7,1%) розпочинав лікування з отримання передопераційної променевої терапії в дозі 15 Гр. П'ять хворих (35,7%) отримали післяопераційну ПТ, один із них паралельно з ПТ отримав хіміотерапію – один цикл, вісім пацієнтів (57,1%) розпочинали лікування тільки з хірургічного методу – видалення пухлини, яке не було доповнено іншими методами, тобто не отримували після видалення первинної пухлини ніякого лікування. Усі вісім пацієнтів розпочинали лікування за місцем проживання.

В процесі лікування першого рецидиву захворювання – хірургічне видалення, як самостійний метод, було використано у 9 (64,3%) пацієнтів, із них у 4 (28,6%) пацієнтів, хірургічне лікування на даному етапі проводилось за місцем проживання. Після видалення першого рецидиву пухлини трьом

хворим (21,4%) проводили променеву терапію в дозі 40 Гр, із них у двох (14,3%) хворих вона була доповнена хіміотерапевтичним лікуванням. Одному пацієнту вказане лікування проводили за місцем проживання. У одного пацієнта (7,1%) хірургічне видалення доповнювалось хіміотерапією, і у одної (7,1%) пацієнтки ХТ лікування за схемою CYVADIC проведено перед видаленням першого рецидиву.

Як видно із зазначеного, на даному етапі лікування хіміотерапевтичний метод був застосований у чотирьох хворих (28,6%) в процесі комбінованого і комплексного лікування. В одному випадку це використано моно хіміотерапію 5-фторурацилом. Даний пацієнт лікувався за місцем проживання, у решти – трьох – (21,4%) пацієнтів поліхіміотерапія препаратами циклофосфан, вінкристин, доксорубіцин, дакарбазин, (CYVADIC).

При лікуванні розвитку другого рецидиву захворювання, який перенесли 8 хворих (57,1%), хірургічний метод використовувався у всіх без винятку.

У п'яти пацієнтів (35,7%) він використовувався як самостійний метод лікування. В трьох (21,4%) випадках це були органозберігаючі оперативні втручання в обсязі видалення пухлини і у двох (14,3%) – калічащі оперативні втручання в обсязі екзартикуляції. У одного пацієнта (7,1%) видалення пухлини доповнювали ПТ в дозі 38 Гр і у двох (14,3%) пацієнтів видалення рецидиву пухлини доповнювали хіміотерапевтичним лікуванням за схемою.

На етапі лікування третього місцевого рецидиву ЗФГ, який проводили у 6 хворих – 42,8% - видалення пухлини як самостійний метод застосовано лише у одного пацієнта (7,1%). У двох (14,3%) хворих виконані калічащі оперативні втручання, це екзартикуляція і екзартикуляція, скапулектомія і резекція ключиці. У двох (14,3%) випадках видалення рецидивної пухлини доповнювалось ПТ в сумарній дозі 61 Гр і 30 Гр. У одного (7,1%) пацієнта, в лікуванні третього рецидиву хвороби, застосовано поєднання хіміотерапевтичного лікування (препаратами циклофосфан, вінкристин,

доксорубіцин, дакарбазин) ПТ – в дозі 31 Гр, магнітотерапії, видалення пухлини з подальшим післяопераційним проведенням ХТ за вказаною в до операційному періоді схемою (CYVADIC), променевою терапією в дозі 20 Гр, та знову хіміотерапія за зазначеною раніше схемою.

В лікуванні четвертого рецидиву новоутворення, яке отримали п'ять (35,7%) хворих, використано в основному хірургічний метод – як самостійний метод. У 4 випадках (28,6%) це було видалення пухлини – органозберігаюче хірургічне лікування (рис.3.1.4-3.1.6) і в одному (7,1%) виконана калічаща операція – ампутація кінцівки.

Лікування п'ятого рецидиву ЗФГ м'яких тканин плеча проводили у трьох (21,4%) хворих, у двох (14,3%) із них виконували видалення рецидиву новоутворення і у одного пацієнта (що склало 7,1%) на даному етапі проведено видалення новоутворення, яке доповнене ПТ в дозі 35 Гр і магнітотерапією.



Рисунок 3.1.4 - Загальний вигляд четвертого рецидиву ЗФГ МТ плеча. Розмічено проекцію у вигляді трьох рецидивних вузлів пухлини.



Рисунок 3.1.5 - Загальний вигляд післяопераційної рани, після видалення четвертого рецидиву ЗФГ МТ плеча, в межах здорових тканин.

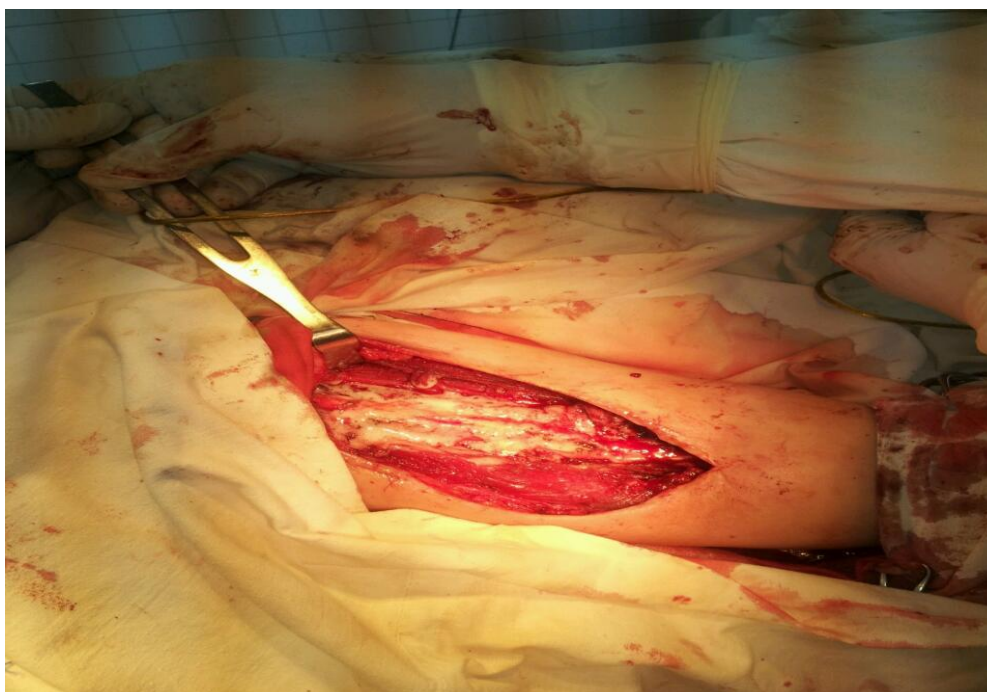


Рисунок 3.1.6 - Рана після видалення четвертого рецидиву ЗФГ МТ плеча і внесення в рану препарату левкін.

Шість місцевих рецидивів було відмічено у одного хворого (7,1%). В період між лікуванням попереднього – п'ятого і розвитком шостого рецидиву захворювання у пацієнта діагностовано метастатичне ураження правої легені, яке було виявлено через 2 роки і 4 місяці після лікування п'ятого рецидиву пухлини – видалення новоутворення і проведення променевої терапії. З приводу розвитку метастатичного новоутворення правої легені – виконана атипична резекція правої легені з проведенням поліхіміотерапії препаратами циклофосфан, вінкрестин, доксорубіцин, дакарбазин, (CYVADIC) – двох циклів. Через 1 рік і 8 місяців після вказаного лікування, діагностовано наявність шостого місцевого рецидиву пухлини і метастатичне утворення правої легені з проростанням в діафрагму, в зв'язку з чим, виконано поєднане оперативне втручання в об'ємі атипичної резекції правої легені, резекції діафрагми і видалення рецидиву пухлини плеча.

Кожний хворий мав індивідуальний підхід до програми лікування, з урахуванням всіх методів лікування, що були отримані пацієнтом раніше за місцем проживання. Послідовність і кількості поєднання різних методів лікування не повторювали в жодному випадку.

При лікуванні хворих з рецидивами ЗФГ МТ плеча, хірургічний метод як самостійний метод, застосовано у лікуванні 3 (21,4%) хворих, від загальної кількості хворих у яких розвинулись рецидиви захворювання, комбінований у 7 (50,0%) хворих і комплексний при лікуванні 4 (28,6%) пацієнтів.

При аналізі результатів діагностики, перебігу та лікування первинних і рецидивних форм ЗФГ МТ плеча встановлено, що основна маса хворих на дану патологію становить віком після 51 року – 79,2% хворих. Критерій Т було встановлено при госпіталізації у 75% пацієнтів. У 25% цей критерій визначити було не можливо, так як пацієнти були оперовані за місцем проживання в районних лікарнях і ніякої інформації відповідно розмірів і глибини розміщення пухлини надано не було. У 70,8% хворих було встановлено критерій Т2, у 12,5% - Т2а, і у 58,3% - Т2в. Стан регіонарних лімфатичних вузлів у 70,8% відносився до категорії No і у 4,2% до N1.

Наявність віддалених метастазів на період звернення хворих до інституту, діагностовано у 16,6% пацієнтів. Із зазначеного видно, що майже всі хворі даної групи звернулись до інституту далеко не з ранніми стадіями захворювання, і 50% пацієнтів отримали спочатку хірургічне лікування за місцем проживання. Низький ступінь диференціювання пухлини був у переважної кількості – 83,3% пацієнтів, помірний у 16,7%. Високий – не відмічено у жодного хворого. У 58,3% відмічено виникнення місцевих рецидивів захворювання в період після оперативного лікування від 2 місяців до 7 років і 8 місяців. Один місцевий рецидив розвинувся у 42,8% пацієнтів, два - 14,3%, три рецидиви у 7,1%, чотири у 14,3%, п'ять – також у 14,3%, шість у 7,1% пацієнтів. Значна кількість пацієнтів, що мали рецидиви захворювання – 57,1%, були віком старше 51 року. Дані відносно стадії первинного процесу у хворих з рецидивами новоутворення, були відсутні у 42,9%. У 57,1% пацієнтів стадія захворювання була встановлена. У 50% із 57,1% де було встановлено категорію Т, вона відповідала критерію Т2, у 14,3% - Т2а і у 35,7% - Т2в. Категорії N₀ відповідали всі пацієнти не залежно від категорії Т. Низький ступінь диференціювання встановлено у 85,7% пацієнтів, які мали рецидиви захворювання, помірний у 14,3% хворих. Хворі, у яких діагностовано місцеві рецидиви – 7,1% розпочинали лікування з передопераційної ПТ, 35,7% отримали післяопераційну ПТ, 7,1% із них паралельно з ПТ отримали ХТ, 57,1% розпочинали лікування тільки з видаленням пухлини, яке не було доповнено іншими методами. Усі вони розпочинали лікування за місцем проживання.

В процесі лікування виникли і були діагностовані віддалені метастатичні ураження легенів у 20,8% пацієнтів, їм були виконані атипові резекції легенів. На період аналізу даних, не діагностовано рецидиви і метастатичні утворення у 16,7% пацієнтів.

Кожний хворий мав індивідуальний підхід до програми лікування з урахуванням всіх попередніх методів лікування, що були отримані раніше за місцем проживання. При лікуванні хворих з рецидивами ЗФГ МТ плеча,

хірургічний метод як самостійний, застосовувався у лікуванні 21,4% пацієнтів, від загальної кількості хворих у яких розвинулись рецидиви захворювання, комбінований у 50,0% і комплексний у 28,6% пацієнтів.

Матеріали розділу опубліковані у наукових працях автора [52, 54, 64, 66, 67, 72, 90].

3.2. Аналіз клінічного перебігу, особливості діагностики та результатів лікування ЗФГ МТ передпліччя, їх вплив на розвиток місцевих рецидивів пухлини.

В клініці інституту лікування з приводу злоякісної фіброзної гістіоцитоми м'яких тканин передпліччя проходили 10 пацієнтів віком від 31 до 72 років. Із них жінки становили 2 особи (20%), чоловіки 8 осіб (80%). У 5 чоловіків пухлинний процес локалізувався на правому передпліччі (50%), у трьох – на лівому передпліччі (30%) і у двох жінок на правому передпліччі (20%) таблиця 3.2.1.

Таблиця 3.2.1

Розподіл хворих із ЗФГ м'яких тканин передпліччя в залежності від віку та статі.

Вік хворих в роках	Стать		Всього
	чоловіки	жінки	
до 30 років	-	-	-
30 – 40	1 (10%)	-	1 (10%)
41 - 50	1 (10%)	-	1 (10%)
51 - 60	1 (10%)	-	1 (10%)
61 - 70	4 (40%)	1 (10%)	5 (50%)
старше 70	1 (1%)	1 (1%)	2 (20%)
Всього	8 (80%)	2 (20%)	10 (100%)

Мешканців міст була переважна більшість пацієнтів – 8 пацієнтів, що становить 80%, із них шість чоловіків і дві жінки. Мешканці сільської місцевості становили два пацієнти – 20%. Всі вони були чоловічої статі.

Із 10 пацієнтів починали лікування в клініці інституту тільки 4 пацієнти (40%), тому у них було можливим встановити стадію процесу за критеріями TNM. Решта 6 пацієнтів поступили до інституту з рецидивами захворювання і вони починали лікування за місцем проживання навіть не в онкологічних закладах. Отримати офіційні дані відносно критерій T і N не було можливим у 5 хворих – (50%). Із числа пацієнтів, у яких були відомості відносно критерій TNM, критерій T1a було – встановлено у 1 – (10%) і T2в у чотирьох – (40%). Переважна більшість хворих з первинними новоутвореннями даної локалізації зверталось за допомогою до інституту, коли розмір новоутворення був більше 5см в діаметрі, а точніше від 5см і до 27см. Критерій N на початку лікування встановлено також у 5 хворих (50%), у всіх він був оцінений як No. На період встановлення діагнозу, наявність віддалених метастатичних уражень інших органів не була зафіксована у жодного пацієнта, як серед первинних так і категорій хворих, що звернулись за допомогою з наявністю рецидиву захворювання. Розподіл хворих в залежності від критеріїв TNM на період встановлення діагнозу наведено в таблиці 3.2.2.

Таблиця 3.2.2.

Розподіл хворих в залежності від критеріїв TNM.

TNM	Частота (n=10)	
	Абс.	%
T1a	1	10
T1в	-	-
T2a	-	-
T2в	4	40
TNM	Частота (n=10)	
	Абс.	%
No	5	50
N1	-	-
TNM	Частота (n=10)	
	Абс.	%
Mo	10	100
M1	-	-

Діагноз у всіх пацієнтів було підтверджено морфологічно. Низький ступень диференціювання пухлини, було встановлено у 8 пацієнтів, що становить (80%) хворих, помірний у 1 пацієнта (10%) і високий ступень диференціювання зафіксовано у 1 пацієнта (10%). Розподіл хворих в залежності від ступеню злоякісності новоутворення представлено у таблиці 3.2.3.

Таблиця 3.2.3

Розподіл хворих в залежності від ступеня злоякісності новоутворення.

Ступінь диференціювання	Абс.	%
Високо диференційована	1	10
Помірно диференційована	1	10
Низько диференційована	8	80

Місцеві рецидиви захворювання розвинулися у 6 пацієнтів, із них у 1 пацієнта ступінь диференціювання пухлини був високий (G1) і у 5 хворих – низький (G3). Дані відносно категорій TNM у 5 пацієнтів із 6, що мали місцеві рецидиви хвороби були відсутні, так як вони розпочинали лікування за місцем проживання не в онкологічних закладах. Лише у 1 пацієнта даної підгрупи встановлено стадію захворювання – T2vNoMo.

При аналізі результатів хірургічного, комбінованого та комплексного методів лікування злоякісних фіброзних гістіоцитом м'яких тканин передпліччя з'ясувалось, що із хірургічного методу – в об'ємі видалення пухлини як самостійного методу, лікування розпочинали 6 хворих (60%), всі зазначені пацієнти розпочинали лікування за місцем проживання. Місцеві рецидиви пухлини після хірургічного видалення виникли у всіх шести хворих. У 2 хворих (20%) на першому етапі після хірургічного видалення пухлини лікування доповнювали променевою терапією в дозі 25 - 40 Гр на місце післяопераційної рани. В одному випадку ПТ проводилось перед оперативним втручанням на зону пухлинного росту в дозі 30 Гр – з послідуочим її видаленням. В одному випадку хірургічне лікування, з якого розпочинали лікування в обсязі ампутації кінцівки, доповнювали

хіміотерапевтичним лікуванням. Таким чином, комбіноване лікування на першому етапі отримали 4 (40%) хворих. Рецидиви захворювання серед зазначеної підгрупи хворих не відмічені. Комплексне лікування в даній категорії хворих на першому етапі не проводилось у жодного пацієнта.

Розвиток першого місцевого рецидиву захворювання відмічено у 6 хворих в різні періоди часу після оперативного видалення пухлини в період від 2 місяців до 2 років. П'ять із шести хворих, що мали рецидиви захворювання, були направлені до інституту, де їм в залежності від клінічних проявів, розмірів та ступеня диференціювання рецидивної пухлини призначили подальше лікування. Винятком можна вважати одного хворого, де було виконано видалення пухлини в верхній третині по внутрішній поверхні передпліччя T1aNoMo з високим ступенем диференціювання, за місцем проживання, який після загоєння рани відразу був направлений для подальшого лікування до клініки інституту і отримував його згідно з підходом до лікування даної патології, прийнятої в відділенні клініки.

Хірургічний метод в лікуванні місцевих рецидивів був присутній як провідний метод у всіх шести хворих. Променева терапія з магнітотерапією і послідуєчим видаленням рецидиву пухлини – застосована в лікуванні одного хворого (10%). Променева терапія з хіміотерапією і послідуєчим видаленням рецидиву пухлини та двома циклами післяопераційної хіміотерапії використана в лікуванні також одного хворого (10%). Таким чином, комплексний підхід до лікування місцевого рецидиву застосовано у 2 хворих (20%).

При аналізі лікування 6 хворих вказаними методами, у яких розвився рецидив захворювання, слід відмітити, що повторний рецидив виник у 3-х хворих, що становить 30% від загальної кількості хворих і 50% від пацієнтів, у яких були взагалі діагностовано місцеві рецидиви ЗФГ МТ передпліччя. Цікавим є той факт, що повторний рецидив виник у 1-го хворого, який переніс хірургічне видалення місцевого рецидиву і у 2-х пацієнтів, що перенесли комплексне лікування попереднього рецидиву. Таким чином є

можливим зробити припущення, що застосування комплексного підходу в лікуванні місцевих рецидивів ЗФГ МТ передпліччя суттєво не впливає на розвиток місцевих рецидивів в подальшому, а значить і суттєво не впливає на результати лікування місцевих рецидивів ЗФГ МТ .

В процесі лікування другого рецидиву, який діагностовано у 3 хворих, провідним методом залишався хірургічний. Перевагу завжди надавали органозберігаючому лікуванню. У всіх випадках це було видалення пухлини. В одному випадку це було видалення рецидиву пухлини в межах здорових тканин, в другому воно було доповнено регіонарною-пахвовою лімфаденектомією, в іншому після видалення пухлини проведена променева терапія в дозі 40 ГР.

На етапі лікування третього рецидиву захворювання, який відмічено у двох хворих, застосовано тільки хірургічне лікування в обсязі видалення пухлини. Променева терапія була використана в лікуванні даних хворих на попередніх етапах. Так у одного хворого при лікуванні першого рецидиву захворювання разом з магнітотерапією, та у одного хворого при лікуванні попереднього – другого рецидиву захворювання.

Шість рецидивів захворювання відмічено у одного пацієнта – де при лікуванні четвертого рецидиву застосовувалось тільки хірургічне лікування в об'ємі органозберігаючого – видалення пухлини в межах здорових тканин. В лікуванні п'ятого рецидиву захворювання застосовано також хірургічне видалення пухлини. Шостий рецидив захворювання виник через 4 місяця після хірургічного видалення п'ятого рецидиву, і в лікуванні якого було застосовано тільки хірургічний метод в обсязі ампутації кінцівки.

Посилаючись на отримані дані можливо зробити припущення, що у всіх хворих з низьким ступенем диференціювання пухлини, тобто з високим ступенем злоякісності, які отримують тільки хірургічне органозберігаюче лікування з приводу ЗФГ МТ передпліччя, виникають місцеві рецидиви захворювання. Взагалі із 6 хворих, що починали лікування тільки з

хірургічного видалення пухлини у всіх 6 – розвинулись місцеві рецидиви захворювання.

В процесі лікування пацієнтів, де діагностовано розвиток місцевих рецидивів захворювання, у двох (20%) із них виявлено збільшення регіонарних лімфатичних вузлів в різні періоди після видалення попередніх рецидивів пухлини, які були діагностовано паралельно з наявністю наступного рецидиву захворювання. У одного хворого (10%) збільшені лімфатичні вузли виявлені після видалення другого рецидиву, а також проведеного йому до цього ХТ, ПТ і післяопераційного ХТ лікування і у одного хворого після видалення першого рецидиву захворювання. В обох випадках збільшені лімфатичні вузли були видалені одночасно з видаленням рецидиву пухлини.

В процесі обстеження хворих даної групи, а також під час їх лікування, метастатичні новоутворення не були діагностовані у жодного пацієнта.

Шість пацієнтів (60%) розпочинали лікування з хірургічного методу – видалення пухлини, але після цього у всіх 6 в подальшому виникли рецидиви захворювання і вони лікувались з застосуванням ПТ, ХТ. Променева терапія використана в лікуванні 6 хворих – тобто в 60% пацієнтів. У трьох (30%) пацієнтів вона використовувалась як комбінований метод разом з хірургічним видаленням пухлини на початку лікування. У одного хворого вона застосована перед видаленням пухлини (10%), у двох – (20%) безпосередньо після видалення і загоєння післяопераційної рани. Слід відмітити, що в цих пацієнтів, де починали лікування з комбінованого методу, на період аналізу набраного матеріалу, рецидивів захворювання не виявлено. У решти – трьох (30%), ПТ – використовувалось уже в процесі лікування рецидивів ЗФГ МТ передпліччя. Хіміотерапевтичне лікування застосовано у двох хворих (20%). У одного хворого після проведеної ампутації кінцівки на рівні верхньої третини лівого плеча в ад'ювантному режимі. І у одного хворого (10%) на етапі лікування рецидиву пухлини,

разом з променевою терапією перед хірургічним видаленням його і безпосередньо в післяопераційному періоді.

Органозберігаюче лікування, як уже частково зазначалось раніше, намагались виконати на початку лікування майже всім хворим, як за місцем проживання так і в клініці інституту. Так із 10 пацієнтів даної групи у 9 (90%) виконано органозберігаюче лікування. У 6 осіб (60%) хірургічне і у 3 (30%) комбіноване (променева терапія в поєднанні з оперативним видаленням пухлини). У двох хворих (20%) ПТ виконувалась після оперативного втручання, у одного (10%) вона проводилась перед оперативним лікуванням. Розпочинали лікування з комбінованого пацієнти, які розпочинали його в інституті. За місцем проживання комбіноване лікування не було запропоновано і виконано жодному хворому. Комплексне лікування взагалі не проводилась на початку в даній групі пацієнтів.

За результатами проведеного аналізу встановлено, що основна кількість хворих – 50%, становить віком від 61 до 70 років. Починали лікування в клініці інституту 40% пацієнтів, тому у них було можливим встановити стадію патологічного процесу за критеріями TNM. Решта 60% хворих поступили з рецидивами захворювання і вони розпочинали лікування за місцем проживання не в онкологічних закладах. Отримати офіційні дані відносно критерій T, N не було можливим у 50% хворих. Із числа пацієнтів, які розпочинали лікування в інституті критерій T1a був у 10%, T2в у 40% пацієнтів. Критерій N на початку лікування встановлено також у 50% хворих. У всіх він був оцінений як No. Переважна більшість хворих з первинними новоутвореннями звернулась за допомогою, коли розмір пухлини був більше 5 см в діаметрі, а точніше від 5 до 27 см. На період встановлення діагнозу, наявність віддалених метастатичних уражень інших органів не була зафіксована у жодного пацієнта, як серед первинних так і хворих, що звернулись за допомогою з наявністю рецидиву захворювання. Низький ступінь диференціювання пухлини встановлено у 80% хворих, помірний у 10% і високий також у 10%.

Рецидиви захворювання виникли у 60% пацієнтів, із них у 10% ступінь диференціювання був високий, у 50% - низький.

Із хірургічного методу, в об'ємі видалення пухлини як самостійного методу, лікування розпочинали у 60% хворих. Всі зазначені пацієнти розпочинали лікування за місцем проживання. Місцеві рецидиви пухлини виникли у всіх хворих після хірургічного лікування. Комбіноване лікування на першому етапі отримали 40% хворих. Рецидиви захворювання серед даної підгрупи хворих не відмічено. Комплексне лікування в даній категорії хворих на першому етапі не проводилось. Розвиток першого місцевого рецидиву захворювання відмічено в різні періоди часу від 2 місяців до 2 років після видалення пухлини. Повторні рецидиви виникли у хворих, які перенесли тільки хірургічне видалення місцевого рецидиву, так і у пацієнтів, що перенесли комплексне лікування попереднього рецидиву. Є можливим зробити припущення, що застосування комплексного підходу в лікуванні місцевих рецидивів ЗФГ МТ передпліччя суттєво не впливає на розвиток місцевих рецидивів в подальшому, а значить суттєво не впливає на результати лікування місцевих рецидивів ЗФГ МТ даної локалізації. У 20% пацієнтів виявлено збільшення лімфатичних вузлів в різні періоди після видалення попередніх рецидивів пухлини, які діагностовано паралельно з наявністю наступного рецидиву. У всіх випадках лімфатичні вузли були видалені одночасно з видаленням рецидиву пухлини. В процесі обстеження та лікування метастатичні новоутворення не діагностовано у жодного пацієнта.

Матеріали розділу опубліковані у наукових працях автора [54, 66,67,72].

3.3. Характеристика хворих на ЗФГ МТ сідничної області, діагностика, перебіг, лікування первинних і рецидивних форм.

Злоякісну фіброзну гістіоцитому м'яких тканин сідниць було діагностовано у дев'яти хворих, що становить 6,9% від загальної кількості

хворих на ЗФГ м'яких тканин. Хворих чоловічої статі було чотири, що відповідає 44,4%, жіночої п'ять – 55,6%. Пухлинний процес локалізувався у лівій сідничній області у трьох хворих (33,3%), із них у одної жінки (11,1%) і двох чоловіків (22,2%). В правій сідничній області процес відмічено у шести пацієнтів, що відповідає 66,7% від загальної кількості пацієнтів даної групи. Серед них чотири жінки – 44,4% та два чоловіки – 22,2%. Вік хворих становив від 30 до 70 років. Більшість хворих – шість – пацієнтів (66,7%) мали вік від 41 до 50 років. Серед них чотири (44,4%) жінки і два (22,2%) чоловіки. У чоловіків зазначеної вікової підгрупи локалізація процесу була в лівій сідниці, серед жінок у двох – права сідниця і двох ліва сіднична область. Один хворий (11,1%) відносився до вікової підгрупи до 30 років, один (11,1%) – до підгрупи 30-40 років, і одна (11,1%) пацієнтка була віком 70 років. З метою більшої наочності в таблиці 3.3.1 представлено розподіл хворих з урахуванням віку і статі пацієнтів. Переважна кількість пацієнтів – сім (77,8%) були мешканцями міст, і тільки два пацієнти (22,2%) мешканцями сіл, у всіх двох випадках були жінки.

Таблиця 3.3.1

Розподіл хворих на злоякісні фіброзні гістіоцитоми в залежності від віку і статі.

Вік хворих в роках	Стать		Всього
	Чоловіки	Жінки	
до 30 років	1 (11,1%)	-	1 (11,1%)
30 - 40	1 (11,1%)	-	1 (11,1%)
41 - 50	2 (22,2%)	4 (44,5%)	6 (66,7%)
51 - 60	-	-	-
61 - 70	-	1 (11,1%)	1 (11,1%)
старше 70 років	-	-	-
Всього	4 (44,4%)	5 (55,6%)	9 (100%)

Стадію захворювання можливо було встановити у шести пацієнтів (66,7%), п'ять із них (55,6%) розпочинали лікування в умовах інституту. Три пацієнти поступили до клініки з рецидивами захворювання, вони

розпочинали лікування за місцем проживання, що становить – 33,3% від загальної кількості хворих даної групи.

В цієї категорії хворих визначення критеріїв TNM було не можливим, так як ніяких відомостей відносно розмірів пухлини, глибини її розташування надано не було. Критерій T2a – було встановлено у одного хворого (11,1%). У решти – п'яти пацієнтів (55,6%) розмір пухлини відповідав критерію T2в. Як видно із наведених даних основна кількість пацієнтів з первинними новоутвореннями даної локалізації звернулись за допомогою до інституту, коли розмір пухлини становив більше 5см, а точніше від 5 до 18 см. Критерій N до початку лікування було встановлено також у шести хворих, що становить 66,7%. Регіонарні лімфатичні вузли не були збільшені у жодного пацієнта цієї групи. На період встановлення діагнозу наявність віддалених метастазів було встановлено у двох хворих (22,2%). Розміри первинної пухлини у них становили 15-18 см. У одного хворого (11,1%) діагностовано метастатичне ураження правої легені, і у одного (11,1%) – двобічне ураження легень. Розподіл хворих з урахуванням критеріїв TNM представлено в таблиці 3.3.2.

Таблиця 3.3.2

Розподіл хворих в залежності від категорії TNM.

TNM	Частота (n=9)	
	Абс.	%
T1a	-	-
T1б	-	-
T2a	1	11,1
T2в	5	55,6
TNM	Частота (n=9)	
	Абс.	%
No	6	66,7
N1	-	-
TNM	Частота (n=9)	
	Абс.	%
Mo	7	77,8
M1	2	22,2

У всіх випадках діагноз було підтверджено морфологічно. Низький ступень диференціювання пухлини відмічено у переважної кількості пацієнтів – у шести (66,7%). У одного хворого (11,1%) відмічено помірний ступень диференціювання пухлини (табл. 3.3.3). До групи хворих з низьким ступенем диференціювання входило п'ять хворих з первинними пухлинами і один з рецидивом пухлини сідничної області, що розпочинав лікування за місцем проживання. Високий ступень диференціювання пухлини, тобто низький ступень гістологічної злоякісності, не відмічено у жодного хворого.

Таблиця 3.3.3

Розподіл хворих в залежності від ступеню злоякісності пухлини.

Ступінь злоякісності	Абс.	%
Високо диференційована	-	-
Помірно диференційована	1	11,1
Низько диференційована	6	66,7

Розпочато лікування за місцем проживання у чотирьох хворих, що становить 44,4% від загальної кількості пацієнтів даної групи. Воно завжди розпочиналось з хірургічного втручання. У трьох хворих (33,3%) це було хірургічне видалення новоутворення, у одного (11,1%) новоутворення прийнято за абсцес і виконано розрізання абсцесу. В перших трьох випадках хворі після виникнення рецидивів, які розвинулись протягом трьох місяців після оперативного лікування, направлені до інституту (рис.3.3.1). Хворий після розрізання абсцесу також через три місяці направлений до інституту. П'ять хворих (55,5%) розпочинали лікування в клініці інституту. У одного пацієнта розпочато лікування з хірургічного видалення новоутворення в межах здорових тканин. У трьох (33,3%) пацієнтів воно розпочиналось з хіміотерапевтичного лікування, та у одного (11,1%) з променевої терапії в поєднанні з хіміотерапевтичним лікуванням. У всіх випадках воно доповнювалось хірургічним видаленням пухлини (табл. 3.3.4).



Рисунок 3.3.1. Рецидив ЗФГ МТ сідничної області після видалення новоутворення за місцем проживання.

Таблиця 3.3.4

Розподіл хворих в залежності від методу, з якого розпочато лікування.

Метод з якого розпочинали лікування	Кількість хворих	%	За місцем проживання	%
Хірургічне видалення	4	44,4	3	33,3
Розрізання абсцесу	1	11,1	1	11,1
Хіміотерапія	3	33,3	-	-
ПТ - ХТ	1	11,1	-	-

Таким чином, на першому етапі хірургічне органозберігаюче лікування отримали 55,5% пацієнтів, комплексне 33,3% і комбіноване у 11,1%.

У чотирьох (44,4%) хворих відмічено виникнення місцевих рецидивів захворювання в період після оперативного лікування від 3 тижнів до 3 місяців. Група хворих, у яких виникли рецидиви захворювання, була віком від 41 до 48 років. Із них рецидиви діагностовано у трьох (33,3%) жінок і одного (11,1%) чоловіка. Розвиток одного місцевого рецидиву відмічено у всіх чотирьох хворих.

Хворі, які поступили з наявністю місцевого рецидиву і продовжили лікування в інституті – у одного хворого (11,1%) – лікування рецидиву почали з катетеризації артерії, яка постачала кров'ю пухлину з проведенням

внутрішньоартеріальної хіміотерапії. У одного хворого (11,1%) виконано повторне широке висічення м'яких тканин сідниці разом з пухлиною. Ще у одного пацієнта (11,1%), у якого виник рецидив захворювання через 1 місяць – виконано видалення пухлини м'яких тканин сідниці з проведенням післяопераційної хіміотерапії препаратами циклофосфан, вінбластин, адриобластин, дакарбазин та променевої терапії загальною дозою 40 Гр на фоні зазначеного хіміотерапевтичного лікування.

Хіміотерапевтичне лікування взагалі застосовано в лікуванні у шести – 66,7% хворих даної групи. У одного пацієнта (11,1%), це була внутрішньо артеріальна селективна хіміотерапія, у решті п'яти (55,6%) – внутрішньовенна системна хіміотерапія. Серед хворих, які отримували системну терапію – один (11,1%) хворий в процесі лікування рецидиву захворювання, два (22,2%) пацієнти – в неоад'ювантному режимі, два (22,2%) в паліативному режимі при лікуванні пацієнтів із ЗФГ м'яких тканин сідниці з метастазами в легені. В поєднанні з хірургічним методом використана у трьох - 33,3% пацієнтів. В поєднанні з променевою терапією у чотирьох – 44,4% пацієнтів. У одного (11,1%) в процесі лікування рецидиву пухлини після хірургічного видалення, променева терапія проводилась на фоні післяопераційної хіміотерапії. У одного (11,1%) хворого хіміотерапевтичне лікування застосовувалось в передопераційному періоді, а в післяопераційному воно поєднувалось з ПТ, яка проводилась на фоні ХТ лікування. У двох (22,2%) хворих – поєднання ХТ лікування з ПТ відбувалося при лікуванні метастатичних новоутворень в легені.

Двоє хворих (22,2%) отримували тільки один вид лікування, де було проведено тільки хірургічне лікування, але воно виконувалось по два рази. Видалення пухлини, потім діагностовано виникнення рецидиву пухлини і знову проведено видалення пухлини. Решта сім (77,7%) пацієнтів отримали комбіноване і комплексне лікування. Комбіноване лікування отримали три хворих – 33,3% і комплексне чотири хворих – 44,4%.

В процесі проведення хіміотерапевтичного лікування використовували у всіх хворих поліхіміотерапевтичні схеми. Внутрішньоартеріальну ХТ проводили цитостатичними препаратами фармарубіцин, карбоплатин. У двох 22,2% випадках, від кількості пацієнтів даної групи, проводили хіміотерапевтичне лікування препаратами циклофосфан, вінбластин, дакарбазин, доксорубіцин, адрибластин, за схемою CYVADIC. У одного хворого 11,1% препаратами холоксан, доксорубіцин, уромітоксан, у одного – (11,1%) – препаратами циклофосфамід, адріаміцин, карбоплатин, ластет. Та у одного препаратами адриаміцин та циклофосфан за схемою – AC.

Підсумовуючи все вищезазначене в даному розділі, встановлено, що основна кількість хворих на ЗФГ МТ сідниці – (66,7%) мали вік від 41 до 50 років. Стадію захворювання можливо було встановити у 66,7% пацієнтів, які розпочинали лікування в умовах інституту. З рецидивами захворювання поступили до клініки 33,3% пацієнтів, котрі розпочинали лікування за місцем проживання. Визначення критеріїв TNM у них було не можливим, так як ніяких відомостей відносно розмірів пухлини, глибини її розташування надано не було. Критерій T2a було встановлено у 11,1% хворих, решти 55,6% розмір пухлини відповідав критерію T2b. Основна кількість пацієнтів, з первинними новоутвореннями даної локалізації, звернулась за допомогою коли розмір пухлини становив від 5 до 18 см. Критерій N до початку лікування, також встановлено у 66,7% хворих, у всіх він відповідав значенню No. На період встановлення діагнозу наявність віддалених метастазів діагностовано у 22,2% хворих. Низький ступінь диференціювання пухлини відмічено у переважної більшості – 66,7% пацієнтів. Помірний ступінь диференціювання був у 11,1%. Високий ступінь диференціювання новоутворення не відмічено у жодного хворого. Починали лікування за місцем проживання у 44,4% хворих, воно завжди розпочиналось з хірургічного втручання.

Розвиток місцевих рецидивів відмічено у 44,4% пацієнтів, в період від 3 тижнів до 3 місяців після оперативного лікування, вік пацієнтів становив

від 41 до 48 років. Хірургічне лікування на першому етапі перенесли 55,5% пацієнтів. У 44,4% виконано органозберігаюче хірургічне втручання. У всіх 44,4% пацієнтів виникли місцеві рецидиви новоутворення і всі вони мали низьку ступінь диференціювання пухлини. У 33,3% дані відносно стадії пухлинного процесу, при якій розпочинали лікування, були відсутні, так як лікування розпочиналось за місцем проживання.

Хворі, які поступили з наявністю рецидивів і продовжували лікування в інституті, виконувалось повторне широке висічення м'яких тканин сідниці разом з пухлиною. У 11,1% воно доповнювалось проведенням післяопераційної хіміотерапії за схемою CYVADIC та променевою терапією. Консервативне лікування, яке заключалось в катетеризації артерії яка постачає кров'ю пухлину з проведенням внутрішньоартеріальної хіміотерапії, проведено 11,1% хворих.

Один вид лікування, тільки хірургічне видалення пухлини, отримали 22,2% пацієнтів, але воно виконано по два рази в зв'язку з розвитком місцевих рецидивів. Решта 77,7% пацієнтів отримали комбіноване і комплексне лікування. Комбіноване лікування отримали 33,3% і комплексне 44,4% хворих. Послідовність застосованих методів лікування майже не повторювалась за винятком 22,2% хворих, де проводилось тільки хірургічне видалення новоутворення. Це свідчить про наявність індивідуального підходу до програми лікування кожного пацієнта, з урахуванням всіх даних обстеження хворих, методів лікування, які були отримані пацієнтами раніше на догоспітальному етапі, та за місцем проживання, часу, що пройшов між етапами лікування, наявності і розміру пухлини, рецидиву, ступеня диференціювання і т. і.

Матеріали розділу опубліковані у наукових працях автора [66, 67].

3.4. Клінічний перебіг, лікування і розвиток місцевих рецидивів злоякісної фіброзної гістіоцитоми м'яких тканин стегна.

Лікування з приводу злоякісної фіброзної гістіоцитоми м'яких тканин стегна в нашому дослідженні проходили 65 хворих віком від 18 до 76 років. Серед них було 32 чоловіків (49,2%) і 33 жінки (50,8%). У чоловіків новоутворення локалізувалось на правому стегні у 17 (26,1%), на лівому стегні у 15 (23,1%) пацієнтів. Серед жінок у 16 (24,6%) локалізація пухлинного процесу була на правому стегні та у 17 (26,1%) на лівому стегні. Основна кількість хворих – 44 (67,7%) були віком від 41 до 70 років, із них 19 (29,2%) чоловіки, 25 (38,5%) - жінки (табл. 3.4.1). Переважна кількість хворих - 50 (76,9%) були мешканцями міст і 15 (23,1%) мешканці сіл.

Таблиця 3.4.1

Розподіл хворих на злоякісну фіброзну гістіоцитому стегна в залежності від віку і статі пацієнтів.

Вік хворих в роках	Стать		Всього
	чоловіки	жінки	
до 30 років	3 (4,6%)	1 (1,5%)	4 (6,1%)
31 - 40	3 (4,6%)	4 (6,1%)	7 (10,8%)
41 - 50	6 (9,2%)	7 (10,8%)	13 (20%)
51 - 60	8 (12,3%)	7 (10,8%)	15 (23,1%)
61 - 70	5 (7,7%)	11 (16,9%)	16 (24,6%)
старше 70 років	7 (10,8%)	3 (4,6%)	10 (15,4%)
всього	32 (49,2%)	33 (50,8%)	65 (100%)

Встановити стадію пухлинного процесу, за критеріями TNM, вдалося тільки у 37 (56,9%) хворих. У решти 28 (43,1%) пацієнтів встановити стадію пухлинного процесу було не можливо, так як вони розпочинали лікування за місцем проживання не в онкологічних закладах і ніякої інформації відносно розмірів пухлини, глибини її знаходження, наявності збільшених лімфатичних вузлів отримати було не можливо. Взагалі лікування за місцем проживання розпочинали 43 пацієнти, що становить 66,1% від загальної

кількості пацієнтів даної групи. До критерію T1a відносилось 2 хворих – 3,1%, до критерію T1в -1 хворий – 1,5%, T2a – 1 хворий – 1,5%, та до категорії T2в – належало 33 - 50,8% пацієнтів. За результатами клінічних даних – виміру пухлини під час первинного огляду пацієнтів та за даними виписок із лікувальних установ, де розпочиналось лікування пацієнтів і направлень до інституту, середній розмір пухлини у хворих, які мали критерій T2в, становив 12,8 см x 11,4 см.

Критерій N, так як і критерій T встановлено також у 37 - 56,9% хворих, у 36 - 55,4% пацієнтів він відповідав категорії No, і у 1 хворого – 1,5% відмічено критерій N1.

Наявність віддалених метастазів в інших органах, зокрема в легенях на період встановлення діагнозу, виявлено у 3 пацієнтів – 4,6%. У 7 (10,8%) пацієнтів виникли метастатичні ураження легенів в процесі лікування. З метою більшої наочності розподіл хворих в залежності від критеріїв TNM на період встановлення діагнозу представлено в таблиці 3.4.2.

Таблиця 3.4.2

Розподіл хворих на ЗФГ МТ стегна в залежності від критеріїв TNM.

TNM	Частота (n=65)	
	Абс.	%
T1a	2	3,1
T1в	1	1,5
T2a	1	1,5
T2в	33	50,8
TNM	Частота (n=65)	
	Абс.	%
No	36	55,4
N1	1	1,5
TNM	Частота (n=65)	
	Абс.	%
Mo	62	95,4
M1	3	4,6

Ступінь диференціювання пухлини було встановлено у 53 (81,5%) хворих. Високий ступінь диференціювання діагностовано у 5 (7,7%) хворих,

помірний у 7 (10,8%) хворих, і низький у 41 (63,1%) хворого. Розподіл хворих в залежності від ступеню злоякісності ЗФГ МТ стегна представлено у таблиці 3.4.3.

Таблиця 3.4.3

Розподіл хворих на ЗФГ МТ стегна в залежності від ступеня диференціювання клітин.

Ступень диференціювання	Абс.	%
Високо диференційована	5	7,7
Помірно диференційована	7	10,8
Низько диференційована	41	63,1

Лікування розпочинали з хірургічного втручання 22 – 33,8% пацієнти. У всіх пацієнтів це були органозберігаючі оперативні втручання, в обсязі видалення пухлини, в межах здорових тканин. За місцем проживання оперативні втручання на першому етапі лікування виконані у 20 хворих – 30,8%. Всі пацієнти отримали органозберігаюче лікування.

Комбінований підхід на першому етапі лікування, в обсязі хірургічного видалення пухлини з проведенням променевої терапії, отримали 15 хворих – 23,1%. За місцем проживання даний вид лікування проведено у 13 пацієнтів – 20%. Променева терапія, перед хірургічним видаленням новоутворення, виконана у 2 пацієнтів - 3,1%. Хірургічне видалення пухлини в поєднанні з проведенням хіміотерапевтичного лікування було виконано 5 хворим, що становить 7,7%, у 3 (4,6%) хворих даний вид лікування проводили за місцем проживання пацієнтів. У 1 пацієнта (1,5%) проведено внутрішньо артеріальну хіміотерапію з послідуною ампутацією лівої кінцівки – в зв'язку з великим обсягом ураження стегна і наявністю метастатичних уражень в легенях на період звернення пацієнта за медичною допомогою. Взагалі комбінований підхід на початку лікування застосовано 23 хворим, що становить 35,4%. Комплексний підхід на початку лікування було застосовано у 15 - 23,1% хворих. Із них, у 3 пацієнтів це було видалення пухлини з подальшим променевотерапевтичним та хіміотерапевтичним лікуванням –

4,6%. У 1 із них крім хірургічного видалення новоутворення в межах здорових тканин, виконана пахова лімфаденектомія - 1,5%. У 1 пацієнта (1,5%) розпочинали лікування з призначенням ПТ в дозі 32,5 Гр, потім лікування доповнювалось ХТ з послідуочим видаленням пухлини. У 1 пацієнта (1,5%) лікування розпочинали з ПТ, потім було хірургічне видалення пухлини з введенням в рану препарату левкін. У 4 (6,1%) пацієнтів комплексне лікування відбувалось за схемою хіміотерапія, променева терапія в дозі 32 – 40 Гр, видалення пухлини, з послідуочим хіміотерапевтичним лікуванням. В такій послідовності, як ХТ, ПТ в дозі 31 Гр, видалення пухлини з подальшою ПТ в дозі 20 Гр та ХТ – лікування, проведено 1 пацієнту - 1,5%. За подібною схемою, але в післяопераційному періоді, проведено спочатку хіміотерапевтичне лікування, а потім ПТ в дозі 18,2 Гр – проведено лікування 1 хворому - 1,5%. ХТ, ПТ в дозі 39 Гр з послідуочим хірургічним видаленням новоутворення – в такій послідовності проведено комплексне лікування 2 хворим – 3,1%.

