

САРКОМЫ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Индивидуального
пользования,
ГЭОТАР-Медиа»

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Саркомы мягких тканей — относительно редкие заболевания, они составляют около 1% всех злокачественных опухолей человека [25, 39, 41, 89].

Саркомы мягких тканей почти с одинаковой частотой поражают лиц обоего пола с небольшим преобладанием женщин (5:4), чаще в возрасте 20–30 лет. Около 1/3 больных составляют лица моложе 30 лет. Среди злокачественных опухолей у детей они занимают 5-е место.

В США в 2003 г. зарегистрировано 11 120 заболевших, что составило 0,8% вновь выявленных злокачественных опухолей человека. В России в 2004 г. зарегистрировано 0,7% вновь выявленных опухолей человека.

ПРОФИЛАКТИКА

Сведений нет.

СКРИНИНГ

Сведений нет.

КЛАССИФИКАЦИЯ

До сих пор саркомы мягких тканей представляют собой группу наименее изученных злокачественных опухолей человека, в диагностике и лечении которых много трудностей и наибольшее число ошибок.

Под общим названием «саркомы мягких тканей» объединяют большое число различных по своим клиническим и морфологическим признакам опухолей. Мягкими тканями обозначают все неэпителиальные внескелетные ткани, за исключением ретикулоэндотелиальной системы, глии и тканей, поддерживающих специфические органы и внутренности. Клиническое и морфологическое понятие «мягкие ткани», помимо костей, исключает лимфоидную ткань, кожу, паренхиматозные органы, центральную нервную систему, ганглии и параганглиозные структуры. Опухоли брюшинного пространства, средостения и орбиты выделяют в особую группу.

Выделяют опухоли и опухолеподобные образования фиброзной, жировой, мышечной, лимфоидной, синовиальной тканей, мезотелия, кровеносных сосудов, периферических нервов, симпатических ганглиев, параганглиозных структур, плюрипотентной мезен-

химии и эмбриональных структур. К дополнительным группам отнесены опухоли возможного экстрагонадного зародышевого происхождения, опухоли неясного гистогенеза и неопухолевые или сомнительные опухолевые поражения.

Наиболее часто выявляют рабдомиосаркомы, фибросаркомы, липосаркомы, несколько реже — злокачественные гистиоцитомы, саркомы мягких тканей неясного генеза, небольшое число составляют синовиальные саркомы, лейомиосаркомы, злокачественные шванномы, ангиосаркомы и пр.

Международная морфологическая классификация сарком мягких тканей (Lyon, France, 2002)

Опухоли жировой ткани.

- Промежуточные (местно-агрессивные):
 - ◇ Атипичный липоматоз/высокодифференцированная липосаркома.
- Злокачественные:
 - ◇ Недифференцированная липосаркома.
 - ◇ Миксоидная липосаркома.
 - ◇ Круглоклеточная липосаркома.
 - ◇ Полиморфная липосаркома.
 - ◇ Липосаркома смешанного типа.
 - ◇ Липосаркома без признаков дифференцировки.

Фибробластические/миофибропластические опухоли.

- Промежуточные (местно-агрессивные):
 - ◇ Поверхностный фиброматоз (подошвенный/ладонный).
 - ◇ Фиброматоз десмоидного типа.
 - ◇ Липофиброматоз.
- Промежуточные (редко метастазирующие):
 - ◇ Солитарная фиброзная опухоль
 - ◇ и гемангиоперицитомы, включая липоматозную гемангиоперицитому.
 - ◇ Воспалительная миофибропластическая опухоль.
 - ◇ Миофибропластическая саркома низкой степени дифференцировки.
 - ◇ Миксоидная фибропластическая саркома.
 - ◇ Инфантильная фибросаркома.
- Злокачественные:
 - ◇ Зрелая фибросаркома.
 - ◇ Миксофибросаркома.
 - ◇ Медленнорастущая фибромиксоидная саркома гиалинизирующая веретенноклеточная опухоль.