У 1 хворого (1,5%) розпочинали лікування з призначення ХТ, потім проведено ПТ в дозі 35 Гр, потім магнітотерапію, після чого хірургічне видалення пухлини. У одного хворого (1,5%) з наявністю метастатичного новоутворення ЗФГ м'яких тканин стегна в лівій легені, проведено хіміотерапевтичне лікування цитаостатичними препаратами вінкрисин, доксорубіцин, циклофосфан з послідуочною променевою терапією в дозі 40 Гр на ЗФГ МТ лівого стегна, хірургічним видаленням пухлини і атиповою резекцією нижньої долі лівої легені. Консервативні методи лікування ЗФГ МТ стегна застосовані у 4 - 6,1% пацієнтів, у яких були метастатичні утворення в легенях на період звернення їх до клініки інституту. У 2 пацієнтів (3,1%) лікування розпочинали з ХТ, потім проводили ПТ в дозі 40 Гр і потім знову призначалось хіміотерапевтичне лікування. У 1 пацієнта (1,5%) була проведена ПТ, що проводилась за місцем проживання, та ще у 1 хворого лікування на першому етапі включало 2 цикли внутрішньо артеріальної хіміотерапії препаратами метотрексат, платидіам, адриоміцин та

проведення ПТ на зону пухлинного росту в дозі 40 Гр, та регіонарні лімфатичні вузли в дозі 32 Гр. Один хворий – 1,5% - з наявністю метастатичних уражень легень відмовився від лікування.

Є необхідним на наш погляд акцентувати увагу, що 44 - 67,7% хворих на ЗФГ МТ стегна розпочинали лікування за місцем проживання, але не в спеціалізованому медичному закладу.

Після проведеного лікування у 44 - 67,7% хворих виникли місцеві рецидиви захворювання ЗФГ МТ стегна, які розвинулися в різні періоди часу, що пройшов після лікування від 20 днів до 6 років і 3 місяців. Необхідним є зазначити, що із 44 хворих у яких виникли місцеві рецидиви захворювання, 42 хворих, що становить 64,6% від загальної кількості даної групи, розпочинали лікування за місцем проживання, а як, що 44 хворих у яких виникли місцеві рецидиви після лікування прийняти за 100%, то 42 пацієнти з даної підгрупи, які розпочинали лікування за місцем проживання будуть становити 95,4%.

Розвиток одного місцевого рецидиву перенесли всі 44 хворих, які відносяться до підгрупи з рецидивами ЗФГ МТ стегна, розвиток двох місцевих рецидивів захворювання діагностовано у 21 пацієнта, що становить 47,7% від кількості пацієнтів, що мали рецидиви хвороби, три рецидиви перенесли 9 хворих – 20,4%, чотири рецидиви були відмічені у 4 пацієнтів – 9,1%, п'ять у 2 - 4,5%.

Розвиток першого місцевого рецидиву ЗФГ МТ стегна у всіх 44 хворих відмічено, у різні проміжки часу після проведення першого етапу лікування, а саме в період від 20 днів 6 років і 3 місяців. В середньому час до розвитку рецидиву захворювання у 44 пацієнтів становив 9,7 місяців. Основна кількість розвитку місцевих рецидивів приходить на період, що становить 1 рік після видалення пухлини. Саме в цей проміжок часу діагностовано розвиток рецидивів у 36 пацієнтів із 44 хворих, що становить 81,8%.

Хворі у яких виникли місцеві рецидиви були віком від 20 до 76 років, із них 24 - 54,5% чоловіки і 20 - 45,5% - жінки (табл. 3.4.4).

Таблиця 3.4.4

Розподіл хворих з місцевими рецидивами ЗФГ м'яких тканин стегна в залежності від віку і статі.

Вік хворих у роках	Стать		Всього
	чоловіки	жінки	
до 30 років	2 (4,5%)	1 (2,3%)	3 (6,8%)
31-40	3 (6,8%)	2 (4,5%)	5 (11,4%)
41-50	3 (6,8%)	7 (15,9%)	10 (22,7%)
51-60	6 (13,6%)	3 (6,8%)	9 (20,4%)
61-70	4 (9,1%)	5 (11,4%)	9 (20,4%)
старше 70 років	6 (13,6%)	2 (4,5%)	8 (18,2%)
Всього	24 (54,5%)	20 (45,5%)	44 (100%)

Основна кількість пацієнтів даної підгрупи були віком старше 40 років – 36 пацієнтів – 81,8%. Рецидиви захворювання відмічені у 19 чоловіків – 43,2% і 17 жінок - 38,6% вказаного віку.

Відомості відносно стадіювання первинного процесу у хворих, в яких розвинулись місцеві рецидиви захворювання – відносно розмірів первинного новоутворення, глибини їх локалізації відсутні, у двадцяти шести – 59,1% пацієнтів. Як уже було зазначено раніше, це пацієнти котрі розпочинали лікування за місцем проживання, як правило в загально-лікувальній мережі і відомості, що до розміру пухлинного процесу відсутні, стадіювання пухлинного процесу не проводилось, так як розпочиналось лікування зовсім не з онкологічним діагнозом. У решти вісімнадцяти (40,9%) пацієнтів, стадія захворювання була встановлена. Так, у одного пацієнта діагностовано категорія T1в - 2,3% і у сімнадцяти – 38,6% - категорія T2в. Категорії No відповідали всі пацієнти даної підгрупи. Що стосовно категорії M, то категорії Mo відповідали сорок три – 97,7% - пацієнти, які поступали до клініки з першим місцевим рецидивом захворювання. Метастатичні ураження інших органів – легенів, відмічено у одного хворого - 2,3% з розвитком рецидиву ЗФГ МТ стегна (табл. 3.4.5).

Таблиця 3.4.5

Розподіл хворих з місцевими рецидивами ЗФГ м'яких тканин стегна в залежності від категорії TNM.

Т	Частоти (n=44)	
	Абс.	%
T1a	-	-
T1b	1	2,3%
T2a	-	-
T2b	17	38,6
Т невідомо	26	59,1
N	Частота (n=44)	
	Абс.	%
No	44	100
N1	-	-
M	Частота (n=44)	
	Абс.	%
Mo	43	97,7
M1	1	2,3

Низький ступінь диференціювання був у переважної кількості хворих, у яких виникли місцеві рецидиви захворювання 77,3% - 34 хворих. Помірна диференціація пухлин діагностовано у 15,9% - 7 пацієнтів і висока ступінь диференціювання була лише у 6,8% - 3 хворих (табл. 3.4.6).

Таблиця 3.4.6

Розподіл хворих з рецидивами ЗФГ м'яких тканин стегна в залежності від ступеня диференціювання.

Ступінь диференціювання	Абс.	%
Високо диференційована	3	6,8
Помірно диференційована	7	15,9
Низько диференційована	34	77,3

Серед хворих у яких виникли місцеві рецидиви ЗФГ м'яких тканин стегна, двадцять - 45,5% із них розпочинали лікування з хірургічного методу – видалення пухлини, яке не було доповнене іншими методами лікування. Усі двадцять хворих розпочинали лікування за місцем проживання. З

комбінованого лікування розпочинали лікування сімнадцять – 38,6% пацієнтів. У тринадцяти – 29,5% із них хірургічне видалення пухлини доповнювали проведенням ПТ в дозі 20 – 60 Гр (у 1 хворого – 20 Гр, 6 хворих - 40 Гр, 4 хворих – 50 Гр, 2 хворих – 60 Гр). У всіх тринадцяти пацієнтів дане лікування відбувалось за місцем проживання. У двох пацієнтів - (4,5%) променева терапія в дозі 40 - 42 Гр проводилась перед хірургічним органозберігаючим лікуванням. Двом пацієнтам (4,5%) комбіноване лікування включало видалення пухлини з послідуочим проведенням хіміотерапевтичного лікування препаратами вінкрисин, доксорубіцин, дакарбазин - одному хворому і препаратами вінкрисин, доксорубіцин, дакарбазин, ендоксан - другому хворому. Всі зазначені пацієнти розпочинали лікування за місцем проживання. Комплексний підхід на початку лікування отримали сім – 15,9% хворих. У трьох - 6,8% пацієнтів видалення пухлини доповнювали в післяопераційному періоді променевою терапією в дозі 40 Гр та хіміотерапевтичним лікуванням. Ці хворі розпочинали лікування за місцем проживання. Одному (2,3%) хворому перед видаленням пухлинного утворення проводили хіміотерапевтичне – променевотерапевтичне лікування, магнітотерапію. У одного пацієнта (2,3%) виконано хіміотерапевтичне лікування, променевотерапевтичне в дозі 40 Гр, після чого було видалення пухлини з подальшим хіміотерапевтичним лікуванням. Ще у одного (2,3%) пацієнта розпочато лікування за аналогічною схемою і доповнене променевою терапією після ад'ювантної хіміотерапії. Даний вид лікування проводився також за місцем проживання. У одного (2,3%) пацієнта, де на період постановки діагнозу діагностовано метастатичне ураження лівої легені, розпочато лікування з хіміотерапії препаратами вінкрисин, доксорубіцин, циклофосфан, потім проведено ПТ в дозі 40 Гр, потім виконано хірургічне видалення пухлини стегна з атиповою резекцією нижньої долі лівої легені. Вважаємо за потрібне звернути увагу на той факт, що 42 із 44 пацієнтів у яких виникли рецидиви захворювання розпочинали лікування за місцем проживання (табл. 3.4.7).

Таблиця 3.4.7

Розподіл хворих у яких виникли рецидиви ЗФГ м'яких тканин стегна в залежності від методу, з якого починали лікування та з урахуванням місця його проведення.

Метод лікування	Кількість хворих	%	Хворі, які розпочинали лікування за місцем проживання	%
Хірургічне видалення пухлини	20	45,5	20	45,5
Вид+ПТ	13	29,5	13	29,5
ПТ+вид	2	4,5	2	4,5
Вид+ХТ	2	4,5	2	4,5
Вид+ПТ+ХТ	3	6,8	3	6,8
ХТ+ПТ+магнітотерапія+ вид	1	2,3	-	-
ХТ+ПТ+вид+ХТ	1	2,3	1	2,3
ХТ+ПТ+вид+ХТ+ПТ	1	2,3	1	2,3
ХТ+ПТ+вид+атипова резекція нижньої долі лівої легені	1	2,3	-	-

Як видно із таблиці, розвиток місцевих рецидивів ЗФГ МТ стегна відмічається у всіх підгрупах хворих, які отримали не тільки хірургічне, так і комбіноване і комплексне лікування.

При лікуванні першого рецидиву захворювання хірургічний метод як самостійний метод лікування, було застосовано у 22 – 50% пацієнтів. У всіх виконано органозберігаюче лікування – хірургічний метод застосовано в об'ємі видалення новоутворення. Ще у одного хворого хірургічне видалення пухлини супроводжувалось виконанням пахвинно-клубової лімфаденектомії на стороні враження стегна. Таким чином, хірургічний метод на етапі лікування першого рецидиву ЗФГ використано у 23 хворих – 52,3%. Хірургічне видалення рецидиву пухлини доповнювали проведенням променевої терапії в дозі 20 – 50 Гр у 6 – 13,5% пацієнтів. Променева терапія в дозі 20 Гр перед видаленням рецидиву пухлини використана у 2 пацієнтів – 4,5%. Видалення пухлини, що доповнене хіміотерапевтичним лікуванням

препаратами циклофосфат, адриаміцин, вінкрестин - схема САV, карбоплатин, доксорубіцин, нуклеоплат перенесли 4 – 9,0% пацієнтів. Екзартикуляція стегнової кістки разом з видаленням рецидиву пухлини з послідуною ХТ за схемою САV, виконана у 1 хворого – 2,3%. Видалення пухлини доповнене хіміотерапевтичним лікуванням за схемою САV і ПТ в дозі 20 Гр, виконано у 1 хворого – 2,3%. Хірургічне видалення пухлини, як і в попередньому випадку, доповнене ХТ лікуванням за схемою САV, ПТ в дозі 40 Гр та знову ХТ по схемі САV у 1 – хворого 2,3%. Променева терапія перед хірургічним видаленням рецидиву ЗФГ в дозі 20 Гр та після в дозі 39,2 Гр з послідуною ХТ препаратами цисплатин та ендоксан, проведена у 1 пацієнта – 2,3%. Одному хворому (2,3%), перед хірургічним лікуванням в об'ємі видалення рецидиву ЗФГ МТ стегна, проведено ХТ по схемі САV, потім ПТ в дозі 35 Гр і після видалення пухлини ХТ по схемі САV та ПТ в дозі 19,2 Гр. У 1 хворого (2,3%) видалення пухлини доповнювали ПТ та внутрішньо артеріальною ХТ препаратами платидіам та 5-фторурацил. Внутрішньо артеріальна хіміотерапія препаратом нуклеоплат з послідуною внутрішньо венною ХТ препаратами адриаміцин, вінкрестин, циклофосфан, велезид, з променевою терапією в дозі 40 Гр, з послідуною ампутацією кінцівки і пахвинною лімфаденектомією, застосована в лікуванні рецидиву пухлини у 1 хворого – 2,3%. ХТ – як самостійний метод лікування, застосована у 1 пацієнтки – 2,3% - цитостатичними препаратами адриаміцин і іфосфамід, схема АІ. Симптоматичне лікування отримала одна хвора – що становить 2,3%. Таким чином, хірургічне лікування – як самостійний метод при лікуванні першого рецидиву захворювання отримали 23 пацієнти, що становить 52,3%. Комбіноване лікування в різних варіантах отримали 14 – 31,8% пацієнтів. Комплексне лікування отримали 6 – 13,6% пацієнтів. У 10 хворих, що отримали комбіноване лікування в подальшому виникли рецидиви ЗФГ, що становить 22,7%. Серед 6 хворих після комплексного лікування, у 3 із них також в подальшому розвинулись рецидиви

захворювання. У хворих, що отримали тільки хірургічне лікування, в подальшому розвинулись рецидиви ЗФГ у 8 пацієнтів – 18,2%.

Є необхідним звернути увагу на той факт, що далеко не завжди, хірургічне видалення рецидиву новоутворення відбувається без ушкодження магістральних судин стегна. В нашому дослідженні у 17 пацієнтів – 38,6% мало місце залучення магістральних судин артерії, вени стегна до пухлинного росту рецидиву. Інколи судини проходили в центрі пухлини. Рецидив ЗФГ формувався навколо судин. Так на рисунку 3.4.1 зображено загальний вигляд видаленого препарату, рецидиву ЗФГ МТ стегна, в якому проходила артерія стегна і по медіальному краю рецидиву в пухлинний процес залучена вена стегна. В таких випадках виконували видалення пухлини з резекцією артерії, що проходить в зоні росту рецидиву, з послідовним заміщенням дефекту артерії судинним ендопротезом. Дефекти вени стегна, що виникають в процесі виділення пухлини і відокремлення її від неї, ушиваємо окремими судинними швами. (рис.3.4.2, рис. 3.4.3).

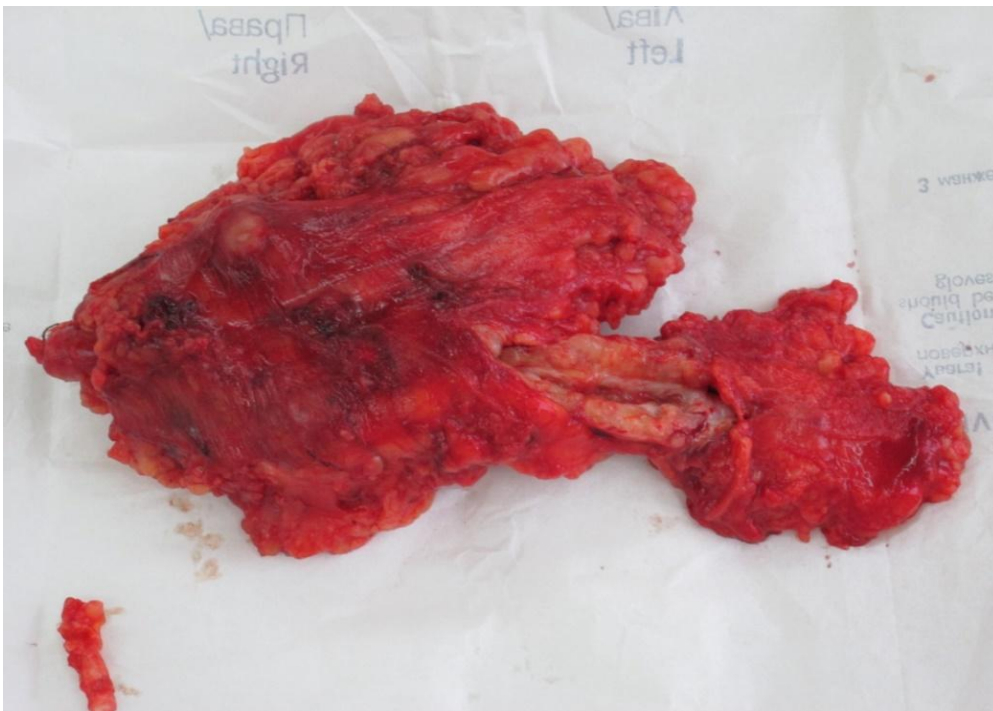


Рисунок 3.4.1. - Загальний вигляд видаленого препарату – рецидив ЗФГ МТ стегна разом з ділянкою поверхневої артерії стегна.

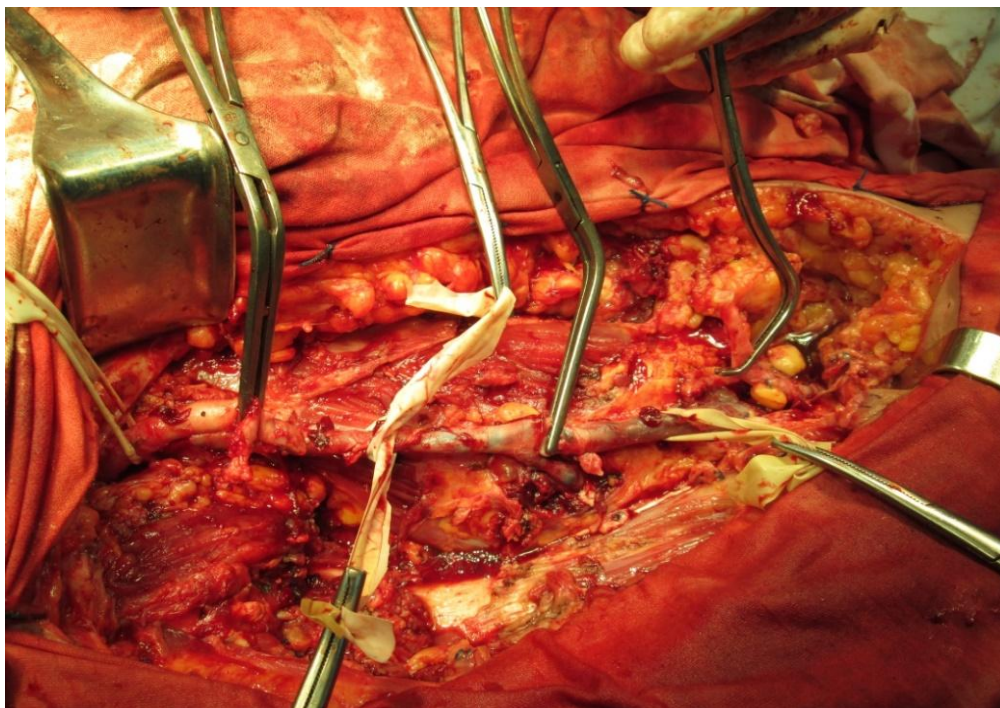


Рисунок 3.4.2. - Загальний вид рани після видалення рецидиву пухлини. Пошкоджена вена стегна в декількох місцях на резинових держалках. Дефект передньої артерії стегна, яка проходила в пухлині. Дистальний та проксимальний кінці артерії на судинних затискачах.

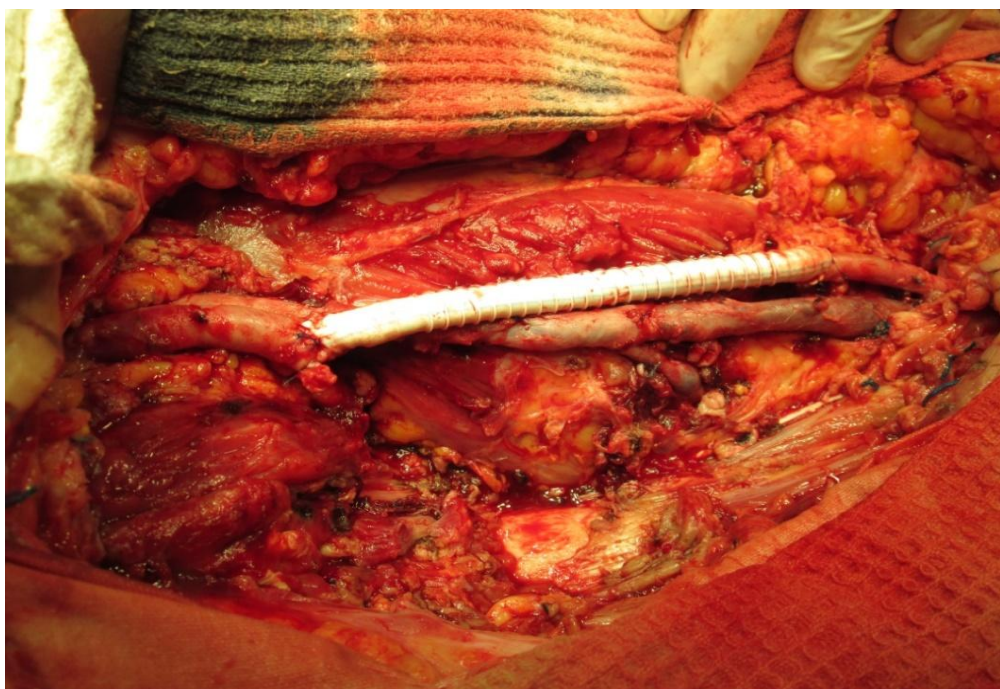


Рисунок 3.4.3. - Дефект артерії стегна замінено судинним ендопротезом. Вена стегна після зашивання дефектів. Артерія та вена, наповнені кров'ю, функціонують.

У випадках, коли магістральні артеріальні чи венозні судини не знаходяться глибоко в пухлині, відділяємо їх від пухлини на протязі проходження судин і видаляємо пухлину. Ушкодження стінки судини, які при цьому виникають, зашиваємо окремими судинними швами (рис. 3.4.4).

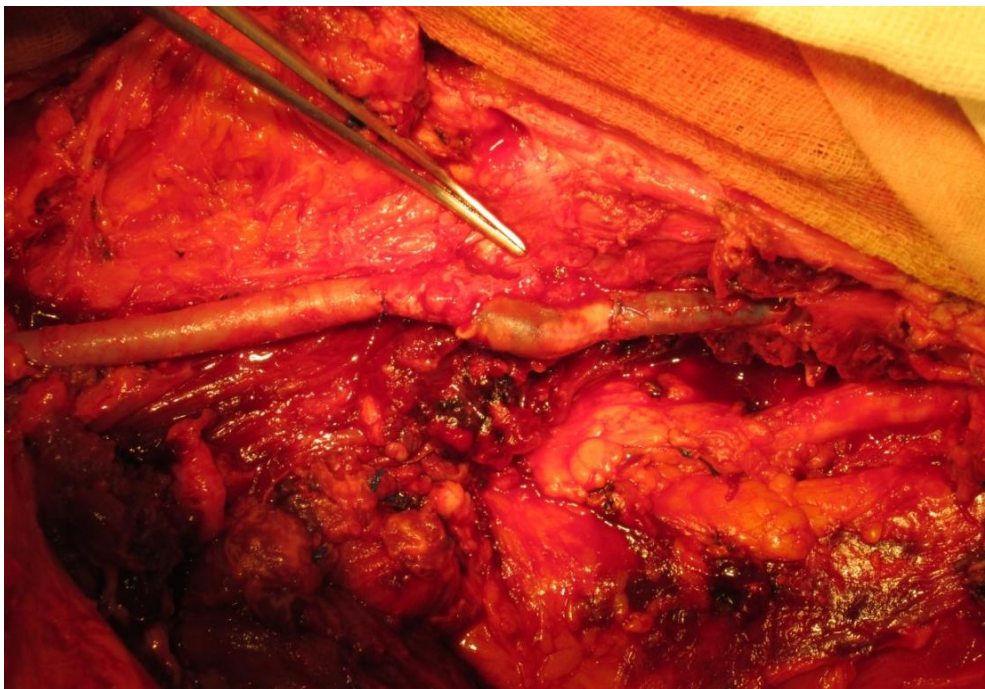


Рисунок 3.4.4. - Вид рани після видалення рецидиву пухлини. Зашиті ушкодження стінки артерії стегна після видалення пухлини.

В випадках, коли пухлина проростала в просвіт артерії і викликала порушення току крові, виконували резекцію сегменту артерії з заміщенням її судинним ендопротезом (рис.3.4.5, рис. 3.4.6).

Після видалення пухлини, в деяких випадках, спостерігали не повне відновлення кровообігу в кінцівці, відмічалась сумнівна або знижена інтенсивність пульсації периферійних артерій, в таких випадках виконували ревізію на предмет відсутності тромбів та емболів в просвіті артерій. Для цього робили артеріотомію і за допомогою зонду Фогарті видаляли тромби та пухлинні емболи, які утворювались в процесі формування рецидиву, що заважали кровообігу (рис.3.4.7).



Рисунок 3.4.5. - Видалена частина передньої артерії стегна з пухлинним тромбом.

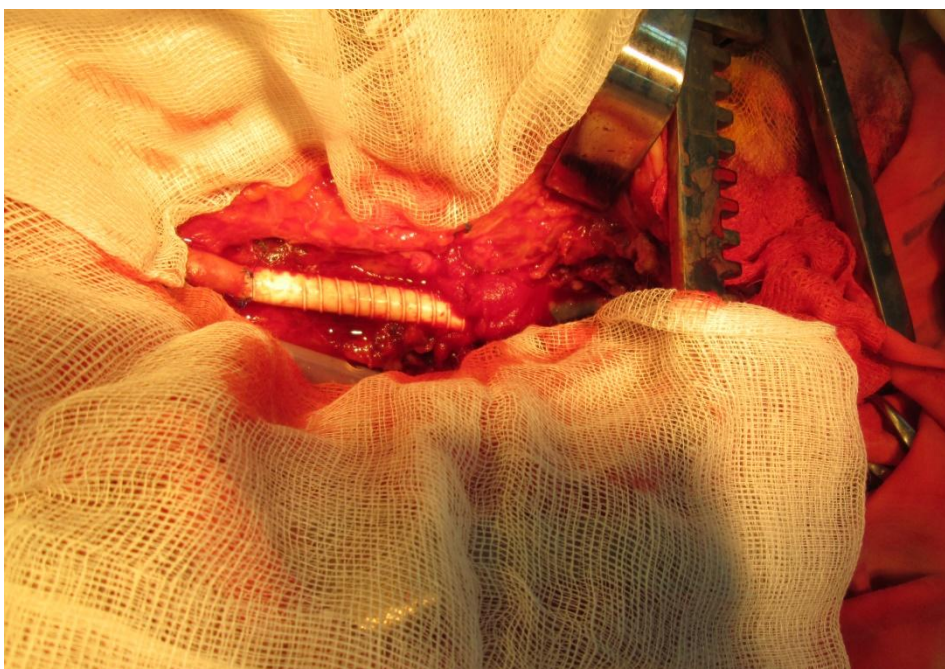


Рисунок 3.4.6. - Заміщення видаленої артерії стегна судинним ендопротезом.

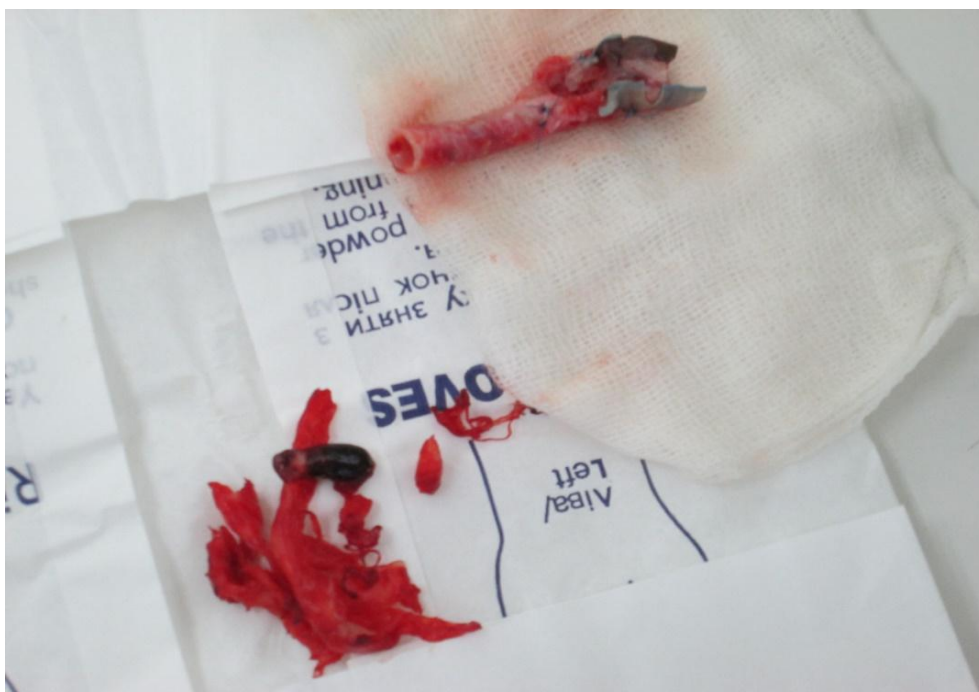


Рисунок 3.4.7 - Видалені тромби і емболи з просвіту дистальних відділів берцових артерій за допомогою зонду Фогарті.

Значна кількість рецидивних утворень ЗФГ МТ стегна щільно прилягає до стегнової кістки. В процесі формування, як первинної пухлини так і місцевих рецидивних новоутворень стегнова, кістка підлягає змінам, лізису, а інколи і виникає загроза патологічного перелому. В нашому дослідженні, в 6 випадках 13,6%, ми зустрічались з загрозою патологічного перелому і в даних хворих виконували металоостеосинтез. При наявності патологічного перелому, який мав місце в післяопераційному періоді, у двох хворих – 4,5%, застосували накладання штирьового апарату зовнішньої фіксації (рис.3.4.8).

При лікуванні другого місцевого рецидиву ЗФГ МТ стегна, який мав місце у 22 – 50% хворих, хірургічний метод використовувався майже у всіх, а точніше у 21 хворого, що становить 95,5% від кількості хворих, що проходили лікування з приводу другого рецидиву захворювання. Як самостійний метод – хірургічний метод лікування застосовано у 18 пацієнтів – 81,8%. У 11 (50%) пацієнтів, це було органозберігаюче хірургічне лікування

в обсязі видалення рецидивної пухлини. Ще у 3 - 13% пацієнтів видалення пухлини поєднували з пахвинною лімфаденектомією. Таким чином, органозберігаюче лікування на даному етапі лікування виконано у 14 – 63,6% пацієнтів. Калічащі оперативні втручання, такі як екзартикуляція, ампутація кінцівки, виконані у 4 – 18,2% хворих. У двох пацієнтів - 9,0% лікування другого рецидиву, як і попереднього, відбувалось за місцем проживання. Хірургічний метод лікування як самостійний при лікуванні другого рецидиву і на попередніх етапах лікування отримали 4 пацієнти – 18,2%. У решти чотирнадцяти – 63,6% пацієнтів не доповнювалось також іншими методами, так як ці хворі отримали ПТ та ХТ в різних варіантах на попередніх етапах лікування. Видалення пухлини та променева терапія в дозі 40 Гр виконана у одного 4,5% пацієнта та видалення пухлини з послідуною ХТ за схемою CYVADIC також проведено у одного пацієнта – 4,5%.

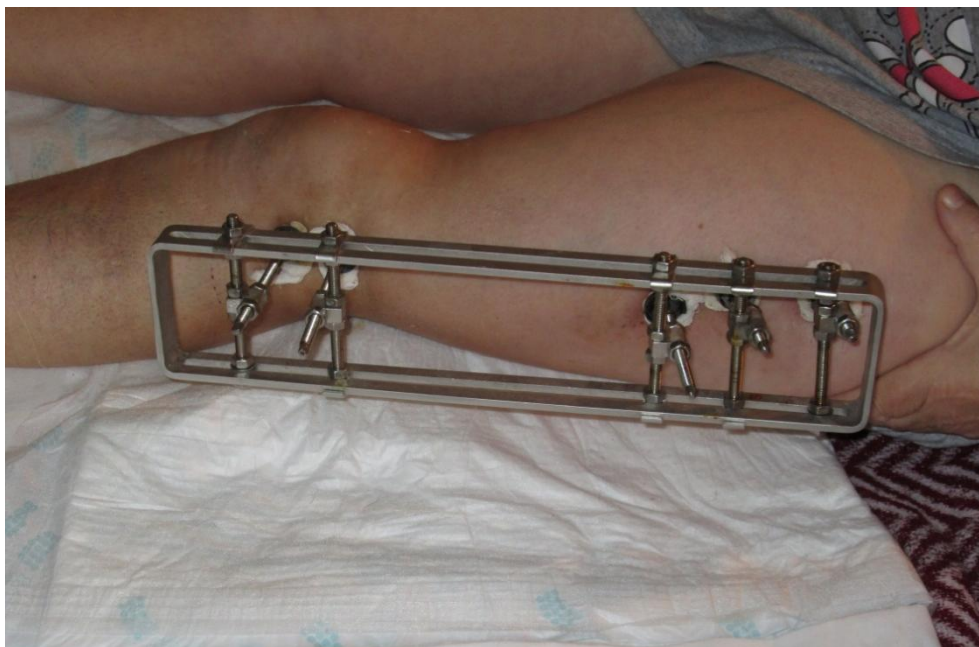


Рисунок 3.4.8. - Установлено апарат зовнішньої фіксації у пацієнтки з патологічним переломом у нижній третині стегнової кістки.

Таким чином, комбіноване лікування на даному етапі проведено у двох – 9,0% хворих. Комплексне лікування в обсязі ПТ – в дозі 20 Гр, видалення пухлини, ХТ за схемою CAV проведено у одного пацієнта – 4,5%.

До числа хворих, які перенесли лікування трьох місцевих рецидивів ЗФГ МТ стегна, відноситься вісім – 18,2% хворих. У п'яти – 62,5% (від кількості пацієнтів даної підгрупи і 11,4% від загальної кількості пацієнтів, що мали місцеві рецидиви захворювання) на даному етапі лікування, застосовано хірургічне видалення пухлини. У одного (2,3% від загального числа пацієнтів з рецидивами) хворого хірургічне видалення доповнено ПТ в дозі 40 Гр. Ще у одного хворого в лікуванні третього рецидиву застосована ПТ і магнітотерапія і у одного пацієнта, де паралельно з розвитком місцевого рецидиву розвинулись метастатичні ураження обох легенів, виконана ПТ в дозі 25 Гр на рецидивну пухлину та 20 Гр на метастази легенів. Комбінований підхід до лікування на даному етапі застосовано у одного пацієнта, у двох методи лікування були паліативними. Комплексний метод лікування у даної категорії хворих не застосовувався.

Чотири рецидиви захворювання відмічено у чотирьох – 9,1% пацієнтів. В лікуванні усіх пацієнтів застосовано хірургічне видалення пухлини. В одному із випадків де утворився значний дефект тканин – шкіри і підшкірної клітковини після видалення рецидиву, виникли труднощі в можливості закриття післяопераційної рани. Для закриття дефекту виконана пластика вільним клаптом шкіри. У одного хворого видалення новоутворення доповнено хіміотерапевтичним лікуванням за схемою CYVADIC. Таким чином, у одного пацієнта проведено комбіноване лікування. Комплексне лікування в зазначених пацієнтів не проводилось. Для більшої наочності представляємо фотографію з зображенням четвертого місцевого рецидиву ЗФГ МТ стегна на рисунку 3.4.9. На рисунку 3.4.10 представлено видалений місцевий рецидив ЗФГ МТ стегна.



Рисунок 3.4.9. - Четвертий місцевий рецидив злоякісної фіброзної гістіоцитомі м'яких тканин стегна.

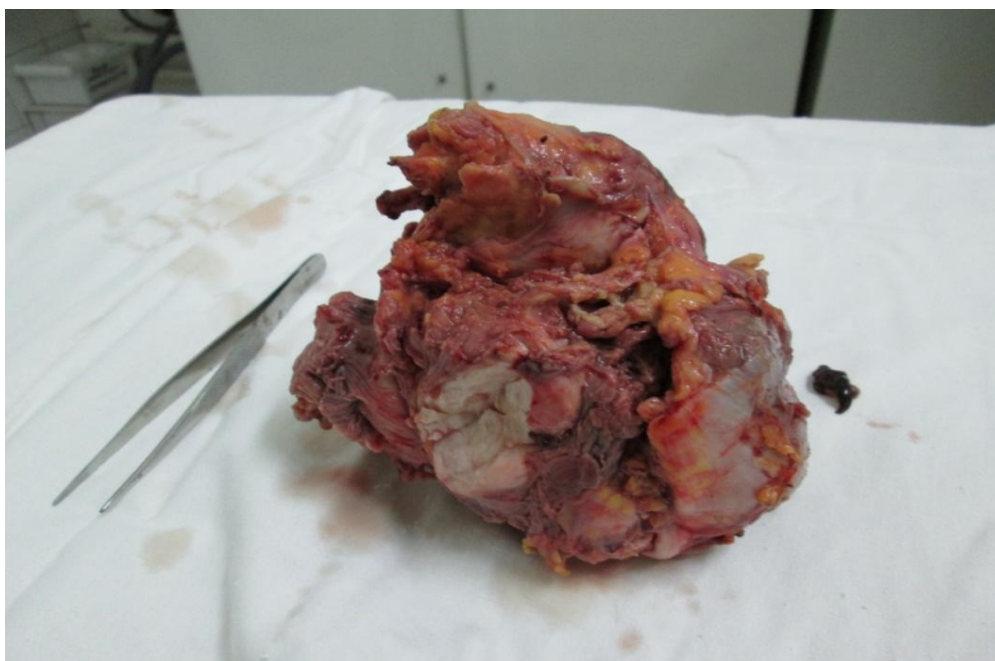


Рисунок 3.4.10. - Загальний вигляд видаленого препарату четвертого рецидиву злоякісної фіброзної гістіоцитомі м'яких тканин стегна.

П'ять місцевих рецидивів новоутворення відмічено у двох пацієнтів, що становить 4,5% від загальної кількості пацієнтів, що мали рецидиви ЗФГ МТ стегна. При лікуванні п'ятого рецидиву були застосовані тільки хірургічні методи лікування в обсязі видалення пухлини. В одному випадку видалення пухлини доповнювалось виконанням пахвинно-клубової лімфаденектомії.

При вивченні частоти розвитку місцевих рецидивів у хворих на злоякісну фіброзну гістіоцитому м'яких тканин стегна після хірургічного лікування в обсязі радикального видалення пухлини, в залежності від ступеню злоякісності новоутворення з'ясовано, що із 65 хворих із ЗФГ МТ стегна, органозберігаюче лікування як самостійний метод в обсязі видалення пухлини в межах здорових тканин отримали 22 пацієнти, що становить 33,8% від загальної кількості хворих. У 20 із них – в подальшому виникли рецидиви, що становить 45,4% від кількості хворих з рецидивами захворювання і 90,9% хворих, що отримали тільки хірургічне органозберігаюче лікування був низький ступінь диференціювання пухлини, у 14 – 31,8% в подальшому виникли рецидиви захворювання.

У 12 хворих – 27,3%, де хірургічне видалення пухлини було комбіновано з проведенням ПТ в післяопераційному періоді, після загоювання рани, в дозі 20 - 60 Гр, діагностовано низький ступінь диференціювання. У 2 пацієнтів – (4,5%), де ПТ проводилась перед видаленням пухлини і виникли рецидиви, в одного із них 2,3% був низький ступінь диференціювання саркоми і у одного – 2,3% - високий. Трьом хворим – 6,8% видалення новоутворення доповнювали хіміотерапевтичним лікуванням – у них також була діагностована низька ступінь диференціювання ЗФГ. Комбіноване лікування отримали 19 – 43,2% хворих, у яких розвинулись рецидиви саркоми, 17 – 38,6% із них мали низьку ступінь диференціювання пухлини і у всіх хворих після комбінованого лікування виникли рецидиви захворювання. Комплексне лікування в різних його варіантах на початку лікування, яке було описано вище, отримали 8 – 18,2%

пацієнтів, у 7 із них – 15,9% пухлина мала низький ступінь диференціювання. У всіх восьми хворих виникли рецидиви захворювання. Комплексний підхід до лікування хворих на ЗФГ не покращив результат лікування. Отримані результати свідчать, що переважна більшість хворих на ЗФГ МТ стегна мають низьку ступінь диференціювання, тобто високу ступінь злоякісності, і у хворих, які отримують тільки хірургічне органозберігаюче лікування, виникають місцеві рецидиви захворювання у 90,9%. У даної категорії хворих комбінований і комплексний підхід до лікування значно не покращує його результати.

При аналізі результатів клінічного перебігу лікування і розвитку місцевих рецидивів ЗФГ МТ стегна встановлено, що основна кількість хворих – 67,7% була віком від 42 до 70 років. Встановити стадію пухлинного процесу вдалося тільки у 56,9% хворих. У решти 43,1% пацієнтів встановити стадію було не можливо, так як вони розпочинали лікування за місцем проживання не в онкологічних закладах і ніякої інформації відносно розмірів пухлини, глибини її знаходження, наявності збільшених лімфатичних вузлів отримати було не можливо. Взагалі, лікування за місцем проживання розпочинали 67,7% пацієнтів. До критерію T1a відносилось 3,1%, до критерію T1b – 1,5% хворих, T2a – 1,5%, та до критерію T2b – належало 50,8% хворих. Критерій N, як і критерій T, встановлено також у 56,9% хворих, у 55,4% - він відповідав категорії No і у 1,5% - категорії N1. Наявність віддалених метастазів на період встановлення діагнозу виявлено у 4,6%, ще у 10,8% виявлені метастатичні ураження легенів в процесі лікування. Ступінь диференціювання пухлини встановлено у 80% хворих. Високий ступінь диференціювання діагностовано у 7,7%, помірний у 10,8% і низький у 63,1% хворих.

Лікування розпочинали з хірургічного втручання у 33,8%. У всіх пацієнтів виконані органозберігаючі оперативні втручання в обсязі видалення пухлини в межах здорових тканин. За місцем проживання оперативні втручання на першому етапі лікування виконані у 30,8%.

Комбінований підхід на початку лікування в обсязі хірургічного видалення пухлини з проведенням ПТ отримали 23,1%. За місцем проживання даний вид лікування проведено у 20%. ПТ перед хірургічним видаленням новоутворення виконана у 3,1%. Хірургічне видалення пухлини в поєднанні з хіміотерапевтичним лікуванням виконано у 7,7% і у 4,6% хворих, даний вид лікування проводили за місцем проживання. Комбінований підхід на початку лікування застосовано у 35,9%, комплексний у 23,1% пацієнтів.