- ◇ Склерозирующая эпителиоидная фибросаркома.
- Так называемые фиброгистиоцитарные опухоли.**
- Промежуточные (местно-агрессивные):
 - ◇ Плеоморфная фиброгистиоцитарная опухоль.
 - ◇ Гигантоклеточная опухоль мягких тканей.
- Злокачественные:
 - ◇ Плеоморфная MFH (злокачественная фиброзная гистиоцитология)/недифференцированная плеоморфная саркома.
 - ◇ Гигантоклеточная MFH/недифференцированная плеоморфная саркома с гигантскими клетками.
 - ◇ Воспалительная MFH/недифференцированная плеоморфная саркома с преобладанием воспаления.
- Гладкомышечные опухоли.**
- ◇ Лейомиосаркома (включая кожную).
- Перицитарные (периваскулярные) опухоли.**
- ◇ Гломусная опухоль (её варианты)/злокачественная гломусная опухоль.
- ◇ Миоперицитомы.
- Опухоли скелетной мускулатуры.**
- Злокачественные:
 - ◇ Эмбриональная рабдомиосаркома (веретенноклеточная, анапластическая).
 - ◇ Альвеолярная рабдомиосаркома (солидная, анапластическая).
 - ◇ Плеоморфная рабдомиосаркома.
- Сосудистые опухоли.**
- Промежуточные (местно-агрессивные):
 - ◇ Гемангиоэндотелиома типа Капоши.
- Промежуточные (редко метастазирующие):
 - ◇ Ретиформная гемангиоэндотелиома.
 - ◇ Папиллярная внутрилимфатическая ангиоэндотелиома.
 - ◇ Смешанная гемангиоэндотелиома.
 - ◇ Саркома Капоши.
- Злокачественные:
 - ◇ Эпителиоидная гемангиоэндотелиома.
 - ◇ Ангиосаркома мягких тканей.
- Костно-хрящевые опухоли.**
- ◇ Мезенхимальная хондросаркома.
- ◇ Внескелетная остеосаркома.
- Опухоли неясного генеза.**
- Промежуточные (редко метастазирующие):
 - ◇ Ангиоматоидная фиброзная гистиоцитомы.

- ◇ Осифицирующая фибромиксоидная опухоль (атипичная/злокачественная).
- ◇ Смешанная опухоль.
- ◇ Миоэпителиома.
- ◇ Парахондрома.
- Злокачественные:
 - ◇ Синовиальная саркома.
 - ◇ Эпителиоидная саркома.
 - ◇ Альвеолярная мягкотканная саркома.
 - ◇ Светлоклеточная саркома мягких тканей.
 - ◇ Внескелетная миксоидная хондросаркома (хордоидного типа).
 - ◇ Примитивная нейроэктодермальная опухоль (PNET).
 - ◇ Внескелетная саркома Юинга.
 - ◇ Десмопластическая мелко-круглоклеточная опухоль.
 - ◇ Внепочечная рабдоидная опухоль.
 - ◇ Злокачественная мезенхимома.
 - ◇ Новообразования с периваскулярной эпителиоидно-клеточной дифференцировкой (PEComa) светлоклеточная миомеланоцитарная опухоль.
 - ◇ Интимальная саркома.

Каждая из представленных гистологических форм отличается не только по морфологическим признакам и гистогенезу, но и имеет особое клиническое течение. Такое многообразие морфологических форм этих опухолей вызывает значительные трудности при установлении гистологического диагноза. Нередки случаи, особенно при низкой дифференцировке опухоли, когда практически невозможно определить исходную ткань новообразования. Кроме того, даже при установлении точного гистологического диагноза нельзя с уверенностью прогнозировать клиническое течение [4, 17, 50].

Международная классификация по системе TNM (Международный противораковый союз (UICC), 6-е издание) [54]

T – первичная опухоль

- TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли.
- T0 – первичная опухоль не определяется.
- T1 – опухоль размером до 5 см в наибольшем измерении:
 - ◇ T1a – поверхностная опухоль*;
 - ◇ T1b – глубокая опухоль*.