У 67,7% хворих виникли місцеві рецидиви захворювання, які розвинулись в період від 20 днів до 6 років і 3 місяців після проведення лікування, 64,6% із них розпочинали лікування за місцем проживання. Основна кількість пацієнтів – 81,8%, що мали рецидиви саркоми, були віком старше 40 років. Відомості відносно стадіювання первинного процесу у хворих, де розвинулись рецидиви, відсутні у 59,1% пацієнтів. У 40,9% стадія захворювання була встановлена. Категорія T1в діагностовано у 2,3%, T2в у 38,6% із них. Категорії No відповідали всі пацієнти даної групи. Метастатичні ураження інших органів у пацієнтів, які поступили з місцевим рецидивом, відмічено у 2,3%. Низький ступінь диференціювання був у переважної кількості хворих – 77,3%, помірний у 15,9%, високий у 6,8%. Із хірургічного методу – видалення пухлини, яке не було доповнене іншими методами, розпочинали лікування 45,5% хворих, із них у 90,9% хворих виникли рецидиви захворювання. З комбінованого – 38,6% пацієнтів. У 29,5% хірургічне видалення доповнювали ПТ, у всіх пацієнтів воно відбувалось за місцем проживання. Перед хірургічним лікуванням ПТ проводилось у 4,5% хворих і видалення пухлини з проведенням ХТ також у 4,5% хворих. Комплексний підхід на початку лікування отримали 15,9% хворих. Як видно, розвиток місцевих рецидивів відмічається у всіх підгрупах хворих, які отримали не тільки хірургічне, а і комбіноване, і комплексне лікування.

Не завжди хірургічне видалення рецидиву новоутворення проходило без ушкодження магістральних судин стегна. В нашому дослідженні у 38,6% мало місце залучення магістральних судин стегна до пухлинного росту рецидиву. В випадках, коли судини проходили в пухлині, або рецидив ЗФГ формувався навколо судин стегна, виконували видалення пухлини з резекцією артерії, з послідуочим заміщенням дефекту судинним ендопротезом.

Хірургічний метод як самостійний метод на всіх етапах лікування в обсязі органозберігаючого видалення пухлини, як первинних так і рецидивних, застосовано у 13,8% пацієнтів. У 10,8% застосовано у лікуванні місцевих рецидивів захворювання. Калічащі оперативні втручання, в обсязі ампутації кінцівки і екзатикуляції в поєднанні з іншими методами лікування, використано в 9,2% від загальної кількості хворих даної групи.

Променева терапія в різних поєднаннях з хірургічним втручанням, хіміотерапевтичним лікуванням, застосована у 69,2% хворих. Із них у 81,8% хворих, які проходили лікування з приводу місцевого рецидиву. ПТ застосовувалась в комбінації з хірургічним видаленням у 36,4% пацієнтів, у яких були діагностовано місцеві рецидиви.

Хіміотерапевтичне лікування застосовувалось в різних варіантах поєднання з хірургічними методами та ПТ у 33,8% від загальної кількості пацієнтів. Із них у 38,6% хворих, які проходили лікування з приводу місцевого рецидиву. Послідовність застосованих методів лікування майже не повторювалась, що свідчить про наявність індивідуального підходу до програми лікування кожного пацієнта, з урахуванням методів, які були застосовані в лікуванні на попередніх етапах, а також за місцем проживання, наявності та розміру рецидиву пухлини, ступеню диференціювання.

Матеріали розділу опубліковані у наукових працях автора [54, 66, 67, 90].

3.5. Злоякісна фіброзна гістіоцитома м'яких тканин гомілки, клінічний перебіг лікування, розвиток місцевих рецидивів.

З діагнозом злоякісна фіброзна гістіоцитома м'яких тканин гомілки до аналізу залучено 22 хворих, вік яких становив 23-75 років. Із них, 13 чоловіків (59,1%) і 9 жінок (40,9%). Серед 13 чоловіків новоутворення локалізувалось на правій гомілці у 7 (31,8%) і на лівій гомілці у 6 (27,3%) хворих. Із 9 жінок локалізація пухлинного процесу на правій гомілці відмічена у 5 (22,7%) і лівій у 4 (18,2%) пацієнток. Розподіл хворих в залежності від віку і статі, з метою кращої наочності, представлено в таблиці 3.5.1. З таблиці видно, що значна кількість хворих даної підгрупи становить віком за 51 рік, а точніше від 51 до 70 років - це 59,1% (13 хворих), із них 45,5% (10 хворих) чоловіки і 13,6% (3 хворих) жінки. Мешканці міст становили переважну кількість пацієнтів -16 (72,7%), а мешканці сіл становили 6 (27,3%) пацієнтів.

Таблиця 3.5.1

Розподіл хворих на ЗФГ МТ гомілки в залежності від віку та статі пацієнтів.

Вік хворих в роках	Стать		Всього
	чоловіки	жінки	
до 30 років	2 (9,1%)	2 (9,1%)	4 (18,2%)
30 - 40	-	1 (4,5%)	1 (4,5%)
41 – 50	-	2 (9,1%)	2 (9,1%)
51 – 60	4 (18,2%)	2 (9,1%)	6 (27,3%)
61 – 70	6 (27,3%)	1 (4,5%)	7 (31,8%)
старше 70	1 (4,5%)	1 (4,5%)	2 (9,1%)
Всього	13 (59,1%)	9 (40,9%)	22 (100%)

При клінічному аналізі хворих даної підгрупи встановлено, що класифікувати пухлинний процес за критеріями TNM було можливим у 15 (68,2%) пацієнтів. У решти 7 (31,8%) хворих ці критерії встановити було не можливо, так як зазначена кількість їх розпочинала лікування за місцем проживання в районних лікарнях і ніякої інформації відносно стадії

захворювання, розмірів пухлини, глибина її локалізації, наявності збільшених регіонарних лімфатичних вузлів надано не було. Взагалі, лікування за місцем проживання розпочинали 13 хворих, що становить 59,1% від загальної кількості хворих зазначеної підгрупи. Серед 15 пацієнтів, у яких було встановлено критерії TNM, усі 15 осіб відносились до категорії хворих, що відповідали критерію T2в. Відповідно до класифікації, пухлина мала розмір більше 5см в одному з найбільших вимірів. За результатами клінічних даних – виміру пухлини при первинному огляді пацієнта, та за результатами виписок із стаціонарів, де розпочинали лікування і направлень до інституту, середній розмір пухлини становив 13,6 x 9,7 см. Критерій N так само, як і критерій T, встановлено у 15 хворих – 68,2% із 22 хворих, що проходили лікування, у 14 хворих (93,3%) відносно до 15 пацієнтів, у яких були дані відповідно критеріїв класифікації, відносились до категорії No і у 1 хворого – (6,6%) до категорії N1.

Наявність віддалених метастатичних уражень інших органів, на період встановлення діагнозу, було відмічено у 4 хворих – 18,2%. У 1 пацієнта виникли метастатичні ураження в процесі лікування – 4,5%. Взагалі метастатичні утворення діагностовано у 5 (22,7%) пацієнтів із ЗФГ МТ гомілки, серед них було 3 (13,6%) чоловіків і 2 (9,1%) жінок. У всіх пацієнтів це були метастатичні ураження легенів. У 3 (13,6%) пацієнтів діагностовано ураження метастазами лівої легені. У 1 (4,5%) хворого метастатичні ураження при встановленні первинного діагнозу були у правій легені і ще у 1 (4,5%) метастатичні ураження були в обох легенях.

Розподіл хворих, в залежності від критеріїв TNM на період встановлення діагнозу, представлено в таблиці 3.5.2.

Як видно із таблиці, всі хворі у яких є дані про розмір пухлини на період встановлення діагнозу, відносяться до категорії T2в, що говорить про те, що всі хворі на ЗФГ МТ гомілки звернулись до клініки далеко не в ранніх стадіях захворювання.

Таблиця 3.5.2

Розподіл хворих на ЗФГ МТ гомілки в залежності від критеріїв TNM.

TNM	Частота (n=22)	
	Абс.	%
T1a	-	-
T1b	-	-
T2a	-	-
T2b	15	68,2
TNM	Частота (n=22)	
	Абс.	%
No	14	63,6
N	1	4,5
TNM	Частота (n=22)	
	Абс.	%
Mo	17	77,3
M1	5	22,7

Діагноз у всіх пацієнтів було підтверджено морфологічно. Низький ступінь диференціювання пухлини був у всіх без винятку 22 пацієнтів. Висока та помірна ступінь диференціювання новоутворень не зафіксована у жодного хворого даної підгрупи. Розподіл хворих в залежності від ступеня злоякісності новоутворення представлено у таблиці 3.5.3.

Таблиця 3.5.3

Розподіл хворих на ЗФГ МТ гомілки в залежності від ступеня диференціювання.

Ступінь злоякісності	Абс.	%
високо диференційована	-	-
помірно диференційована	-	-
низько диференційована	22	100

Лікування розпочинали з хірургічного втручання у 12 (54,5%) пацієнтів. У 10 пацієнтів - 45,4% це були органозберігаючі оперативні втручання в обсязі видалення пухлини в межах здорових тканин і у 2 пацієнтів - 9,1% ампутація кінцівки. За місцем проживання оперативні втручання виконані у 7 хворих – 31,8%. Із них, у 6 (27,3%) виконані

органозберігаючі втручання, у 1 хворого (4,5%) ампутація кінцівки. Комбінований підхід на першому етапі лікування – видалення пухлини з проведенням променевої терапії, було у 4 хворих – 18,2%. За місцем проживання даний вид лікування отримали 3 пацієнти – 13,6%. Комплексний підхід на початку лікування був застосований у 3 хворих – 13,6%. Із них, у 1 пацієнта це було видалення пухлини з подальшим променевотерапевтичним та хіміотерапевтичним лікуванням – 4,5%, у 1 пацієнта 4,5% розпочинали лікування з призначення ПТ в дозі 40 Гр, потім лікування доповнювалось ХТ з послідуочим видаленням пухлини та подальшим проведенням післяопераційного хіміотерапевтичного лікування. У 1 (4,5%) пацієнта комплексне лікування проводилось за схемою – хірургічне видалення пухлини, хіміотерапія, променева терапія в дозі 60 Гр. Консервативний підхід на початку лікування в обсязі відкрита біопсія та ПТ в дозі 40 Гр за місцем проживання, було виконано у 1 хворої - 4,5%. Для подальшого лікування пацієнтка була направлена до клініки інституту, та у 2 (9,1%) пацієнтів лікування розпочиналось з курсу ПТ - 27 та 30 Гр з послідуочною хіміотерапією (табл. 3.5.4).

Таблиця 3.5.4

Розподіл хворих в залежності від методів, з яких розпочинали лікування.

Метод	Кількість пацієнтів	%	За місцем проживання	%
Хірургічне видалення	10	45,5	6	27,3
Ампутація	2	9,1	1	4,55
Видалення+ПТ	4	18,2	3	13,6
Видалення+ПТ,ХТ	1	4,55	1	4,55
Видалення+ХТ,ПТ	1	4,55	1	4,55
ПТ,ХТ+видал.+ХТ	1	4,55	-	-
Біопсія, ПТ	1	4,55	1	4,55
ПТ, ХТ	2	9,1	-	-

У 16 хворих - 72,7% виникли місцеві рецидиви захворювання після отриманого лікування в різні періоди від 1 місяця до 2 років і 10 місяців.

Розвиток одного місцевого рецидиву відмічено у 8 пацієнтів, що становить 50% від загальної кількості пацієнтів, у яких були діагностовано місцеві рецидиви захворювання. Два рецидиви діагностовано у 2 хворих – 12,5%. Три рецидиви перенесли 5 хворих – 31,2%, і сім рецидивів захворювання переніс один пацієнт, що становить 6,2% від загальної кількості хворих даної підгрупи, які мали місцеві рецидиви ЗФГ.

Розвиток місцевих рецидивів діагностовано або підтверджено за допомогою КТ або МРТ дослідження (рис.3.5.1).

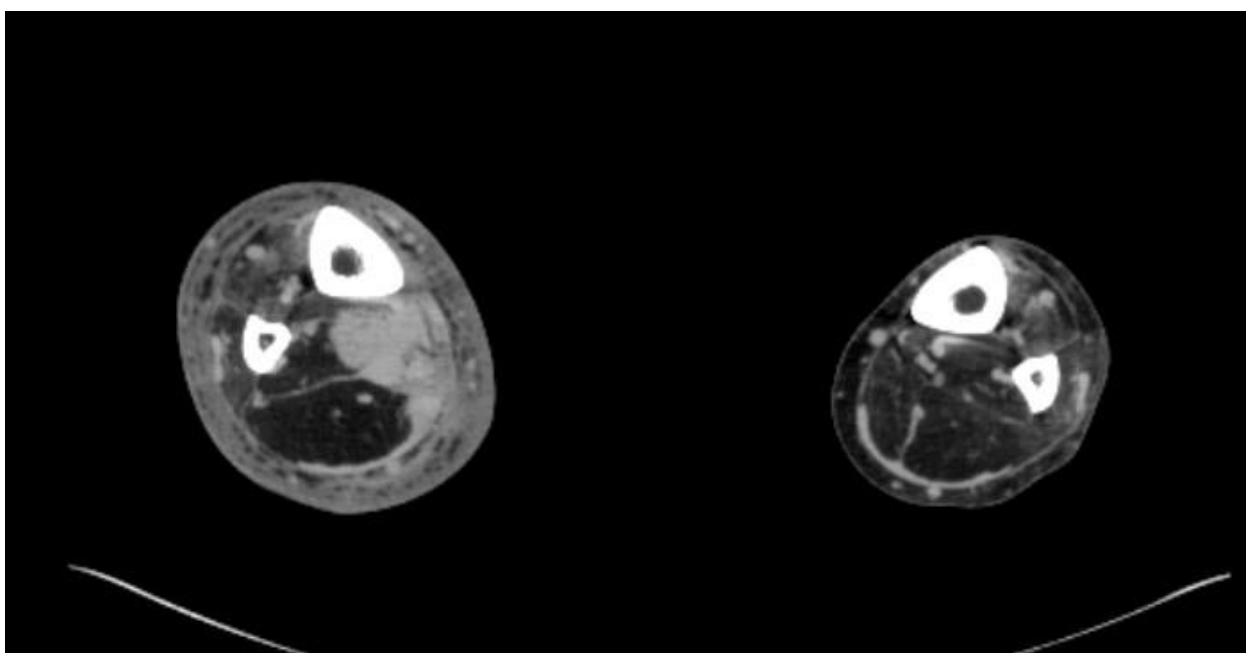


Рисунок 3.5.1. - Комп'ютерна томографія рецидиву ЗФГ м'яких тканин правої гомілки.

Розвиток першого місцевого рецидиву ЗФГ МТ гомілки у всіх 16 пацієнтів відмічено в різні періоди часу після проведення першого етапу лікування, в період від 1 місяця до 2 років і 10 місяців. В середньому час до розвитку першого рецидиву становив 7 місяців. У восьми – 50% пацієнтів, час до виникнення місцевого рецидиву пухлини становив від 1 до 4 місяців. У шести – 37,5% він був від 4 місяців до 1 року включно. В період від 1 року до 2 років і 10 місяців розвинувся рецидив у 2 хворих – 12,5%.

У хворих, де було зафіксовано розвиток одного рецидиву, час до діагностики і лікування становив в середньому 13 місяців. У хворих, які перенесли два рецидиви захворювання, час до діагностики першого рецидиву був 6 місяців. У пацієнтів, котрі мали три рецидивні новоутворення, період до першого рецидиву становив в середньому 5,6 місяців. У одного хворого, що переніс лікування семи рецидивів, час до розвитку першого рецидиву був 3,5 місяців.

Хворі, у яких виникли місцеві рецидиви захворювання, були віком від 23 до 75 років, із них десять - 62,5% чоловіків і у шести - 37,5% жінки. Значна кількість пацієнтів даної підгрупи були віком від 61 – до 70 років – сім пацієнтів – 43,7% і всі з них чоловічої статі, а також 51- 60 років – чотири – 25%. На ці дві вікові категорії припадає 68,7% пацієнтів, які мали місцеві рецидиви захворювання (табл. 3.5.5).

Таблиця 3.5.5

Розподіл хворих з місцевими рецидивами ЗФГ м'яких тканин гомілки в залежності від віку і статі.

Вік хворих в роках	Стать		Всього
	чоловіки	жінки	
до 30 років	-	2 (12,5%)	2 (12,5%)
30-40	-	1 (6,2%)	1 (6,2%)
41-50	-	1 (6,2%)	1 (6,2%)
51-60	2 (12,5%)	2 (12,5%)	4 (25%)
61-70	7 (43,7%)	-	7 (43,7%)
старше 70 років	1 (6,2%)	-	1 (6,2%)
Всього	10 (62,5%)	6 (37,5%)	16 (100%)

Відомості відносно стадіювання первинного процесу у хворих, в яких виникли місцеві рецидиви захворювання – розмірів первинного утворення, глибини їх розміщення відсутні у п'яти пацієнтів – 31,2%, як уже частково зазначалось раніше, це пацієнти котрі розпочинали лікування за місцем проживання, як правило в загально – лікарняній мережі і відомості, що до розміру пухлинного процесу відсутні, стадіювання пухлинного процесу не

проводилось, так як розпочиналось лікування зовсім не з онкологічним діагнозом. У решти одинадцяти - 68,7% пацієнтів стадія захворювання була встановлена. Так категорія T2в була у всіх одинадцяти – 68,7% хворих. Категорії No відповідали всі пацієнти даної підгрупи. Відповідно до категорії М – та категорії Мо відповідали дев'ять - 56,2% пацієнтів із пацієнтів у яких були відомості відносно стадії захворювання. Відсутність метастазів в інших органах була відмічена і у п'яти пацієнтів, що поступили для лікування з установ, де було проведено попередні етапи лікування з відсутніми даними розміру і глибини розміщення пухлини. Таким чином, можливо говорити, що категорії Мо відповідали чотирнадцять пацієнтів – 87,5%. Метастатичні ураження інших органів – легень відмічено у двох хворих – 12,5%, де мали місцеві рецидиви хвороби (табл. 3.5.6).

Таблиця 3.5.6

Розподіл хворих з рецидивами ЗФГ м'яких тканин гомілки в залежності від категорії TNM.

Т	Частота (n=16)	
	Абс.	%
T1a	-	-
T1в	-	-
T2a	-	-
T2в	11	68,7
Не відома Т	5	31,2
N	Частота	
	Абс.	%
No	16	100
N1	-	-
M	Частота	
	Абс.	%
Mo	14	87,5
M1	2	12,5

Низький ступінь диференціювання (G3) пухлини був у всіх, без винятку, шістнадцяти хворих – які мали розвиток місцевих рецидивів

захворювання. Помірний (G2) і високий (G1) ступені диференціювання не відмічено у жодного пацієнта з розвитком рецидиву пухлини.

У п'яти – 31,2% пацієнтів з низьким ступенем диференціювання рецидиву пухлини, відомості відносно категорії T – розміру первинної пухлини були відсутні. У решти одинадцяти – 68,7% з низьким ступенем диференціювання була категорія T2в (таблиця 3.5.7).

Таблиця 3.5.7

Розподіл хворих з рецидивами ЗФГ м'яких тканин гомілки в залежності від ступеня злоякісності.

Ступінь злоякісності	Абсолютні	%
Високо диференційована	-	-
Помірно диференційована	-	-
Низько диференційована	16	100

Серед хворих, у яких було діагностовано розвиток місцевих рецидивів новоутворень, вісім – 50% розпочинали лікування з хірургічного методу – видалення пухлини, яке не було доповнено іншими методами лікування. У шести – 37,5% пацієнтів із них лікування розпочиналось за місцем проживання.

Комбіноване лікування отримали чотири – 25% пацієнти. У всіх із них видалення пухлини доповнювали проведенням ПТ в дозі 30 – 50 Гр. У трьох – 18,7% пацієнтів дане лікування відбувалось за місцем проживання. Комплексний підхід отримали чотири – 25% хворих. У двох пацієнтів (12,5%) було видалення пухлини з доповненням в післяопераційному періоді ПТ в дозі 30 Гр та хіміотерапевтичним лікуванням. У одного (6,2%) – після видалення пухлини проведена хіміотерапія та ПТ в дозі 60 Гр, та у одного пацієнта перед видаленням пухлини проведено ПТ в дозі 40 Гр, хіміотерапію препаратами циклофосфан, доксолек, вінкрестин за схемою САV. Після чого видалення пухлини з подальшим хіміотерапевтичним лікуванням

зазначеними препаратами. У перших двох випадках (12,5%) комплексне лікування відбувалось за місцем проживання пацієнтів.

Розвиток місцевих рецидивів ЗФГ МТ гомілки відмічається у всіх підгрупах хворих, які отримали як тільки хірургічне так і комбіноване, і комплексне лікування.

В процесі лікування першого рецидиву захворювання, хірургічний метод як самостійний метод лікування було застосовано у 7 пацієнтів – 43,7%. Із них у 6 пацієнтів – 37,5% в обсязі хірургічного видалення рецидиву пухлини і у 1 пацієнта (6,2%) виконана ампутація кінцівки.

Лікування пацієнта, у якого виконано ампутацію кінцівки, розпочинали як завжди з виконання органозберігаючого хірургічного видалення пухлини в межах здорових тканин. На рисунку 3.5.2 представлено загальний вигляд операційної рани після видалення пухлини. В цьому випадку мало місце порушення пухлиною цілісності великої гомілкової кістки включно до кістково-мозкового каналу, яка щільно прилягала до неї. Через 3 місяці розвинувся місцевий рецидив новоутворення (рис. 3.5.3). Прийнята спроба виконати органозберігаюче лікування в об'ємі хірургічного видалення рецидиву ЗФГ гомілки, але зважаючи на значний об'єм пухлини, який займає всю передню і латеральну та частково медіальну поверхні гомілки, яка не завершилась бажаним результатом. Після чого пацієнту виконана ампутація кінцівки.

Для більшої наочності органозберігаюче хірургічне лікування представлено на рисунках 3.5.4 – 3.5.6. На рис. 3.5.4. представлена розмітка в медіальній частині гомілки для видалення першого рецидиву ЗФГ. На рис. 3.5.5 представлено загальний вигляд препарату після хірургічного видалення рецидиву ЗФГ МТ гомілки в межах здорових тканин. На рисунку 3.5.6 представлено загальний вигляд операційної рани після видалення рецидиву ЗФГ гомілки, яка щільно прилягає до великої гомілкової кістки.

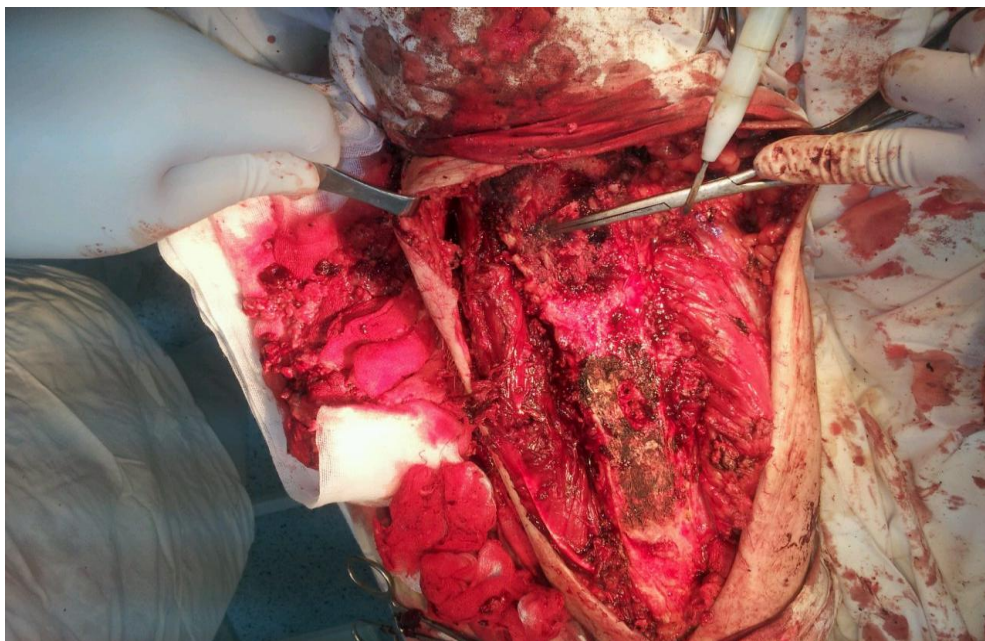


Рисунок 3.5.2. - Операційна рана після видалення ЗФГ МТ гомілки.
Руйнування пухлиною великої гомілкової кістки включно до кістково-мозкового каналу.



Рисунок 3.5.3. - Місцевий рецидив ЗФГ МТ гомілки.



Рисунок 3.5.4. – Передопераційна розмітка в медіальній частині гомілки для хірургічного доступу до рецидивної пухлини.



Рисунок 3.5.5 – Загальний вигляд видалення препарату рецидиву ЗФГ МТ гомілки в межах здорових тканин.

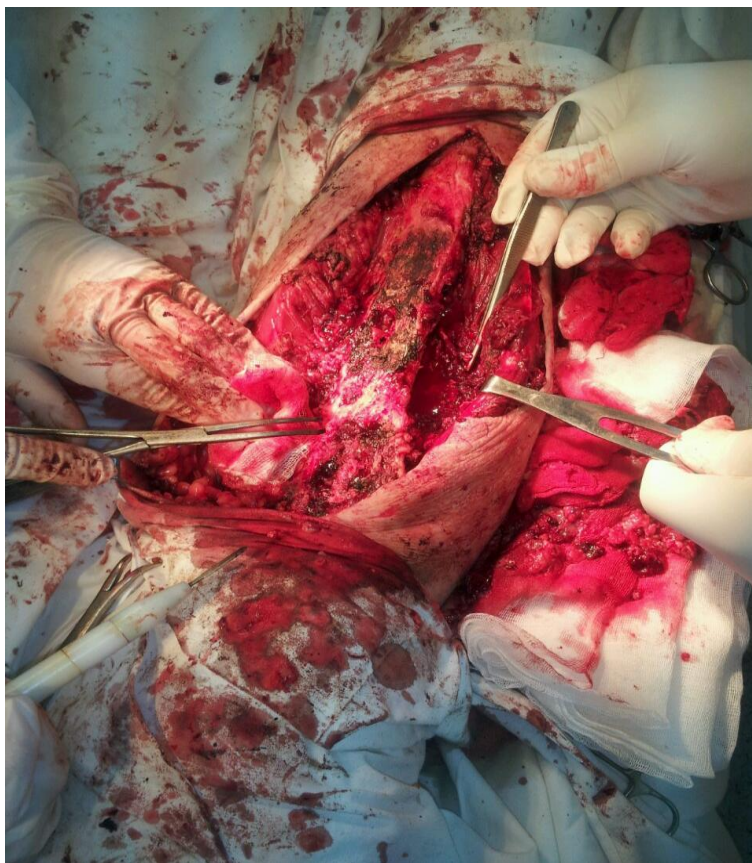


Рисунок 3.5.6. – Операційна рана після видалення рецидиву пухлини ЗФГ МТ гомілки, яка щільно прилягала – підростала до великої гомілкової кістки.

Після видалення рецидиву новоутворення, променеву терапію проводили 4 хворим (25%) в дозі 30 – 42 Гр. Видалення пухлини в поєднанні з хіміотерапевтичним лікуванням цитостатичними препаратами циклофосфан, вінкристан, доксорубіцин, дакарбазин (CYVADIC) проведено у 1 (6,2%) хворого. Застосування хіміотерапевтичного лікування (іфосфамід, доксорубіцин) перед хірургічним видаленням рецидиву ЗФГ було також у 1 (6,2%) пацієнта. ПТ як самостійний метод на даному етапі лікування, використано у 1 (6,2%) пацієнтки, де мало місце крім рецидиву новоутворення правої гомілки наявність метастазів в лівій легені. Тому проведено ПТ на гомілку в дозі 20 Гр та на ліву легеню в дозі 30 Гр.

Хіміотерапевтичне лікування як самостійний метод в лікуванні першого рецидиву, застосовано також у 1 (6,2%) хворої, яка відмовилась від подальшого лікування. Симптоматичну терапію отримав 1 (6,2%) пацієнт, в

якого крім місцевого рецидиву пухлини при обстеженні, діагностовано наявність метастатичних новоутворень в легенях. Таким чином, комбіноване лікування отримали 6 (37,5%) пацієнтів. У всіх 4 пацієнтів, де після видалення рецидиву пухлини, було проведено ПТ в подальшому, відмічено розвиток місцевих рецидивів хвороби. Комплексне лікування на даному етапі не застосовувалось.

При лікуванні розвитку другого місцевого рецидиву ЗФГ, який був у 8 (50%) хворих, хірургічний метод використовувався у всіх без винятку хворих в обсязі органозберігаючого лікування – видалення пухлини в межах здорових тканин. У одної пацієнтки (6,2%) на даному етапі, крім хірургічного видалення пухлини, виконано закриття дефекту шкіри вільним клаптем. У двох пацієнтів (12,5%) лікування другого рецидиву, як і попереднього, відбувалось за місцем проживання. Хірургічне лікування не доповнювалось іншими методами у жодного хворого, так як у 7 (43,7%) хворих отримали ПТ та ХТ в різних комбінаціях на попередніх етапах лікування, а у одної пацієнтки видалення другого рецидиву виконували за місцем проживання, де вона отримувала тільки хірургічне лікування на всіх попередніх етапах. На рис.3.5.7 зображено другий рецидив ЗФГ МТ верхньої третини, передньої поверхні правої гомілки, та на рис. 3.5.8 – загальний вид операційної рани після видалення другого рецидиву пухлини в межах здорових тканин.

До числа пацієнтів, які перенесли лікування трьох місцевих рецидивів ЗФГ МТ гомілки, відноситься шість - 37,5% пацієнтів. У всіх хворих застосовано хірургічне видалення пухлини. У одної (6,25%) пацієнтки хірургічне видалення рецидиву було доповнене ПТ в дозі 30 Гр у післяопераційному періоді, не зважаючи на те, що вона розпочинала лікування з проведення ПТ в дозі 40 Гр та ХТ перед видаленням пухлини, а також проведення післяопераційної, ад'ювантної ХТ, таким чином проведеного комплексного лікування на початку його.



Рисунок 3.5.7 - Загальний вигляд другого рецидиву ЗФГ МТ верхньої третини, передньої поверхні правої гомілки.

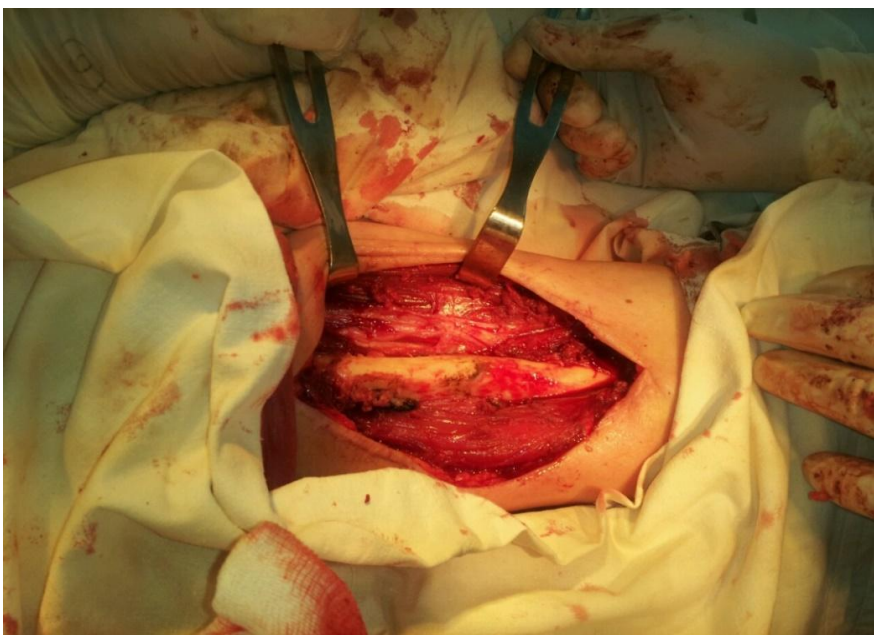


Рисунок 3.5.8 - Операційна рана після видалення другого рецидиву пухлини в межах здорових тканин.

У решти п'яти – 31,2% хворих використано тільки хірургічне лікування в обсязі видалення пухлини. У одної пацієнтки видалення пухлини доповнювали внесенням до операційної рани безпосередньо після видалення пухлини і виконання гемостазу препарату левкін. В даній пацієнтки він використовувався і при видаленні першого рецидиву захворювання. У одного пацієнта (6,2%) видалення рецидивної пухлини призвело до значного дефекту шкіри, тому воно було доповнено закриттям дефекту шкіри її вільним клаптом. Таким чином комбіноване лікування третього рецидиву застосовано у одного хворого (6,2%). Комплексний метод лікування у даній категорії пацієнтів не застосовувався.

Чотири рецидиви захворювання відмічено у двох (12,5%) пацієнтів. В лікуванні одного пацієнта (6,25%) – застосована ПТ в дозі 30 Гр як самостійний метод і у одного пацієнта хірургічне видалення пухлини. Комбіноване та комплексне лікування в зазначених пацієнтів не проводилось. П'ять місцевих рецидивів пухлини відмічено у одної пацієнтки, що мала рецидиви ЗФГ МТ гомілки. Взагалі дана пацієнтка мала сім рецидивів захворювання. П'ятий рецидив розвинувся через 2 роки після видалення четвертого рецидиву новоутворення. При лікуванні п'ятого рецидиву використано тільки хірургічний метод – в обсязі видалення пухлини в межах здорових тканин. Через один рік виник шостий рецидив пухлини, в лікуванні якого застосована ПТ в дозі 20 Гр в передопераційному періоді з послідуочим видаленням пухлини. У сьомий раз розвилася пухлина на місці попередніх оперативних втручань і в області проведення ПТ через 3 роки і 6 місяців. Зазначене новоутворення лікувалось шляхом хірургічного видалення. Слід зазначити, що дана пацієнтка розпочинала лікування за місцем проживання, де їй на початку лікування була видалена пухлина під місцевою анестезією. Подальші три рецидиви захворювання лікували також за місцем проживання, які розвинулись з інтервалом 3,5 місяців після видалення первинної пухлини, 5 місяців після видалення першого рецидиву пухлини і через 7 місяців після видалення другого рецидиву пухлини. При

лікуванні першого рецидиву після видалення пухлини застосовували ПТ в дозі 40 Гр. Після розвитку четвертого рецидиву, який діагностовано через 3 місяці після видалення попереднього, пацієнтка направлена до інституту.

При вивченні частоти розвитку місцевих рецидивів у хворих на злоякісну фіброзну гістіоцитому м'яких тканин гомілки, після хірургічного лікування в обсязі радикального видалення пухлини в залежності від ступеню злоякісності пухлини, з'ясовано, що із 22 хворих хірургічне органозберігаюче лікування як самостійний метод в обсязі видалення пухлини в межах здорових тканин отримали 10 пацієнтів, що становить 45,5% від загальної кількості хворих і 62,5% від кількості хворих, у яких виникли рецидиви захворювання. У 8 із них - 50% від кількості хворих з рецидивами і у 80% хворих, що отримали тільки хірургічне лікування, в подальшому виникли рецидиви захворювання. У всіх пацієнтів зазначеної підгрупи діагностовано низький ступень диференціювання новоутворення. У чотирьох хворих - 18,2% хірургічне видалення пухлини комбіновано з проведенням ПТ в післяопераційному періоді, після заживання рани, в дозі 30 – 50 Гр також діагностовано низький ступінь диференціювання саркоми, і у всіх них виникли рецидиви захворювання. Комплексний підхід до лікування хворих, які мали низьку ступінь диференціювання даного виду саркоми, не покращив результати, який проводився у трьох (18,7%) пацієнтів. Так у одного хворого видалення новоутворення супроводжувалось ПТ в дозі 30 Гр і ХТ, також в подальшому виникли рецидиви захворювання. У одного хворого (6,2%), де видалення пухлини навпаки доповнено спочатку хіміотерапевтичним лікуванням, а потім проведено ПТ в дозі 60 Гр – виник рецидив ЗФГ. У одного пацієнта (6,2%), перед хірургічним видаленням пухлини проведено курс ПТ в дозі 40 Гр та ХТ, і після видалення утворення проведено хіміотерапевтичне лікування – розвинувся місцевий рецидив захворювання через 8 місяців. І ще у одної пацієнтки з низьким ступенем диференціювання ЗФГ було проведено консервативне лікування, яке

включало ПТ в дозі 27 Гр і ХТ в подальшому було діагностовано рецидив пухлини.

Посилаючись на отримані дані, є можливим зробити припущення, що у переважної більшості хворих з низьким ступенем диференціювання ЗФГ МТ гомілки, тобто з високим ступенем злоякісності, які отримували тільки хірургічне органозберігаюче лікування, виникають місцеві рецидиви захворювання. У хворих з низьким ступенем диференціювання ЗФГ МТ гомілки комплексний і комбінований підхід до лікування не покращує результати лікування.

Майже всі хворі в процесі лікування отримували в різній послідовності по декілька методів лікування, які сьогодні в основному застосовуються в онкології і зокрема в лікуванні саркоми м'яких тканин.

Дванадцять - 54,5% пацієнтів розпочинали лікування з хірургічного методу. У десяти - 45,5% із них виконано органозберігаючі оперативні втручання в обсязі видалення пухлини, але після цього у восьми - 36,7% від загальної кількості хворих даної групи, виникли місцеві рецидиви захворювання. Вісім хворих складають 50% від пацієнтів, у яких виникли рецидиви захворювання. Ампутації кінцівки виконані у двох - 9,1% пацієнтів. Рецидиви захворювання в даних пацієнтів не відмічено. У двох 9,1% хворих видалення пухлини супроводжувалось введенням в операційну рану безпосередньо перед її заживленням препарату левкін. Розвиток місцевих рецидивів в подальшому у них не відмічено. Взагалі левкін використано в лікуванні трьох – 13,6% хворих. Крім двох вищезазначених пацієнтів він застосовувався в процесі лікування хворого з групи, що мала рецидиви захворювання. Препарат використано при видаленні першого і третього рецидивів ЗФГ. Хірургічний метод лікування як самостійний метод на всіх етапах лікування, як первинних ЗФГ так і рецидивних ЗФГ, застосовано у п'яти - 22,7% пацієнтів. У двох хворих, де використано левкін, в подальшому без розвитку рецидивів та у трьох хворих, в яких були рецидиви ЗФГ.

Променева терапія в різних поєднаннях з органозберігаючими хірургічними втручаннями та хіміотерапією використана в лікуванні дванадцяти – 54,5% пацієнтів. Із них у одинадцяти осіб, які мали рецидиви хвороби, становить 50% від загальної кількості хворих і 68,7% від кількості хворих, які проходили лікування з приводу місцевого рецидиву даного виду саркоми. У шести – 27,3% хворих, від загальної кількості пацієнтів із даної групи, ПТ застосовувалась в лікуванні в комбінації з хірургічним видаленням пухлини. Всі ці хворі мали місцеві рецидиви ЗФГ, тому є доцільним рахувати, що цей комбінований метод використаний в лікуванні шести хворих, що становить 37,5% від кількості хворих, що мали рецидиви ЗФГ, не є достатньо ефективним. У одної пацієнтки це була комбінація ПТ і ХТ у якої діагностовано рецидиви і метастатичні ураження лівої легені. ПТ в різних варіантах, поєднаннях з хірургічним видаленням та хіміотерапією як комплексний метод використано в лікуванні чотирьох хворих, які мали рецидиви захворювання та становить 25% від пацієнтів даної підгрупи.

Хіміотерапевтичне лікування застосовано в різних варіантах поєднання з хірургічним методом та ПТ в лікуванні дев'яти – 40,9% пацієнтів. Із них у шести хворих, які проходили лікування з приводу місцевого рецидиву, становить 27,3% від загальної кількості хворих та 37,5% від кількості хворих, що мали рецидиви хвороби. Комбінований метод лікування застосовувався у двох - 12,5% пацієнтів з рецидивами захворювання. В одному випадку - 6,25% ХТ лікування поєднувалось з видаленням пухлини і в одному - 6,25% з променевою терапією. В процесі комплексного лікування ХТ метод використано у п'яти - 31,25% хворих. У чотирьох - 25% з рецидивами саркомами та у одного - 6,25% пацієнта на початку лікування в комплексі з ПТ, магнітотерапією і хірургічним видаленням пухлини. Розвитку рецидиву ЗФГ у даного пацієнта не відмічено. У двох хворих - 9,1% - від загальної кількості пацієнтів даної групи ХТ використовувалась після ампутації кінцівки для лікування метастатичних уражень легень. В лікуванні п'яти 22,7% хворих застосовані такі хіміотерапевтичні препарати як циклофосфан,

вінкристин, доксорубіцин, дакарбазин, тобто препарати які складають схему CYVADIC. Три – (13,6%) пацієнти із них проходили лікування відносно рецидивів ЗФГ МТ гомілки, два - 9,1% хворих отримували дану схему терапії в зв'язку з наявністю метастатичних утворень в легенях. У решти хворих були застосовані різні комбінації хіміотерапевтичних препаратів. Так у одного – хворого іфосфамід та доксорубіцин, що становить 4,5% від загальної кількості пацієнтів даної групи, одного – вінбластин, метотрексат (4,5%), - одного – цисплатин, доксорубіцин, вінкрестин (4,5%) та ще у одного карбоплатин, циклофосфан, 5-фторурацил (4,5%).

Послідовність застосованих методів лікування майже не повторюється у жодного хворого за винятком двох пацієнтів (9,1%), де розпочинали лікування з поєднанням хірургічного методу з введенням в операційну рану препарату левкін, що свідчить про наявність індивідуального підходу до програми лікування кожного пацієнта, з урахуванням методів, що були застосовані в лікуванні пацієнтів на попередніх етапах лікування, а також за місцем проживання, часу, що минув від попереднього лікування, наявності та розміру рецидиву пухлини, ступеня диференціювання новоутворення і т.і.

У чотирьох - 18,2% хворих із ЗФГ МТ гомілки, на період звернення їх до інституту, були виявлені метастатичні ураження легень. Двоє хворих - 9,1% - мали рецидиви пухлини і метастатичні ураження. У одного пацієнта були метастатичні ураження обох легенів і у одного – лівої легені. У двох - 9,1% пацієнтів діагностовано метастатичні ураження легенів без наявності місцевого рецидиву пухлини. Вік пацієнтів з метастатичними ураженнями легенів становив у трьох - 13,6% хворих від 61 до 70 років і у одного (4,5%) – 29 років.

У одного пацієнта (4,5%), який мав місцевий рецидив, виконана ампутація кінцівки, ХТ з послідуною атиповою резекцією верхнього і нижнього сегментів лівої легені та післяопераційною хіміотерапією. У іншого пацієнта, що мав також місцевий рецидив виконувалось консервативне лікування, ПТ на рецидивну пухлину з послідуною ПТ на

метастатичне ураження лівої легені і хіміотерапевтичним лікуванням. Одному хворому із первинною пухлиною з метастатичними ураженнями правої і лівої легені виконано хірургічне видалення пухлини з проведенням ПТ в дозі – 50 Гр. Іншому пацієнтові, у якого діагностовано ЗФГ МТ гомілки і метастатичні ураження також правої і лівої легені – проведена променева терапія в дозі 40 Гр на первинну пухлину з послідуною ампутацією кінцівки на рівні середньої третини лівого стегна, з послідуною хіміотерапією та атиповою резекцією легені з права, та атиповою резекцією легені зліва. У чотирьох хворих (18,2%) даної групи, на період аналізу даних, не було виявлено розвитку місцевих рецидивів ЗФГ і метастатичних уражень інших органів. Лікування у двох хворих (9,1%) розпочинали з хірургічного видалення пухлини із введенням в післяопераційну рану препарату левкін, а у одного хворого (4,55%) з ампутації кінцівки. Таким чином з хірургічного методу розпочато лікування у трьох (13,6%) пацієнтів. У одного пацієнта (4,5%) на початку лікування проведено ХТ потім ПТ в дозі 30 Гр, магнітотерапія, ХТ, після чого виконано хірургічне видалення пухлини з резекцією проксимального кінця малої гомілкової кістки і післяопераційна хіміотерапія.

В результаті аналізу хворі на ЗФГ МТ гомілки розподілялись на три підгрупи. Це хворі, у яких виникли місцеві рецидиви захворювання. Таких пацієнтів в нашому дослідженні було шістнадцять, що становить 72,7%, хворі, які мали метастатичні ураження інших органів, а саме легенів при зверненні і обстежені в умовах клініки; їх було чотири – 18,2%, але у двох із них (9,1%) були діагностовані місцеві рецидиви захворювання і вони увійшли до підгрупи з рецидивами захворювання. Хворих, які мали первинну ЗФГ МТ гомілки, метастатичні ураження легень, було два - 9,1%. Чотири - 18,2% хворих не мали рецидивів та віддалених метастатичних уражень. Для більшої наочності розподіл хворих на підгрупи в залежності від наявності та відсутності розвитку місцевих рецидивів захворювання та метастатичних уражень представлено на рисунку 3.5.9.

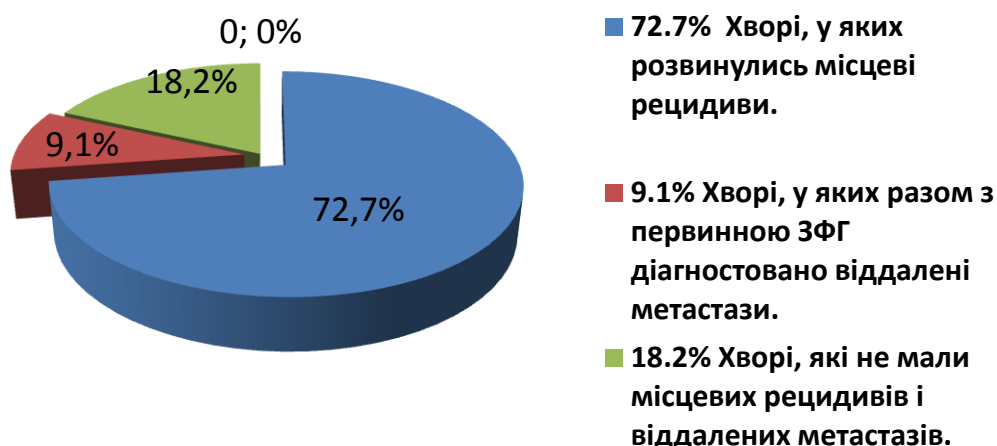


Рисунок 3.5.9. – Розподіл хворих в залежності від наявності та відсутності розвитку місцевих рецидивів захворювання та метастатичних уражень.

За результатами проведеного аналізу встановлено, що значна кількість хворих 59,1% становить віком 51 – 70 років. Класифікувати пухлинний процес за критеріями TNM було можливим у 68,2% пацієнтів. У решти 31,8% ці критерії встановити було не можливо, так як ця кількість пацієнтів розпочинала лікування за місцем проживання і ніякої інформації відносно стадії захворювання надано не було. Взагалі лікування за місцем проживання розпочинали 59,1% хворих. Серед 68,2% хворих, у яких було встановлено критерій Т, відносились до критерію Т2в. Критерій N, як і критерій Т, встановлено у 59,1% хворих. У 6,6% він відповідав N1, у решти 61,6% він мав значення N0. Наявність віддалених метастатичних уражень інших органів на період встановлення діагнозу було відмічено у 18,2%. Низький ступінь диференціювання пухлин був без винятку у всіх пацієнтів. Висока та помірна ступінь диференціювання новоутворень не зафіксована у жодного хворого даної локалізації.

Лікування розпочинали з хірургічного втручання у 54,5% пацієнтів. У 45,4% це були органозберігаючі оперативні втручання в обсязі видалення пухлини в межах здорових тканин і у 9,1% ампутація кінцівки. За місцем

проживання оперативні втручання виконані у 31,8% хворих. Із них у 27,3% органозберігаючі втручання, у 4,5% ампутація кінцівки. Комбінований підхід на першому етапі лікування – видалення пухлини і ПТ у 18,2% хворих. За місцем проживання даний вид лікування отримали 13,6% пацієнтів. Комплексний підхід на початку лікування було застосовано у 13,6% хворих.

У 72,7% хворих виникли місцеві рецидиви захворювання після отриманого лікування в різні періоди від 1 місяця до 5 років і 6 місяців. Розвиток одного місцевого рецидиву відмічено у 50% пацієнтів, у яких були діагностовані місцеві рецидиви захворювання. Два рецидиви захворювання діагностовано у 12,5%. Три рецидиви перенесли 31,2% і сім рецидивів захворювання перенесли 6,2% хворих. Значна кількість пацієнтів – 68,7% - у яких виникли рецидиви захворювання була віком 51 – 70 років. Відомості відносно стадіювання первинного процесу у хворих, в яких виникли місцеві рецидиви захворювання відсутні у 31,2% пацієнтів, це пацієнти, котрі розпочинали лікування за місцем проживання в загально-лікарняній мережі. У решти 68,7% пацієнтів стадія захворювання була встановлена. Категорія T2b була у всіх 68,7% хворих. Категорії No відповідали всі пацієнти даної підгрупи. Категорії Mo відповідали 56,2% пацієнтів, у яких були відомості відносно стадії захворювання. Взагалі категорії Mo відповідали 87,5% пацієнтів. Метастатичні ураження легень відмічено у 12,5% хворих, де мали місце рецидиви захворювання. Низький ступінь диференціювання пухлини був у всіх без винятку пацієнтів, які мали розвиток місцевих рецидивів ЗФГ.

Серед хворих, у яких було діагностовано розвиток місцевих рецидивів – 50% пацієнтів, розпочинали лікування з хірургічного методу - видалення пухлини, яке не було доповнено іншими методами лікування. Із них у 37,5% пацієнтів лікування розпочинали за місцем проживання. Комбіноване лікування отримали 31,2% пацієнтів. У 25% із них видалення пухлини доповнювали ПТ. У 18,7% хворих дане лікування відбувалось за місцем проживання. Комплексне лікування отримали 25% хворих. Розвиток місцевих рецидивів ЗФГ МТ гомілки відмічається у всіх підгрупах хворих,

які отримали, як тільки хірургічне, так і комбіноване, і комплексне лікування. Отримані дані свідчать, що у хворих з низьким ступенем диференціювання ЗФГ МТ гомілки, тобто з високим ступенем злоякісності, які отримували тільки хірургічне органозберігаюче лікування виникають місцеві рецидиви захворювання. Комбінований і комплексний підхід не покращує результати лікування. Майже всі хворі отримували в різній послідовності по декілька методів лікування. Послідовність застосування методів, за винятком 9,1% хворих, де розпочинали лікування з поєднанням хірургічного методу з введенням в операційну рану препарату левкін, не повторювалась, що свідчить про наявність індивідуального підходу до програми лікування кожного пацієнта з урахуванням методів, що були застосовані в лікуванні пацієнтів на попередньому етапі.

У 18,2% хворих на період аналізу даних не було виявлено розвитку місцевих рецидивів ЗФГ і метастатичних уражень інших органів. Лікування у 9,1% розпочинали з хірургічного видалення пухлини із введенням в післяопераційну рану препарату левкін. У 4,5% хворих виконана ампутація кінцівки. Таким чином, з хірургічного методу розпочато лікування у 13,6% пацієнтів. У 4,5% пацієнтів на початку лікування проведено ХТ, потім ПТ, магнітотерапію, ХТ, після чого – хірургічне видалення пухлини з резекцією проксимального кінця малої гомілкової кістки і післяопераційна хіміотерапія.

Матеріали розділу опубліковані у наукових працях автора [54, 66, 67, 71].

3.6. Віддалені результати лікування хворих на ЗФГ МТ кінцівок

Проведення порівняльного аналізу загальної виживаності хворих на ЗФГ МТ кінцівок, з урахуванням місця локалізації первинної пухлини показало, що даний показник змінюється по різному в залежності від локалізації первинного процесу. Через рік від проведеного лікування цифрові значення загальної виживаності були різні, в залежності від місця локалізації новоутворення і становили від $95,6 \pm 4,3\%$ - до $66,7 \pm 15,7\%$. При знаходженні

ЗФГ в МТ стегна цей показник рівнявся $87,6 \pm 4,1\%$, гомілки $95,6 \pm 4,3\%$, плеча – $82,6 \pm 7,9\%$, передпліччя – $95,4 \pm 6,2\%$, і сідниць – $66,7 \pm 15,7\%$. Через два роки загальна виживаність була самою високою при локалізації пухлини в тканинах передпліччя ($86,8 \pm 10,05\%$) і самою низькою при знаходженні пухлини в м'яких тканинах сідниць ($44,4 \pm 16,6\%$). Ще через рік дані показники значно знизились і знаходились в межах $57,8 \pm 6,2\%$ - для ЗФГ МТ стегна, $54,6 \pm 10,6\%$ - для ЗФГ МТ гомілки, $58,1 \pm 10,7\%$ - ЗФГ МТ плеча, $78,1 \pm 12,2\%$ - передпліччя і $38,9\% \pm 16,2\%$ - сідниць. Кращі показники загальної виживаності спостерігались в подовж 84 міс. у групі хворих з локалізацією пухлинного процесу в МТ передпліччя і гірші при локалізації ЗФГ в МТ сідниць.

Порівняльний аналіз показників, загальної виживаності хворих на ЗФГ МТ в залежності від локалізації первинної пухлини, представлено в таблиці 3.6.1. Результати порівняльного аналізу, загальної виживаності хворих на ЗФГ МТ в залежності від місця локалізації первинної пухлини, зображено за допомогою графіків використовуючи метод Каплан-Мейєра (рис.3.6.1).

Числові дані, відображені в таблиці, отримані шляхом застосування методів описової статистики, використовуючи інтервальне оцінювання.

В даний аналіз були включені лише ті пацієнти, які спостерігались у проміжок часу, для якого робилися висновки. Наприклад, при аналізі однорічної виживаності включалися лише ті пацієнти, для яких настала критична подія в цей проміжок часу (12 місяців) та ті, які прожили 12 і більше місяців. Пацієнти, які спостерігалися менше, ніж 12 місяців і для них критична подія до часу останньої реєстрації не настала, з аналізу однорічної виживаності були виключені. За аналогічним алгоритмом включались в аналіз пацієнти з іншими періодами спостереження 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108 та 120 місяців.

Таблиця 3.6.1

Загальна виживаність хворих на ЗФГ МТ в залежності від локалізації первинної пухлини.

Загальна виживаність	М'які тканини стегна		М'які тканини гомілки		М'які тканини плеча		М'які тканини передпліччя		М'які тканини сідниць	
Інтервал початок	Число на початку	Показник виживаності %	Число на початку	Показник виживаності %	Число на початку	Показник виживаності %	Число на початку	Показник виживаності %	Число на початку	Показник виживаності %
0	65	100,0±0,0	22	100,0±0,0	24	100,0±0,0	10	100,0±0,0	9	100,0±0,0
12	56	87,6±4,1	21	95,6±4,3	19	82,6±7,9	10	95,4±6,2	6	66,7±15,7
24	44	68,8±5,8	16	72,8±9,5	14	68,8±9,8	10	86,8±10,0	4	44,4±16,6
36	36	57,8±6,2	12	54,6±10,6	11	58,6±10,7	9	78,1±12,2	4	38,9±16,2
48	29	52,7±6,3	11	50,1±10,7	10	55,8±10,9	8	69,4±13,6	2	27,8±14,9
60	26	51,7±6,3	9	47,6±10,7	8	52,7±11,1	7	64,8±14,1	2	20,8±14,1
72	19	47,3±6,5	7	42,0±10,8	7	46,2±11,5	3	58,3±15,4	2	15,6±12,3
84	18	44,8±6,6	7	39,0±10,8	6	42,6±11,7	3	48,6±17,9	2	11,7±10,4
96	14	42,1±6,8	5	35,7±10,9	6	39,1±11,7	3	40,5±18,2	1	5,9±6,7
108	11	38,9±7,0	5	32,1±10,9	5	32,5±11,4	3	33,7±17,5		
120	10	37,0±7,1	3	25,0±10,6	5	29,3±11,2	2	27,0±16,4		

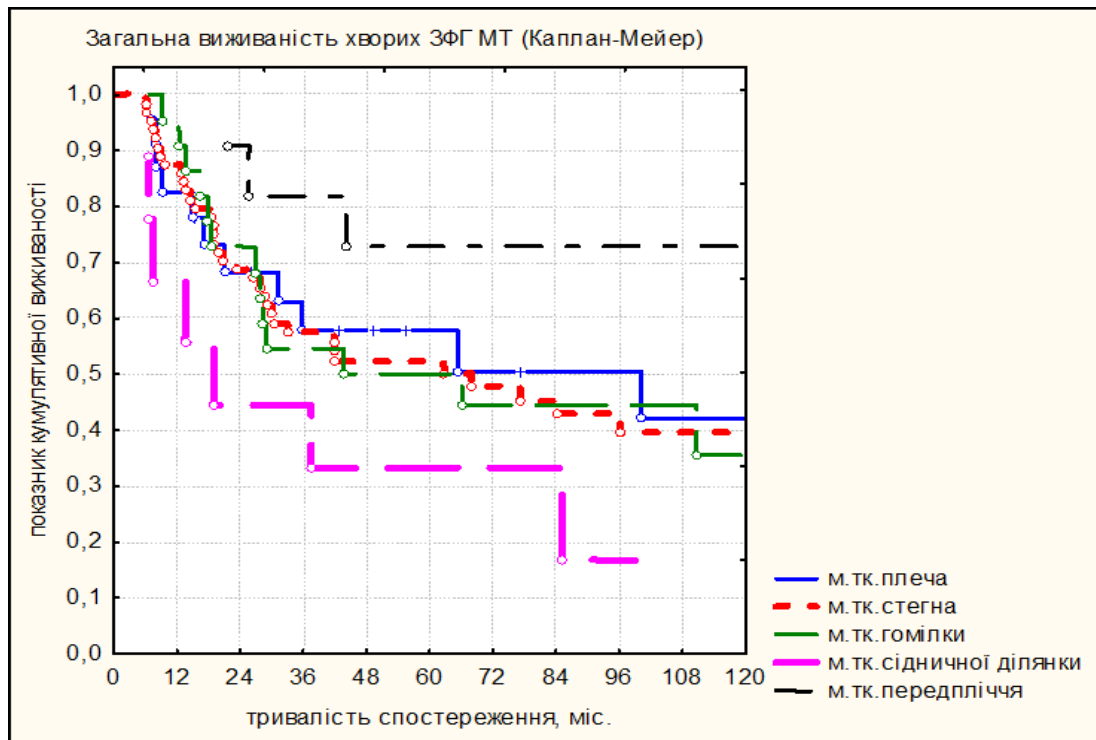


Рисунок 3.6.1. – Графічне зображення показників загальної виживаності у хворих на ЗФГ МТ з урахуванням локалізації пухлинного процесу (статистичний аналіз за методом Каплан - Мейєра).

Показники безрецидивної виживаності ЗФГ МТ суттєво відрізняються в залежності від локалізації первинної пухлини. Вже через рік після отриманого лікування, він знаходиться в межах $72,7 \pm 13,4\%$ для хворих з локалізацією процесу в МТ передпліччя і $22,2 \pm 13,8\%$ у пацієнтів, де пухлина знаходилась в МТ сідниць. Так при ураженні МТ стегна показники безрецидивної виживаності були в межах $51,6 \pm 6,2\%$, гомілки – $60,8\% \pm 10,1\%$, плеча $55,5 \pm 10,4\%$. В подовж року вони постійно знижувались і через 24 міс., тобто два роки, у хворих при ураженні МТ стегна безрецидивна виживаність становила $31,3 \pm 5,7\%$, при ураженні МТ гомілки $34,7 \pm 9,9$, МТ плеча $46 \pm 10,5\%$, передпліччя – $45,4 \pm 15,0\%$ і МТ сідниць – $16,6 \pm 12,4\%$. В даний період часу вищі показники безрецидивної виживаності знаходились у хворих, які мали пухлинне ураження МТ плеча, а не передпліччя, як це становило в попередні терміни спостереження. Через три роки дані

показники знижуються на 87,5 – 59%. Так, при локалізації ЗФГ в МТ стегна безрецидивна виживаність знижується на 68,7% і становить – $24,8 \pm 5,4\%$, при локалізації в МТ гомілки знижується на 79,2% і становить $20,8 \pm 8,6\%$, при локалізації в МТ плеча знижується на 63,5% і знаходиться в межах $36,5 \pm 10,3\%$, передпліччя – знижується на 59,1% і становить $40,9 \pm 14,8\%$ і при враженні МТ сідниць безрецидивна виживаність знижується аж на 87,5% і знаходиться на рівні $12,5 \pm 10,6\%$. Найкращі показники безрецидивної виживаності є в групі хворих з локалізацією пухлинного процесу в області передпліччя, найгірші в групі хворих з локалізацією новоутворення в МТ сідниць. Як і при аналізі показників загальної виживаності, кращі цифрові значення були у групі пацієнтів із ЗФГ МТ передпліччя, найгірші в групі хворих із ЗФГ МТ сідниць. Зазначена тенденція відмічається в динаміці всього періоду спостереження за безрецидивною виживаністю у групах хворих, які вивчалися. Через п'ять років зниження безрецидивної виживаності для хворих із ЗФГ МТ стегна зафіксовано на 80,4%, гомілки на 87%, плеча на 84,4%, передпліччя на 67,3%, сідниць на 93%, тобто показники безрецидивної виживаності на всьому періоді спостереження стрімко знижуються.

Порівняльний аналіз показників безрецидивної виживаності хворих на ЗФГ МТ в залежності від локалізації пухлини представлено в таблиці 3.6.2. Графічне зображення показників, безрецидивної виживаності хворих на ЗФГ МТ в залежності від локалізації пухлини, використовуючи метод Каплан-Мейєра, представлено на рисунку 3.6.2.

При вивченні виживаності хворих на ЗФГ МТ, які проходили лікування з приводу розвитку місцевих рецидивів, в порівнянні з хворими, у яких не виникало рецидивів з'ясовано, що показники кумулятивної виживаності у хворих, де виникали рецидиви захворювання, були на значно нижчому рівні, ніж у хворих з відсутнім розвитком рецидивів.

Таблиця 3.6.2

Безрецидивна виживаність хворих на ЗФГ МТ в залежності від локалізації первинного пухлинного процесу.

Інтервал початок	М'які тканини стегна		М'які тканини гомілки		М'які тканини плеча		М'які тканини передпліччя		М'які тканини сідниць	
	Число на початку	Показник виживаності %	Число на початку	Показник виживаності %	Число на початку	Показник виживаності %	Число на початку	Показник виживаності %	Число на початку	Показник виживаності %
0	65	100,0±0,0	22	100,0±0,0	24	100,0±0,0	10	100,0±0,0	9	100,0±0,0
12	33	51,6±6,2	14	60,8±10,1	12	55,5±10,4	8	72,7±13,4	2	22,2±13,8
24	20	31,3±5,7	8	34,7±9,9	10	46,2±10,5	5	45,4±15,0	2	16,6±12,4
36	15	24,8±5,4	4	20,8±8,6	7	36,5±10,3	5	40,9±14,8	2	12,5±10,6
48	13	22,2±5,2	3	15,6±7,8	5	26,1±9,6	5	36,8±14,4	2	9,3±8,8
60	11	19,6±5,0	3	13,0±7,3	3	15,6±8,1	4	32,7±13,9	2	7,0±7,2
72	6	15,3±4,7	2	8,6±6,0	3	13,0±7,5	1	26,1±13,8	2	5,2±5,8
84	4	9,3±4,1	2	6,5±5,2	2	8,7±6,1	1	13,0±14,8	2	3,9±4,6
96	4	7,1±3,7	1	3,2±3,5	2	6,5±5,3	1	6,5±9,8		
108	4	5,4±3,1	1	1,6±2,3	2	4,8±4,4	1	3,2±5,9		
120	3	3,4±2,3	1	0,8±1,4	2	3,6±3,6	1	1,6±3,3		

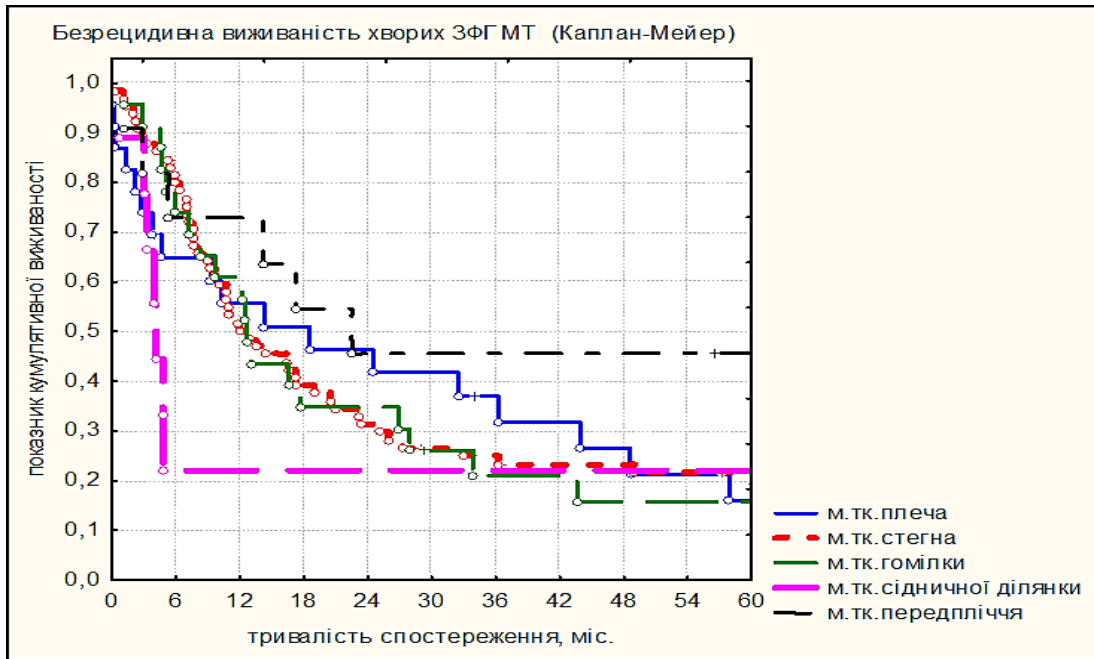


Рисунок. 3.6.2. - Графічне зображення безрецидивної виживаності у хворих на ЗФГ МТ з урахуванням локалізації пухлинного процесу (статистичний аналіз за методом Каплан-Мейєра).

Як свідчать отримані дані, розвиток місцевих рецидивів впливає на показник кумулятивної виживаності хворих. Так серед хворих, у яких не виявлено розвиток рецидивів, показник кумулятивної виживаності через рік після отриманого лікування становив в межах 0,88, в той час, як для хворих у яких діагностовано рецидиви захворювання, він був в межах 0,68. З часом спостереження, виживаність хворих зазначених підгруп зменшувалась, але між ними була суттєва різниця. Через 2,5 роки – 30 міс. включно до 86 міс. після початку лікування, у хворих, де не діагностовано рецидиви хвороби, показник кумулятивної виживаності становив 0,77, в той час, як у хворих з рецидивами захворювання, він змінювався від рівня 0,56 до 0,4 (рис.3.6.3).

При визначенні t-критерію, порівняння середніх величин, встановлено, що показники виживаності хворих на ЗФГ МТ, у яких не діагностовано розвиток місцевих рецидивів становить 54,1 міс., а у хворих, де відбувалось лікування місцевих рецидивів 44,7 міс.

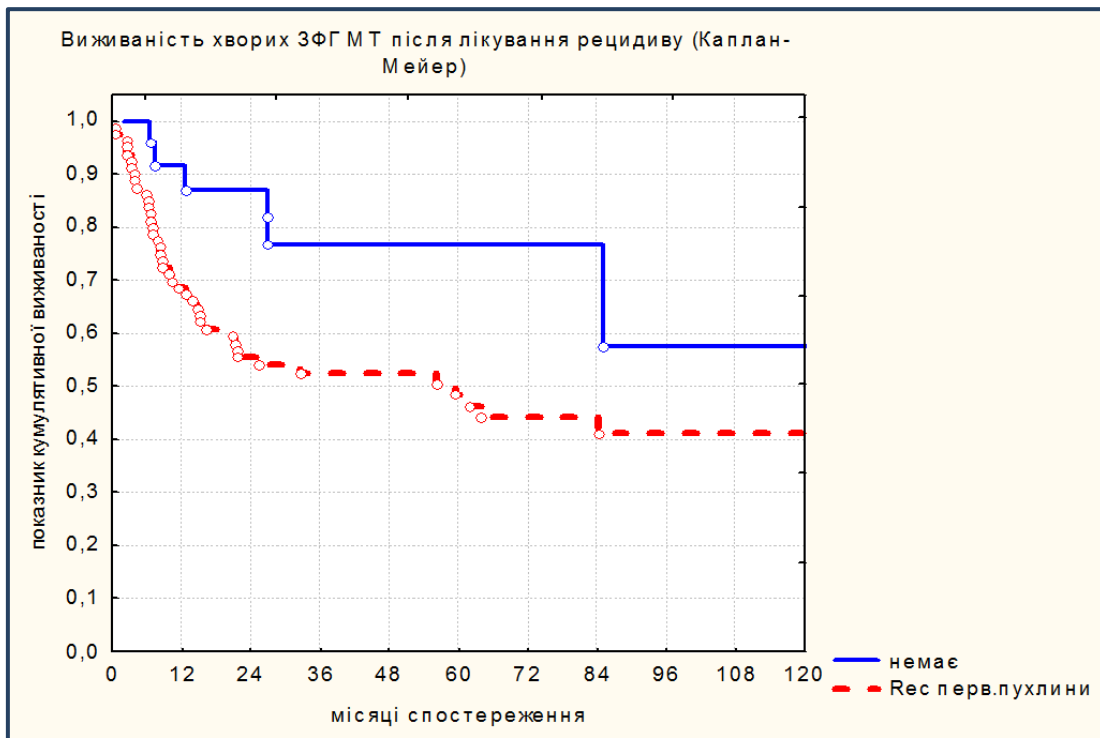


Рисунок 3.6.3. - Графічне зображення виживаності хворих на ЗФГ МТ без рецидивів і з наявністю місцевих рецидивів (статистичний аналіз за методом Каплан-Мейєра).

При порівнянні двох груп – групи хворих, у яких розвинулись рецидиви захворювання і групи хворих, які не мали рецидивів ЗФГ по t-критерію, видно, що середня тривалість життя після встановлення діагнозу і проведеного лікування, різна у даних груп хворих.

У групі пацієнтів, що мали рецидиви захворювання, середня тривалість життя знаходилась в межах 45,2 міс., в той час, як у пацієнтів у яких не було рецидивів, середня тривалість життя становила 52,3 міс. Тривалість життя в середньому більша у групі пацієнтів, які не мали рецидивів хвороби і становить $52,3 \pm 9,3\%$. На Рис. 3.6.4 – середня тривалість життя зображена маленьким квадратом в центрі графічного зображення обох груп. Середні величини $\pm$ похибка тривалості життя для хворих з рецидивами ЗФГ знаходиться в межах 38 – 52 міс., для групи пацієнтів без рецидивів в межах 43 – 62 міс. Середня величина тривалості життя $\pm$ ст. похибка зображена на рисунку 3.6.4. у вигляді прямокутника. Взагалі

довірчий інтервал показників продовжуваності життя, тобто діапазон навколо значення величини, в якому знаходиться істинне значення цієї величини з визначенням рівня довіри, у групі хворих, де були діагностовані рецидиви, знаходиться у межах 33,9 – 56,5 міс, а у групі хворих без рецидивів в межах 31,9 – 72,2 міс. На рисунку він представлений у вигляді вусиків. На рисунку 3.6.4. представлена діаграма розмаху довірчого інтервалу показників виживаності у хворих на ЗФГ з рецидивами та без них.

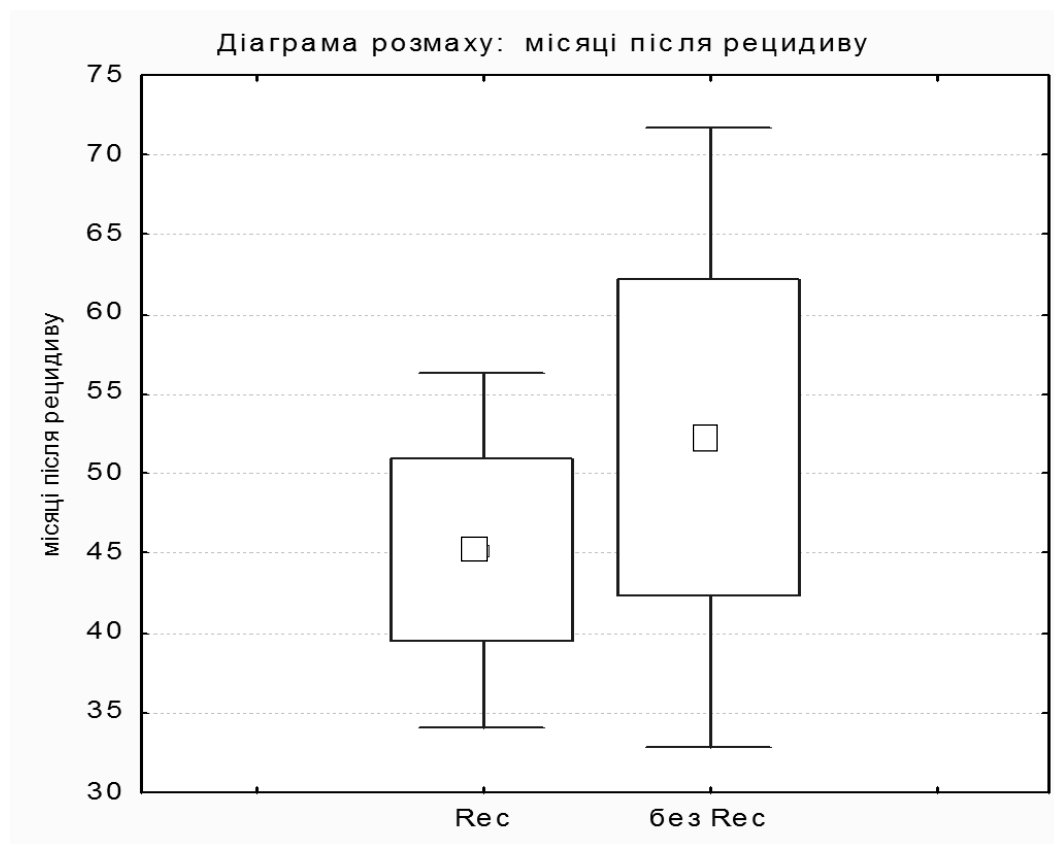


Рисунок 3.6.4. - Діаграма розмаху показників виживаності у хворих на ЗФГ МТ з рецидивами та без них.

□ – середнє. □ – середнє ± Ст. пох. — — — 95% довірчий інтервал.

З метою оцінки ефективності лікування хворих з рецидивними формами ЗФГ, пацієнти були розподілені на групи, які отримували тільки хірургічне лікування – як самостійний метод, комбіноване та комплексне лікування з вивченням показників загальної виживаності в кожній із груп (табл. 3.6.3).

Таблиця 3.6.3

Загальна виживаність хворих на ЗФГ, які мали рецидиви захворювання в залежності від методу лікування.

Метод лікування Інтервал початок	Хірургічний		Комбіноване		Комплексне	
	Число на початку	Показник виживаності %	Число на початку	Показник виживаності %	Число на початку	Показник виживаності %
0	12	100,0±0,0	33	100,0±0,0	36	100,0±0,0
12	11	91,6±7,9	28	87,6±5,7	32	91,5±4,6
24	10	83,3±10,7	23	72,0±7,9	21	62,4±8,2
36	9	78,9±11,8	18	59,2±8,7	18	53,5±8,5
48	8	74,3±12,8	16	55,8±8,8	14	47,2±8,6
60	7	69,3±13,7	13	53,9±8,9	14	45,5±8,6
72	5	58,6±15,2	12	51,7±9,1	11	42,0±8,6
84	4	46,9±16,0	11	49,5±9,2	11	40,1±8,6
96	4	41,0±16,0	9	44,7±9,4	8	38,0±8,7
108	3	30,8±14,9	8	39,8±9,6	7	35,5±8,8
120	2	24,6±14,2	8	37,3±9,6	5	30,0±9,0
132	2	18,4±13,1	6	34,6±9,6	4	26,7±9,1
144			5	31,5±9,7	3	22,8±9,3
156			5	28,3±9,7	3	19,0±9,1
168			5	25,5±9,5	3	15,8±8,6
180			5	22,9±9,2	2	12,7±8,0
			3	17,8±8,5	2	9,5±7,1
			2	14,2±8,1	2	7,1±6,1
			1	9,5±7,7		

Аналіз показників загальної виживаності, використовуючи метод Каплан-Мейєра показав, що через рік загальна виживаність хворих після хірургічного і комплексного методів лікування знаходиться на одному рівні становить $91,6 \pm 7,9\%$ і $91,5 \pm 4,6\%$, відповідно.

Показники після комбінованого лікування знаходяться на дещо нижчих значеннях $87,5 \pm 5,7\%$. Через два роки показник загальної виживаності для всіх трьох груп знижується, але з різною інтенсивністю. Для хворих, які отримали тільки хірургічне лікування, він знизився за період від одного до двох років на $8,3\%$ і становив $83,5 \pm 10,7\%$, для пацієнтів, у яких проводилось комбіноване лікування, на $15,6\%$ і був в межах $72,0 \pm 7,9$ та для пацієнтів з комплексним лікуванням зафіксована найбільш суттєва знижка даного показника на $29,1\%$, що становило $62,4 \pm 8,2\%$.

Через три роки цифрові значення загальної виживаності були кращі в групі хворих після перенесеного хірургічного лікування і знаходились на рівні $78,9 \pm 11,8\%$, після комбінованого на рівні $59,2 \pm 8,7\%$ і найнижчим після комплексного лікування становили $53,5 \pm 8,5\%$. Майже на 50% знизилась загальна виживаність після чотирьох років спостереження у осіб, які отримували комбіноване і комплексне лікування і становили $55,8 \pm 8,8\%$ та $47,2 \pm 8,6\%$, відповідно.

У групі хворих, що отримували тільки хірургічне лікування, цей показник знизився на $21,1\%$ і був в межах $74,3 \pm 12,8\%$. П'ятирічна загальна виживаність була також найвищою у пацієнтів, які лікувались тільки за допомогою хірургічного методу і відповідала цифровим значенням $69,3 \pm 13,7\%$. У хворих, які перенесли комбіноване лікування, цифрові значення становили $53,9 \pm 8,9\%$ і самі низькі показники були в групі хворих, які отримали комплексне лікування – $45,5 \pm 8,6\%$. Подальший аналіз даних загальної виживаності свідчить, що при хірургічному лікуванні зазначений показник утримується на вищих цифрових значеннях ще рік. Потім показники загальної виживаності є кращими серед трьох груп у пацієнтів

після комбінованого лікування і гіршими у хворих, що отримали тільки хірургічне лікування.

За результатами проведеного аналізу встановлено, що виявлені відмінності в загальній виживаності у хворих, які мали місцеві рецидиви захворювання із різними методами лікування. В подовж перших шести років показники загальної виживаності кращі у групі хворих, які лікувались тільки за допомогою хірургічного методу. В подальший період кращими є показники групи комбінованого лікування. Показники групи комбінованого лікування відповідають кращим цифровим значенням загальної виживаності, ніж показники групи, де проводилось комплексне лікування протягом всього періоду спостереження, за винятком результатів однорічної виживаності, де загальна виживаність групи хворих після хірургічного і комплексного лікування, знаходилась в межах одних значень $91,6 \pm 7,9\%$ і $91,5 \pm 4,6\%$, відповідно. Для більшої наочності результати порівняльного аналізу загальної виживаності хворих на ЗФГ МТ, що мали рецидиви захворювання в залежності від типу лікування, зображено за допомогою графіків, використовуючи метод Каплан-Мейєра на рис.3.6.5.

Отримані дані результатів аналізу загальної виживаності у хворих, які мали рецидиви захворювання в залежності від типу лікування, послужили підґрунтям для вивчення показників загальної виживаності у всіх хворих, що проходили лікування з приводу ЗФГ МТ кінцівок в залежності від типу лікування. В даному аналізі в залежності від методів лікування, як і в попередньому аналізі, хворі були розподілені на три групи відповідно до застосованого методу лікування. Це пацієнти, які отримували тільки хірургічне лікування, пацієнти яким проведено комбіноване лікування та третя група пацієнти яким проведено комплексне лікування. Порівняльний аналіз однорічної загальної виживаності хворих встановив виявлені відмінності між групами із різними методами лікування. Загальна виживаність в цей період часу є найвищою у групі хворих котрі отримали комплексне лікування – $90,9 \pm 3,8\%$, потім ідуть показники комбінованого

лікування – $87,6 \pm 4,7\%$ і на третьому місці знаходяться показники групи хворих, які отримали тільки хірургічне лікування – $80,7 \pm 7,7\%$.

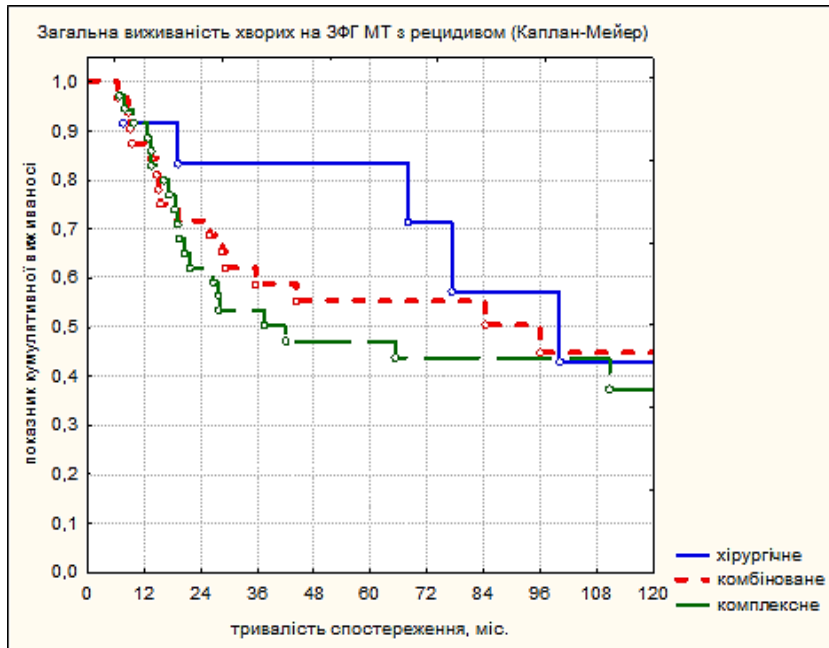


Рисунок 3.6.5. – Графічне зображення загальної виживаності хворих на ЗФГ МТ, які мали рецидиви захворювання залежно від типу лікування (статистичний аналіз за методом Каплан-Мейєра).

Через два роки після отриманого лікування тенденція в загальній виживаності дещо змінюється. Кращі показники загальної виживаності спостерігаються у групі хворих, котрі отримали комбіноване лікування – $75,1 \pm 6,2\%$, за ними слідує група хворих після хірургічного лікування $72,8 \pm 7,7\%$, і значно нижчими є показники групи хворих після комплексного лікування – $63,4 \pm 6,5\%$. Кращі показники трирічної загальної виживаності знаходяться у пацієнтів після хірургічного лікування $64,5 \pm 9,5$, дещо поступаються зазначеним даним група хворих після комбінованого лікування – $60,2 \pm 7,0\%$, і гіршими в даний період часу є показники групи хворих з комплексним лікуванням $54,0 \pm 6,7\%$. Загальна виживаність групи хворих після хірургічного лікування є кращою в послідовні два роки, тобто через чотири і п'ять років і відповідає $62,3 \pm 9,7\%$ та $59,9 \pm 9,9\%$ - відповідно.

Нижчі показники загальної виживаності є в групі пацієнтів після комбінованого лікування, які становлять чотири та п'ятирічну виживаність в межах $55,7 \pm 7,2\%$ та $54,4 \pm 7,3\%$, відповідно за роками. Самою низькою серед груп, що підлягають аналізу є загальна виживаність в даний період часу у категорії пацієнтів, що отримали комплексне лікування і становлять через чотири роки $46,3 \pm 6,8\%$ і п'ять років $45,3 \pm 6,8\%$.

Шестирічна загальна виживаність є майже однаковою у хворих після – хірургічного лікування - $52,2 \pm 11,1\%$ та комбінованого лікування – $52,9 \pm 7,3\%$. У хворих які отримали комплексне лікування, загальна виживаність знаходиться на рівні $38,6 \pm 6,8\%$. В подальшому, кращі показники загальної виживаності у всіх хворих на ЗФГ МТ є у групі хворих, де проводилось комбіноване лікування. За ними в подовж двох років, включаючи восьмирічну виживаність, йде група хворих, що отримували тільки хірургічне лікування. Так восьмирічна загальна виживаність у пацієнтів після комбінованого лікування становить $48,0 \pm 7,7\%$, у пацієнтів, які отримали тільки хірургічне лікування $36,5 \pm 13,2\%$ та у пацієнтів після комплексного лікування $34,8 \pm 6,8\%$.

Результати порівняльного аналізу, загальної виживаності хворих на ЗФГ МТ в залежності від виду лікування, наведені в таблиці 3.6.4 та зображені за допомогою графіків, використовуючи метод Каплан-Мейєра на рис.3.6.6.

В результаті проведеного аналізу встановлено, що загальна виживаність хворих на ЗФГ МТ залежить від місця локалізації первинної пухлини. Однорічна загальна виживаність була різна в залежності від місця локалізації пухлини і становила від $95,6 \pm 4,3\%$ при локалізації процесу в області гомілки, до $66,7 \pm 15,7\%$ при локалізації новоутворення в МТ сідниць.

Таблиця 3.6.4

Загальна виживаність хворих на ЗФГ МТ в залежності від методу лікування

Метод лікування Інтервал початок	Хірургічний		Комбінований		Комплексний	
	Число на початку	Показник виживаності %	Число на початку	Показник виживаності %	Число на початку	Показник виживаності %
0	26	100,0±0,0	49	100,0±0,0	55	100,0±0,0
12	21	80,7±7,7	42	87,6±4,7	50	90,9±3,8
24	18	72,8±8,7	36	75,1±6,2	34	63,4±6,5
36	15	64,5±9,5	28	60,2±7,0	29	54,0±6,7
48	14	62,3±9,7	23	55,7±7,2	23	46,3±6,8
60	10	59,7±9,9	20	54,4±7,3	22	45,3±6,8
72	5	52,2±11,1	17	52,9±7,3	16	38,6±6,8
84	4	41,8±12,9	16	51,3±7,5	16	37,4±6,8
96	4	36,5±13,2	14	48,0±7,7	11	34,8±6,8
108	3	27,4±12,7	12	44,5±7,9	9	33,0±6,9
120	2	21,9±12,3	12	42,6±8,0	6	28,9±7,1
132	2	16,4±11,4	10	40,7±8,1	5	26,3±7,4
144			8	36,4±8,3	3	23,0±7,8
156			7	33,9±8,4	3	19,1±8,1
168			7	31,5±8,5	3	15,9±7,9
180			7	29,3±8,4	2	12,7±7,5
			5	24,8±8,2	2	09,5±6,8
			3	21,7±8,3	2	07,1±5,9
			2	17,3±8,6		

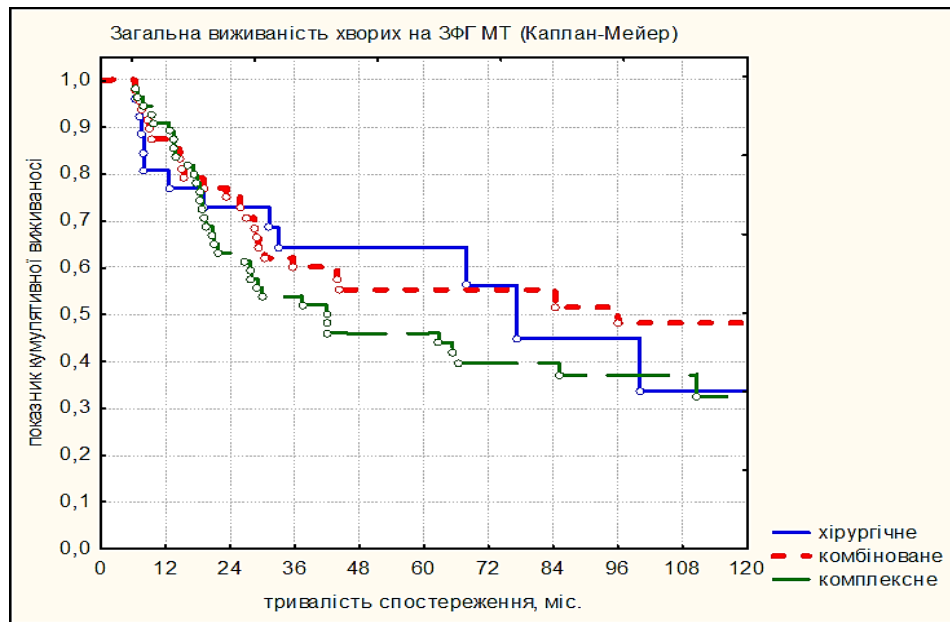


Рисунок 3.6.6. – Графічне зображення загальної виживаності хворих на ЗФГ МТ в залежності від виду лікування (статистичний аналіз за методом Каплан-Мейєра).

Дворічна загальна виживаність була самою високою при локалізації пухлини в тканинах передпліччя ($86,8 \pm 10,05\%$) і самою низькою при знаходженні пухлини в МТ сідниць ($44,4 \pm 16,6\%$). Кращі показники загальної виживаності спостерігались в подовж 84 міс., у групі хворих з локалізацією пухлинного процесу в МТ передпліччя і гірші при локалізації ЗФГ в МТ сідниць.