* Поверхностные опухоли локализируются выше поверхностной фасции без инвазии фасции; глубокие опухоли локализируются ниже поверхностной фасции или прорастают фасцию.

- T2 – опухоль размером более 5 см в наибольшем измерении:
 - ◇ T2a – поверхностная опухоль;
 - ◇ T2b – глубокая опухоль.

N – регионарные лимфатические узлы

- NX – недостаточно данных для определения регионарных лимфатических узлов.
- N0 – нет гистологических данных о метастатическом поражении регионарных лимфатических узлов.
- N1 – гистологические данные о наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах.

M – отдалённые метастазы

- MX – недостаточно данных для определения отдалённых метастазов.
- M0 – нет отдалённых метастазов.
- M1 – есть отдалённые метастазы.

Патологическая классификация pTNM

Категории pT, pN и pM соответствуют категориям T, N и M.

Гистопатологическая дифференцировка

- GX – степень дифференцировки не может быть установлена.
- G1 – высокая степень дифференцировки.
- G2 – средняя степень дифференцировки.
- G3 – низкая степень дифференцировки.
- G4 – недифференцированные опухоли.

Примечание. После определения гистологического типа опухоли оценивают степень дифференцировки с учётом критериев клеточного полиморфизма, митотической активности, частоты некрозов. Количество межклеточного вещества, коллагена, слизи расценивают как благоприятный фактор при определении степени дифференцировки.

Группировка по стадиям

- Стадия IA:
 - ◇ G1, 2 T1a N0 M0;
 - ◇ G1, 2 T1b N0 M0.
- Стадия IB – G1, 2 T2a N0 M0.
- Стадия IIA – G1, 2 T2b N0 M0.
- Стадия IIB:
 - ◇ G3, 4 T1a N0 M0;

- ◇ G3, 4 T1b N0 M0.
- Стадия IIС – G3, 4 T2 N0 M0.
- Стадия III – G3, 4 T2b N0 M0.
- Стадия IV:
 - ◇ любая G любая T N1 M0;
 - ◇ любая G любая T любая N M1.

Система стадирования (AJCC) [2]

Гистопатологическая дифференцировка

- G1 – низкая степень дифференцировки.
- G2 – средняя степень дифференцировки.
- G3 – высокая степень дифференцировки.

T – первичная опухоль

- TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли.
- T0 – первичная опухоль не определяется.
- T1 – опухоль размером до 5 см в наибольшем измерении:
 - ◇ T1a – поверхностная опухоль*;
 - ◇ T1b – глубокая опухоль*.
- T2 – опухоль размером более 5 см в наибольшем измерении:
 - ◇ T2a – поверхностная опухоль;
 - ◇ T2b – глубокая опухоль.

N – регионарные лимфатические узлы

- N0 – нет гистологических данных о метастатическом поражении регионарных лимфатических узлов.
- N1 – гистологические данные о наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах.

M – отдалённые метастазы

- M0 – нет отдалённых метастазов.
- M1 – есть отдалённые метастазы.

Группировка по стадиям

- Стадия I:
 - ◇ T1a,b N0 M0 G1;
 - ◇ T2a,b N0 M0 G1.
- Стадия II:
 - ◇ T1a,b N0 M0 G2–3;

* Поверхностные опухоли локализируются выше поверхностной фасции без инвазии фасции; глубокие опухоли локализируются ниже поверхностной фасции или прорастают фасцию.

- ◇ T2a N0 M0 G2–3.
- Стадия III – T2b N0 M0 G2–3.
- Стадия IV:
 - ◇ любая T N1 M0 любая G;
 - ◇ любая T N0 M1 любая G.

ДИАГНОСТИКА

Жалобы и анамнез

Наиболее часто больные обращаются к врачу, обнаружив у себя безболезненную опухоль. У 2/3 больных опухоль – первый и единственный симптом заболевания. Иногда к этому присоединяются неврологическая симптоматика при сдавлении или прорастании опухолью магистральных нервов и сосудистые расстройства при сдавлении магистральных сосудов. При поражении надкостницы и кортикального слоя кости появляются боли, характерные для костной патологии. При вовлечении в опухолевый процесс капсулы сустава нарушается его функция.

Первоначально появляется боль у 19% больных, а болезненные опухоли наблюдают всего у 9% пациентов. Выраженный болевой синдром встречается только при сдавлении опухолью нервных стволов или прорастании кости^A [75].

Злокачественные опухоли мягких тканей, как правило, на начальных этапах её прогрессирования растут незаметно в толще мышечного слоя, не причиняя больному субъективных неприятностей, поэтому в 70% их обнаруживают случайно. По мере роста опухоли увеличивается её объём и происходит распространение на окружающие ткани и органы, тогда в основном и появляются соответствующие клинические симптомы. При локализации на конечностях это чаще всего припухлость, боль и ограничение функции суставов.

Местно распространение опухоли происходит преимущественно по межфасциальным пространствам, периневрально и перивазально.

Клиническое течение злокачественных опухолей мягких тканей характеризуется определённой вариабельностью. В одних случаях опухоль после хирургического удаления упорно рецидивирует в течение многих лет, не давая отдалённых метастазов, в других, наоборот, вскоре после удаления опухоли появляются множественные отдалённые метастазы, для третьих характерно длительное безрецидивное течение после хирургического или комбинированного лечения. Описанная вариабельность в определённой степени

связана с различиями в гистогенезе, однако даже при аналогичных по строению опухолях у разных пациентов можно наблюдать неодинаковую её биологическую активность^A [75].

В последние два десятилетия возрос интерес к изучению злокачественных опухолей мягких тканей. Это связано с целым рядом факторов [75].

- Частые и упорные местные рецидивы сарком мягких тканей.
- Склонность к гематогенному и в меньшей степени лимфогенному метастазированию.
- Значительные диагностические трудности в определении природы опухоли и её местного распространения, особенно при рецидивах.
- Частые врачебные ошибки в диагностике и лечении сарком мягких тканей. Важно, чтобы каждого больного с подозрением на опухоль мягких тканей обследовали и лечили в онкологических учреждениях, где работают специалисты, имеющие соответствующий опыт в диагностике и лечении данного заболевания [33].
- Частая необходимость выполнения обширных калечащих операций.
- Неблагоприятный прогноз заболевания.
- Поиск адекватных методов лечения.

Рецидивирование сарком мягких тканей объясняют следующими моментами.

- Отсутствие истинной капсулы (в результате компрессии опухолевых и нормальных клеток образуется псевдокапсула).
- Склонность к инфильтративному росту, т.е. способность распространяться за пределы пальпируемой опухоли, что приводит к рецидиву после её экономного иссечения в объёме, неадекватном истинному поражению.
- Мультицентричность зачатков, когда на диагностическом и лечебном этапах возникают трудности в определении распространённости опухолевого процесса и выборе адекватного метода лечения.

Из-за видимой безобидности опухоли при её обнаружении со стороны как больного, так и врачей общей лечебной сети часто допускаются диагностические ошибки. Довольно обычно при саркомах диагноз звучит как киста, липома, ушиб, миозит, абсцесс, гематома, артрит, бурсит, гигрома, узловый фасциит и т.д. Если есть болевой синдром, нередко больных длительное время лечат по поводу «неврита», «плексита» и пр. Неполное обследование, отсутствие онкологической настороженности и ошибочный диагноз ведут к неправильной лечебной тактике, т.е. применению физиотера-

плевтических процедур, нерадикальных оперативных вмешательств, рассечению опухоли в связи с предполагаемым абсцессом или гематомой [33].

В среднем сроки установления диагноза колеблются от 6 до 12 мес с момента появления симптомов заболевания.

По своему клиническому течению саркомы мягких тканей условно разделяют на 3 группы.

- Опухоли с низкой потенцией к метастазированию, отличающиеся склонностью к инфильтративному росту и рецидивам, которые могут возникать неоднократно на протяжении десятилетий. Метастазирование этих опухолей происходит реже, чем в других группах.
- Злокачественные опухоли, склонные к раннему метастазированию.
- Опухоли, обладающие признаками клинического течения первых двух.