Показники безрецидивної виживаності також суттєво відрізнялись в залежності від локалізації первинної пухлини. Однорічна безрецидивна виживаність знаходилась в межах $72,7 \pm 13,4\%$ для хворих із локалізацією процесу в МТ передпліччя і $22,2 \pm 13,8\%$ у пацієнтів, коли пухлина знаходилась в МТ сідниць. Найкращі показники безрецидивної виживаності є в групі хворих з локалізацією пухлинного процесу в області передпліччя, найгірші в групі хворих з локалізацією ЗФГ в МТ сідниць. Зазначена тенденція відмічається в динаміці всього періоду спостереження за безрецидивною виживаністю у групах хворих, які вивчались.

Показники кумулятивної виживаності у хворих де виникали рецидиви захворювання були на значно нижчому рівні, ніж у хворих з відсутнім розвитком рецидивів. Розвиток місцевих рецидивів впливає на показник кумулятивної виживаності хворих. При визначенні t-критерію, порівняння середніх величин, встановлено, що показники виживаності хворих, у яких не діагностовано розвиток місцевих рецидивів, становить 54,1 міс, а у хворих, де відбувалося лікування місцевих рецидивів 44,7% міс. Середні величини $\pm$ похибка тривалості життя для хворих з рецидивами ЗФГ знаходяться в межах 38 – 52 міс, для групи пацієнтів без рецидивів в межах 43 – 62 міс. Довірчий інтервал показників продовжуваності життя у групі хворих з рецидивами знаходиться в межах 33,9 – 56,5 міс, у групі хворих без рецидивів в межах 31,9 – 72,2 міс.

Оцінка ефективності лікування хворих з рецидивними формами ЗФГ, при якій пацієнти були розподілені на три групи в залежності від отриманого лікування – пацієнти, які отримали тільки хірургічне лікування, комбіноване та комплексне лікування за допомогою аналізу показників загальної виживаності, використовуючи метод Каплан – Мейєра показала, що однорічна загальна виживаність хворих після хірургічного і комплексного методів лікування знаходиться на одному рівні і становить $91,6 \pm 7,9\%$ та $91,5 \pm 4,6\%$, відповідно. Після комбінованого лікування ці значення дещо нижчі $87,5 \pm 5,7\%$. За результатами проведеного аналізу встановлено, що існують відмінності в загальній виживаності хворих, які мали місцеві рецидиви захворювання в залежності від методу лікування. В подовж перших шести років показники загальної виживаності кращі у групі пацієнтів, які отримували тільки хірургічне лікування. В подальший період кращими є показники групи комбінованого лікування.

Загальна виживаність у всіх хворих на ЗФГ також залежить від методу лікування. Однорічна загальна виживаність є кращою в групі хворих, котрі отримали комплексне лікування – $90,9 \pm 3,8\%$, потім значаться показники після комбінованого лікування – $87,6 \pm 4,7\%$ і на третьому місці показники

групи хворих, які отримали тільки хірургічне лікування – $80,7 \pm 7,7\%$. Через два роки кращі показники загальної виживаності є у хворих, котрі отримували комбіноване лікування, за ними слідує група хворих після хірургічного лікування і значно нижче є показники у хворих після комплексного лікування. Трирічна, чотирьох і п'ятирічна загальна виживаність є кращою у хворих після хірургічного лікування. В подальшому періоді спостереження показники загальної виживаності у хворих, які отримували хірургічне і комбіноване лікування, змінюються місцями, але показники загальної виживаності хворих після комплексного лікування залишаються в подовж всього періоду спостереження гіршими серед трьох груп.

Таким чином, є можливим зробити висновок, що комплексне лікування не покращує показники загальної виживаності взагалі у хворих із злоякісними фіброзними гістіоцитомами МТ кінцівок та із рецидивними її формами.

За допомогою методу непараметричної статистики вивчено вплив на віддалені результати лікування хворих на ЗФГ МТ стадії пухлинного процесу та Т критерію, локалізації пухлини, віку та статі досліджених хворих (таблиця 3.6.5).

Таблиця 3.6.5

Непараметрична статистика

	Число	Гамма	Z	p-уров.
Rec & G	77	-0,13109	-0,73599	0,461739
Rec & стадія	80	0,27407	1,95967	0,050034*
Rec & T	77	0,41497	2,23168	0,025636*
Rec & N	77	0,14894	0,35262	0,724373
Rec & M	77	-1,00000	-1,84478	0,065070*
Rec & Вік	130	0,17224	1,05949	0,289376
Rec & кінцівка	130	0,124324	0,771944	0,440147
Rec & стать	130	-0,124088	-0,841779	0,399912

* $p < 0,05$

Дані таблиці свідчать, що при збільшенні T - критерію та стадії пухлинного процесу достовірно погіршуються показники виживанності хворих.

Достовірного впливу на показники віддалених результатів лікування хворих на ЗФГ МТ їх статі, віку та локалізації пухлини не виявлено.

Матеріали розділу опубліковані у наукових працях автора [53, 74, 88].

РОЗДІЛ 4

ДНК-СТАТУС, ПРОЛІФЕРАТИВНА АКТИВНІСТЬ ТА ПРОФІЛЬ ЕКСПРЕСІЇ МІКРО РНК ЗЛОЯКІСНИХ ФІБРОЗНИХ ГІСТІОЦИТОМ

Дослідження по вивченню ДНК-цитометричних параметрів, маркеру активної проліферації Ki-67, та мікро-РНК проведено на операційному матеріалі 46 хворих на ЗФГ, що проходили лікування в подовж 9 років в клініці інституту. В залежності від клінічного перебігу ЗФГ, пухлини досліджених хворих розподілили на дві групи. Першу групу склали 24 хворих, що мали сприятливий перебіг, другу 22 хворих, у яких протягом перших трьох років після верифікації діагнозу діагностовано рецидиви ЗФГ.

Є необхідним зазначити, що особливе місце серед методів проточної цитофлуориметрії займає ДНК-цитометрія. Своєрідність цього підходу полягає в тому, що вміст досліджуваної ДНК в нормальній життєздатній клітині не є постійним, а залежить від фази її життєвого циклу. На різних стадіях клітинного циклу (G₀, G₁, S, G₂ и M) в ядрах клітин міститься різна кількість ДНК, характерна для кожної стадії проліферації. Як правило, більшість нормальних клітин у стані спокою є диплоїдними. За різних форм патології вміст ДНК в клітині, що не ділиться, не завжди буває однаковим (диплоїдним), а може відхилятися від нормального вмісту (анеуплоїдія), у бік зменшення (гіпоплоїдія), або частіше – у бік збільшення (гіперплоїдія). Останнє (гіпердиплоїдія, триплоїдія, тетраплоїдія і ін.) часто зустрічається при канцерогенезі [149, 210].

При проведенні ДНК-аналізу методом проточної цитометрії визначається плоїдність досліджуваних клітин пухлини та кількість клітин у різних фазах клітинного циклу [250].

G₁-фазі, або фазі початкового росту, під час якої відбувається синтез мРНК, білків, інших клітинних компонентів;

S-фазі, під час якої відбувається реплікація ДНК клітинного ядра, також відбувається подвоєння центріолей.

G2-фазі, під час якої відбувається підготовка до мітозу.

В аналізі розподілу нормальних клітин за вмістом ДНК враховується як кількість ДНК у клітинах, що не діляться (плоїдність), так і зміни кількості ДНК (аж до подвоєння) в клітинах, що діляться. Оскільки пухлини часто є гетерогенними за біологічними властивостями клітин, що їх формують, існує висока ймовірність одночасної присутності в популяції нормальних (диплоїдних) і патологічно змінених (анеуплоїдних) клітин, а також нормальних і змінених клітин, що синтезують ДНК. Отже, очевидно, що аналіз суміші таких субпопуляцій є складною задачею, що здійснюється за допомогою спеціально розроблених методів.

Анеуплоїдію пухлинних клітин розглядають як показник біологічної поведінки пухлини, а саме таких агресивних властивостей пухлини, як – здатність до інвазивного росту та метастазування.

Вивчення ДНК-цитометричних параметрів показало, що дослідженні групи хворих відрізняються значною гетерогенністю за показниками плоїдності ЗФГ. Як видно з даних, наведених у табл. 4.1, серед ЗФГ хворих 2 групи визначалися як диплоїдні (70%) (рис.4.1а), так і анеуплоїдні (30%) (рис.4.1б) новоутворення, в той час як у хворих 1 групи всі досліджені пухлини (100%) були диплоїдними (рис.4.1в).

Аналіз розподілу клітин за фазами клітинного циклу в середньому по групі хворих зі сприятливим перебігом захворювання показав, що основна маса клітин диплоїдних пухлин знаходилася в G0/G1 фазі клітинного циклу, що відповідає $83,7 \pm 18,4$ %. Вміст клітин в G2+M фазі складав $10,2 \pm 12,3$ %. Важливим показником, що характеризує біологічну поведінку пухлини, є швидкість проліферації клітин, що визначається за вмістом клітин в S-фазі клітинного циклу. В середньому в групі вміст клітин в S-фазі у пацієнтів зі сприятливим перебігом ЗФГ був не високим і становив $6,0 \pm 6,2$ %.

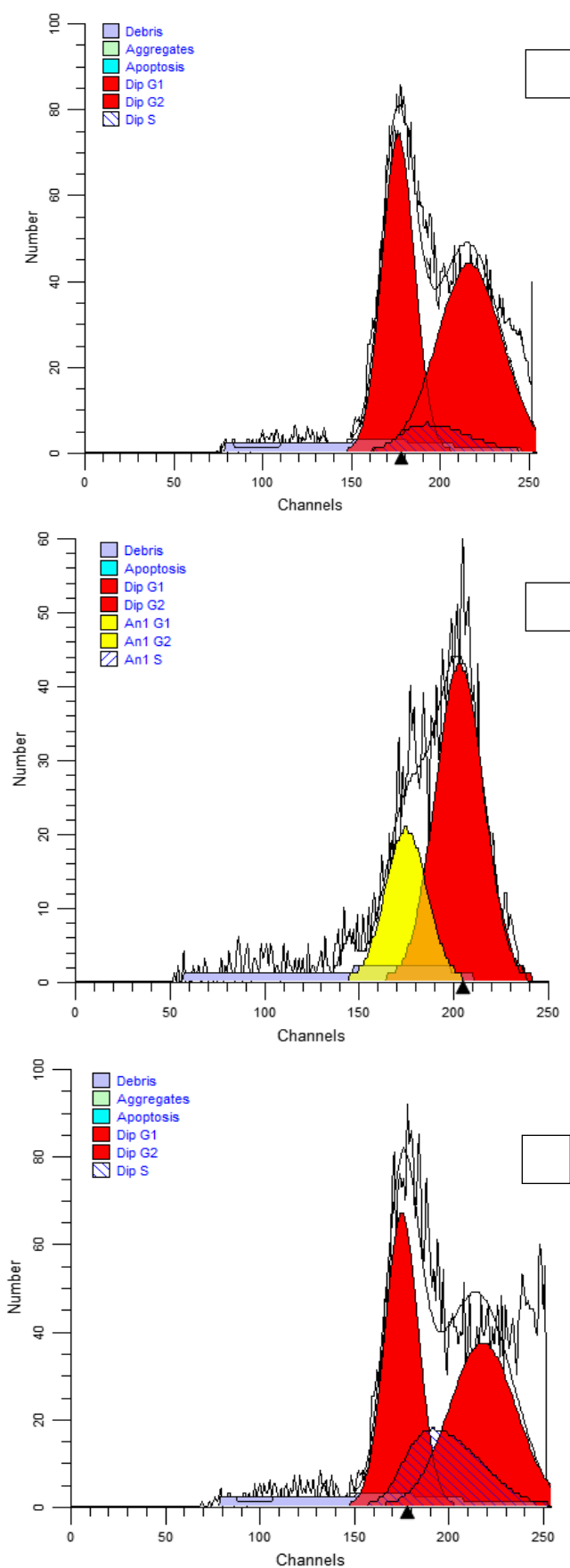


Рисунок 4.1. - Плоїдність клітин пухлин хворих на ЗФГ зі сприятливим (а, б) та несприятливим (в) перебігом захворювання.

Аналіз розподілення за фазами клітинного циклу у групі хворих з несприятливим перебігом ЗФГ показав, що маса клітин диплоїдних пухлин, що знаходилася в G0/G1 фазі клітинного циклу менша, ніж у пухлинах хворих 1 групи і складала $69,7 \pm 6,2$ % (табл.4.1). Вміст клітин диплоїдних новоутворень в G2+M фазі у групі хворих з несприятливим перебігом ЗФГ практично не відрізнявся від групи пацієнтів зі сприятливим перебігом захворювання і становив $10,2 \pm 12,3$ %. В той же час встановлено, що кількість клітин в S-фазі клітинного циклу у диплоїдних пухлинах хворих з несприятливим перебігом ЗФГ була у 3 рази більшою у порівнянні з пухлинами хворих 1 групи і дорівнювала $18,2 \pm 2,3$ (табл.4.1). Найменшу кількість клітин у G0/G1-фазі клітинного циклу та значне збільшення відсотку клітин у G2+M-фазі відзначено у анеуплоїдних пухлинах хворих з несприятливим перебігом ЗФГ ($35,3 \pm 9,3\%$ та $42,5 \pm 5,2\%$, відповідно). У анеуплоїдних новоутвореннях хворих з несприятливим перебігом ЗФГ також визначено найбільшу кількість клітин у S-фазі клітинного циклу ($22,1 \pm 4,4\%$)(табл.4.1).

Таблиця 4.1

Розподіл диплоїдних та анеуплоїдних клітин за фазами клітинного циклу та індекс проліферації ЗФГ хворих із різним перебігом захворювання.

Групи хворих	Тип пухлини (кількість хворих, %)	G0/G1(%)	G2+M(%)	S-фаза (%)	Індекс проліферації
1	Диплоїдні (24/100)	$83,7 \pm 18,4$	$10,2 \pm 12,3$	$6,1 \pm 6,2$	$16,2 \pm 18,4$
2	Диплоїдні (15/68)	$69,7 \pm 6,2$	$12,1 \pm 5,6$	$18,2 \pm 2,3^*$	$30,3 \pm 10,2^*$
	Анеуплоїдні (7/32%)	$35,3 \pm 9,3$	$42,5 \pm 5,2$	$22,1 \pm 4,4$	$64,0 \pm 12,2$

* $p < 0,05$ порівняно з пацієнтами із сприятливим перебігом ЗФГ

Певну гетерогенність нами також визначено, щодо індексу проліферації пухлин серед хворих досліджених груп. Як видно з даних, наведених у табл.4.1. найвищі показники індексу проліферації встановлено у групі хворих на ЗФГ з несприятливим перебігом захворювання у анеуплоїдних та диплоїдних новоутвореннях ($30,3 \pm 10,2\%$ та $64,0 \pm 12,2\%$, відповідно), в той час як у пацієнтів 1 групи цей показник був меншим і складав $16,2 \pm 18,4$ та 0 (для диплоїдних пухлин, відповідно). Отже, найбільший індекс проліферації визначено у анеуплоїдних пухлинах хворих з несприятливим перебігом ЗФГ.

Відомо, що універсальним маркером для оцінки клітинного циклу є білок Ki-67. Ki-67 є ядерним білком, що експресується під час усіх фаз клітинного циклу (G1, G2, S та M) за виключенням G0. Антитіла до Ki-67 виявляють проліферуючі клітини, що знаходяться в різних фазах циклу (окрім G0). Ki-67 являє собою короткоживучий протеїн, який руйнується протягом 1,5-2 годин. Тому, антитіла до Ki-67 виявляють тільки клітини, що діляться, оскільки Ki-67 не встигає накопичуватися і не залишається у клітинах у стані спокою. Ki-67 представлений двома різними формами з молекулярної масою 320 kD і 359 kD. Білок Ki-67 в основному пов'язаний з хромосомами, виявляється в області теломер, центромер і в ядерцях. Функція цього білка важлива для транскрипції рибосомальної РНК. Інактивація функції Ki-67 призводить до блокування синтезу рибосомальної РНК у клітині. У точці G0 клітинного циклу білок не виявляється, також як і на початку G1-фази клітинного циклу. Поява Ki-67 відбувається в кінці фази G1, його рівень поступово нарастає протягом S-фази і досягає максимуму до мітозу. Тому Ki-67 є надійним індикатором проліферації практично у всіх новоутвореннях людини.

Враховуючи зазначене, на наступному етапі нами проведено порівняльне дослідження проліферативної активності ЗФГ хворих із різним перебігом захворювання.

Аналіз отриманих даних дозволив встановити, що досліджені групи хворих відрізняються за проліферативною активністю ЗФГ (табл.4.2, рис. 4.2). Показано, що проліферативна активність клітин ЗФГ хворих зі сприятливим перебігом захворювання була низькою і становила $25 \pm 2,1\%$ (рис.4.2а - 4.2г). В протилежність цьому, у більшості пухлин хворих з несприятливим перебігом захворювання визначався високий рівень експресії білка Ki-67 - $68,9 \pm 3,3\%$ (рис. 4.2д та 4.2е).

Таблиця 4.2

Проліферативна активність ЗФГ хворих із різним перебігом захворювання

Групи хворих	Експресія Ki-67 (%)
1	$25 \pm 2,1$
2	$68,9 \pm 3,3^*$

* $p < 0,05$ порівняно з пацієнтами із сприятливим перебігом ЗФГ.

Для з'ясування епігенетичної складової у формуванні ступеня злоякісності ЗФГ на наступному етапі нами проаналізовано рівень експресії мікроРНК, що приймають участь у регуляції клітинного циклу та проліферативної активності зазначених новоутворень.

Вивчення показників експресії пухлинних мікро-РНК у пацієнтів із саркомами м'яких тканин та накопичений досвід використання мікро-РНК як прогностичних маркерів для пухлин інших локалізацій розкривають їхній потенціал для клінічного застосування. Більш того, уже існують дані щодо прогностичної значущості мікро-РНК, що вказує на їх потенціал в якості нових біомаркерів сарком м'яких тканин.

Зокрема, Guled M et al. провели профілювання мікро-РНК на серії зразків ЗФГ для ідентифікації конкретних мікро-РНК. Як наслідок, було виявлено 38 мікро-РНК, експресія яких суттєво відрізнялась порівняно з контрольними зразками. Зокрема, рівні мікро-РНК -126, -223, -451, та -1274b

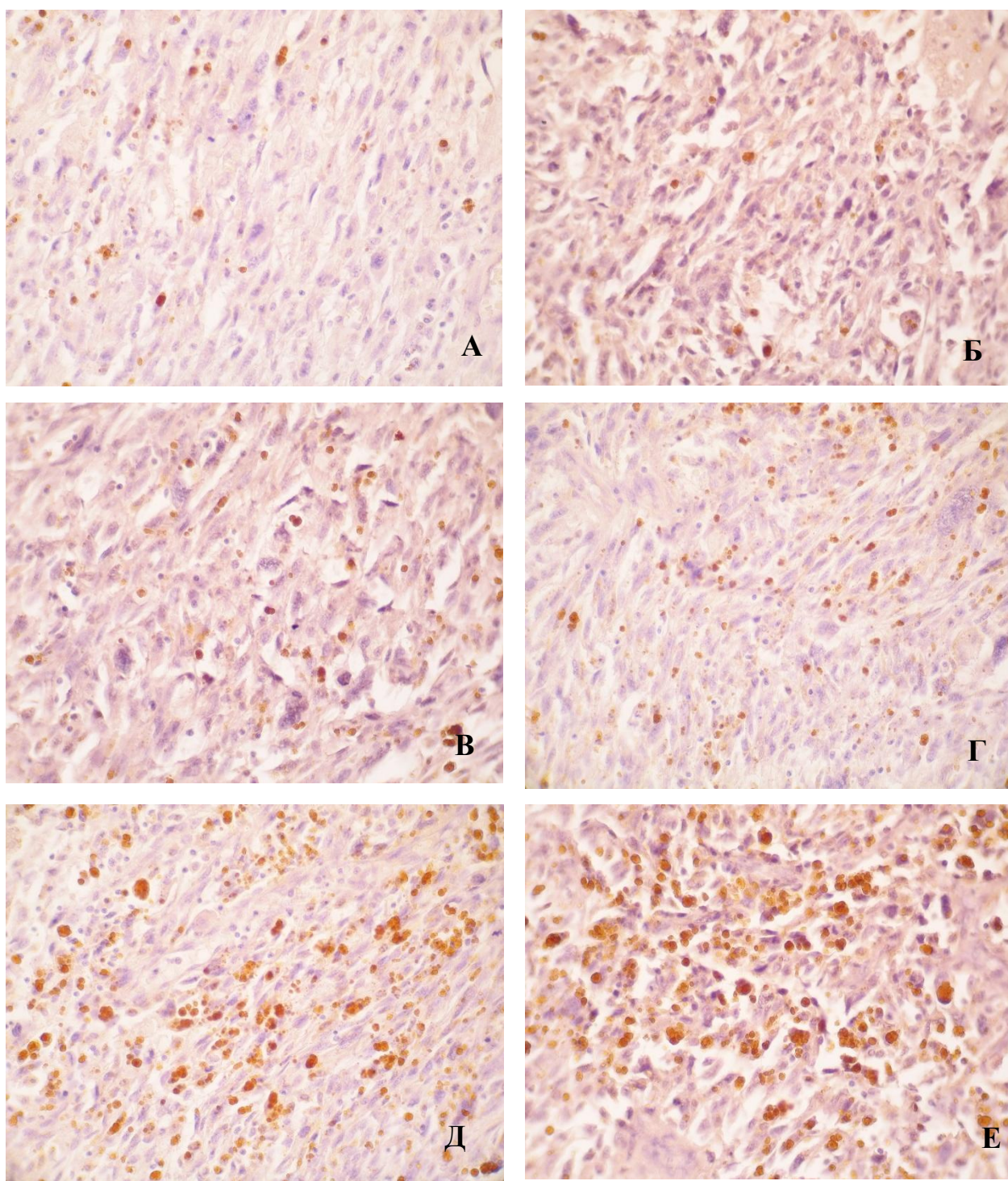


Рисунок 4.2. - Проліферативна активність пухлин хворих на ЗФГ зі сприятливим (а, б, в, г) та несприятливим (д, е) перебігом захворювання. Імуногістохімія, дофарбування гематоксиліном.

були значно підвищені (> 2 і більше разів), а мікроРНК-100, -886-3р, -1260 та -1274а, були значно знижені (> 3 і більше разів) у порівнянні з

контрольними зразками [239]. Висока експресія мікроРНК-182 в пухлинній тканині асоціюється з розвитком віддалених метастазів [240] і т.д.

Мікро-РНК це одностанцюгові некодуючі РНК, довжиною 21-24 нуклеотиди. Вони здатні зв'язуватись з 3'-нетрансльованою областю (3'UTR) багатьох РНК-мішеней, що робить їх важливою ланкою онкогенезу.

Доведено, що численні мікро-РНК кодуються геномними областями, пов'язаними з розвитком пухлин, зокрема, онкогенні властивості мікроРНК-182 на сьогоднішній день вивчено в пухлинах різного генезу. Відомо, що мікроРНК-182 регулює безліч онкосупресорних генів, включаючи BRCA1, RECK, PFN1, FOXO1, ZEB1 та інші. МікроРНК-199а відіграє важливу роль у проліферації і диференціюванні м'яких тканин, зокрема, гладких м'язів. Її мішенями є такі гени, як LIN7C, ARHGAP12, PALS1, RND1 та PVRL1, а порушення експресії мікроРНК-199а асоційовані з патологічними змінами клітинного поділу, розбалансуванням сигнальних каскадів, зокрема, SMAD-та WNT-опосередкованих. На відміну від мікроРНК-182 та -199а, мікроРНК-34а є онкосупресорною. Вона є одним з регуляторів клітинного циклу і приймає участь у передачі сигналів р53-опосередкованого каскаду. Зниження її рівнів асоціюється з дедиференціюванням пухлинних клітин, оскільки її мішенями є такі онкогени, як NANOG, CD44 та NOTCH.

Для аналізу експресії мікро-РНК використовували 3 мікро-РНК, отриманих при аналізі даних літератури, які потенційно могли бути асоційовані з прогресією ЗФГ. Не дивлячись на те, що експресія мікро-РНК у досліджених групах пацієнтів була досить гетерогенною, а патерни експресії різноманітні і специфічні для кожного пацієнта, в нашому дослідженні вдалося встановити ряд закономірностей.

Зокрема, рівень експресії мікроРНК-182 був підвищеним у 90% з усіх досліджених пацієнтів і складав 3 ум.од. (мінімальне значення сягало 1,8 ум.од., максимальне – 4,4 ум.од.), рівень мікроРНК-199а вище 3 ум.од. у - 78%, середній показник становив 4,6 ум.од. при мінімальному значенні становило 2,1 ум.од., максимальному – 5,9 ум.од.) При цьому рівні мікро-

РНК-34а були нижче 1 ум.од у 95% зразків, середнє значення становило 0,6 ум.од, мінімальне – 0,02, максимальне – 1,1 ум.од. (рис. 4.3).

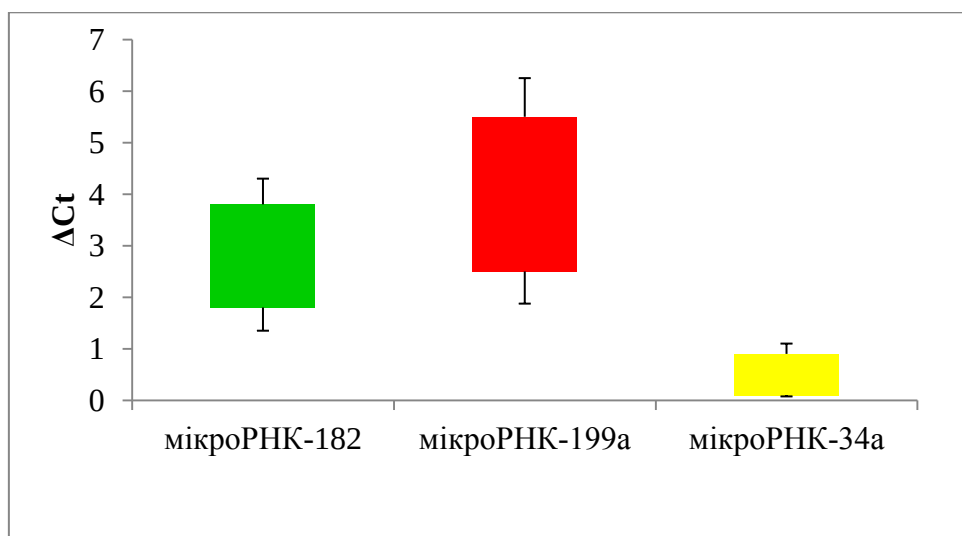


Рисунок 4.3 - Показники експресії мікроРНК у пухлинній тканині пацієнтів із ЗФГ (ум. од.).

Визначено, що пухлини хворих на ЗФГ із сприятливим та несприятливим перебігом ЗФГ відрізняються за профілем експресії досліджених мікроРНК. Як видно з даних, наведених на рисунку 4.4, характерною ознакою пухлин хворих на ЗФГ з несприятливим перебігом хвороби було підвищення рівня експресії мікроРНК-182 ($4,5 \pm 0,9$ ум.од.) та мікроРНК-199а ($5 \pm 0,6$ ум.од.) на тлі зниження рівня експресії мікроРНК-34а ($0,5 \pm 0,09$ ум.од.). В той час як аналогічні показники у хворих на ЗФГ, що мали сприятливий перебіг захворювання були меншими у 1,5 та 2 рази для мікроРНК-182 та мікроРНК-199а, а також вищими на 56% для мікроРНК-34а.

Результати аналізу кореляційних зв'язків експресії мікроРНК-182, -199а та -34а із проліферативною активністю та ступенем диференціювання пухлин обох досліджених груп пацієнтів представлені в таблиці 4.3. Як видно з наведених даних, експресія мікроРНК-199а та мікроРНК-182 прямо корелює, із проліферативною активністю та ступенем диференціювання ЗФГ

обох досліджених груп пацієнтів. В той час як рівень мікроРНК-34а, навпаки, зворотно корелює із зазначеними показниками.

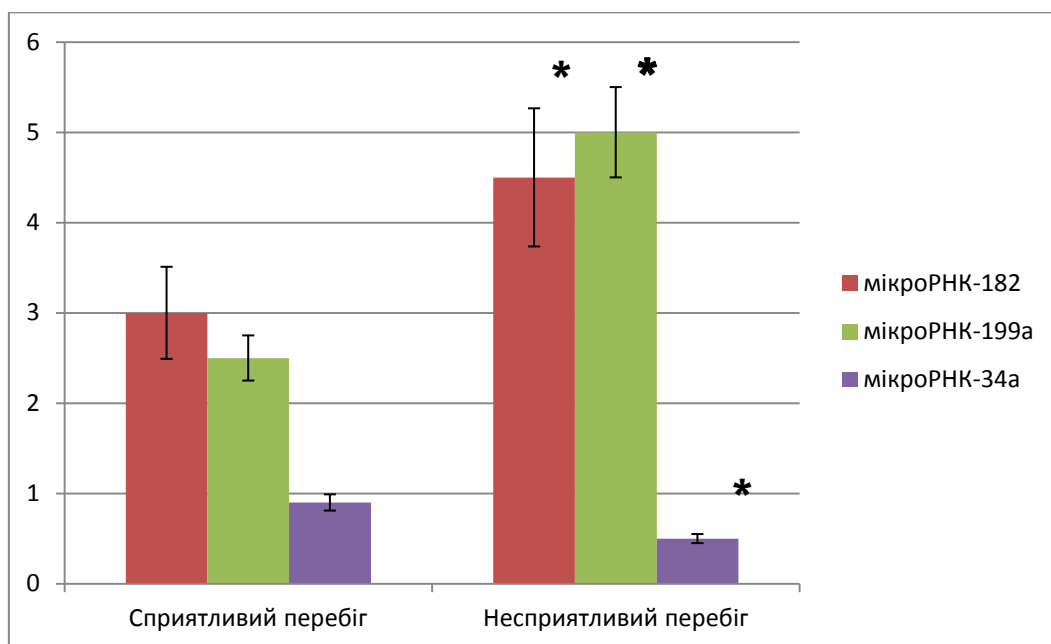


Рисунок 4.4. - Показники експресії мікроРНК у хворих на ЗФГ із сприятливим та несприятливим перебігом захворювання, ум.од.

* $p < 0,05$ порівняно з пацієнтами із сприятливим перебігом ЗФГ.

Таблиця 4.3

Зв'язок експресії мікроРНК-182, -199a та -34a із проліферативною активністю та ступенем диференціювання ЗФГ (r).

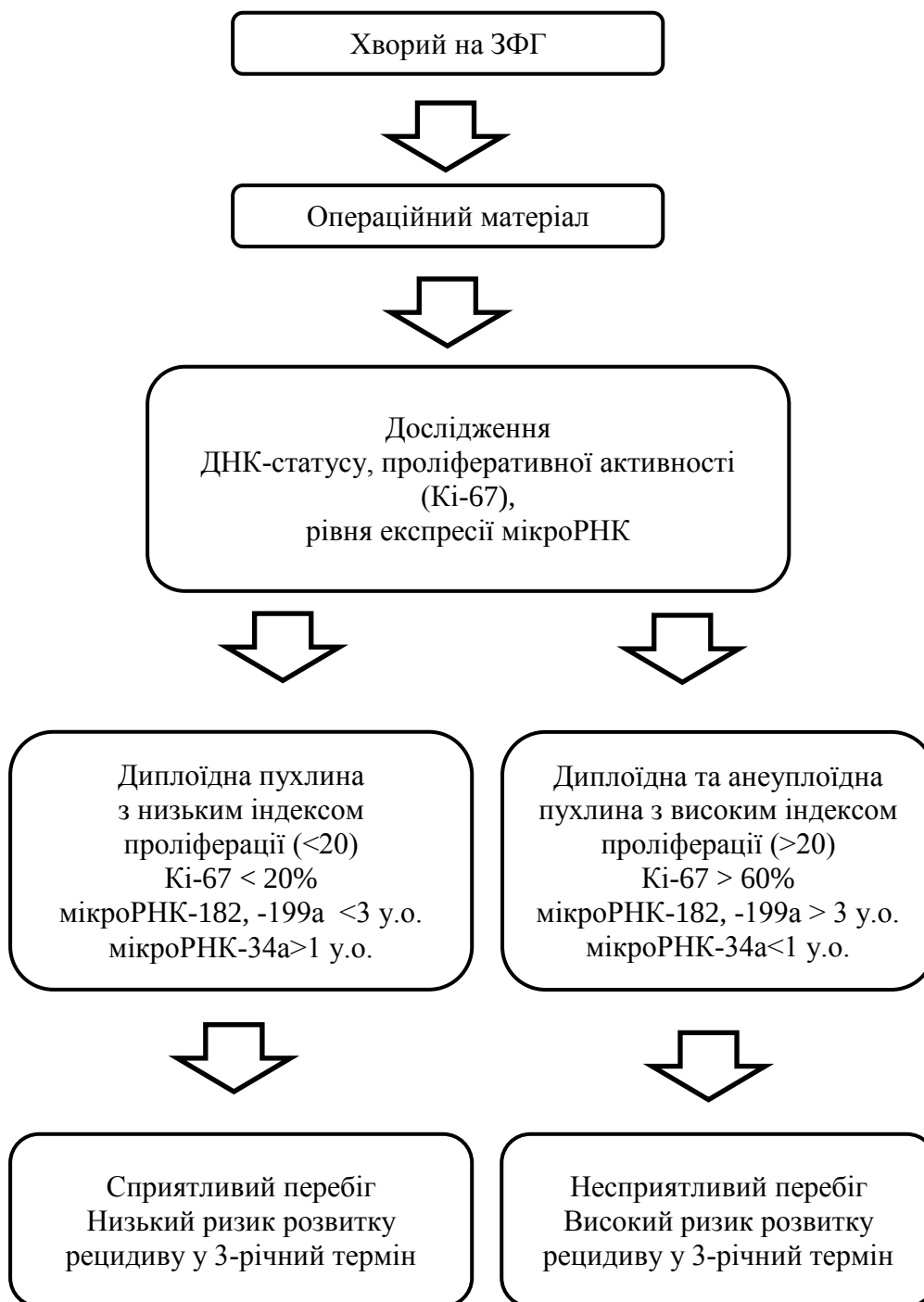
	Сприятливий перебіг		Несприятливий перебіг	
	проліфератив на активність	ступінь диференціювання	проліфератив на активність	ступінь диференціювання
мікроРНК-182	0,58	0,56	0,57	0,59
мікроРНК-199a	0,45	0,54	0,58	0,54
мікроРНК-34a	-0,6	-0,55	-0,6	-0,58

При вивченні зв'язку експресії мікроРНК-199а, -182, і -34а з показниками безрецидивної виживаності хворих на ЗФГ, також встановлено пряму кореляцію експресії мікроРНК-182, 199а та обернену кореляцію мікроРНК-34а із виникненням рецидивів захворювання у 3-річний термін ($r=0,59$, $r=0,68$, $r=-0,71$).

Таким чином, визначено характерні молекулярно-біологічні ознаки та деякі епігенетичні особливості первинних та рецидивуючих ЗФГ. Встановлено, що досліджені рецидивуючі ЗФГ характеризуються високою проліферативною активністю і індексом проліферації, що свідчить про їх високий ступінь злоякісності. Доведено зв'язок показників експресії мікроРНК-34а, -182 та -199а із ступенем диференціювання та проліферативною активністю ЗФГ, а також із ризиком виникнення рецидиву захворювання. Отримані дані свідчать про можливість використання розробленої панелі маркерів для прогнозування агресивності перебігу ЗФГ.

На підставі отриманих даних розроблено алгоритм прогнозування агресивності перебігу ЗФГ.

Матеріали розділу опубліковані у наукових працях автора [65,68,69,70,73,75].

Алгоритм прогнозування агресивності перебігу ЗФГ

РОЗДІЛ 5

УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Злоякісна фіброзна гістіоцитома (ЗФГ) є досить частою формою, однією із самих частих форм саркоми м'яких тканин і зустрічається від 15 до 30% в різних вибірках за даними літератури, серед усіх неоплазій м'яких тканин і частіше спостерігається у хворих віком старше 40 років [3, 123, 255, 229]. Як правило, ЗФГ локалізується в 70-75% в м'яких тканинах (МТ) кінцівок, при цьому в половині випадків на нижніх. У 67% хворих пухлина розміщується в м'язевих масивах [176, 137, 152].

ЗФГ – пухлина, що розвивається із незрілих мезенхімальних клітин з переважним диференціюванням в бік гістіоцитарних і фібробластних елементів [93, 123, 124, 1, 19]. Крім цього, джерелом розвитку ЗФГ може бути гранульома стороннього тіла в випадках хронічного запального процесу різної етіології [246, 255].

Іонізуюче випромінювання підвищує ризик розвитку сарком м'яких тканин і злоякісна фіброзна гістіоцитома – найбільш частий, після радіаційний гістологічний тип, середній інтервал розвитку якого становить 8-10 років [113, 299, 157]. В 10% випадків вона виникає через 10-15 років, як друга злоякісна пухлина у хворих, які отримували променеву терапію з приводу раку молочної залози, шийки матки, ретинобластоми, хвороби Ходжкіна, множинної мієломи [299, 129].

Показники летальності в перший рік після встановлення діагнозу сягають 32,0 - 34,5% [156, 178, 172]. Незважаючи на постійне удосконалення методів лікування, включаючи сучасні засоби променевої і хіміотерапії, результати залишаються незадовільними. На жаль у 40 - 60% хворих на момент встановлення діагнозу відмічається вже III-IV стадія захворювання, із яких не менше 80% мають пухлини високого ступеня злоякісності, що обумовлює застосування тільки хірургічного лікування малоефективним [300].

Лікування хворих на злоякісну фіброзну гістіоцитому, як і на саркому м'яких тканин (МТ) в цілому до теперішнього часу є недосить ефективним і в значній мірі змінилось та відображає ті зміни, які відбулися в галузі онкології в цілому. Частота ампутацій за останні 10 -15 років знизилась до 5 -18% [79, 14, 24, 277, 278]. Більшість дослідників пов'язують незначне покращення результатів лікування з розвитком комбінованого та комплексного методу [113, 94, 33, 163, 218]. Хірургічне лікування як самостійний метод або як компонент комбінованої і комплексної терапії є основним. Частота місцевих рецидивів після хірургічного лікування досягає в середньому 50% [76, 137].

Розвиток рецидивів сприяє тому, що проблема лікування хворих на саркому МТ є надзвичайно важкою [95, 22]. Розвиток локального рецидиву СМТ залежить не тільки від біологічних властивостей пухлини (ступінь злоякісності, розмір, локалізація), але й від радикальності первинного хірургічного лікування. Після місцевого висічення пухлини, яке проведено в якості самостійного методу лікування, частота локальних рецидивів становить від 38,8 до 90% [5, 15, 165]. Видалення СМТ в межах її псевдо капсули супроводжується рецидивуванням пухлини приблизно у 90% хворих, при місцевому висіченні (з невеликими ділянками здорових тканин, що її оточують) відмічається 40% рецидивування [14], тоді як широке радикальне видалення пухлини (в межах анатомічної структури чи групи м'язів, або ампутація) супроводжується локальними рецидивами в межах 10 – 20% випадків [5, 15, 181].

Найбільш важливими біологічними особливостями ЗФГ м'яких тканин як і СМТ взагалі є їх здатність до місцевого рецидивування. Багато авторів вважають розвиток рецидивів після видалення пухлини скоріше правилом, ніж винятком. Частота виникнення локальних рецидивів після видалення первинної пухлини, не зважаючи на деякі успіхи в лікуванні СМТ, співставні з даними піввікової давності і варіює в широкому діапазоні від 25 до 60% випадків, а в залежності від характеру лікування первинної пухлини і її

біологічних особливостей може досягати 90% [5, 99]. При цьому, частота повторних рецидивів сягає понад 50% і більше [76, 279, 230].

На сьогоднішній день не вщухають суперечки відносно клініко-морфологічних факторів рецидивування, таких як ступінь злоякісності, розміри, локалізація, проліферативна активність, глибина розташування пухлини, вік хворого, наявність попередніх рецидивів в анамнезі і наявність окремих молекулярно – генетичних маркерів [16, 21, 242].

При вивченні незалежних прогностичних факторів локального рецидивування, метастазування і виживаності в проспективних дослідженнях у хворих з первинними СМТ кінцівок, прийшли до висновку, що біологічна поведінка сарком МТ різна серед гістологічних підтипів і потребує подальшого вивчення [212].

Ряд дослідників відмічають, що полеміка відносно прогностичного значення гістологічного типу СМТ багато в чому обумовлена відсутністю великих рандомізованих досліджень, проведення яких в свою чергу ускладнено відносною рідкістю пухлини [5].

Наведені дані демонструють, що такі фактори як тип пухлини, ступінь злоякісності і навіть тип краєвої тканини – впливає на розвиток, як локального так і системного рецидиву. Безпосередньо, причина виникнення самого локального рецидиву потребує подальшого вивчення. Виникнення локального рецидиву ЗФГ МТ кінцівок є свідомством агресивної біології пухлинного процесу і не завжди вказує на неадекватність первинного лікування. Крім того, локальний рецидив сам по собі не відображає довгостроковий результат. На сьогоднішній день багато відомо відносно прогностичних факторів СМТ і нашим завданням залишається знайти ефективні алгоритми ранньої діагностики для попередження місцевих і системних рецидивів захворювання.

Метою дисертаційної роботи було підвищення ефективності лікування хворих з рецидивними формами злоякісних фіброзних гістіоцитом шляхом оптимізації можливостей прогнозу клінічного перебігу захворювання.

Завдання дослідження визначені відповідно до зазначеної мети і наведені у розділі «Вступ». Для вирішення визначених завдань використовували комплекс сучасних методів дослідження, а саме клінічні, лабораторні, променеві (рентгенографія, КТ, МРТ, ультрасонографія), морфологічні (цитологічний, патогістологічний, імуногістохімічний), статистичні (математична програма медико-біологічної статистики STATISTICA 6.0, описова статистика, t-критерій Стюдента, розрахунок коефіцієнта кореляції Пірсона, методи аналізу виживаності за Каплан – Мейером, достовірність між кривими – за log – rank тестом) методи.

Матеріалом дослідження є 130 хворих на ЗФГ МТ кінцівок, які знаходились на лікуванні в Національному інституті раку з січня 1985 по грудень 2018 р. В дослідження було включено 64 (49,2%) чоловіків і 66 (50,8%) жінок. Середній вік пацієнтів становив 55,7 роки, стандартне відхилення (СВ) $\pm 13,4$ роки.

Дослідження є ретроспективним та проспективним на основі проведеного аналізу історій хвороб, амбулаторних карт спостереження хворих, спостереження за хворими і аналізу історій хвороб пацієнтів, які знаходились у відділенні інституту на лікуванні.

При аналізі результатів діагностики, перебігу та лікування первинних і рецидивних форм ЗФГ МТ плеча встановлено, що основна кількість хворих становить віком після 51 року – 79,2% хворих. Класифікувати захворювання за системою TNM було можливим у 75% пацієнтів. Критерій T встановлено при госпіталізації у 75% хворих, у 25% - визначити його було не можливо, так як пацієнти розпочинали лікування і були оперовані за місцем проживання в районних лікарнях, і ніякої інформації відносно розмірів і глибини розміщення пухлини надано не було. У 70,8% хворих встановлено критерій T2, у 12,5% - T2a, і у 58,3% - T2b. Стан регіонарних лімфатичних вузлів у 70,8% відповідав критерію No і у 4,2% - N1. Наявність віддалених метастазів, на період звернення хворих до інституту, діагностовано у 16,6% пацієнтів. Майже усі хворі даної групи звертались до інституту далеко не з

ранніми стадіями захворювання, і 50% пацієнтів отримали спочатку хірургічне лікування за місцем проживання. Низький ступінь диференціювання пухлини був у переважної кількості – 74,6% пацієнтів, помірний у 10%, високий – у 4,6% хворих. У 10,8% ступінь диференціювання не встановлено.

Розвиток місцевих рецидивів у хворих на ЗФГ МТ плеча відмічено у 58,3% хворих в період від 2 місяців до 7 років і 8 місяців після оперативного лікування. Значна кількість пацієнтів, що мали рецидиви захворювання – 57,1% становили віком старше 51 року. Дані відносно стадії первинного процесу у хворих з рецидивами новоутворення були відсутні у 42,8%. У 57,1% пацієнтів стадія захворювання була встановлена. У 50% із 57,1%, де було встановлено категорію Т, вона відповідала категорії Т2, у 14,3% Т2а і у 35,7% - Т2в. Категорії N₀ відповідали всі пацієнти, не залежно від категорії Т. Низький ступінь диференціювання пухлини встановлено у 85,7% пацієнтів, які мали рецидиви захворювання, а помірний у 14,3% хворих.