Рецидивирование и метастазирование чрезвычайно затрудняют лечение больных с саркомой мягких тканей. Даже при опухолях, доступных для визуального и пальпаторного обследования, до 80% больных поступают в специализированные лечебные учреждения с рецидивами или продолженным ростом после нерадикального лечения [18].

При злокачественных опухолях мягких тканей наиболее типичен гематогенный путь метастазирования. 70–80% метастазов локализуются в лёгких [15, 21, 26, 29, 32, 69–72, 75, 76, 90]. Метастатическое поражение костей и печени возникает реже [15, 26].

Лимфогенный путь метастазирования менее характерен для сарком мягких тканей. Однако поражение регионарных лимфатических узлов наблюдают в 15% случаев, а при некоторых морфологических формах, например при липосаркомах, — в 30%. Повышенная склонность к лимфогенному метастазированию отмечена у рабдомиосарком, синовиальных сарком, светлоклеточных сарком [51, 55].

Вовлечение в процесс регионарных лимфатических узлов — плохой прогностический фактор. Так, 5-летняя выживаемость больных саркомами мягких тканей с метастазами в регионарных лимфатических узлах составляет только 24%, а некоторые авторы дают ещё более низкий показатель — 6,6%. При этом следует иметь в виду, что далеко не всегда увеличение регионарных лимфатических узлов у больного с саркомой мягких тканей свидетельствует о их метастатическом поражении. Чаще это реактивная гиперплазия, поэтому необходимо провести цитологическое исследование пункционного материала из увеличенных лимфатических узлов, а в некоторых случаях и морфологическое.

До установления точного диагноза больному не следует проводить какое-либо лечение.

Осмотр и пальпация

Определяют локализацию, темпы роста, консистенцию и поверхность опухоли, состояние кожных покровов над ней, наличие увеличенных регионарных лимфатических узлов.

Свыше 40% всех сарком мягких тканей локализируются на нижних конечностях, а вместе с ягодичной областью их частота достигает 60%, причем 75% из них локализуется на бедре и в области коленного сустава. Верхние конечности поражаются в 15–20%. Таким образом, 60% сарком мягких тканей локализируются на конечностях, около 30% – на туловище и 10% – на голове и шее [25, 42].

Темп роста опухоли различный. Это могут быть длительно существующие новообразования, медленно увеличивающиеся в размерах и не причиняющие беспокойства больному. Иногда наблюдают быстрый рост опухоли, когда в течение нескольких недель она достигает больших размеров, сопровождается болью, часто нарушением функции конечности и интоксикацией. Иногда темп роста меняется, чаще в сторону ускорения. В ряде случаев причина изменения темпа роста – травма, пункция или биопсия опухоли.

Опухоль может быть плотной или мягкой, болезненной или умеренно болезненной. Для обнаружения опухоли важна глубина её расположения в тканях. Поверхностно расположенные опухоли диагностировать легко, большие при небольших размерах новообразований обращаются к врачу в относительно ранние сроки.

При глубоком расположении опухоли в проксимальных отделах конечностей, особенно нижних, её удаётся пальпировать только тогда, когда она достигает больших размеров.

Наиболее характерный признак, отличающий саркомы от доброкачественных опухолей и неопухолевых заболеваний, – рост опухоли и ограничение подвижности новообразования от едва уловимой фиксации до полного сращения с подлежащими тканями. Этот симптом обусловлен инфильтративным характером роста опухоли.

Поверхность и консистенция опухоли не имеют патогномоничных черт. Одинаково часто встречаются опухоли с бугристой или гладкой поверхностью. Консистенция сарком мягких тканей варьирует от хрящевой плотности до мягкоэластической, но бывает и неравномерной, когда наряду с участком плотной консистенции встречаются очаги размягчения и флюктуации. Изменения кожи над опухолью в виде багрово-цианотичной окраски, инфильтрации, повышения температуры, изъязвления и расширения подкож-

ных вен — относительно поздние симптомы и более характерны для бурно растущих опухолей. Прорастание кожи опухолью наблюдаются чаще всего при поверхностном её расположении и при рецидивах.