Один місцевий рецидив відмічено у 42,8% хворих, два рецидиви діагностовано у 14,3%, три рецидиви виявлені у 7,1% хворих, чотири у 14,3%, п'ять також у 14,3% і шість у 7,1% хворих. Хворі, у яких діагностовано місцеві рецидиви – 7,1% розпочинали лікування з передопераційної ПТ, 35,7% - отримали післяопераційну ПТ, 7,1% із них паралельно з ПТ отримали ХТ, 57,1% розпочинали лікування тільки з видалення пухлини, яке не було доповнено іншими методами. Усі пацієнти розпочинали лікування за місцем проживання.

При лікуванні виникли і були діагностовані віддалені метастатичні ураження легенів у 20,8% пацієнтів, їм були виконані атипові резекції легенів.

В процесі лікування першого рецидиву захворювання – хірургічне видалення як самостійний метод було використано у 64,3% пацієнтів, із них у 28,6% пацієнтів, хірургічне лікування на даному етапі проводилось за місцем проживання. Після видалення першого рецидиву пухлини 21,8%

хворих проводили променеву терапію в дозі 40 Гр, із них у 14,3% вона була доповнена хіміотерапевтичним лікуванням. У 7,1% дане лікування проводили за місцем проживання. У 7,1% пацієнтів, хірургічне видалення доповнювалось ХТ і у 7,1% пацієнтів ХТ лікування проведено перед видаленням першого рецидиву.

При лікуванні хворих з рецидивами ЗФГ МТ плеча, хірургічний метод як самостійний застосовано у лікуванні 15,4%, від загальної кількості хворих, у яких розвинулись рецидиви захворювання, комбінований у 53,8% хворих і комплексний при лікуванні 30,8% пацієнтів. Кожний хворий мав індивідуальний підхід до програми лікування з урахуванням усіх попередніх методів, що були отримані раніше за місцем проживання. На період аналізу даних не діагностовано рецидиви і метастатичні утворення у 16,7% пацієнтів.

Лікування з видалення пухлини у них розпочинали у 12,5% від загальної кількості хворих. У 8,3% хворих воно залишалось самостійним методом лікування. У 4,2% хворих видалення пухлини доповнювали ПТ – 20 Гр. Хіміотерапія, як початковий вид лікування, застосовувалась у 4,2% хворих, після якої слідувало видалення пухлини і подальше застосування хіміотерапевтичного лікування.

Основна кількість хворих на ЗФГ МТ передпліччя – 50% становить віком від 61 до 70 років. Починали лікування в клініці інституту 40% пацієнтів, тому у них було можливим встановити стадію патологічного процесу за критеріями TNM. Решта 60% хворих поступили з рецидивами захворювання, вони розпочинали лікування за місцем проживання не в онкологічних закладах. Отримати офіційні дані відносно критерій Т і N не було можливим у 50% хворих. Із числа пацієнтів, у яких були відомості відносно критерій TNM, критерій T1a був у 10%, T2в у 40% пацієнтів. Критерій N на початку лікування встановлено також у 50% хворих. У всіх він був оцінений як No. На період встановлення діагнозу наявність віддалених метастатичних уражень інших органів не була зафіксована у жодного пацієнта, як серед первинних, так і хворих, що звернулись за допомогою з

наявністю рецидиву захворювання. Низький ступінь диференціювання пухлини встановлено у 80% хворих, помірний у 10% і високий також у 10%. Рецидиви захворювання виникли у 60% пацієнтів, із них у 10% ступінь диференціювання був високий, у 50% - низький. Два рецидиви діагностовано у 50% хворих, три рецидиви у 33,3% і шість у 16,7% пацієнтів.

Із хірургічного методу, в об'ємі видалення пухлини, як самостійного методу, лікування розпочинали у 60% хворих. Всі зазначені пацієнти розпочинали лікування за місцем проживання. Місцеві рецидиви пухлини виникли у всіх хворих після хірургічного лікування. Комбіноване лікування на першому етапі отримали 40% хворих. Рецидиви захворювання серед даної підгрупи хворих не відмічено. Комплексне лікування в даній категорії хворих на першому етапі лікування не проводилось. Розвиток першого місцевого рецидиву захворювання відмічено в різні періоди часу від 2 місяців до 2 років після видалення пухлини. Хірургічний метод в лікуванні місцевих рецидивів, який виник після видалення первинного новоутворення, застосовано як провідний метод у всіх 60% хворих.

Повторні рецидиви виникли у 30% від загальної кількості хворих і у 50% пацієнтів, у яких було діагностовано місцеві рецидиви. Повторні рецидиви виникли у хворих, які перенесли не тільки хірургічне видалення місцевого рецидиву, так і у пацієнтів, що перенесли комплексне лікування попереднього рецидиву. Є можливим зробити припущення, що застосування комплексного підходу в лікуванні місцевих рецидивів ЗФГ МТ передпліччя, суттєво не впливає на розвиток місцевих рецидивів в подальшому, а значить суттєво не впливає на результати лікування місцевих рецидивів ЗФГ МТ даної локалізації. У 20% пацієнтів виявлено збільшення лімфатичних вузлів в різні періоди після видалення попередніх рецидивів пухлини, які діагностовано паралельно з наявністю наступного рецидиву. У всіх випадках лімфатичні вузли були видалені одночасно з видаленням рецидиву пухлини. В процесі обстеження та лікування метастатичні новоутворення не діагностовано у жодного пацієнта.

У пацієнтів, які розпочинали лікування з комбінованого методу, на період аналізу набраного матеріалу, рецидивів захворювання не виявлено. Послідовність застосованих методів лікування майже не повторювалась, за винятком 20% хворих, які розпочинали лікування в умовах клініки з комбінації хірургічного методу і променевої терапії. Наведені дані свідчать про наявність індивідуального підходу до програми лікування кожного пацієнта з урахуванням методів, що були отримані пацієнтом раніше за місцем проживання, часу, що минув від етапу лікування, наявності і розміру рецидиву пухлини, ступеня диференціювання новоутворення. При лікуванні першого рецидиву у 20% пацієнтів застосовано комплексне лікування, в подальшому у них відмічено розвиток місцевих рецидивів новоутворення. Це свідчить, що комплексний підхід до лікування даної категорії хворих не дає можливості запобігти подальшого розвитку рецидиву захворювання.

Основна кількість хворих на ЗФГ МТ сідниць – 66,7%, мали вік від 41 до 50 років. Стадія захворювання встановлена у 66,7% пацієнтів. Це пацієнти, які розпочинали лікування в умовах інституту. З рецидивами захворювання поступили до клініки 33,3% пацієнтів, котрі розпочинали лікування за місцем проживання. Визначення критеріїв TNM у них було не можливим, так як ніяких відомостей відносно розмірів пухлини, глибини її розташування надано не було. Критерій T2a було встановлено у 11,1% хворих, у решти 55,6%, розмір пухлини відповідав критерію T2b. Критерій N до початку лікування також встановлено у 66,7% хворих, у всіх він відповідав значенню No. На період встановлення діагнозу наявність віддалених метастазів діагностовано у 22,2% хворих. Низький ступінь диференціювання пухлини відмічено у переважної більшості – 66,7% пацієнтів. Помірний був у 11,1% хворих. Високий ступінь диференціювання новоутворення не відмічено у жодного хворого. Починали лікування за місцем проживання 44,4% хворих. Воно завжди розпочиналось з хірургічного втручання. Розвиток місцевих рецидивів відмічено у 44,4% пацієнтів, в період від 3 тижнів до 3 місяців після оперативного лікування, їх

вік становив від 41 до 48 років і всі вони перенесли розвиток одного місцевого рецидиву захворювання. Хірургічне лікування на першому етапі перенесли 55,5% пацієнтів. У 44,4% виконано органозберігаюче хірургічне втручання. У всіх 44,4% пацієнтів виникли місцеві рецидиви новоутворення і всі вони мали низьку ступінь диференціювання пухлини. У 33,3% дані відносно стадії пухлинного процесу, при якій розпочинали лікування були відсутні, так як лікування розпочиналось за місцем проживання. Хворі, які поступили з наявністю рецидиву і продовжили лікування в інституті, їм виконувалось повторне широке висічення м'яких тканин сідниці разом з пухлиною. У 11,1% воно доповнювалось проведенням післяопераційної хіміотерапії за схемою CYVADIC та променевою терапією. Консервативне лікування, яке заключалось в катетеризації артерії, яка постачає кров'ю пухлину, з проведенням внутрішньоартеріальної хіміотерапії проведено у 11,1% хворих.

Один вид лікування – тільки хірургічне видалення пухлини, отримали 22,2% пацієнтів, але воно виконано по два рази в зв'язку з розвитком місцевих рецидивів. Решта 77,8% пацієнтів отримали комбіноване і комплексне лікування. Комбіноване лікування отримали 33,3% і комплексне 44,5% хворих. Послідовність застосованих методів лікування майже не повторювалося, за винятком 22,2% хворих, яким проводилось тільки хірургічне видалення новоутворення. Це свідчить про наявність індивідуального підходу до програми лікування кожного пацієнта, з урахуванням усіх даних обстеження хворих, методів лікування, які були отримані пацієнтами раніше на догоспітальному етапі та за місцем проживання, часу, що пройшов між етапами лікування, наявності і розміру пухлини, рецидиву, ступеня диференціювання.

Основна кількість хворих – 67,7% на ЗФГ МТ стегна була віком 41-70 років. Встановити стадію пухлинного процесу вдалось тільки у 56,9% хворих. У решти 43,1% пацієнтів встановити стадію було не можливо, так як вони розпочинали лікування за місцем проживання не в онкологічних

зкладах. Взагалі лікування за місцем проживання розпочинали 67,7% пацієнтів. До критерію T1a відносилось 3,1%, до критерію T1в – 1,5% хворих, T2a -1,5%, та до критерію T2в – належало 50,8% хворих. Критерій N, як і критерій T, встановлено також у 56,9% хворих, у 55,9% - він відповідав категорії No і у 1,5% - категорії N1. Наявність віддалених метастазів на період встановлення діагнозу виявлено у 4,6%, ще у 13,8% виявлені метастатичні ураження легенів в процесі лікування. Ступінь диференціювання пухлини встановлено у 80% хворих. Високий ступінь диференціювання діагностовано у 7,7%, помірний у 10,8% і низький у 63,1% хворих. Лікування розпочинали з хірургічного втручання у 33,8%. У всіх пацієнтів виконані органозберігаючі оперативні втручання в обсязі видалення пухлини в межах здорових тканин. За місцем проживання оперативні втручання на першому етапі лікування виконані у 30,8%.

Комбінований підхід на початку лікування в обсязі хірургічного видалення пухлини з проведенням ПТ отримали 23,1%. За місцем проживання даний вид лікування проведено у 20%. ПТ перед хірургічним видаленням новоутворення виконана у 3,1%. Хірургічне видалення пухлини в поєднанні з хіміотерапевтичним лікуванням виконано у 7,7% і у 4,6% хворих, даний вид лікування проводили за місцем проживання. Комбінований підхід на початку лікування застосовано у 35,9%, комплексний у 23,1% пацієнтів. Консервативні методи лікування застосовані у 6,1% пацієнтів, це переважно хворі, у яких були метастатичні утворення в легенях на період звернення до інституту. Є необхідним зазначити, що 66,1% хворих на ЗФГ МТ стегна розпочинали лікування за місцем проживання не в спеціалізованому медичному закладі.

У 67,7% хворих на ЗФГ МТ стегна виникли місцеві рецидиви захворювання, які розвинулись в період від 10 днів до 6 років і 3 місяців після проведеного лікування, 64,6% із них розпочинали лікування за місцем проживання. Основна кількість пацієнтів – 81,8%, що мали рецидиви саркоми були віком старше 40 років. Один рецидив захворювання

діагностовано у 50% пацієнтів, два у 31,8% хворих, три у 9,1%, чотири у 4,5%, і п'ять також у 4,5% хворих. Відомості відносно стадіювання первинного процесу у хворих, де розвинулись рецидиви відсутні у 59,1% пацієнтів. У 40,9% стадія захворювання була встановлена. Категорія T1в діагностована у 2,3%, T2в у 38,6% із них. Категорії No відповідали всі пацієнти даної групи. Метастатичні ураження інших органів у пацієнтів, які поступили з місцевими рецидивами, відмічено у 2,3%. Низький ступінь диференціювання був у переважної кількості хворих -77,3%, помірний у 15,9%, високий у 6,8%. Із хірургічного методу – видалення пухлини, яке не було доповнене іншими методами, розпочинали лікування 45,5% хворих. Із числа хворих, які розпочинали лікування з хірургічного методу у 90,9% хворих виникли рецидиви захворювання. З комбінованого – розпочинали лікування у 38,6% пацієнтів. У 29,5% хірургічне видалення доповнювали ПТ, у всіх пацієнтів воно відбувалось за місцем проживання. Перед хірургічним лікуванням ПТ проводились у 4,5% хворих і видалення пухлини з проведенням ХТ також у 4,5% хворих. Комплексний підхід на початку лікування отримали 15,9% хворих. Розвиток місцевих рецидивів відмічається у всіх підгрупах хворих, які отримали не тільки хірургічне, а і комбіноване, і комплексне лікування.

При лікуванні першого рецидиву захворювання хірургічний метод як самостійний використано у 52,3% хворих, у всіх виконано органозберігаюче лікування. Комбіноване лікування в різних варіантах отримали 31,8% пацієнтів. Комплексне лікування отримали 13,6% пацієнтів, із них у 6,8% в подальшому виникли рецидиви захворювання. У 22,7% із 31,8% хворих, що отримали комбіноване лікування, також в подальшому виникли рецидиви ЗФГ. У хворих, що отримали тільки хірургічне лікування, в подальшому розвинулись рецидиви ЗФГ у 18,2% пацієнтів. Хіміотерапевтичний метод – як самостійний метод лікування застосовано у 2,3% пацієнтів і симптоматичне лікування отримали 2,3% пацієнтів.

Не завжди хірургічне видалення рецидиву новоутворення проходило без ушкодження магістральних судин стегна. В нашому дослідженні у 38,6% хворих із рецидивами ЗФГ МТ стегна, мало місце залучення магістральних судин стегна до пухлинного процесу рецидиву. В випадках, коли судини проходили в пухлині або рецидив ЗФГ формувався навколо судин стегна, виконували видалення пухлини з резекцією артерії, з послідуючим заміщенням дефекту артерії судинним ендопротезом. Дефекти вени стегна, що виникали в процесі видалення пухлини і відокремлення від неї, ушивали окремими судинними швами.

Хірургічний метод лікування як самостійний метод в обсязі органозберігаючого видалення пухлини застосовано у 10,8% пацієнтів при лікуванні місцевих рецидивів захворювання. Калічащі оперативні втручання в обсязі ампутації кінцівки і екзартикуляції в поєднанні з іншими методами лікування використано в 9,2% від загальної кількості хворих даної групи.

Променева терапія в різних поєднаннях з хірургічним втручанням, хіміотерапевтичним лікуванням застосована у 81,8% хворих, які проходили лікування з приводу місцевого рецидиву. ПТ застосовувалась в комбінації з хірургічним видаленням у 36,4% пацієнтів, у яких були діагностовані місцеві рецидиви.

Хіміотерапевтичне лікування застосовувалось в різних варіантах поєднання з хірургічними методами та ПТ у 38,6% хворих, які проходили лікування з приводу місцевого рецидиву. Послідовність застосованих методів лікування майже не повторювалась, що свідчить про наявність індивідуального підходу до програми лікування кожного пацієнта з урахуванням методів, які були застосовані в лікуванні на попередніх етапах, а також за місцем проживання, наявності та розміру рецидиву пухлини, ступеню диференціювання.

У 18,2% хворих, які проходили лікування відносно рецидивів ЗФГ, виникли метастатичні утворення в легені, 11,4% хворих перенесли атипові резекції легенів з приводу метастатичних уражень.

У 16,9% хворих з діагнозом ЗФГ МТ стегна на період аналізу не було виявлено розвитку місцевих рецидивів та метастатичних уражень інших органів. Є необхідним зазначити, що всі пацієнти, які не мали рецидивів захворювання та метастатичних уражень на період аналізу результатів, розпочинали лікування у відділенні інституту.

Значна кількість хворих – 59,1% на ЗФГ МТ гомілки становить віком 51-70 років. Класифікувати пухлинний процес за критеріями TNM було можливим у 68,2% пацієнтів. У решти 31,8% ці критерії встановити було не можливо, так як ця кількість пацієнтів розпочинали лікування за місцем проживання і ніякої інформації відносно стадії захворювання надано не було. Взагалі лікування за місцем проживання розпочинали 59,1% хворих. Серед 68,2% хворих, у яких було встановлено критерій Т, відносились до категорії Т2в. Критерій N, як і критерій Т встановлено у 68,2% хворих. У 6,6% він відповідав N1, у решти 61,6% він мав значення N0. Наявність віддалених метастатичних уражень інших органів на період встановлення діагнозу було відмічено у 18,2%. Низький ступінь диференціювання пухлини був, без винятку, у всіх пацієнтів. Висока та помірна ступінь диференціювання новоутворень не зафіксована у жодного хворого даної локалізації.

Лікування розпочинали з хірургічного втручання у 54,5% пацієнтів. У 45,4% це були органозберігаючі оперативні втручання в обсязі видалення пухлини в межах здорових тканин і у 9,1% ампутація кінцівки. За місцем проживання оперативні втручання виконані у 31,8% хворих. Із них у 27,3% органозберігаючі втручання, у 4,5% ампутація кінцівки. Комбінований підхід на першому етапі лікування – видалення пухлини і ПТ у 18,2% хворих. За місцем проживання даний вид лікування отримали 13,6% пацієнтів. Комплексний підхід на початку лікування було застосовано у 13,6% хворих. Консервативний підхід на початку лікування отримали 13,6% хворих.

У 72,7% хворих виникли місцеві рецидиви захворювання, після отриманого лікування в різні періоди від 1 місяця до 2 років і 10 місяців. Розвиток одного місцевого рецидиву відмічено у 50% пацієнтів, два

рецидиви у 12,5%, три рецидиви перенесли 31,2% і сім рецидивів 6,25% хворих. Значна кількість 68,7% хворих, у яких виникли місцеві рецидиви захворювання становить віком 51 – 70 років. Відомості відносно стадіювання первинного процесу у хворих, в яких виникли місцеві рецидиви захворювання відсутні у 31,2%, це пацієнти, котрі розпочинали лікування за місцем проживання в загально лікувальній мережі. У решти 68,7% пацієнтів стадія захворювання була встановлена. Категорія T2в була у всіх 68,7% хворих. Категорії No відповідали всі пацієнти даної підгрупи. Категорії Mo відповідали 56,2% пацієнтів, у яких були відомості відносно стадії захворювання. Взагалі категорії Mo відповідали 87,5% пацієнтів. Метастатичні ураження легень відмічено у 12,5% хворих, де мали місце рецидиви захворювання. Низький ступінь диференціювання пухлини був у всіх без винятку пацієнтів, які мали розвиток місцевих рецидивів ЗФГ.

Серед хворих, у яких було діагностовано розвиток місцевих рецидивів – 50%, розпочинали лікування з хірургічного методу - видалення пухлини, яке не було доповнено іншими методами лікування. Із них у 37,5% пацієнтів лікування розпочинали за місцем проживання. Комбіноване лікування отримали 31,2% пацієнтів. У 25% із них видалення пухлини доповнювали ПТ. У 18,7% хворих дане лікування відбувалось за місцем проживання. Комплексне лікування отримали 25% хворих. Розвиток місцевих рецидивів ЗФГ МТ гомілки відмічається у всіх підгрупах хворих, які отримали, як тільки хірургічне так і комбіноване, і комплексне лікування. Отримані дані свідчать, що у хворих з низьким ступенем диференціювання ЗФГ МТ гомілки, тобто з високим ступенем злоякісності, які отримували тільки хірургічне органозберігаюче лікування, виникають місцеві рецидиви захворювання. Комбінований і комплексний підхід не покращує результатів лікування.

В процесі лікування першого рецидиву захворювання хірургічний метод як самостійний метод лікування застосовано у 43,7% пацієнтів. Комбіноване лікування отримали 37,5% пацієнтів. У 25%, де видалення

рецидиву пухлини доповнено ПТ, в подальшому відмічено розвиток місцевих рецидивів ЗФГ. Комплексне лікування на даному етапі не застосовувалось. Консервативне лікування отримали 18,6% пацієнтів і симптоматичну терапію 6,2% хворих. При лікуванні місцевих рецидивів ЗФГ МТ гомілки хірургічний метод як самостійний застосовано у 25% пацієнтів, комбінований у 43,7%, комплексний у 25% і консервативний – поєднання курсів ПТ та ХТ у 6,2% хворих.

Майже всі хворі отримували в різній послідовності по декілька методів лікування. Послідовність застосування методів, за винятком 9,1% хворих, де розпочинали лікування з поєднанням хірургічного методу з введенням в операційну рану препарату левкін, не повторювалось, що свідчить про наявність індивідуального підходу до програми лікування кожного пацієнта з урахуванням методів, що були застосовані в лікуванні пацієнтів на попередньому стані.

У 18,2% хворих на період аналізу даних, не було виявлено розвитку місцевих рецидивів ЗФГ і метастатичних уражень інших органів. Лікування у 9,1% розпочинали з хірургічного видалення пухлини із введенням в післяопераційну рану препарату левкін, у 4,55% хворих виконана ампутація кінцівки. Таким чином, з хірургічного методу розпочато лікування у 13,6% пацієнтів. У 4,5% пацієнтів на початку лікування проведено ХТ, потім ПТ, магнітотерапію, ХТ, після чого – хірургічне видалення пухлини з резекцією проксимального кінця малої гомілкової кістки і післяопераційна хіміотерапія.

Основна кількість хворих з первинною ЗФГ МТ кінцівок - 83,1% віком від 41 року до 76 років, що в цілому корелює з даними літератури, де вказано, що середній вік хворих ЗФГ МТ становить від 47 до 64 років [154, 174, 187, 271]. Основна кількість хворих 82,1% - у яких розвинулись рецидиви захворювання відноситься до вікових категорій 41 рік – старше 70 років. Класифікувати захворювання за системою TNM було можливим у 62,3% хворих з первинною ЗФГ. Таким чином критерій Т встановлено у 62,3% пацієнтів, у 37,7% - встановити його було не можливо так як пацієнти

розпочинали лікування і були оперовані за місцем проживання в районних лікарнях і ніякої інформації відносно розмірів і глибини розміщення пухлини надано не було. У 54,6% хворих встановлено критерій T2в, у 3,8% - T2а, у 0,8% - T1в, та у 3,1% - T1а. Стан регіонарних лімфатичних вузлів у 60% хворих відповідав критерію N0 і у 2,3% - N1. Наявність віддалених метастазів, на період звернення хворих до інституту, діагностовано у 10,8% пацієнтів.

Діагностика ЗФГ МТ є складною проблемою клінічної онкології, як і взагалі сарком МТ до нозологічних форм яких вона відноситься [30]. Більшість хворих з пухлинами м'яких тканин поступають в спеціалізовані лікувальні заклади уже з захворюваннями в занедбаному стані, помилки в ранній діагностиці досягають 50 – 85% [111, 120, 31, 41].

Розвиток місцевих рецидивів у хворих на ЗФГ МТ кінцівок відмічено 64,6% хворих. За даними літератури частоти виникнення локальних рецидивів після видалення СМТ варіює в широкому діапазоні від 25 до 60% [5, 99]. Дані відносно стадії первинного процесу у хворих з рецидивами новоутворення були відсутні у 53,6%, у 46,4% пацієнтів стадія захворювання була встановлена. У 41,7% із 46,4% було встановлено категорію T, вона відповідала категорії T2в, у 2,4% -T2а, 1,2% - T1в і у 1,2% - T1а. Категорії N0 – відповідали 59,5% пацієнтів. Відсутні відомості відносно категорії N – зафіксовані у 40,5% пацієнтів. Низький ступінь диференціювання пухлини встановлено у 84,5% пацієнтів, які мали рецидиви захворювання, помірний у 10,7% і високий у 4,8% хворих.

Ступінь злоякисності процесу є одним із самих частих незалежних прогностичних факторів виникнення місцевого рецидиву СМТ. Низько диференційовані пухлини частіше інших погано обмежені і мають мікрометастази по периферії. Низьке диференціювання є важливим прогностичним фактором наявності пухлинних клітин по краю резекції і причиною виникнення місцевого рецидиву [24, 222, 294, 276, 212, 278].

Хворі, у яких діагностовано місцеві рецидиви захворювання, розпочинали лікування із хірургічного методу в обсязі видалення пухлини як самостійного методу у 54,8%, із них 52,4% - розпочинали лікування за місцем проживання. Комбіноване лікування на першому етапі отримали 30,9% пацієнтів, із них 21,4% за місцем проживання. Комплексне лікування – 14,3% - за місцем проживання – 7,1% пацієнтів.

Таким чином, серед хворих, у яких виникли місцеві рецидиви хвороби – 80,9% - розпочинали лікування за місцем проживання. Основним методом лікування ЗФГ МТ – історично був хірургічний. Особливу складність представляє проблема вибору обсягу оперативного втручання. Зустрічається багато помилок, як при тлумаченні матеріалів біопсії, так і лікуванні м'якотканних пухлин даного виду. Саме цьому неадекватне хірургічне лікування зустрічається досить часто [109, 106, 107, 188, 152, 206, 139].

При лікуванні першого рецидиву захворювання – хірургічне видалення, як самостійний метод було використано у 53,6%, комбіноване у 28,6%, комплексне у 13% і консервативне лікування (ХТ, ПТ) виконано у 4,8% пацієнтів. В зв'язку з великою частотою повторних рецидивів ряд авторів приходять до висновку, що появлення рецидиву збільшує ризик наступного відновлення захворювання. Якість лікування першого рецидиву є вирішальним і повинно бути по можливості органозберігаючим, включаючи комбінацію хірургічного лікування з ПТ [238].

При лікуванні хворих з рецидивами ЗФГ МТ кінцівок, хірургічний метод як самостійний, застосовано у лікуванні 21,5% від загальної кількості хворих, у яких розвинулись рецидиви захворювання, комбінований у 44% хворих, комплексний при лікуванні 34,5% пацієнтів. На сьогоднішній день, враховуючи рідкість патології і гетерогенність морфологічної структури, стандартів лікування ЗФГ МТ як низького, так і високого ступеню злоякісності, не існує, але багато дослідників вказують на необхідність застосування багатокомпонентної терапії [105, 37, 94, 218, 136].

Дослідження по вивченню ДНК-цитометричних параметрів, маркеру активної проліферації Ki-67, та мікроМРК проведено на операційному матеріалі 46 хворих на ЗФГ, що проходили лікування в подовж 9 років в клініці інституту. В залежності від клінічного перебігу ЗФГ, пухлини досліджених хворих розподілили на дві групи. Першу групу склали 24 хворих, що мали сприятливий перебіг, другу 22 хворих, у яких протягом перших трьох років після верифікації діагнозу діагностовано рецидиви ЗФГ.

Аналіз розподілу клітин за фазами клітинного циклу в середньому по групі хворих зі сприятливим перебігом захворювання показав, що основна маса клітин диплоїдних пухлин знаходилася в G0/G1 фазі клітинного циклу, що відповідає $83,7 \pm 18,4$ %. Вміст клітин в G2+М фазі складав $10,2 \pm 12,3$ %. Важливим показником, що характеризує біологічну поведінку пухлини, є швидкість проліферації клітин, що визначається за вмістом клітин в S-фазі клітинного циклу. В середньому в групі вміст клітин в S-фазі у пацієнтів зі сприятливим перебігом ЗФГ був не високим і становив $6,0 \pm 6,2$ %.

Аналіз розподілення за фазами клітинного циклу у групі хворих з несприятливим перебігом ЗФГ показав, що маса клітин диплоїдних пухлин, що знаходилася в G0/G1 фазі клітинного циклу менша, ніж у пухлинах хворих 1 групи і складала $69,7 \pm 6,2$ %. Вміст клітин диплоїдних новоутворень в G2+М фазі у групі хворих з несприятливим перебігом ЗФГ практично не відрізнявся від групи пацієнтів зі сприятливим перебігом захворювання і становив $10,2 \pm 12,3$ %. В той же час встановлено, що кількість клітин в S-фазі клітинного циклу у пухлинах хворих з несприятливим перебігом ЗФГ була у 3 рази більшою у порівнянні з пухлинами хворих 1 групи і дорівнювала $18,2 \pm 2,3$.

Нами визначено певну гетерогенність, щодо індексу проліферації пухлин серед хворих досліджених груп. Найвищі показники індексу проліферації встановлено у групі хворих на ЗФГ з несприятливим перебігом захворювання у анеуплоїдних та диплоїдних новоутвореннях ($30,3 \pm 10,2$ та $64,0 \pm 12,2$ %) відповідно в той час, як у пацієнтів першої групи цей показник

був меншим і складав $16,2 \pm 18,4$ та 0 (для диплоїдних пухлин відповідно). Отже, найбільший індекс проліферації визначено у анеуплоїдних пухлинах хворих з несприятливим перебігом ЗФГ. Кінетичні параметри пухлини одного генеза є вельми варіабельними і не можуть бути оцінені тільки за клініко-морфологічною картиною хвороби. Проліферативна активність пухлини – один із важливих показників її біологічної агресивності, яка відіграє значну роль в агресивності хворих і виживаності хворих на ЗН [83, 8, 87]. Співвідношення даних плоїдності з клінічними даними, а також з відомими факторами прогнозу, дає можливість розглядати даний показник як незалежний прогностичний признак [87, 81, 288, 128].

При проведенні порівняльного дослідження проліферативної активності ЗФГ хворих із різним перебігом захворювання встановлено, що досліджені групи хворих відрізняються за проліферативною активністю ЗФГ. Показано, що проліферативна активність клітин ЗФГ хворих зі сприятливим перебігом захворювання була низькою і становила $25 \pm 2,1\%$. В протилежність цьому, у більшості пухлин хворих з несприятливим перебігом захворювання визначався високий рівень експресії білка Ki-67 – $68,9 \pm 3,3\%$. У сучасних дослідженнях білок Ki-67 розглядається як «золотий стандарт» оцінки проліферативної активності клітин. Активно вивчається можливість побудови прогнозу виживаності та метастатичного потенціалу пухлин різної локалізації [77, 108, 32, 9, 245].

Для з'ясування епігенетичної складової у формуванні ступеня злоякісності ЗФГ на наступному етапі, нами проаналізовано рівень експресії мікроРНК, що приймають участь у регуляції клітинного циклу та проліферативної активності зазначених новоутворень. В аналізі експресії мікроРНК використовували 3 мікроРНК, отриманих при аналізі даних літератури, які потенційно могли бути асоційовані з прогресією ЗФГ.

В нашому дослідженні вдалось встановити ряд закономірностей. Зокрема, рівень експресії мікроРНК-182 був підвищеним у 90% в усіх досліджених пацієнтів і складав 3 ум.од. (мінімальне значення сягало 1,8

ум.од., максимальне – 4,4 ум.од.), рівень мікроРНК-199а сягав вище 3 ум.од. - у 78%, середній показник становив 4,6 ум.од. при мінімальному значенні 2,1 ум.од., максимальному – 5,9 ум.од. При цьому рівні мікроРНК-34а були нижче 1 ум.од у 95% зразків, середнє значення становило 0,6 ум.од, мінімальне – 0,02, максимальне – 1,1 ум.од.

Визначено, що пухлини хворих на ЗФГ із сприятливим та несприятливим перебігом ЗФГ відрізняються за профілем експресії досліджених мікроРНК. Характерною ознакою пухлин хворих на ЗФГ з несприятливим перебігом хвороби було підвищення рівня експресії мікроРНК-182 ($4,5 \pm 0,9$ у.е.) та мікроРНК-199а ($5 \pm 0,6$ у.е.) на тлі зниження рівня експресії мікроРНК-34а ($0,5 \pm 0,09$ у.е.). В той час, як аналогічні показники у хворих на ЗФГ, що мали сприятливий перебіг захворювання, були меншими у 1,5 та 2 рази для мікроРНК-182 та мікроРНК-199а, а також вищими на 56% для мікроРНК-34а.

Результати аналізу кореляційних зв'язків експресії мікроРНК-182, 199а та -34а із проліферативною активністю та ступенем диференціювання пухлин обох досліджених груп пацієнтів показали, що експресія мікроРНК-199а та мікроРНК-182 прямо корелює із проліферативною активністю та ступенем диференціювання ЗФГ обох досліджених груп пацієнтів. В той час як рівень мікроРНК-34а навпаки зворотно корелює із зазначеними показниками.

При вивченні зв'язку експресії мікроРНК-199а, -182, і -34а з показниками безрецидивної виживаності хворих на ЗФГ, також встановлено пряму кореляцію експресії мікроРНК-182, 199а та обернену кореляцію мікроРНК-34а із виникненням рецидивів захворювання у 3-річний термін ($r=0,59$, $r=0,68$, $r=-0,71$).

Таким чином, визначено характерні молекулярно-біологічні ознаки та деякі епігенетичні особливості первинних та рецидивуючих ЗФГ. Встановлено, що досліджені рецидивуючі ЗФГ характеризуються високою проліферативною активністю і індексом проліферації, що свідчить про їх високий ступінь злоякісності. Доведено зв'язок показників експресії

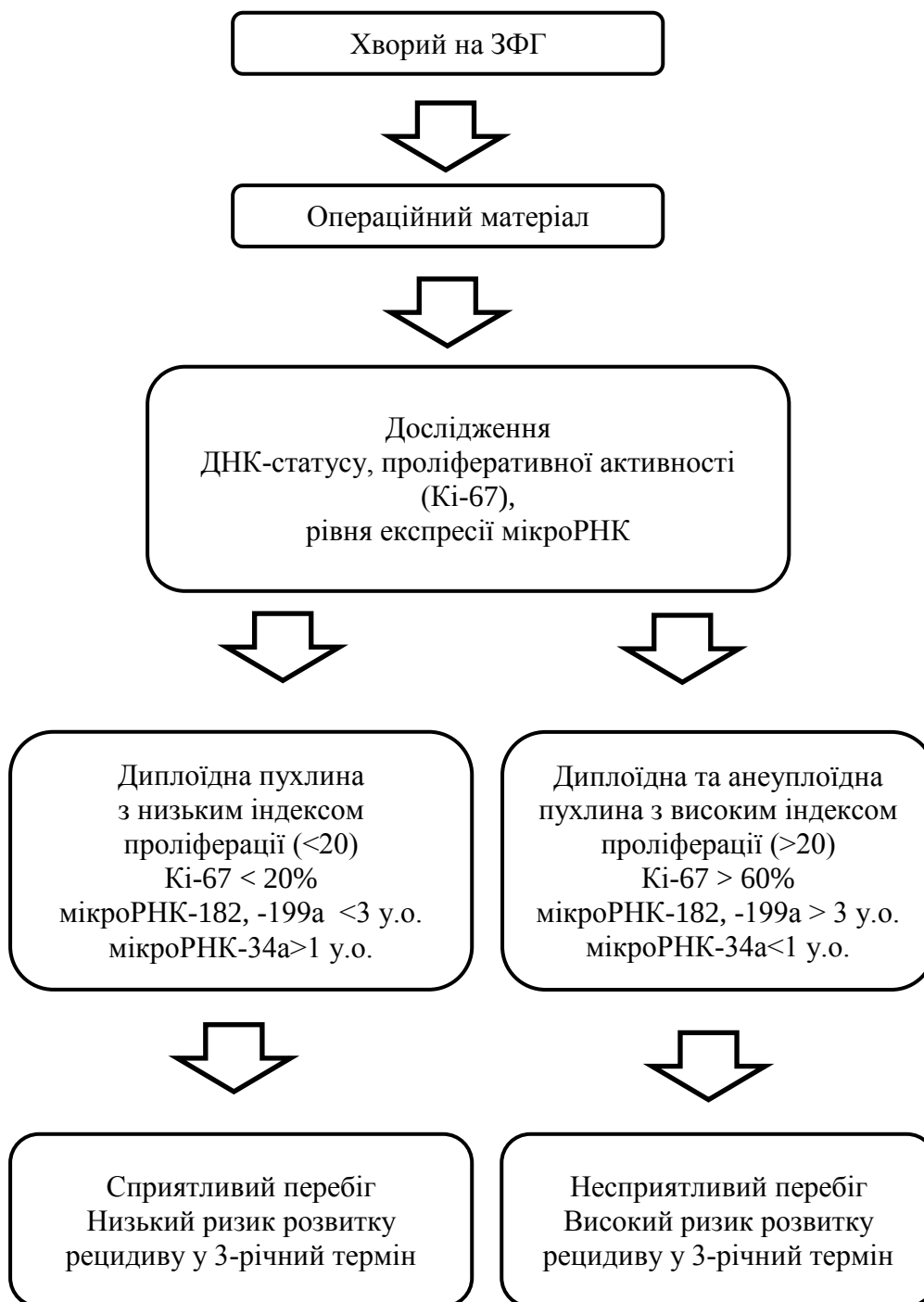
мікроРНК-34а, -182 та -199а із ступенем диференціювання та проліферативною активністю ЗФГ, а також із ризиком виникнення рецидиву захворювання. Отримані дані свідчать про можливість використання розробленої панелі маркерів для прогнозування агресивності перебігу ЗФГ.

На підставі отриманих даних розроблено алгоритм прогнозування агресивності перебігу ЗФГ.

Останнє десятиліття знаменується появою великої кількості досліджень, присвячених ролі малих, некодуючих білок молекул РНК – мікроРНК в канцерогенезі [114, 121, 36, 145, 197, 221]. Накопичені дані дозволяють аналізувати дію як окремих мікроРНК, так і їх поєднання при самих різних онкологічних захворюваннях, а також на різних етапах пухлинного процесу і використовувати їх в якості онкомаркерів [36, 259, 221].

Загальна виживаність хворих на ЗФГ МТ в значній мірі залежить від місця локалізації пухлини. Однорічна загальна виживаність в залежності від місця локалізації новоутворення становила від $95,6 \pm 4,3\%$ при локалізації процесу в області гомілки, до $66,7 \pm 15,7\%$ при локалізації пухлини в МТ сідниць. Кращі показники загальної виживаності спостерігались в подовж 84 міс. у групі хворих з локалізацією ЗФГ в МТ передпліччя і гірші при локалізації в МТ сідниць.

Показники безрецидивної виживаності також суттєво відрізнялись в залежності від локалізації первинної пухлини. Однорічна безрецидивна виживаність знаходилась в межах $72,7 \pm 13,4\%$ для хворих із локалізацією процесу в МТ передпліччя і $22,2 \pm 13,8\%$ у пацієнтів де пухлина знаходилась в МТ сідниць. В динаміці всього перебігу спостереження за безрецидивною виживаністю, найкращі показники є в групі хворих з локалізацією пухлинного процесу в області передпліччя, найгірші у пацієнтів з локалізацією в МТ сідниць.

Алгоритм прогнозування агресивності перебігу ЗФГ

Показники кумулятивної виживаності у хворих, де виникали рецидиви захворювання, були на значно нижчому рівні, ніж у хворих з відсутнім розвитком рецидивів. Розвиток місцевих рецидивів впливає на показник кумулятивної виживаності хворих.

При визначенні t-критерію, порівняння середніх величин, встановлено, що показники виживаності хворих, у яких не діагностовано розвиток місцевих рецидивів, становить 54,1 міс., а у хворих де відбувалося лікування місцевих рецидивів 44,7% міс. Середні величини $\pm$ похибка тривалості життя для хворих з рецидивами ЗФГ знаходиться в межах 38 – 52 міс, для групи пацієнтів без рецидивів в межах 43 – 62 міс. Довірчий інтервал показників продовжуваності життя у групі хворих з рецидивами знаходиться в межах 33,9 – 56,5 міс, у групі хворих без рецидивів в межах 31,9 – 72,2 міс.

Аналіз ефективності лікування хворих з рецидивами ЗФГ, при якому пацієнти були розподілені на три групи в залежності від отриманого лікування – пацієнти які отримали тільки хірургічне лікування, комбіноване та комплексне лікування показали, що однорічна загальна виживаність хворих після хірургічного і комплексного методів лікування знаходиться на одному рівні і становить $91,6 \pm 7,9\%$ та $91,5 \pm 4,6\%$, відповідно. Після комбінованого лікування ці значення дещо нижчі $87,5 \pm 5,7\%$. За результатами проведеного аналізу встановлено, що існують відмінності в загальній виживаності хворих, які мали місцеві рецидиви захворювання в залежності від методу лікування. В подовж перших шести років показники загальної виживаності кращі у групі пацієнтів, які отримували тільки хірургічне лікування. В подальший період кращими є показники групи комбінованого лікування. Загальна виживаність хворих на ЗФГ також залежить від методу лікування. Однорічна загальна виживаність є кращою в групі хворих, котрі отримали комплексне лікування – $90,9 \pm 3,8\%$, потім значаться показники після комбінованого лікування – $87,6 \pm 4,7\%$ і на третьому місці показники групи хворих, які отримали тільки хірургічне лікування – $80,7 \pm 7,7\%$. Через два роки кращі показники загальної виживаності є у хворих, котрі

отримували комбіноване лікування, за ними слідує група хворих після хірургічного лікування і значно нижче є показники у хворих після комплексного лікування. Трирічна, чотирьох і п'яти – річна загальна виживаність є кращою у хворих після хірургічного лікування. В подальшому періоді спостереження показники загальної виживаності у хворих, які отримували хірургічне і комбіноване лікування, змінюються місцями, але показники загальної виживаності хворих після комплексного лікування залишаються в подовж всього періоду спостереження гіршими серед трьох груп. Таким чином, є можливим зробити висновок, що комплексне лікування не покращує показники загальної виживаності взагалі у хворих із злоякісними фіброзними гістіоцитомами МТ кінцівок та із рецидивними її формами.

Таким чином, проведене комплексне клінічне дослідження, дозволило з'ясувати особливості клінічного перебігу ЗФГ МТ кінцівок в залежності від локалізації пухлини, ступеню диференціювання, їх вплив на розвиток місцевих рецидивів захворювання, проаналізувати результати хірургічного, комбінованого та комплексного методів лікування, вивчити частоту розвитку місцевих рецидивів, дати всебічний аналіз прогностичним факторам при рецидивах ЗФГ МТ кінцівок. Результати проведеного дослідження розширюють існуючі уявлення про гетерогенність ЗФГ, як за ДНК цитометричними параметрами, так і за клінічним перебігом та проліферативною активністю, а також підтверджують участь епігенетичної складової у формуванні ступеня злоякісності ЗФГ. Доведено, що використання показників ДНК – цитометричних параметрів, проліферативної активності, та експресії мікроРНК -34а, -182 та 199а дозволяє більш детально характеризувати біологічні властивості певних молекулярних підтипів ЗФГ. На підставі отриманих даних запропоновано алгоритм прогнозування агресивності перебігу ЗФГ МТ кінцівок.

ВИСНОВКИ

Злоякісна фіброзна гістіоцитома, є однією із розповсюджених форм серед усіх неоплазій м'яких тканин, яка за особливостями росту, клінічному перебігу і прогнозу, відноситься до найбільш агресивних пухлин людини і тому діагностика та лікування цієї нозологічної форми пухлинної патології продовжує залишатись актуальною і пріоритетною проблемою клінічної онкології. Водночас, сьогодні залишаються відкритими питання оцінки агресивності пухлинного процесу та чутливості цих неоплазій до протипухлинної терапії. У дисертаційній роботі наведено наукове узагальнення ретроспективного та проспективного аналізу діагностики та лікування первинних і рецидивних форм ЗФГ. Аргументовано шляхи покращення діагностики та лікування хворих на ЗФГ, що є новим рішенням науково-практичного завдання – оптимізації факторів прогнозу і лікування хворих з рецидивами злоякісних фіброзних гістіоцитом м'яких тканин кінцівок. Поглиблене дослідження розвитку та прогресії місцевих рецидивів ЗФГ МТ кінцівок дозволить розширити уявлення про біологію пухлинної клітини та стане підґрунтям для розробки підходів до прогнозування перебігу злоякісного процесу і планування індивідуалізованого лікування.

1. За даними аналізу результатів лікування хворих на ЗФГ факторами, що негативно впливають на динаміку показників клінічного перебігу захворювання є профіль медичного закладу, де хворому вперше проводилось лікування, високий ступінь злоякісності пухлини, зростання TNM критеріїв та стадії пухлинного процесу. Так, після первинного лікування хворих на ЗФГ МТ в загально лікувальній мережі показник частоти виникнення місцевих рецидивів пухлини знаходиться в межах 86,9%, що значно погіршує показники якості їх життя та загальної виживаності.

2. Хірургічний метод залишається провідним в лікуванні ЗФГ МТ. Розпочинали лікування з хірургічного методу як самостійного без

доповнення іншими методами 46,9% пацієнтів. Хворі у яких діагностовано місцеві рецидиви, розпочинали лікування з хірургічного видалення пухлини, яке не доповнювалось іншими методами у 52,4% пацієнтів. Виконання широкого та футлярно-фасциального висічення в спеціалізованих онкологічних закладах дозволяє досягти кращих показників в безрецидивної виживаності.

3. Показники найближчих та віддалених результатів лікування хворих на ЗФГ значно погіршуються в наслідок застосування неадекватного первинного лікування – місцеві рецидиви спостерігаються у 64,6%, а показники загальної виживаності хворих достовірно знижуються: трирічної на 19,5%, а п'ятирічної на 22,1%.

4. Вивчення ДНК-цитометричних параметрів показало, що серед хворих з несприятливим перебігом ЗФГ визначалися як диплоїдні (70%), так і анеуплоїдні (30%) новоутворення, в той час як у хворих зі сприятливим перебігом захворювання всі досліджені пухлини (100%) були диплоїдними. Показано, що характерною ознакою диплоїдних та анеуплоїдних пухлин хворих з несприятливим перебігом ЗФГ є підвищення кількості клітин у S-фазі клітинного циклу (у 3 та 3,6 разів, відповідно) та збільшення індексу проліферації (у 1,9 та 3,9 разів, відповідно), порівняно з аналогічними новоутвореннями хворих зі сприятливим перебігом захворювання.

5. Визначено, що пухлини хворих на ЗФГ з несприятливим перебігом пухлинного процесу характеризуються високим рівнем експресії Ki-67 - $68,9 \pm 3,3\%$, порівняно з новоутвореннями пацієнтів зі сприятливим перебігом ЗФГ ($25 \pm 2,1\%$).

6. Встановлено зв'язок експресії мікроРНК мікроРНК-34а, -182 та -199а з агресивністю перебігу ЗФГ. Визначено, що характерною ознакою хворих на ЗФГ з несприятливим перебігом хвороби, є підвищення рівня експресії мікроРНК-182 та мікроРНК-199а (у 1,5 та 2 рази, відповідно) на тлі зниження рівня експресії мікроРНК-34а (у 2 рази), порівняно з

аналогічними показниками у хворих на ЗФГ, що мали сприятливий перебіг захворювання. Визначено достовірний кореляційний зв'язок показників експресії мікроРНК-34а, -182 та -199а зі ступенем диференціювання ($r=-0,58$; $r=0,59$ та $r=0,54$, відповідно) та проліферативною активністю ($r=-0,6$; $r=0,57$ та $r=0,58$, відповідно) ЗФГ хворих з несприятливим перебігом пухлинного процесу.

7. Обґрунтовано можливість використання показників ДНК-статусу, проліферативної активності та експресії мікроРНК -182, -199а та -34а у пухлинних клітинах для прогнозування агресивності перебігу ЗФГ та визначення ризику розвитку рецидиву.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Діагностика та лікування злоякісної фіброзної гістіоцитоми м'яких тканин кінцівок, а також спостереження після проведення лікування повинно здійснюватись в спеціалізованих закладах – центрах, які займаються лікуванням сарком.
2. Планування лікування злоякісної фіброзної гістіоцитоми м'яких тканин повинно відбуватись з урахуванням віку хворих, розмірів та ступеню гістологічного диференціювання пухлини.
3. При лікуванні злоякісної фіброзної гістіоцитоми м'яких тканин кінцівок рекомендується активне застосування хірургічного методу із суворим дотриманням радикальності оперативного втручання. Хірургічне лікування повинно проводитись в спеціалізованому онкологічному закладі. З метою підвищення показників без рецидивної виживаності – рекомендований об'єм операції є широке футлярно-фасціальне висічення пухлини.
4. Лікування хворих з місцевими рецидивними формами ЗФГ МТ повинно проводитись поетапно з застосуванням комбінованого і комплексного методів терапії, з урахуванням попередньо проведених методів лікування, що дає можливість забезпечити багатьом пацієнтам тривалу клінічну ремісію.
5. Використання показників ДНК-цитометричних параметрів проліферативної активності та експресії мікроРНК-34а, 182 та 199а дає можливість більш детально характеризувати біологічні властивості певних молекулярних підтипів ЗФГ. Для покращення результатів лікування слід використовувати алгоритм прогнозування агресивності перебігу ЗФГ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абдыева СВ. Экспрессия CD31 в плеоморфном варианте злокачественной фиброзной гистиоцитомы мягких тканей. Онкология. 2011;13(2):122-124.
2. Автандилов ГГ. Диагностическая медицинская плоидометрия. М. «Медицина». 2006;192.
3. Алиев МД. Современные подходы к лечению сарком мягких тканей. Практическая онкология. 2004;5(4):250-255.
4. Алиев МД, Бохян БЮ, Карапетян РМ, и др. Возможности КТ и МРТ навигации в планировании хирургического лечения сарком мягких тканей конечностей. Мат. III Конгресса онкологов закавказских государств, 22-24 сентября 2004г. – Ереван. 2004;122-123.
5. Алиев МД, Мехтиева НИ, Бохян БЮ. Факторы прогноза сарком мягких тканей. Вопросы онкологии. 2005;51(3):288-291.
6. Алиев МД, Бохян БЮ, Буров ДА. Прогностическая роль края резекции в хирургии сарком мягких тканей. Практическая онкология. 2013;14:97-100.
7. Алиев МД, Мень ТХ. Заболеваемость саркомами мягких тканей в России. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2013;3:3-9.
8. Алиева КА, Мурадов Г. Цитологические исследования митотического режима при злокачественной фиброзной гистиоцитомы мягких тканей. Практическая медицина. 2011;17(4):129-134.
9. Алексинский ВС, Басинский ВА. Анализ взаимосвязи экспрессии маркеров клеточного цикла с морфологическими параметрами и прогнозом заболевания при меланоме кожи. Евразийский онкологический журнал. 2016;3:621-628.
10. Аникеня И.И. Условно-радикальные операции в комбинированном лечении сарком мягких тканей. Злокачественные опухоли. 2016;4(21):180.
11. Антонов АК, Филимонюк АВ, Леонов БИ, Антонов ЮК, Гречко АТ. Хирургическое лечение и реабилитация онкологических больных со

- злокачественными опухолями мягких тканей. Вестник новых медицинских технологий. Электронный журнал. 2013;1
12. Базанов КВ. Исследование скорости роста рецидивных и метастатических сарком мягких тканей. Современные проблемы науки и образования. 2014;6:34-37.
13. Бази́ка ДА, Литвиненко ОО, Бугайцов СГ, Божок ЄМ, Литвиненко ОО, Краснопольська ОС. Диференційна діагностика злоякісних і доброякісних лімфаденопатії. Методичні рекомендації. Київ. 2017;38.
14. Байзаков БТ, Кулакеев ОК. Результаты хирургического и комбинированного лечения рецидивных сарком мягких тканей Вестник хирургии. Казахстана. 2010;4:51-54.
15. Байзаков БТ, Арыбжанов ДТ, Муткубаева АЖ. Хирургическое лечение больных с рецидивными саркомами мягких тканей. Тюменский медицинский журнал. 2011;3-4:38-39.
16. Байзаков БТ, Шунько ЕЛ, Арыбжанов ДТ. Современные взгляды на методы лечения сарком мягких тканей. Современные проблемы науки и образования. 2012;1:9.
17. Барбашова АС, Кочергина НВ, Михайлова БВ, и др. Магнитная резонансная томография всего тела в оценке лимфогенного и гематогенного метастазирования опухолей мягких тканей туловища и конечностей у детей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2014;2:45-50.
18. Боберъ ЕЕ, Фролова ИГ, Котова ОВ, и др. МРТ в диагностике и оценке эффективности лечения сарком мягких тканей. Сибирский онкологический журнал. 2016;15(2):69-75.
19. Болгова ЛС, Алексеенко ОИ, Логинова ЕА, Кротевич МС. Особенности дифференциальной цитологической диагностики злокачественной фиброзной гистиоцитомы. Онкология. 2014;16(3):177-180.

20. Батороев ЮК, Кислицына ЛЮ. Значение оценки пролиферативной активности опухолей мягких тканей на цитологических препаратах. Сибирский медицинский журнал. 2011;6:154-156.
21. Бохян БЮ, Буров ДА, Петреченко НС, Харатишвили ТК, Агаев ДК. Анализ факторов риска, появления рецидивов сарком мягких тканей на основании клинико-морфологических характеристик опухоли. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2018;1:39-47.
22. Буров ДА, Бохян БЮ, Федоренко АА, и др. Ошибки диагностики сарком мягких тканей. Саркомы костей, мягких тканей и опухолей кожи. 2009;1:48 – 52.
23. Буров ДА, Бохян БЮ, Хусейнов ЗХ, и др. Ошибки и осложнения при лечении сарком мягких тканей Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2011;3:29-36.
24. Буров ДА. Факторы прогнозирования локального рецидива у больных с саркомаами мягких тканей. Дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук. М. 2014;105с.
25. Веронский ГИ, Гужов ВК. Объем хирургических вмешательств при саркомах мягких тканей. Хирургия. 1980;4:29-32.
26. Веснин АГ, Семенов ИИ. Атлас лучевой диагностики опухолей опорно-двигательного аппарата: Часть 2: Опухоли мягких тканей. – СПб. Невский диалект. 2003;540.
27. Гафтон ГИ, Пхакадзе НП, Сенчик КЮ, Гельфольд ВМ. Перспективные методы терапии больных саркомаами мягких тканей конечностей (изолированная регионарная перфузия, локальная гипертермия). Практическая онкология. 2004;5(4):276-284.
28. Глузман ДФ. Диагностическая иммуноцитохимия опухолей. К: Марион. 2003;156.
29. Головки ТС, Медведев ВЕ, Дыкан ИН. Анализ результатов ультразвуковой диагностики сарком мягких тканей. Международный медицинский журнал. 2005;1:116-120.

30. Головки ТС, Дикан ІН, Медведєв ВЄ. Діагностика спроможність комплексного ультразвукового дослідження пухлин скелетно-м'язової системи. Променева діагностика, променева терапія. 2007;3:44-52.
31. Головки ТС, Дикан ІН, Медведєв ВЄ. Комплексне ультразвукове дослідження в діагностиці рецидивів сарком м'яких тканин та агресивного фіброматозу. Онкологія 2008; 10(2):289-292.
32. Двораковская ІВ, Ариэль БМ, Платонова ІС, и др. Солитарная фиброзная опухоль грудной полости. «Пульмонология». 2014;5:20-26.
33. Деньгина НВ. О роли и возможностях лучевой терапии в лечении мягкотканых сарком. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2015;4:52-62.
34. Ефремов АА, Семиглазов ВВ, Гафтон ГИ. Причины неудовлетворительного состояния медицинской помощи больным саркомами мягких тканей конечностей. Ученые записки СПбГМУ им. акад. І.П. Павлова. 2010; XVII(3):42-47.
35. Жамгарян ГС. Комбинированное лечение сарком мягких тканей с применением интраоперационной электронной и дистанционной гамма-терапии. Диссертация на соискание ученой степени канд.мед.наук. Томск. 2014;123.
36. Зборовская ІБ, Комельков АВ. Микро-РНК-155-5p в патогенезе онкологических заболеваний. Успехи молекулярной онкологии. 2017;4(3): 27-36.
37. Замогильная ЯА, Алиев МД. Оценка эффективности предоперационной терапии с помощью лучевой диагностики у больных саркомой мягких тканей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2013;2:3-10.
38. Замогильная ЯА. Современные методы лучевой диагностики в оценке эффекта предоперационной химиотерапии у больных с саркомами мягких тканей конечностей. Диссертация канд.мед.наук: 14.01.12., 14.01.13 М. 2014;150.

39. Зайцев АН, Негусторов ЮФ, Атавина ОА, Бусько ЕА. Эластография в алгоритмах эхографической дифференциации опухолей мягких тканей, содержащих жировую ткань. Бюллетень сибирской медицины. 2012;5:47.
40. Зиновьев ГВ, Гафтон ГИ, Бусько ЕА, Гафтон ИГ, Синячкин МС. Выявление и лечение местных рецидивов сарком мягких тканей конечностей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2017;1:32-41.
41. Зиновьев ГВ, Гафтон ГИ, Бусько ЕА, Мищенко АВ, Гридасов ВВ, Гафтон ИГ, Семилетова ЮВ. Выявление рецидивов сарком мягких тканей конечностей. Сибирский онкологический журнал. 2017;16 (2):82-89.
42. Зубарев АЛ, Кудрявцева ГТ, Курильчик АА, и др. Комбинированное лечение распространенных сарком мягких тканей (СМТ). Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2010;2: 35-38.
43. Зубарев АЛ, Курильчик АА, Кудрявцева ГП, и др. Термохимиолучевая терапия в комбинированном лечении местнораспространенных сарком мягких тканей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2011;11:34-38.
44. Зубарев АЛ, Курильчик АА, Купрешов ОК. Комбинированное лечение местно-распространенных сарком мягких тканей с применением локальной гипертермии. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2015;2:7-11.
45. Кешта РА, Степанова ЕВ, Лишпицер МР. Экспрессия молекулярно-биологических маркеров при саркомах мягких тканей. Вестник РОНЦ им. Блохина РАМН. 2002;13(4):6-13.
46. Кирилович Н.Н. Лечение больных местно-распространенными низкодифференцированными саркомами мягких тканей. Автореферат дис. канд.мед.наук. Минск. 2002;22.
47. Киселев ФА. Микро РНК и рак. Молекулярная биология. 2014;48(2):232-242.

48. Коновалов АИ, Симонов КА. Терморрадиотерапия в лечении первичных и рецидивных сарком мягких тканей. Актуальные вопросы фундаментальной и клинической онкологии. Сборник материалов XII всероссийской конференции молодых ученых-онкологов, посвященной памяти акад. РАМН Н.В. Васильева 27-28 апреля 2017;67-68.
49. Коноваленко ВФ, Бурьянов АА, Проценко ВВ, Черный ВС. Опухоли и опухолеподобные заболевания костей и суставов (клиника, диагностика, лечение). Киев: ООО «Лазурит-Полиграф». 2015;344.
50. Коноваленко ВФ, Литвиненко ОО. Ад'ювантна хіміотерапія сарком м'яких тканин. Матеріали YI Конгресу Південно-Східно Європейського Медичного форуму та XIY з'їзду Всеукраїнського лікарського товариства. (9-12 вересня 2015р.). Одеса. 2015;58.
51. Коноваленко ВФ, Литвиненко ОО. Сучасні уявлення відносно захворюваності на злоякісні фіброзні гістіоцитоми м'яких тканин кінцівок. Матеріали XVI Конгресу Світової федерації Українських лікарських товариств. (м. Берлін – м. Київ, 8-23 серпень 2016 р.). Одеса: Видавництво Бартенєва. 2016;181.
52. Коноваленко ВФ, Литвиненко ОО. Лікування хворих на злоякісні фіброзні гістіоцитоми м'яких тканин плеча. Матеріали XVI Конгресу Світової федерації Українських лікарських товариств.(м. Берлін – м.Київ, 8-23 серпень 2016 р.). Одеса: Видавництво Бартенєва. 2016;182.
53. Коноваленко ВФ, Литвиненко ОО. Комбіноване лікування злоякісної фіброзної гістіоцитоми м'яких тканин. Матеріали XYI Конгресу Світової федерації Українських лікарських товариств. (м. Берлін – м. Київ, 8-23 серпня 2016). Одеса: Видавництво Бартенєва. 2016;182.
54. Коноваленко ВФ, Лисовенко ГС, Волков ИБ, Литвиненко АА, Кобысь ВЛ, Ріжов ФЮ, Проценко ВВ, Коноваленко СВ. Результаты индивидуализированной химиотерапии у больных саркомой мягких тканей. Медицина неотложных состояний. 2018;6(93):51-55.

55. Коровін СІ, Палівець АЮ, Кукушкіна МН, Волков ІБ, Литвиненко ОО. Комбіноване лікування хворих на саркому м'яких тканин кінцівок і тулуба високого ступеня ризику. Інформаційний листок. 2012;4.
56. Коровін СІ, Іванкова ВС, Остафійчук ВВ, Палівець АЮ, Кукушкіна ММ, Палій МІ. Комбіноване лікування хворих на саркому м'яких тканин кінцівок і тулуба. Клиническая онкология. 2015;3(19):32-35.
57. Коровін СІ, Іванкова ВС, Остафійчук ВВ, Палівець АЮ, Кукушкіна ММ, Костюк ВЮ, Кротевич МС, Палій МІ. Безпосередні результати неoad'ювантної терапії хворих на саркому м'яких тканин високого ступеня ризику. Клиническая онкология. 2016;1(21):16-18.
58. Коровін СІ, Остафійчук ВВ, Палівець АЮ, Кукушкіна ММ, Волков ІБ, Костюк ВЮ. Саркоми м'яких тканин: етіологія, епідеміологія, класифікація. Клиническая онкология. 2016;3(23):25-28.
59. Коровін СІ, Палівець ФЮ, Остафійчук ВВ, Кукушкіна ММ, Бойчук СІ, Литвиненко ОО. Заявник і власник ДВНЗ «Національний інститут раку». Спосіб неад'ювантного лікування хворих на саркому м'яких тканин високого ступеня ризику. Патент 113582 України на корисну модель, МПК А61К35/13, А61Р35/00, А61N5/10, А61В8/08. Заявл. 16.06.2016; опубл. 10.02.2017. – Бюл. № 3.
60. Коровін СІ, Литвиненко ОО. Клінічна характеристика хворих на злоякісні фіброзні гістіоцитоми м'яких тканин кінцівок. Матеріали XVI з'їзду Всеукраїнського лікарського товариства. Кам'янець-Подільський, 28 вересня – 1 жовтня. 2017;235.
61. Курпешев ОК, Зубарев АІ. Результаты химио-и термолучевой терапии больных с саркомой мягких тканей, подвергшихся и неподвергшихся оперативному вмешательству. Онкология. 2006;8(3):255-259.
62. Литвиненко ОО, Коноваленко ВФ, Литвиненко ОО. Фактори прогнозу у хворих з саркомаами м'яких тканин. Матеріали YI Конгресу Південно-Східно Європейського Медичного форуму та XIY з'їзду Всеукраїнського лікарського товариства. Одеса. 9-12 вересня 2015;59-60.

63. Литвиненко ОО, Бугайцов СГ, Литвиненко ОО, Краснопольська ОС. Синдром збільшених лімфатичних вузлів аксиллярної області. Український радіологічний журнал. 2016;141.
64. Литвиненко О. О. Місцеві рецидиви злоякісної фіброзної гістіоцитоми м'яких тканин / О. О. Литвиненко, С. І. Коровін // Матеріали XVI з'їзду Всеукраїнського лікарського товариства. Кам'янець-Подільський. 28 вересня – 1 жовтня 2017. - С. 236.
65. Литвиненко ОО, Бугайцов СГ, Литвиненко ОО. Маркер проліферації потенціалу пухлини Ki-67 – фактор прогнозу при місцево поширених пухлин. Вісник морської медицини. 2018;1(78):101-107.
66. Литвиненко ОО, Коровін СІ, Литвиненко ОО, Бугайцов СГ. Злоякісна фіброзна гістіоцитома м'яких тканин кінцівок. Вісник морської медицини. 2018; 1(79): 55-59.
67. Литвиненко ОО, Коровін СІ, Литвиненко ОО, Бугайцов СГ. Розвиток місцевих рецидивів при злоякісній фіброзній гістіоцитомі м'яких тканин кінцівок. Вісник морської медицини. 2018;3(80):72-76.
68. Литвиненко ОО, Бугайцов СГ, Литвиненко ОО. Маркер пухлинної прогресії Ki-67 при злоякісних новоутвореннях. Матеріали міжнародного наукового XVII Конгресу Світової федерації Українських лікарських товариств. Тернопіль, 20-22 вересня 2018;216.
69. Литвиненко ОО, Бугайцов СГ, Литвиненко ОО, Шахрай ГФ. Плоідність – один із важливих факторів прогнозу пухлини. Матеріали міжнародного наукового XVII Конгресу Світової федерації Українських лікарських товариств. Тернопіль, 20-22 вересня 2018;216-217.
70. Литвиненко ОО, Бугайцов СГ, Литвиненко ОО, Шахрай ГФ. Роль мікро-РНК при онкологічній патології. Матеріали міжнародного наукового XVII Конгресу Світової федерації Українських лікарських товариств. Тернопіль, 20-22 вересня 2018;217.

71. Литвиненко ОО, Коровін СІ, Литвиненко ОО, Сафонов ВЄ. Злоякісна фіброзна гістіоцитома м'яких тканин гомілки. Сучасні аспекти військової медицини. Збірник наукових праць. 2018; 25:118-124.
72. Литвиненко ОО, Коровін СІ, Литвиненко ОО, Сафонов ВЄ. Злоякісна фіброзна гістіоцитома м'яких тканин плеча та передпліччя. Сучасні аспекти військової медицини. Збірник наукових праць. 2018; 25:125-131.
73. Литвиненко ОО, Куценко ЛБ, Волков ІБ. Порівняльний аналіз показників віддалених результатів у хворих на злоякісну фіброзну гістіоцитому м'яких тканин кінцівки. Клінічна онкологія. 2018;4:264-268.
74. Литвиненко О.О. Прогностичні молекулярно-біологічні маркери злоякісної фіброзної гістіоцитомы / О.О. Литвиненко, Т.В. Борікун, Д.М. Горбик, Т.В. Задворний // Науково-практична конференція «Фундаментальна медицина: інтегральні підходи до терапії хворих з онкопатологією» Онкологія - 2019. –Т.21. - №1(79). – С.67-68.
75. Литвиненко ОО, Коноваленко ВФ, Швець ЮВ, Борікун ТВ, Задворний ТВ, Лук'янова НЮ. Прогностичні молекулярно-біологічні маркери злоякісної фіброзної гістіоцитомы . Онкологія – 2019;21(2):142-147.
76. Мартынков ДВ, Харатишвили ТК, Бохян БЮ, Феденко АА, Буров ДА, Алиев МД, Петроченко НС. Синхронное развитие локального рецидива и отдаленных метастазов у пациентов с саркомами мягких тканей. Саркомы костей, мягких тканей и опухолей кожи. 2011;4:51-56.
77. Махина ЕВ, Пичигина АК, Колдышева ЕВ, и др. Диагностическая и прогностическая значимость оценки пролиферативной активности клеточных популяций эндометрия при гиперпластических и неопластических процессах. Фундаментальные исследования. 2014;10:420-427.
78. Мацко ДЕ. Современные представления о морфологической классификации сарком мягких тканей и их практическое значение. Практическая онкология. 2013;14(2):77-86.

79. Милов В.Е. Лечение больных злокачественной фиброзной гистиоцитомой (ЗФГ) мягких тканей и факторы прогноза. Автореф. дис. канд. мед. наук. Москва. 2005;22.
80. Мусабаева ЛИ, Лисин ВА, Струков ЮН, и др. Дистанционная гамма-терапия при комбинированном лечении злокачественных новообразований с применением интраоперационного облучения. Мед. радиология и радиационная безопасность. 2008;53(2):16-24.
81. Непомнящая ЕМ, Ульянова ЕП, Новикова ИА, и др. ДНК – цитометрические характеристики рецидивных сарком мягких тканей. Казанский медицинский журнал. 2018;99(3):415-420.
82. Неродо ГА, Новикова ИА, Никитина ВП, и др. Клиническое значение ДНК – проточной цитометрии при раке яичников. Современные проблемы науки и образования. 2016;3:35-38.
83. Николаева ТГ, Вишинская ГВ, Ротобельская ЛЕ. Биологические характеристики опухоли (пролиферативная активность, плоидность и стероидные рецепторы) и их влияние на непосредственные и отдаленные результаты лечения запущенного рака молочной железы. Современная онкология. 2005; 2:72-75.
84. Николаева ТГ, Добрынин ЯВ. Плоидность опухолевых клеток – важный прогностический фактор при некоторых злокачественных эпителиальных новообразованиях человека (собственные и литературные данные). Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2006;17(1):29-36.
85. Никитин АЮ, Раевский МФ, Пожарисский КМ. Ранние стадии морфогенеза и тканевая природа экспериментальной злокачественной фиброзной гистиоцитомы. Архив Патологии. 1994;5:50-55.
86. Новиков Н.Е. Контрастно - усиленные ультразвуковые исследования. История развития и современные возможности. Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2012;2(1):20-28

87. Новикова ИА, Непомнящая ЕМ, Ульянова ЕП, и др. ДНК – цитометрические характеристики первичных сарком мягких тканей. Казанский медицинский журнал. 2017;98(4):509-513.
88. Остафійчук ВВ, Коровін СІ, Іванкова ВС, Палівець АЮ, Кукушкіна МН, Бойчук СІ, Литвиненко ОО, Полій МІ. Комбінація хірургічного та променевого лікування у хворих на саркому м'яких тканин. Український радіологічний журнал. 2016;1:104.
89. Отт П.А. Комбинированное лечение сарком мягких тканей с применением интраоперационной лучевой терапии. Автореф. дис. канд. мед. наук. Москва. 2014;21.
90. Палівець АЮ, Коровін СІ, Кукушкина МН, Смакова МС, Тарасова ТА, Волков ІБ, Литвиненко ОО. Лікування хворих на саркому м'яких тканин високого ступеня ризику. Клінічна онкологія. 2013;1:14-19.
91. Переводчикова НИ., Горбунова В.А., Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. 4-е издание, расширенное и дополненное. – М.: Практическая медицина. 2015;688.
92. Петерсон БЕ, Чиссов ВИ, Пацес АИ, и др. Атлас онкологических операций. М.: Медицина. 1987;536.
93. Петрова АС. Цитологическая диагностика опухолей и предопухолевых процессов. М.: Медицина. 1985;304.
94. Петроченко НС. Изолированная регионарная перфузия в комбинированном лечении пациентов с саркомами мягких тканей конечностей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2015;1:26-31.
95. Решетов ИВ, Махсон АН, Дрошневa ИН, Рахманин ЮА. Реконструктивные и пластические операции при саркомах мягких тканей конечностей. Практическая онкология. 2004;5(4):268-275.
96. Самцов ЕН, Рудык ТЕ, Васильев НВ, Добродеев АЮ, Крицкая НГ. Первичная злокачественная фиброзная гистиоцитома легкого. Сибирский онкологический журнал. 2008;4(28):71-73.

97. Семенов ИИ, Зайцев АН, Крживицкий ПИ, Пономарев АИ. Методы диагностики и оценки степени распространения процесса при саркомах мягких тканей. Практическая онкология. 2013;14(2):87-96.
98. Семенова АИ. Принципы цитостатической терапии сарком мягких тканей. Практическая онкология. 2013;14(2):112-121.
99. Сехина ОВ, Федянин МЮ, Яковлева ЕС, Буланов АА, и др. Злокачественные фиброзные гистиоцитомы. Результаты комбинированного лечения резектабельных форм. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2011;4:37-40.
100. Соболевский ВА, Егоров ЮС, Никитина ЄМ, Лайцан КЮ. Реконструктивная хирургия в лечении сарком мягких тканей конечностей. Саркома кости, мягких тканей и опухоли кожи. 2009;1:53-61.
101. Смирнов АВ. Иммуногистохимия в морфологической диагностике опухолей мягких тканей. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. Под.ред. Петрова СВ, Райхлина НТ Казань: Титул. 2004;189-227.
102. Смоленов ЕИ, Ратулин ЮА, Стародубцев АЛ, и др. Хирургический метод лечения множественных метастазов в легких при саркомах костей и мягких тканей. Сибирский онкологический журнал. 2015;3:45-50.
103. Столяров ВИ, Колосов АЕ, Кастельянос ХЄ. Сберегательные операции и прогноз при саркомах мягких тканей и костей. Ленинград: Медицина. 1991;157.
104. Столяров ВИ. Принципы хирургического лечения опухолей мягких тканей. Тезисы межгосударственного симпозиума «Опухоли мягких тканей». – СПб. 1992;76-77.
105. Тепляков ВВ, Карпенко ВЮ, Франк ГА, и др. Влияние ширины края резекции на частоту локальных рецидивов при комбинированном и комплексном лечении пациентов саркомами мягких тканей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2009;1:28-33.

106. Тепляков ВВ, Карпенко ВЮ, Седых СА, и др. Ошибки в диагностике и лечении сарком мягких тканей. Хирургия. 2011;1:36-42.
107. Тепляков ВВ, Бухаров АВ, Урлова АН, и др. Ошибки в диагностике и лечении сарком мягких тканей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2012;1:29-35.
108. Тодоров СС, Ващенко ЛН, Ибрагимова ЕЛ, Аушева ТВ. Некоторые иммуногистохимические особенности злокачественной фиброзной гистиоцитомы (ЗФГ). Научное обозрение. Медицинские науки. 2014;2:165-166.
109. Трапезников НН, Карапетян РМ, Геворкян АА. и др. Ретроспективный анализ результатов лечения сарком мягких тканей. Новое в онкологии: Сб. научных трудов. Воронеж. 2001;5:67.
110. Тришкин ВА, Столяров ВИ. Выбор объема оперативного вмешательства у больных с опухолями мягких тканей конечностей. Вопросы онкологии. 1991;37(6):709-715.
111. Тришкин ВА. Пути улучшения результатов лечения больных саркома мягких тканей. Диссертация д-ра мед. наук. – СПб. 1993;297.
112. Федорова ИВ. Комплексная ультразвуковая диагностика опухолей мягких тканей. Автореферат дис. канд. мед. наук. Томск. 2005;22.
113. Феденко АА, Горбунова ВА. Саркомы мягких тканей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2011;4:3-11.
114. Федянин МЮ, Игнатова ЕО, Тюляндин СА. Роль микро-РНК при солидных опухолях. Злокачественные опухоли. 2013;1:3-13.
115. Франк ГА. Проблемы морфологической классификации и диагностики опухолей мягких тканей. Практическая онкология. 2004;4:231-236.
116. Фролова ИГ, Котова ОВ, Тюкалов ЮИ. и др. Возможности ультразвукового метода в диагностике сарком мягких тканей. Сибирский онкологический журнал. 2015;3:82-89.

117. Хазов АВ. Хирургическое лечение сарком мягких тканей конечностей с применением эндоваскулярных вмешательств и криовоздействия. Диссертация канд.мед.наук. Санкт-Петербург. 2017;148.
118. Хусейнов ЗХ, Зикийходжаев ДЗ. Факторы прогноза при местнораспространенных саркомах мягких тканей. Доклады академии наук республики Таджикистан. 2009;52(6):486-491.
119. Хусейнов ЗХ, Закийходжаев ДЗ, Ганиев ДФ, Саторов ШР. Клинические особенности течения сарком мягких тканей и причины запущенности. Проблемы клинической онкологии. Душанбе. 2009;2:243-250.
120. Хусейнов ЗХ. Диагностика и лечение местно – распространенных сарком мягких тканей. Автореферат дис. д-ра.мед.наук. М. 2011; 21.
121. Чевкина Е, Щербаков А, Журавская А, и др. Экзосомы и передача (эпи) генетической информации опухолевыми клетками. Успехи молекулярной онкологии. 2016;2:8-20.
122. Чиссов ВИ, Дарьяловой СЛ. Клинические рекомендации. Онкология. М.: ГЭОТАР – Медиа. 2008;720.
123. Шапиро НА, Патороев ЮК, Кислицина ЛЮ. Цитологическая диагностика опухолей мягких тканей. Атлас. М. Иркутск. 2009; 216.
124. Шапиро НА, Полонская НЮ, Баева АВ. Цитологическая диагностика опухолей костей. Атлас. М. 2010;188.
125. Шугабейкер ПХ, Малаур ММ. Хирургия сарком мягких тканей и костей. Принципы и оперативная техника. М., Медицина. 1996;440.
126. Якимова ТП. Злоякісна гістіоцитома голосової зв'язки. Лаб. Діагностика. 2001;3:46-48.
127. Abatzoglou S, Turcotte RE, Aboubali A, Isler MH, Roberge D. Local recurrence after initial multidisciplinary management of soft tissue sarcoma. is there a way out? Clin. Orthop. Relat. Rec. 2010; 11:8.
128. Abdalla F, Buhmeida A, Alshrad M, et al. Prognostic significance of DNA image cytometry in libyan breast cancer. Oncology. 2012; 83(3):165-176.

129. Abramson DH, Ronner HJ, Ellsworth RM. Second tumors in nonirradiated bilatena retinoblastoma. *Am. J. Ophthalmol.* 1979; 87:624-627.
130. Aga P, Singh R, Parihar A, et al. Imaging Spectrum in Soft Tissue Sarcomas. *Indian J Surg Oncol.* 2011;2(4):271-279.
131. Alamanda VK, Song Y, Holt GE. Effect of marital status on treatment and survival of extremity soft tissue sarcoma. *Ann. Oncol.* 2014; 25(3):725-729.
132. Andreou D, Boldt H, Werner M, Hamann C, Pink D, Tunn PU. Sentinel node biopsy in soft tissue sarcoma subtypes with a high propensity for regional lymphatic spread-results of a large prospective trial. *Annals of Oncology.* 2013; 5:1400-1405.
133. Bachmann S, Panzica M, Brunnemer U, et al. Diagnostik und Therapie von Weichteilsarkomen der Extremitäten. *Chirurg.* 2013; 84(7):566-571.
134. Bartel DP. Micro RNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell.* 2009; 136(2):215-233.
135. Barroca H, Margues C, Candeias J. Fine needle aspiration cytology diagnosis, flow cytometry immunophenotyping and histology in clinically suspected lymphoproliferative disorder: a comparative study. *Acta Cytol.* 2008; 52(2):124-132.
136. Bedi M, King DM, Shivakoti M, et.al. Prognostic variables in patients with primary soft tissue sarcoma of the extremity and trunk treated with neoadjuvant radiotherapy or neoadjuvant sequential chemoradiotherapy. *Radiation Oncology.* 2013; 8:60.
137. Belal A, Kandil A, Allam A, et.al. Malignant fibrous histiocytoma; a retrospective study of 109 cases. *Am. J. clin. Oncol.* 2002; 25(1):16-22.
138. Benz MR, Czernin J, Allen-Auerbach MS, et al. FDG-PET/CT imaging predicts histopathologic treatment responses after the initial cycle of neoadjuvant chemotherapy in high-grade soft-tissue sarcomas. *Clin Cancer Res.* 2009; 15:2856-2863.

139. Bhangu A, Broom L, Nepogodiev D, et al. Outcomes if isolated limb perfusion in the treatment of extremity soft tissue sarcoma: a systematic review. *Eur J Surg Oncol.* 2013; 39:311-319.
140. Bonvalot S, Rimareix F, Causeret S, et al. Hyperthermic isolated limb perfusion in locally advanced soft tissue sarcoma and progressive desmoid-type fibromatosis with TNF 1 mg and melphalan (T1-M HILP) is safe and efficient. *Ann. Surg. Oncol.* 2009; 16(2):3350-3357.
141. Bowden I, Booher RJ. The principle and techniques of resection of soft parts of sarcoma. *Surgery.* 1958; 44:963-977.
142. Brennan MF. Soft tissue sarcoma: Advances in understanding and management. *Surgeon.* 2005; 3(3):216-223.
143. Bujko K, Suit HD, Springfield DS. et al. Wound healing after preoperative radiation for sarcoma of soft tissue. *Surg. Gynaecol. Obster.* 1993; 176:14-134.
144. Canter RJ, Smith CA, Martinez SR, et al. Extremity soft tissue tumor surgery by surgical specialty: a comparison of case volume among oncology and non-oncology-designated surgeons. *J. Surg. Oncol.* 2013; 9:142-147.
145. Calin GA, Dumitru CD, Shimzu M, et al. Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes mR15 and mR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2002; 99:15524-15529.
146. Calin G, Croce C. Micro RNA signatures in human cancers. *Nat. Rev. cancer.* 2006; 6:857-866.
147. Charest M, Hickeson M, Lisbona R, et al. FDG PET/CT imaging in primary osseous and soft tissue sarcomas: a retrospective review of 212 cases. *Europ. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2009; 36:1944-1951.
148. Choi H, Varma DG, Fronage BD, et al. Soft-tissue sarcoma: imaging vs. Sonography for detection of local recurrence after surgery. *A.J.R.* 1991;57(2):353-358.
149. Chitturi RT, Nirmal RM, Sunil RM, et al. Evaluation of ploidy status using DNA-image cytometry of exfoliated mucosal cells in oral lichen planus. *J. Cytol.* 2014; 31 (3):131-135.

150. Christopher DM, Fletcher JB, et al. The ESMO / European Sarcoma Network Working Group. *Ann. Oncol.* 2014; 25:113-123.
151. Cherix S, Speiser M, Matter M, et al. Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor and melphalan for non – resectable soft tissue sarcomas: long - term results on efficacy and limb salvage in a selected group of patients. *J.Surg. Oncol.* 2008; 98(3):148-155.
152. Clasby R, Tilling R, Smith MA, et al. Variable management of soft tissue sarcoma: regional audit with implications for specialist care. *Br.J. Surg.* 1997; 84:1692-1696.
153. Clarkson PW, Griffin AM, Catton CN, et al. Epineural dissection is a safe technique that facilitates limb salvage surgery. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2005; 9:92-96.
154. Cole CH, Magee JF, Gianoulis M, Rogers PC. Malignant fibrous histiocytoma in childhood. *Cancer (Phila).* 1993; 71:4077-4083.
155. Collin CF, Friedrich C, Godbold J, Hajdu S, Brennan MF. Prognostic factors for local recurrence and survival in patients with localized extremity soft-tissue sarcoma. *Semin. Surg. Oncol.* 1988;4:30-37.
156. Cormier JN, Pollock RE. Soft tissue sarcomas. *J. Clin. Oncol.* 2004; 54(2): 94-109.
157. Davidson T, Westbury G, Harmer CL. Radiation – induced soft – tissue sarcoma. *Br. J. Surg.* 1986;73:308-309.
158. Davis AM, Kandel RA, Wunder JS, et al. The impact of residual disease on local recurrence in patients treated by initial unplanned resection for soft tissue sarcomas of the extremity. *J.Surg. Oncol.* 1997; 66:81-87.
159. Dickie CI, Griffin AM, Parent FL, et al. The Relationship Between Local Recurrence and Radiotherapy Treated With External Beam Radiotherapy and Function Preservation Surgery. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.* 2012; 82(4):1528-1534.
160. Dickinson IC, Whitwell DJ, Battistuta D, et al. Surgical margin and its influence on survival in soft tissue sarcoma. *ANZ J. Surg.* 2006; 76(3):104-109.

161. Dimitrakopoulou-Strauss A, Strauss LG, Egerer G, et al. Prediction of chemotherapy outcome in patients with metastatic soft tissue sarcomas based on dynamic FDG PET (dPET) and a multiparameter analysis. *Europ. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2010; 37:1481-1489.
162. Deroose JP, Burger JW, van Geel AN, et al. Radiotherapy for soft tissue sarcomas after isolated limb perfusion and surgical resection: essential for local control in all patients? *Ann. Surg. Oncol.* 2011; 18:321-327.
163. Deroose JP, van Geel AN, Burger JW, et al. Isolated limb perfusion with TNF – alpha and melphalan for distal parts of the limb in soft tissue sarcoma patients. *J. Surg. Oncol.* 2012; 105: 563-569.
164. Dewhirst MW, Poulson JM, Yu D, et al. Relation between pO₂, ³¹P magnetic resonance spectroscopy parameters and treatment outcome in patients with high – grade soft tissue sarcomas treated with thermo radiotherapy. *Int J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005; 61(2):480-491.
165. Doganavsargil B, Argin M, Sezak M, et al. Dedifferentiated chondrosarcoma of the thumb: a case report. *Arch. Orthop. Trauma surg.* 2009; 129(2):161-166.
166. Domanski HA. Fine – needle aspiration cytology of soft tissue lesions; diagnostic challenges. *Diagn. Cytopathol.* 2007; 35(12):768-773.
167. Dubois JB. Intraoperative radiotherapy: back to the future? *Cancer Radiother.* 2009; 13(5):423-427.
168. Edward Y, Cheng MD. Surgical Management of Sarcomas. *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* 2005; 19:451-470.
169. Eggermont AMM, Scobrafiorolt – Koops H, Klausner IM, et al. Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor and melphalan for limb salvage in 186 patients with locally advanced soft tissue extremity sarcomas. The cumulative multicenter European experience. *Ann. Surg.* 1996; 224:756-765.
170. Eggermont AMM. Isolated limb perfusion in the management of locally advanced extremity soft tissue sarcomas. *Surg Oncol. Clin N Am.* 2003; 12:469-483.

171. Eggermont AM, de Wilt JH, Ten Hagen TL. Current uses of isolated limb perfusion in the clinic and a model system for new strategies. *Lancet Oncol.* 2003; 4:429-437.
172. Eilber FC, Dry SM. Diagnosis and management of synovial sarcoma. *J. Surg. Oncol.* – 2008; 97:314-320.
173. Enneking WF, Spanier SS, Malawer MM. The effect of the anatomic Setting on the results of surgical procedures for soft parts sarcoma of the thigh. *Cancer.* 1981; 47:1005-1022.
174. Enzinger FM, Weiss SW, et al. Fibrohistiocytic tumors of intermediate malignancy In. Enzinger FM, Weiss SW, edc. *Soft tissue tumors.* St. Louis; Mosby – Year Book. 1995; 325-349.
175. European Sarcoma Network Working Group, The ESMO Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. of Oncol.* 2012; 23 (suppl 7):92-99.
176. Fagundes HM, Lai PP, Detainer LP, Perez CA, Garcia DM, Emami BF, Simpson JR, Kraybill WG, Kucik NA. Postoperative radiotherapy for malignant fibrous histiocytoma. *Int.J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1992; 23(3):615-619.
177. Ferrari A, Gronchi A, Casanova M, et.al. Synovial sarcoma: a retrospective analysis of 271 patients of all ages treated at a single institution. *Cancer.* 2004; 101:627-634.
178. Ferguson PC. Surgical considerations for management of distal extremity soft tissue sarcomas. *Curr. Opin. Oncol.* 2005; 17:366-369.
179. Firth LA. The relative role of surgery and radiotherapy in the management of soft tissue sarcomas of adults. *Clin. Radiol.* 1979; 30:155-159.
180. Fleming J, Berman R, Cbeng S, et al. Long-term outcome of patients with American Joint Committee on Cancer Stage IIB extremity soft tissue sarcomas. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17:2772-2880.

181. Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. World Health Organization: Classification of tumors – IARC Press, Lyon. 2002; 5:71-72.
182. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F. World Health Organization Classification of tumors of tissue and bone 4th, IARC Press. Lyon. 2013.
183. Fujiwara T, Kawai A, Nezu Y, et al. Circulating Micro RNAs in sarcoma: Potential Biomarkers for Diagnosis and Targets for Therapy. *Chemotherapy*. 2014; 3(1):1-5.
184. Geer RJ, Woodruff J, Casper ES. et al. Management of small soft tissue sarcoma of the extremity in adults //Arch. Surg. 1992;127:1285-1289.
185. Ghert MA, Abudu A, Driver N, et al. The indications for and the prognostic significance of amputation as the primary surgical procedure for localized soft tissue sarcoma of the extremity. *Ann. Surg. Oncol*. 2005; 1:10-17.
186. Gibbs CP, Peabody TD, Mundt AJ, Montag AG, Simon MA. Oncological outcomes of operative treatment of subcutaneous soft-tissue sarcomas of the extremities. *J. Bone Joint Surg. Am*. 1997; 6:888-897.
187. Gibbs JF. Huang PP, Lee RJ, McGrath B, Brooks J, et al. Malignant fibrous histiocytoma: an institutional review. *Cancer Investigation*. 2001; 19(1):23-27.
188. Goodlad JR, Fletcher CD, MA. Smith Surgical resection of primary soft-tissue sarcoma. Incidence of residual tumor in 95 patients needing re-excision after local resection. *J. Bone Joint Surg. Br*. 1996;78:658-661.
189. Grabellus F, Kraft C, Sheu SV, et al. Evaluation of 47 soft tissue sarcoma resection specimens after isolated limb perfusion with TNFa and melphalan: histologically characterized improved margins correlate with absence of recurrences. *Ann. Surg. Oncol*. 2009; 16:676-686.
190. Grabellus F, Stylianou F, Umutlu I, et al. Size-based clinical response evaluation is insufficient to assess clinical response of sarcomas treated with isolated limb perfusion with TNFa and melphalan. *Ann. Surg. Oncol*. 2012; 19:3375-3385.