Инструментальные методы обследования

Рентгенологическое исследование (обзорные снимки, прицельные мягкие рентгенограммы, томограммы, рентгенограммы органов грудной клетки). Обычная рентгенограмма позволяет обнаружить тень опухоли и наличие в ней кальцинатов, выявить изменения в костях, деформацию прилежащих к опухоли фасциальных перемычек. Специальные мягкие снимки и томограммы дают возможность определить интенсивность тени опухоли, её гомогенность, характер контуров [1, 20, 52, 64].

УЗИ опухолей мягких тканей — высокоинформативный метод диагностики как первичного очага, так и поражения регионарных зон. Оно позволяет получить объёмное представление о распространённости опухолевого процесса, т.е. определить границы опухоли, глубину её залегания, связь с костью и сосудисто-нервным пучком, структуру опухоли, характер опухоли.

КТ первичной опухоли, грудной клетки даёт возможность получить довольно чёткое изображение тканей, на которых дифференцируются границы опухоли, её взаимоотношение с подлежащими и окружающими тканями [21, 26, 28, 34, 70].

При злокачественных опухолях мягких тканей основной метод — морфологическая верификация диагноза (пункционная биопсия для цитологического исследования, трепанобиопсия под контролем УЗИ, ножевая биопсия). В 95% цитологически устанавливают диагноз злокачественной природы опухоли, в 88% можно говорить о степени дифференцировки опухоли и в 75% — о гистологическом подтипе опухоли [4, 17, 38, 47, 48, 80, 87].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальную диагностику проводят с доброкачественными опухолями, посттравматическими заболеваниями (гематома, бурсит, миозит и др.), воспалительными процессами (острое начало, температурная реакция, боль, гиперемия кожи), метастазом злокачественной опухоли, туберкулёзной гранулёмой, аневризмой (нашее, в подмышечной ямке, в паховой области).

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

- Цель радикального лечения — достижение 5-летней выживаемости больных.
- Цель паллиативного лечения — увеличение продолжительности и повышение качества жизни больных.

Выбор метода лечения больных саркомами мягких тканей определяется локализацией опухолевого процесса, его распространённостью и общим состоянием больного. Окончательное решение необходимо принимать коллегиально с участием хирурга-онколога, анестезиолога, радиолога и химиотерапевта.

С современных позиций лечение сарком мягких тканей должно быть многокомпонентным. Необходимо решать одновременно проблему профилактики как рецидивов опухоли, так и метастазов.

При лечении сарком мягких тканей следует ориентироваться на следующие основные правила.

- Лечение больных саркомами мягких тканей необходимо осуществлять только в специализированном онкологическом учреждении, которое располагает всеми способами диагностики и лечения [33]. При гистологическом исследовании операционного материала после реоперации, первоначально выполненной хирургом-неонкологом, у 37–68% была обнаружена остаточная опухоль [31, 40, 56, 93, 95].
- При планировании оперативного вмешательства необходимо учитывать анатомические особенности распространения опухолевого процесса, придерживаясь принципа трёхмерного удаления с сохранением целостности капсулы опухоли (радикальное удаление опухоли с отсутствием гистологических данных о наличии опухоли по краям резекции) [5, 23, 37, 45, 69, 73, 77, 83, 86, 88, 92]. Хирургический метод остаётся ведущим в лечении сарком мягких тканей.

Химио- и лучевую терапию следует считать дополнительными методами и использовать (или не использовать) в комбинации с операцией в зависимости от степени чувствительности опухоли к химио- или лучевой терапии.

Хирургическое лечение

При оперативном вмешательстве обязательно соблюдают принципы футлярности и зональности. Опухоль растёт в пределах мышечно-фасциального футляра, в котором она расположена, и должна быть удалена с этим футляром, т.е. с мышцей и покрывающей

её фасцией (принцип футлярности). Последнее осуществляют только при немногих локализациях, в частности в лопаточной области. В месте, где нельзя соблюсти принцип футлярности, необходимо удалять целую зону на вид здоровых тканей, окружающих опухоль (принцип зональности). Это необходимо делать в связи с тем, что на некотором удалении от основного опухолевого узла в «здоровых» тканях могут находиться микроскопических размеров узелки опухоли, которые, как правило, и являются источником рецидива опухоли. Объём ткани, удаляемой вокруг опухоли, различен для разных опухолей и определяется потенциалом её роста.

Точный объём удаляемых нормальных тканей вокруг опухоли для предупреждения рецидива неизвестен. Большинство клиницистов считают, что если планируется только одна операция, то достаточно отступить 1 см от краёв, при сочетании с лучевой терапией – 0,5 см [77].

При простом удалении опухолевого узла рецидивы возникают в 60–90% случаев. Радикальная резекция с достаточным запасом нормальных тканей вокруг опухоли позволяет снизить процент рецидивов до 25–30 [73]. После ампутаций и экзартикуляций рецидивы возникают в 10–15% случаев [45, 73, 77, 88].

Считают, что отступать от пальпируемого края опухоли следует в среднем на 5–8 см, в большей степени это относят к проксимальному полюсу опухоли. Нередко мягкотканная саркома распространяется на магистральные сосуды и нервы, но в подавляющем большинстве случаев опухоль не прорастает сосуды, а отодвигает их. Для радикального удаления опухоли, прилежащей к сосудам, при стремлении сохранить конечность первым и основным этапом операции должно быть выделение сосудисто-нервного пучка на всём протяжении. Выделение сосудов начинают в тканях, расположенных выше опухоли, постепенно приближаясь к ней со стороны верхнего и нижнего полюсов. При предлежании злокачественной опухоли к кости её удаляют с надкостницей или производят плоскостную сегментарную резекцию кости с последующей иммобилизацией в аппарате внешней фиксации или погружными металлическими конструкциями. При значительных дефектах возникают показания к различным способам пластики.

Возможности сохранной хирургии в последние годы существенно расширились за счёт успехов пластической хирургии. Для сохранения конечности без уменьшения радикальности вмешательства производят резекцию магистральных сосудов в зоне их поражения опухолью с восстановлением проходимости сосудистого русла трансплантацией сосудистых вставок или протезов, с помощью трансплантантов замещают костные, мышечные и кожные дефек-

ты, используя микрохирургическую технику. Однако эти специальные методы современной хирургии осуществимы только в специализированных отделениях больниц или центральных клинических учреждениях, располагающих специальным оборудованием и подготовленными кадрами.

В последнее время повысился интерес к выполнению сберегательных операций при локализации опухоли на конечности как первичной, так и рецидивной [45, 88].

Комбинированное и комплексное лечение

Лучевая терапия в комбинации с хирургическим лечением позволяет снизить количество рецидивов на 3–19% [77].

Лучевую терапию в комбинации с хирургическим удалением опухоли применяют в пред- и послеоперационном периодах.

Задачи предоперационного облучения:

- снижение злокачественного потенциала опухоли за счёт гибели анаплазированных, хорошо оксигенированных, наиболее радиочувствительных клеток и изменения биологических свойств клеток, сохранивших жизнеспособность после суб- и потенциально летальных повреждений;
- тотальное повреждение субклинических очагов опухоли;
- уменьшение объёма, ограничение, купирование параканкрозного воспаления.

Задачи послеоперационной лучевой терапии – разрушение гипотетических диссеминированных в ране опухолевых клеток для предупреждения развития рецидивов и метастазов, а при нерадикальных операциях – разрушение оставленных порций опухоли.

Дистанционная лучевая терапия

- Достаточно суммарной очаговой дозы (СОД) 40–50 Гр.
- Обязательное включение в объём облучения одновременно с опухолью и пограничных нормальных тканей на расстоянии 4–5 см от пальпируемых границ. Но при облучении опухолей с инфильтративным ростом, не имеющих чётких границ, объём облучения следует увеличивать, решая этот вопрос индивидуально в каждом конкретном случае [74, 84, 85].
- Интервал между предоперационной лучевой терапией и операцией должен составлять не более 2,5–3 нед. При меньшем сроке оперативное вмешательство затруднено из-за отёка, реактивных изменений окружающих тканей, на 3–4-й неделе возобновляется рост опухолевых клеток, которые сохранили жизнеспособность, и тем самым теряется эффект облучения.