191. Gronchi A, Frustaci S, Mercuri M, et al. Short full – dose adjuvant chemotherapy in high-risk adult soft tissue sarcomas: a randomized clinical trial from the Italian Sarcoma Group and the Spanish Sarcoma Group. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30(8):850-856.
192. Green CM, Nguyen N, et al. The treatment of periarticular soft tissue sarcoma following neo-adjuvant radiotherapy: a cohort study. Manchester Royal Infirmary, UK. *World J. Surg. Oncol.* 2015; 13:108.
193. Gruenhagent DJ, de Wilt JH, Graveland WJ. Outcome and prognostic factor analysis of 217 consecutive isolated limb perfusions with tumor necrosis factor-alpha and melphalan for limb-threatening soft tissue sarcoma. *Cancer.* 2006; 106:1776-1784.
194. Guled M, Pazzaglia L, Borze I, et al. Differentiating soft tissue leiomyosarcoma and undifferentiated pleomorphic sarcoma: AmiRNA analysis. *Genes chromosomes cancer.* 2014; 53:693-702.
195. Gutierrez J, Perez EA, Moffat FL, et al. Should soft tissue sarcomas be treated at high-volume centers? An Analysis of 4205 patients. *Annals of surgery.* 2007; 245(6):952-958.
196. Hanasilo CE, Casadei MS, Auletta L, Amstalden EM, Matte SR, Etchebehere M. Comparative study of planned and unplanned excisions for the treatment of soft tissue sarcoma of the extremities. *Clinics (Sao Paulo).* 2014; 9:579-584.
197. Hatfield S, Ruohola-Baker H. Micro RNA and stem cell function. *Cell Tissue Res.* 2008; 331(1):57-66.
198. He C, Xiong J, Xu X, et al. Functional elucidation of MiR-34 in osteosarcoma cell and primary tumor samples. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009; 388:35-40.
199. Iagaru A, Masamed R, Chawla SP, Menendez LR, et al. F-18 FDG PET and PET/CT evaluation of response to chemotherapy in bone and soft tissue sarcomas. *Clin. Nucl. Med.* 2008; 33(1):8-13.
200. Jaffe CC. Measures of response: RECISI, WHO, and new alternatives. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24:3245-3251.

201. Jamadar DA, Robertson BL, Jacobson JA, et al. Musculoskeletal sonography: important imaging pitfalls. *Am. J. Roentgenol.* 2010; 194(1):216-225.
202. James SL, Davis AM. Post-operative imaging of soft tissue sarcomas. *Cancer Imaging.* 2008;8:8-18.
203. Jeon DG, Songw S, Kong CB, et al. MFH of bone and osteosarcoma show similar survival and chemosensitivity. *Clin Orthop Relat Res.* 2011; 469(2):584-590.
204. Johnson GR, Zhuand H, Khan J, et al. Role of positron emission tomography with fluorine – 18-deoxyglucose in the detection of local recurrent and distant metastatic sarcoma. *Clin. Nucl. Med.* 2003; 28:815-820.
205. Kandel R, Coakley N, Werier J, et al. Surgical margins and handling of soft-tissue sarcoma in extremities: a clinical practice guideline. *Curr Oncol.* 2013; 20(3):247-254.
206. Kang S, Han I, Lee SA, Cho HS, Kim SH. Unplanned excision of soft tissue sarcoma: the impact of the referring hospital. *Surg. Oncol.* 2013; 22(2):17-22.
207. Kawaguchi N, Ahmed AR, Matsumoto S. The concept of curative margin in surgery for bone and soft tissue sarcoma. *Clin. Orthop.* 2004; 419:165-172.
208. Kebler J, Rot S, Bache M, et al. miR-199a-5p regulates HIF-1a and OSGIN2 and its expression is correlated to soft-tissue sarcoma patients outcome. *Oncol. Lett.* 2016; 12(6):5281-5288.
209. Khanfir K, Alzieu L, Terrir P, et.al. Does adjuvant radiation therapy increase loco-regional control after optimal resection of soft-tissue sarcoma of the extremities? *Eur. J. Cancer.* 2003; 39:1872-1880.
210. Kim Y, He YY. Ultraviolet radiation-induced non-melanoma skin cancer: Regulation of DNA damage repair and inflammation. *Genes Dis.* 2014; 1(2):188-198.
211. Knapp EL, Kransdorf MJ, Letson GD. Diagnostic imaging update: soft tissue sarcomas. *Cancer Control.* 2005; 12(1):22-26.

212. Koea JB, Leung D, Lewis J, et al. Histopathologic type: An independent prognostic factor in primary soft tissue sarcoma of the extremity? *Ann. Surg. Oncol.* 2003; 10 (4):432-440.
213. Kransdorf MJ, Murhey MD. Radiologic evaluation of soft tissue masses: a current perspective. *A.J.R.* 2000; 175(3):575-578.
214. Kruts Olena, Konovalenko Volodymyr, Bazas Volodymyr, Konovalenko Sergii, Didenko Gennadii, Litvinenko Oleksandr, Artamonova Anna, Gerashchenko Oksana. Combined Application of Anticancer Vaccines of IEPOR Series and Doxorubicin in Rats with Transplanted Walker Carcinosarcoma. *Journal of Cancer Treatment and Research.* 2020;8(4):74-78.
215. Labarre D, Aziza R, Filleronb T, et al. Detection of local recurrences of limb soft tissue sarcomas: Is magnetic resonance imaging (MRI) relevant? *European Journal of Radiology.* 2009; 72:50-53.
216. Larramendy ML, Tarkkanen M, Blomgvist C, et al. Comparative genomic hybridization of malignant fibrous histiocytoma reveals a novel prognostic marker. *Am J. Pathol.* 1997; 151(4):1153-1161.
217. Lauer S, Gardner JM. Soft tissue sarcomas-new approaches to diagnosis and classification. *Curr. Probl. Cancer.* 2013; 37(2):45-61.
218. Look Hong NJ, Hornicek FJ, Harmon DC, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for patients with high-risk extremity and truncal sarcomas: A. 10-year single institution retrospective study. *Eur. J. Cancer.* 2013; 49(4):875-883.
219. Lordick F. Multidisciplinary treatment for adult soft tissue sarcoma. *Chirurg.* 2009; 3:209-215.
220. Lorenzetti F, Salmi A, Tukiainen E. Morbidity on recipient site after muscle flap surgery on extremities. *Riv. Ital. Chir. Plast.* 2003; 35(1):7-9.
221. Lorio MV, Croce CM. Micro RNA dysregulation in cancer: diagnostics, monitoring and therapeutics. A comprehensive review. *EMBO Mol Med.* 2017; 9:852.

222. Le Vay J, O'Sullivan B, Catton C, et al. Outcome and prognostic factors in soft tissue sarcoma in the adult. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1993; 27:1091-1099.
223. Lewis JJ, Leung D, Espat J, et al. Effect of resection in extremity soft tissue sarcoma. *Ann. Surg.* 2000; 231(5):655-663.
224. Litvinenko OO, Korovin SI. Course and treatment features of undifferentiated pleomorphic sarcoma of soft tissues of extremities. *Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe (East European Scientific Journal)* 2019; 7(47): 33-36.
225. Litvinenko OO, Korovin SI, Kutsenko LB. Results of the treatment of the patients with malignant fibro histiocytoma of low limbs soft tissues. *Journal of Education, Health and Sport.* 2019; 9(5): 640-650.
226. Lytvynenko OO, Konovalenko VF, Ryzhov AY. Local recurrences after the treatment of soft tissue malignant fibrous histiocytoma (unclassified pleomorphic sarcoma) of the limbs. *Wiadomosci Lekarskie.* – 2019, tom LXXII, nr 8, 1523-1526.
227. Livak KJ, Kenneth J, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the $2^{-\Delta\Delta C_T}$ method. *Methods.* 2008; 25(4):402-408.
228. Lujambio A, Calin GA, Villanueva A, et al. A microRNA DNA methylation signature for human cancer metastasis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2008; 105(36):13556-13561.
229. Mankin HJ, Hornicek FJ, Delaney TF, et al. Pleomorphic spindle cell sarcoma (PSCS) formerly known as malignant fibrous histiocytoma (MFH); a complex malignant soft-tissue tumor. *Musculoskelet. Surg.* 2012; 96(3):171-177.
230. Maretty-Nielsen K. Relative mortality in soft tissue sarcoma patients: a Danish population-based cohort study / K. Maretty-Nielsen. N. Aggerholm-Pedersen, J. Keller, A. Safwat, S. Baerentzen, A.B. Pedersen // *BMC Cancer.* – 2014. – V.14. – P.682.

231. Matsumoto S, Ahmed AR, Kawaguchi N, Manabe J, Matsushita Y. Results of surgery for malignant fibrous histiocytomas of soft tissue. *Int. J. Clin. Oncol.* 2003; 8(2):104-109.
232. Mavrogenis AF, Soultanis K, Patapis P, Guerra G, Fabbri N, Ruggieri P, Papagelopoulos PJ. Pelvic resections. *Orthopedics.* 2012; 2:232-243.
233. Mazanet R, Antman K. Sarcomas of tissues and bone. *Cancer.* 1991;68:463-473.
234. Megerle K, Sauerbier M. Reconstructive treatment of soft tissue sarcoma of the upper extremity. *J. Hand. Surg. Am.* 2011; 7:1241-1247.
235. Me Kee MD, Liu DF, Brooks JJ, et al. The prognostic significance of margin width for extremity and trunk sarcoma. *J. Surg. Oncol.* 2004; 85:68-76.
236. Mendell JT, Olson EN. Micro RNAs in Stress signaling and human disease. *Cell.* 2012; 148(6):1172-1187.
237. Murphey MD, Senchak LT, Mambalam PK, et al. From the radiology pathology archives: ewing sarcoma family of tumors: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 2013; 33 (3):803-831.
238. Moureau-Zabotto L, Thomas L, Bui BN, et al. Management of soft tissue sarcomas in first isolated local recurrence: a retrospective study of 83 cases. *Cancer Radiother.* 2004; 8 (5):279-287.
239. Mohamed Guled, Laura Pazzaglia, Ioana Borze, Nada Mosakhani, et al. Differentiating Soft Tissue Leiomyosarcoma and Undifferentiated Pleomorphic Sarcoma: A miRNA Analysis. *Genes Chromosomes and Cancer.* 2014; 53(8):693-702.
240. Mohit Sachdeva, Jeffrey K. Mito, Chang-Lung Lee, Minsi Zhang, et al. MicroRNA-182 drives metastasis of primary sarcomas by targeting multiple genes. *J Clin Invest.* 2014; 124(10):4305-4319.
241. Nagano S, Yahiro Y, Yokouchi M, et al. Doppler ultrasound for diagnosis of soft tissue sarcoma: efficacy of ultrasound-based screening score. *Radiol Oncol.* 2015; 49(2):135-140.

242. Nakamura T, Kawai A, Sudo A. Analysis of the patients with soft sarcoma who received additional excision after unpinned excision: report from the Bone and Soft Tissue Tumor Registry in Japan. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2017; 47(11):1055-1059.
243. Nam EJ, Yoon H, Kim SW, et al. Micro RNA expression profiles in serous ovarian carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2008; 14:2690-2695.
244. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Soft Tissue Sarcomas, Version 1. 2017.
245. Nieto MA. EMT in development and disease. *Int. J. Dev. Biol.* 2009; 53(8-10):1541-1547.
246. Nishida T, Nishidama N, Kawata Y, et al. Mediastinal malignant fibrous histiocytoma developing from a foreign body granuloma. *Jap. J. Torac. Cardiovasc Surg.* 2005; 53(10):583-586.
247. Noria S, Davis A, Kandel R, Levesque J, O'Sullivan B, Wunder J, Bell R. Residual disease following unplanned excision of soft-tissue sarcoma of an extremity. *J. Bone Joint Surg. Am.* 1996; 5:650-655.
248. O'Brien JE, Stout AP. Malignant fibrous xanthomas. *Cancer.* 1964; 17: 1445-1455.
249. O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft tissue sarcoma of the limbs; a randomized trial. *Lancet.* 2002; 359(9325): 2235-2241.
250. Owens MA, Loken MR. Flow cytometry principles for clinical laboratory practice. *Quality Assurance for Quantitative Immunophenotyping.* Wiley-Liss, Inc. 1995; 120.
251. Ozcelik M, Seker M, Eraslan E, et al. Evaluation of prognostic factors in localized high-grade undifferentiated pleomorphic sarcoma: report of a multi-institutional experience of Anatolian Society of Medical Oncology. *Tumor Biology.* 2016; 37 (4):5231-5237.

252. Peiper M, Zurakowski D, Knoefel WT, Izbicki JR. Malignant fibrous histiocytoma of the extremities and trunk; an institutional review. *Surgery*. 2004; 135(1):59-66.
253. Pezner RD, Liu A, Chen YJ, et al. Full-dose adjuvant postoperative radiation therapy for retroperitoneal sarcomas. *Am. J. Clin. Oncol.* 2011; 34:511- 516.
254. Pezzi CM, Rawlings MS Jr, Esgro JJ, Pollock RE, Romsdahi MM. Prognostic factors in 227 patients with malignant fibrous histiocytoma. *Cancer*. 1992; 69(8): 2098-2103.
255. Pobirci DD, Bogdan F, Pobirci O, et al. Study of malignant fibrous histiocytoma: clinical, statistic and histopatological interrelation. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2011; 52(1 Suppl):385-388.
256. Pollock RE, Karnell LH, Menck HR, et al. The National Cancer Data base report on soft tissue sarcoma. *Cancer*. – 1996. – V.78. – P.2247-2257.
257. Potter DA, et al. High-grade soft tissue sarcomas of the extremities. *Cancer*. 1986; 58:190-205.
258. Quaja E, Calliada F, Bertolotto M, et al. Characterization of focal liver lesions with contrast-specific US modes and a sulfur hexafluoride-filled microbubble contrast agent: diagnostic performance and confidence. *Radiology*. 2004; 232(2):420-430.
259. Ranganath P. Micro RNA-155 and its role in malignant hematopoiesis. *Biomark Insights*. 2015; 10:95-102.
260. Ritchie D.A. MR imaging of synovial tumors and tumor like lesions. *The Brit. J. of Radiol.* 1999; 72:212-218.
261. Roberge D, Skamene T, Nahal A, et al. Radiological and pathological response following pre-operative radiotherapy for soft-tissue sarcoma. *Radiother. Oncol.* 2010; 97:404-407.
262. Rodriguez-Alfonso B, Mucientes Rasilla J, Mitjavila Casanovas M, et al. 18F-FDG-PET-CT in soft tissue sarcomas: When to image? *Rev Esp Med Nucl Imagen*. 2014; 33:43-49.

263. Rosenberg SA, et al. The treatment of soft tissue sarcoma of the extremities; Prospective randomized evaluation of 1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and 2) the role of adjuvant chemotherapy. *Ann. Surg.* 1982; 196:305-315.
264. Sachdeva M, Miti JK, Lee CL, et al. Micro RNA-182 drives metastasis of primary sarcomas by targeting multiple genes. *J. Clin. Invest.* 2014; 124(10):4305-4319.
265. Sanfiorenzo C, Ilie MI, Belaid A, et al. Two panels of plasma micro RNAs as non-invasive biomarkers for prediction of recurrence in resectable NSCLC. *PloS One.* – 2013; 8(1): e54596.
266. Schlemmer M, Wendtner CM, Issels RD. Ifosfamide with regional hyperthermia in soft-tissue sarcomas. *Oncology.* 2003; 65 (Suppl.2):76-79.
267. Schoenfeld GS, Morris CG, Scarborough MT, et al. Adjuvant radiotherapy in the management of soft tissue sarcoma involving the distal extremities. *Am. J. Clin. Oncol.* 2006; 29(1):62-65.
268. Segura MF, Hannaford DE, Menendez S, et al. Aberrant mir-182 expression promotes melanoma metastasis by repressing FOXO3 and microphthalmia – associated transcription factor. *Proc Natl Acad. Sci USA.* 2009; 106(6):1814-1819.
269. Semenov II, Zaytsev AN, Knyazhitskiy NPI, Ponomareva AI. Methods for diagnosis and evaluation of the extent of the spread of the process in soft tissue sarcomas. *Practical Oncology.* 2013; 14 (2):87-96.
270. Shi W, Indelicato DL, Morris CG, Scarborough MT, et al. Long-term treatment outcomes for patients with synovial sarcoma; a 40-year experience at the University of Florida. *Am. J. Clin. Oncol.* 2013; 36:83-88.
271. Shinozaki T, Kato K, Watanabe H, Yanapawa T, et al. Discriminant analysis of prognostic factors for malignant fibrous histiocytoma in soft tissue. *J. Orthop. Sci.* 2001; 6(4):339-342.

272. Si T, Liu C, Xu K, Gui Y. Association of miR-199a expression with clinicopathologic characteristics and prognosis of renal cell carcinoma. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2012; 32:1568-1571.
273. Simon MA, Enneking WF. The management of soft tissue sarcomas of the extremities. *J. Bone. Joint Surg*. 1976; 58:317-327.
274. Sindelar WF, Kinsella TJ. Normal tissue tolerance to intraoperative radiotherapy. *Surg. Oncol. Clin. North Am*. 2003; 12:925-942.
275. Spierer MM, Alektiar KM, Zelefsky MJ, et al. Tolerance of tissue transfers to adjuvant radiation rherapy in primary soft tissue sarcoma of the extremity. *Int. J. Radial. Oncol. Biol. Phys*. 2003; 56(4):1112-1116.
276. Stefanovski PD, Bidoli E, De Paoli A, et al. Prognostic factors in soft tissue sarcomas; a study of 395 patients. *Eur. J. Surg. Oncol*. 2002; 28:153-164.
277. Stoeckle E, Coindre JM, Kantor G. et al. Prospective evaluation of quality of surgery in soft tissue sarcoma. *Eur J. Surg. Oncol*. 2006; 32:1242-1248.
278. Stoeckle E, Coindre JM, Kantor G, et al. Evaluating surgery quality in soft tissue sarcoma. *Recent Resulrs. Cancer Res*. 2009; 179:229-242.
279. Stojadinovic A, Leung DH, Hoos A, Jaques DP, Lrwis JJ, Brennan MF. Analysis of the prognostic significance of microscopic margins in 2084 localized primary adult soft tissue sarcomas. *Ann. Surg*. 2002;3:424-434.
280. Stojadinovic A, Leung DH, Allen P, Lewis JJ, Jacques DP, Brennan MF. Primary adult soft tissue sarcoma: time-dependent influence of prognostic variables. *J. Clin. Oncol*. 2002; 20(21):4344-4352.
281. Stoeckle E, Coindre JM, Kantor G. et.al. Evaluating surgerg duality in soft tissue sarcoma. *Recent Results. Cancer Res*. 2009; 179:229-242.
282. Stotter AT, A'Hern RP, Fisher C, Mott AF. The influence of local recurrence of extremity soft tissue sarcoma on metastasis and survival. *Cancer*. 1990; 65:1119-1129.
283. Stramare R, Gazzola A, Coran A. Contrast-enhanced ultrasound findings in soft-tissue lesions: preliminary results. *J Ultrasound*. 2013; 16:21-27.

284. Strander H, Turesson I, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in soft tissue sarcomas. *Acta Oncologica*. 2003; 42:516-531.
285. Styring E, Billing V, Hartman L, Nilbert M, Seinen JM, Veurink N, Vult von Steyern F, Rydholm A. Simple guidelines for efficient referral of soft-tissue sarcomas: a population-based evaluation of adherence to guidelines and referral patterns. *J Bone Joint Surg Am*. 2012; 94(14):1291-1296.
286. Sugiura H, Nishida Y, Nakashima H, et al. Surgical procedures and prognostic factors for local recurrence of soft tissue sarcomas. *Orthop. Sci*. 2014; 19(1):141-149.
287. Suit H.D, Mankin NJ, Wood WC, Proppe KH. Preoperative, intraoperative and radiation in the treatment of primary soft tissue sarcoma. *Cancer*. 1985; 55:2659-2667.
288. Susini T, Olivieri S, Molino C, et al. DNA ploidy is stronger than lymph node metastasis as prognostic factor in cervical carcinoma: 10-year results of a prospective study. *Int. J. Gynecd. Cancer*. 2011; 21(4):678-684.
289. Taieb S, Cegnart L, Gauthier H. et al. Soft tissue sarcoma; role of imaging for initial diagnosis and treatment cancer. *Radiother*. 2006; 10(1-2):22-33.
290. Takahashi RU, Prieto-Vila M, Hironaka A, Ochiya T. The role extracellular vesicle micro RNAs in cancer biology. *Clin. Chem. Lab. Med*. 2017; 55:648-656.
291. Tanic M, Yanowski K, Andres E, et al. MiRNA expression profiling of fromalinfixed paraffin-embedded (FFPE) hereditary breast tumors. *Genom Data*. 2015; 3:75-79.
292. Taniguchi E, Yang Q, Tang W. et al. Cytologic grading of invasive breast carcinoma. *Acta Cytologica*. 2000; 44:587-591.
293. Tian R, Xie X, Han J, et al. miR-199a-3p negatively regulates the progression of osteosarcoma through targeting AXL. *Am J Cancer Res*. 2014; 4:738-750.

294. Trovik CS, Bauer HC, Alvegard TA, et al. Surgical margins local recurrence and metastasis in soft tissue sarcomas; 559 surgically – treated patients from the Scandinavian Sarcoma Group Register. *Eur. J. Cancer.* 2000; 36(6):710-716.
295. Trovik C, Bauer HCF, Styring E, Sundby Hall K, et al. The Scandinavian Sarcoma Group Register: 6,000 patients after 25 years of monitoring of referral and treatment of extremity and trunk wall soft-tissue sarcoma. *Acta Orthop.* 2017; 88(3):341-347.
296. Umer HM, Umer M, Qadir I, Abbasi N, Masood N. Impact of unplanned excision on prognosis of patients with extremity soft tissue sarcoma. *Sarcoma.* 2013; 3:49.
297. Vincent – Salomon A, Rousseau A, Jouve M, et al. Proliferation marker predictive of the pathological response and disease outcome of patients with breast carcinoma as treated by anthracycline – based preoperative chemotherapy. *Eur. J. Cancer.* 2004; 40(10):1502-1508.
298. Walker RA. Immunohistochemical markers as predictive tools for breast cancer. *J. Clin. Patol.* 2008; 61:689-696.
299. Weiss SW, Enzinger FM. Malignant fibrous histiocytoma. An analysis of 200 cases. *Cancer* 1978; 41: 2250-2256.
300. Weitz J, Antonescu CR, Brennan MF. Localized extremity soft tissue sarcoma improved knowledge with unchanged survival over time. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21(14):2719-2725.
301. Whooley BP, Gibbs JF, Mooney MM, et al. Primary extremity sarcoma: What is the appropriate follow-up? *Ann Surg Oncol.* 2000; 7:9-14.
302. Wiig JN, Tveit KM, Poulsen JP, et al. Preoperative irradiation and surgery for recurrent rectal cancer will intraoperative radiotherapy (IORT) be of additional benefit? A prospective study. *Radiother. Oncol.* 2002; 62:207-213.
303. Williard WC, Hajdu SI, Casper ES, Brennan M.F. Comparison amputation with limb-sparing operations for adult soft tissue sarcoma of the extremity. *Ann. Surg.* 1992; 215:269-275.

304. Wilson SR, Kim TK, Jang HJ, Burns PN. Enhancement patterns of focal liver masses: discordance between contrast-enhanced sonography and contrast-enhanced CT and MRI. *Am J Roentgenol.* 2007; 189(1):7-12.
305. Yan K, Gao J, Wang T, et al. Micro RNA-34a inhibits the proliferation and metastasis of osteosarcoma cells both in vitro and in vivo. *Plos One.* 2012; 7: e33778.
306. Yang J.C. A randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity / J.C. Yang, A.E. Chang, A.R. Baker [et.al.] // *J. Clin. Oncol.* – 1998. – V.16. – P.197-203.
307. Zaqars GK, Ballo MT, Pisters PW, Pollock RE, Patel SR, Benjamin RS, Evans HL, Prognostic factors for patients with localized soft-tissue sarcoma treated with conservation surgery and radiation therapy. An analysis of 1225 patients // *J. Clin. Oncol.* 2003;57(3):739-747.

ДОДАТОК А

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар Національного
інституту раку МОЗ України
канд. мед. наук А.П. Безносенко



«14» квітня 2020р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** «Прогностичні молекулярно-біологічні маркери злоякісної фіброзної гістіоцитомии».
- 2. Установа-розробник:** Національний інститут раку МОЗ України, м. Київ, 03022, вул. Ломоносова, 33/43.
- 3. Джерела інформації:** Литвиненко О.О., Коноваленко В.Ф., Швець Ю.В., та інші. Прогностичні молекулярно-біологічні маркери злоякісної фіброзної гістіоцитомии // Онкологія. – 2019. – Т.21. - №2. – С.142-147.
- 4. Місце впровадження:** Національний інститут раку МОЗ України
- 5. Термін впровадження:** із 01.2017 по 03.2020 рр.
- 6. Загальна кількість спостережень:** 46 хворих на злоякісну фіброзну гістіоцитому м'яких тканин кінцівок.
- 7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації (п.3)**

Показники	За даними	
	Авторів, які пропонують впровадження	Організації, що впровадили
Клінічна ефективність	56%	62%

- 8. Зауваження, пропозиції:** Зауважень немає, доцільно подальше впровадження в практику лікувально-профілактичних закладів України.
- 9. Відповідальний за впровадження:** Завідуючий відділення онкоортопедії, пухлин шкіри та м'яких тканин. Заслужений лікар України.

«14» квітня 2020

І.Б. Волков

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар Київського міського
клінічного онкологічного центру

О.М. Кітосов



2020р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Прогностичні молекулярно-біологічні маркери злоякісної фіброзної гістіоцитомии».
2. Установа-розробник: Національний інститут раку МОЗ України, м. Київ, 03022, вул. Ломоносова, 33/43.
3. Джерела інформації: Литвиненко О.О., Коноваленко В.Ф., Швець Ю.В., та інші. Прогностичні молекулярно-біологічні маркери злоякісної фіброзної гістіоцитомии // Онкологія. – 2019. – Т.21. - №2. – С.142-147.
4. Місце впровадження: Київський міський клінічний онкологічний центр
5. Термін впровадження: із 02.2019 по 02.2020 рр.
6. Загальна кількість спостережень: 14 хворих на злоякісну фіброзну гістіоцитому м'яких тканин кінцівок.
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації (п.3)

Показники	За даними	
	Авторів, які пропонують впровадження	Організації, що впровадили
Клінічна ефективність	56%	58%

8. Зауваження, пропозиції: Зауважень немає.
9. Відповідальний за впровадження: Лікар, хірург-онколог, к.мед.н..

«12» Травня 2020р.

В.Л. Кобись

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар клініки ДУ
«Національний науковий центр
радіаційної медицини НАМН України»
Ж.С. Ярошенко

«20» травня 2020р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Прогностичні молекулярно-біологічні маркери злоякісної фіброзної гістіоцитомии».
2. Установа-розробник: Національний інститут раку МОЗ України, м. Київ, 03022, вул. Ломоносова, 33/43.
3. Джерела інформації: Литвиненко О.О., Коноваленко В.Ф., Швець Ю.В., та інші. Прогностичні молекулярно-біологічні маркери злоякісної фіброзної гістіоцитомии // Онкологія. – 2019. – Т.21. - №2. – С.142-147.
4. Місце впровадження: Клініка ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України»
5. Термін впровадження: із 03.2019 по 02.2020 рр.
6. Загальна кількість спостережень: 16 хворих на злоякісну фіброзну гістіоцитому м'яких тканин кінцівок.
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації (п.3)

Показники	За даними	
	Авторів, які пропонують впровадження	Організації, що впровадили
Клінічна ефективність	56%	62%

8. Зауваження, пропозиції: Зауважень немає, доцільно подальше впровадження в практику лікувально-профілактичних закладів України.
9. Відповідальний за впровадження: Завідуючий відділення онкології.

«20» травня 2020р.  В.В. Поліщук

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор ДУ «Інститут медичної радіології
та онкології ім. С.П. Григор'єва НАМН України»
д.мед.н. проф. Красносельський М.В.



2020р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** «Прогностичні молекулярно-біологічні маркери злоякісної фіброзної гістіоцитомі».
- 2. Установа-розробник:** Національний інститут раку МОЗ України, м. Київ, 03022, вул. Ломоносова, 33/43.
- 3. Джерела інформації:** Литвиненко О.О., Коноваленко В.Ф., Швець Ю.В., та інші. Прогностичні молекулярно-біологічні маркери злоякісної фіброзної гістіоцитомі // Онкологія. – 2019. – Т.21. - №2. – С.142-147.
- 4. Місце впровадження:** ДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва НАМН України»
- 5. Термін впровадження:** із 01.2019 по 03.2020 рр.
- 6. Загальна кількість спостережень:** 17 хворих на злоякісну фіброзну гістіоцитому м'яких тканин кінцівок.
- 7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації (п.3)**

Показники	За даними	
	Авторів, які пропонують впровадження	Організації, що впровадили
Клінічна ефективність	56%	53%

- 8. Зауваження, пропозиції:** Зауважень немає.
- 9. Відповідальний за впровадження:** Керівник відділення онкологічної хірургії, д.мед.н., ст. наук. спів.

«26» Грудня 2020

І. М. Пономарьов

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Заст. директора ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»

чл.-кор. НАМНУ, д.мед.н., проф. Страфун С.С.

« 9 » червня 2020р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Прогностичні молекулярно-біологічні маркери злоякісної фіброзної гістіоцитоми».
2. **Установа-розробник:** Національний інститут раку МОЗ України, м. Київ, 03022, вул. Ломоносова, 33/43.
3. **Джерела інформації:** Литвиненко О.О., Коноваленко В.Ф., Швець Ю.В., та інші. Прогностичні молекулярно-біологічні маркери злоякісної фіброзної гістіоцитоми // Онкологія. – 2019. – Т.21. - №2. – С.142-147..
4. **Місце впровадження:** ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
5. **Термін впровадження:** з 02.2019 по 04.2020 рр.
6. **Загальна кількість спостережень:** 19 хворих на злоякісну фіброзну гістіоцитому м'яких тканин кінцівок.
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації (п.3)**

Показники	За даними	
	Авторів, які пропонують впровадження	Організації, що впровадили
Клінічна ефективність	56%	60%

8. **Зауваження, пропозиції:** Зауважень немає.
9. **Відповідальний за впровадження:** Провідний науковий співробітник відділу патології стопи та складного протезування, д.мед.н., професор Проценко В.В.

« 9 » червня 2020

В.В. Проценко

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор Комунального некомерційного підприємства «Центральна міська клінічна лікарня» Ужгородської міської ради

Курах І.І.

« 16 » _____ 2020р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Прогностичні молекулярно-біологічні маркери злоякісної фіброзної гістіоцитомі».

2. **Установа-розробник:** Національний інститут раку МОЗ України, м. Київ, 03022, вул. Ломоносова, 33/43.

3. **Джерела інформації:** Литвиненко О.О., Коноваленко В.Ф., Швець Ю.В., та інші. Прогностичні молекулярно-біологічні маркери злоякісної фіброзної гістіоцитомі // Онкологія. – 2019. – Т.21. - №2. – С.142-147.

4. **Місце впровадження:** Комунальне некомерційне підприємство «Центральна міська клінічна лікарня» Ужгородської міської ради

5. **Термін впровадження:** із 01.2019 по 03.2020 рр.

6. **Загальна кількість спостережень:** 14 хворих на злоякісну фіброзну гістіоцитому м'яких тканин кінцівок.

7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації (п.3)**

Показники	За даними	
	Авторів, які пропонують впровадження	Організації, що впровадили
Клінічна ефективність	56%	53%

8. **Зауваження, пропозиції:** Зауважень немає.

9. **Відповідальний за впровадження:** зав. кафедри онкології та радіології Ужгородського національного університету, лікар-онколог КНП «Ужгородська міська лікарня» проф. Готько Є.С.

« 16 » *червня* _____ 2020р.

Є.С. Готько

ДОДАТОК Б

Список публікацій здобувача

1. А. Ю. Палівець, С. І. Коровін, М. Н. Кукушкина, М. С. Смакова, Т. А. Тарасова, І. Б. Волков, О. О. Литвиненко. Лікування хворих на саркому м'яких тканин високого ступеня ризику // Клінічна онкологія. – 2013. - №1. – С. 14-19. *(Особистий внесок: аналіз літературних джерел; хірургічне та медикаментозне лікування хворих, набір клінічного матеріалу, участь у написанні статті).*
2. О.О. Литвиненко, С.Г. Бугайцов, О.О. Литвиненко. Маркер проліферації потенціалу пухлини Ki-67 – фактор прогнозу при місцево поширених пухлинах // Вісник морської медицини. Одеса. – 2018. - №1(78). – С.101-107. *(Особистий внесок: аналіз літературних джерел та результатів власного дослідження, формулювання висновків, підготовка статті до друку).*
3. О.О. Литвиненко, С.І. Коровін, О.О. Литвиненко, С.Г. Бугайцов. Злоякісна фіброзна гістіоцитома м'яких тканин кінцівок // Вісник морської медицини. – 2018. - № 1(79). – С.55-59. *(Особистий внесок: аналіз літературних джерел, хірургічне та медикаментозне лікування хворих, набір клінічного матеріалу, клінічний моніторинг за пацієнтами протягом всього періоду спостереження, аналіз та статистична обробка даних, формування висновків, підготовка статті до друку).*
4. О.О. Литвиненко, С.І. Коровін, О.О. Литвиненко, С.Г. Бугайцов. Розвиток місцевих рецидивів при злоякісній фіброзній гістіоцитомі м'яких тканин кінцівок // Вісник морської медицини. – 2018. - № 3(80) - С. 72-76. *(Особистий внесок: вивчення проблеми розвитку місцевих рецидивів при ЗФГ МТ кінцівок, проведення хірургічного, комбінованого та комплексного лікування, клінічний моніторинг за пацієнтами, набір клінічного матеріалу, здійснення аналізу та узагальнення результатів, написання статті).*

5. В.Ф. Коноваленко, Г.С. Лисовеко, И.Б. Волков, А.А. Литвиненко, В.Л. Кобысь, Ф.Ю. Різов, В.В. Проценко, С.В. Коноваленко. Результаты индивидуализированной химиотерапии у больных саркомой мягких тканей // Медицина неотложных состояний – 2018. - № 6(93) - С.20-24. *(Особистий внесок: аналіз літературних джерел, набір клінічного матеріалу, узагальнення результатів, участь у написанні та оформленні статті).*

6. О.О. Литвиненко, С.І. Коровін, О.О. Литвиненко, В.Є. Сафонов. Злоякісна фіброзна гістіоцитома м'яких тканин гомілки // Сучасні аспекти військової медицини. Збірник наукових праць. Випуск 25. – 2018. - С.118-124. *(Особистий внесок: аналіз літературних джерел, набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів, формування висновків, підготовка статті до друку).*

7. О.О. Литвиненко, С.І. Коровін, О.О. Литвиненко, В.Є. Сафонов. Злоякісна фіброзна гістіоцитома м'яких тканин плеча та передпліччя // Сучасні аспекти військової медицини. Збірник наукових праць. Випуск 25. – 2018. – С.125-131. *(Особистий внесок: аналіз літературних джерел та результатів власного дослідження, хірургічне, комбіноване та комплексне лікування хворих, формування висновків, підготував статтю до друку).*

8. О.О. Литвиненко, Л.Б. Куценко, І.Б. Волков. Порівняльний аналіз показників віддалених результатів у хворих на злоякісну фіброзну гістіоцитому м'яких тканин кінцівки // Клінічна онкологія. – 2018. - №4. – С. 264-268. *(Особистий внесок: аналіз літературних джерел, лікування пацієнтів на ЗФГ МТ кінцівок, проведення аналізу отриманих результатів, статистична обробка даних, підготовка статті до друку).*

9. О.О. Литвиненко, В.Ф. Коноваленко, Ю.В. Швець, Т.В. Борікун, Т.В. Задворний, Н.Ю. Лук'янова. Прогностичні молекулярно-біологічні маркери злоякісної фіброзної гістіоцитомы // Онкологія – 2019. - Т.21. - №2(80). – С.142-147. *(Особистий внесок: аналіз літературних джерел. Хірургічне та медикаментозне лікування хворих. Клінічний моніторинг за пацієнтами)*

протягом всього періоду спостереження, аналіз отриманих результатів, розробка алгоритму прогнозування агресивності перебігу ЗФГ, участь у написанні статті).

10. О.О. Литвиненко, С.І. Коровін. Особливості перебігу та лікування недеференційованої плеоморфної саркоми м'яких тканин кінцівок // East European Scientific Journal. 2019; 7(47): 33-36. *(Особистий внесок: аналіз літературних джерел та результатів власного дослідження, формування висновків, вивчення факторів, що суттєво впливають на розвиток місцевих рецидивів, написання статті).*

11. Oleksandr O. Lytvynenko, Volodymyr F. Konovalenko, Anton Yu. Ryzhov. Local recurrences after the treatment of soft tissue malignant fibrous histiocytoma (unclassified pleomorphic sarcoma) of the limbs // Wiadomosci Lekarskie. – 2019, tom LXXII, nr 8, 1523-1526. *(Особистий внесок: аналіз літературних джерел, хірургічне та медикаментозне лікування хворих, аналіз отриманих результатів, формування висновків, підготовка роботи до друку).*

12. О.О. Litvinenko, S.I. Korovin, L.B. Kutsenko. Results of the treatment of the patients with malignant fibro histiocytoma of low limbs soft tissues // Journal of Education, Health and Sport. 2019; 9(5): 640-650. *(Особистий внесок: аналіз літературних джерел, хірургічне та медикаментозне лікування хворих, клінічний моніторинг за пацієнтами протягом всього періоду спостереження, аналіз отриманих результатів, написання статті).*

13. Olena Kruts, Volodymyr Konovalenko, Volodymyr Bazas, Sergii Konovalenko, Gennadii Didenko, Oleksandr Litvinenko, Anna Artamonova, Oksana Gerashchenko. Combined Application of Anticancer Vaccines of IEPOR Series and Doxorubicin in Rats with Transplanted Walker Carcinosarcoma // Journal of Cancer Treatment and Research. 2020;8(4):74-78. *(Особистий внесок: аналіз та узагальнення результатів дослідження, формування висновків, участь у написанні та оформленні статті).*

14. Патент 113582 України на корисну модель, МПК А61К35/13, А61Р35/00, А61N5/10, А61В8/08. Спосіб неад'ювантного лікування хворих на саркому м'яких тканин високого ступеня ризику / С. І. Коровін, А. Ю. Палівець, В. В. Остафійчук, М. М. Кукушкіна, С. І. Бойчук, О. О. Литвиненко; заявник і власник ДВНЗ «Національний інститут раку». – u 2016 06586; заявл. 16.06.2016; опубл. 10.02.2017. – Бюл. № 3. *(Особистий внесок: аналіз літературних джерел, лікування хворих на саркому м'яких тканин, опис корисної моделі, участь у оформленні заявки на патент).*

15. С. І. Коровін, А. Ю. Палівець, М. Н. Кукушкіна, І. Б. Волков, О. О. Литвиненко. Комбіноване лікування хворих на саркому м'яких тканин кінцівок і тулуба високого ступеня ризику // Інформаційний листок. – 2012. – 4 с.

16. Д. А. Бази́ка, О. О. Литвиненко, С. Г. Бугайцов, Є. М. Божок, О. О. Литвиненко, О. С. Краснопольська. Диференційна діагностика злоякісних і доброякісних лімфаденопатій // Методичні рекомендації. Київ. – 2017. – 38с.

17. В. Ф. Коноваленко, О. О. Литвиненко. Ад'ювантна хіміотерапія сарком м'яких тканин // Матеріали YI Конгресу Південо-Східно Європейського Медичного форуму та XIY з'їзду Всеукраїнського лікарського товариства. Одеса. 9-12 вересня 2015. - С. 58.

18. О.О. Литвиненко, В. Ф. Коноваленко, О. О. Литвиненко. Фактори прогнозу у хворих з саркома́ми м'яких тканин // Матеріали YI Конгресу Південо-Східно Європейського Медичного форуму та XIY з'їзду Всеукраїнського лікарського товариства. Одеса. 9-12 вересня 2015. – С. 59-60.

19. В. В. Остафійчук, С. І. Коровін, В. С. Іванкова, А. Ю. Палівець, М. Н. Кукушкіна, С. І. Бойчук, О.О. Литвиненко, М. І. Полій. Комбінація хірургічного та променевого лікування у хворих на саркому м'яких тканин // Матеріали XIII з'їзду онкологів та радіологів України. Київ. 26-28 травня 2016. Український радіологічний журнал - 2016. - С.104.

20. О. О. Литвиненко, С. Г. Бугайцов, О. О. Литвиненко, О. С. Краснопольська. Синдром збільшених лімфатичних вузлів аксиллярної області // Матеріали XIII з'їзду онкологів та радіологів України. Київ. 26-28 травня 2016. Український радіологічний журнал - 2016. - С.141.

21. В. Ф. Коноваленко, О. О. Литвиненко. Сучасні уявлення відносно захворюваності на злоякісні фіброзні гістіоцитоми м'яких тканин кінцівок // Матеріали XVI Конгресу Світової федерації Українських лікарських товариств. Берлін - Київ. 22-23 серпень 2016. – С.181.

22. В. Ф. Коноваленко, О. О. Литвиненко. Лікування хворих на злоякісні фіброзні гістіоцитоми м'яких тканин плеча // Матеріали XVI Конгресу Світової федерації Українських лікарських товариств. Берлін - Київ. 22-23 серпень 2016. – С.182.

23. В. Ф. Коноваленко, О. О. Литвиненко. Комбіноване лікування злоякісної фіброзної гістіоцитоми м'яких тканин // Матеріали XVI Конгресу Світової федерації Українських лікарських товариств. Берлін - Київ. 22-23 серпня 2016. – С.182.

24. С. І. Коровін, О. О. Литвиненко. Клінічна характеристика хворих на злоякісні фіброзні гістіоцитоми м'яких тканин кінцівок // Матеріали XVI з'їзду Всеукраїнського лікарського товариства. Кам'янець-Подільський. 28 вересня – 1 жовтня 2017. - С. 235.

25. О. О. Литвиненко, С. І. Коровін. Місцеві рецидиви злоякісної фіброзної гістіоцитоми м'яких тканин // Матеріали XVI з'їзду Всеукраїнського лікарського товариства. Кам'янець-Подільський. 28 вересня – 1 жовтня 2017. - С. 236.

26. О.О. Литвиненко, С.Г. Бугайцов, О.О. Литвиненко. Маркер пухлинної прогресії Ki-67 при злоякісних новоутвореннях. // Матеріали міжнародного наукового XVII Конгресу Світової федерації Українських лікарських товариств. Тернопіль, 20-22 вересня 2018. – С.216.

27. О.О. Литвиненко, С.Г. Бугайцов, О.О. Литвиненко, Г.Ф. Шахрай. Плоїдність – один із важливих факторів прогнозу пухлини // Матеріали

міжнародного наукового XVII Конгресу Світової федерації Українських лікарських товариств. Тернопіль, 20-22 вересня 2018. – С. 216-217.

28. О.О. Литвиненко, С.Г. Бугайцов, О.О. Литвиненко, Г.Ф. Шахрай. Роль мікроРНК при онкологічній патології // Матеріали міжнародного наукового XVII Конгресу Світової федерації Українських лікарських товариств. Тернопіль, 20-22 вересня 2018. – С.217.

29. О.О. Литвиненко, Т.В. Борікун, Д.М. Горбик, Т.В. Задворний. Прогностичні молекулярно-біологічні маркери злоякісної фіброзної гістіоцитоми // Науково-практична конференція «Фундаментальна медицина: інтегральні підходи до терапії хворих з онкопатологією» Онкологія - 2019. – Т.21. - №1(79). – С.67-68.

Відомості про апробацію результатів дисертації

1. VI конгрес Південно-Східно Європейського Медичного форуму та XIV з'їзді Всеукраїнського лікарського товариства (м. Одеса, 9-12 вересня 2015р.) – постерна доповідь
2. VI конгрес Південно-Східно Європейського Медичного форуму та XIV з'їзді Всеукраїнського лікарського товариства (м. Одеса, 9-12 вересня 2015р.) – усна доповідь
3. XIII з'їзд онкологів та радіологів України (м. Київ, 26-28 травня 2016р.) - постерна доповідь
4. XVI конгрес Світової Федерації Українських лікарських товариств (м. Київ, 22-23 серпня 2016р.) – усна доповідь
5. XVI конгрес Світової Федерації Українських лікарських товариств (м. Київ, 22-23 серпня 2016р.) – постерна доповідь
6. IX Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (Минск, 15-17 июня 2016 г.) – постерна доповідь
7. XVI з'їзд Всеукраїнського лікарського товариства (Кам'янець-Подільський 28 вересня – 1 жовтня 2017р.) – постерна доповідь
8. XVI з'їзд Всеукраїнського лікарського товариства (Кам'янець-

Подільський 28 вересня – 1 жовтня 2017р.) – усна доповідь

9. XVII Конгрес Світової Федерації Лікарських товариств (м. Тернопіль 20-23 вересня 2018р.) – постерна доповідь

10. XVII Конгрес Світової Федерації Лікарських товариств (м. Тернопіль 20-23 вересня 2018р.) – усна доповідь

11. Науково-практична конференція молодих вчених «Фундаментальна медицина:інтегральні підходи до терапії хворих з онкопатологією» (Київ, 4–5 лютого 2019 р.) - усна доповідь