- В некоторых случаях после проведения лучевой терапии в предоперационной СОД 40–50 Гр через 2–3 нед клинически наблюдают полную резорбцию опухоли. После перерыва дозу лучевой терапии доводят до 60–70 Гр [85]. Столь разительные результаты обычно характерны для анаплазированных высокозлокачественных сарком мягких тканей. У таких больных, как правило, в ближайшие сроки появляются отдалённые метастазы, и они погибают от прогрессирования заболевания. Это позволяет говорить о том, что саркомы мягких тканей по-разному реагируют на облучение и не обладают абсолютной радиорезистентностью.
- В настоящее время адекватным методом лечения как первичного очага сарком мягких тканей, так и рецидива опухоли можно считать комбинированный, включающий широкое хирургическое иссечение опухоли и лучевую терапию. Исключение могут составить только небольшие по размеру опухоли, для лечения которых при абсолютной уверенности в отсутствии дополнительных узлов и инфильтрации окружающих тканей вполне достаточно только хирургического вмешательства.

Противопоказания для предоперационной лучевой терапии:

- отсутствие морфологической верификации диагноза;
- распад опухоли с угрозой кровотечения в ней;
- сопутствующие заболевания, которые являются противопоказаниями для лучевой терапии; сегодня это только сопутствующая патология в стадии декомпенсации.

Послеоперационное облучение чаще применяют в тех случаях, когда были противопоказания со стороны первичной опухоли для проведения предоперационной лучевой терапии либо когда операция являлась последним диагностическим этапом.

Послеоперационную лучевую терапию проводят через 2–3 нед при наличии окрепшего послеоперационного рубца в СОД 60–70 Гр локально в случаях сомнений в радикализме операции.

Преимущество между двумя способами использования лучевой терапии в сочетании с операцией нет. Предоперационная лучевая терапия позволяет надеяться на уменьшение размеров опухоли до операции, теоретически позволяет планировать более сохранную операцию. Послеоперационная лучевая терапия позволяет планировать лучевую терапию после гистологического исследования опухоли, особенно краёв удалённых тканей, уменьшить число послеоперационных осложнений (17 против 37%). Поскольку доза лучевой терапии в предоперационном периоде меньше, чем при послеоперационном облучении, то и функциональные результаты лучше в группе с предоперационным облучением [7, 10, 12, 14, 19, 35, 49, 59, 81, 91].

Интраоперационная лучевая терапия

Интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ) обеспечивает одномоментное подведение к ложу опухоли дозы (10–20 Гр), необходимой для подавления роста субклинических очагов в случае радикального вмешательства, либо в сочетании с пред- или послеоперационным облучением за счёт наращивания дозы без превышения пределов толерантности нормальных тканей за счёт прицельности ИОЛТ. Такой способ облучения может быть реализован как при радикальной операции, так и при паллиативных вмешательствах.

Брахитерапия

При проведении брахитерапии окружающие нормальные ткани получают минимальное облучение с максимальной дозой лучевой терапии в заданной мишени за меньший интервал времени. Преимущество метода – возможность непосредственного воздействия на ложе опухоли сразу после операции в пределах заданного объёма.

Доза при брахитерапии 45 Гр. После удаления опухоли хирург укладывает в послеоперационную рану эндостаты в интервале 1 см в заданном объёме мишени. Использование брахитерапии позволяет при высокодифференцированных саркомах мягких тканей увеличить 5-летнюю выживаемость при только хирургическом лечении с 67% до 82%. Проведение брахитерапии связано с высоким риском послеоперационных осложнений [3, 35, 63, 68].

Лучевая терапия в лечении сарком мягких тканей как самостоятельный метод имеет небольшое значение, применяется редко и главным образом в качестве паллиативного воздействия при нерезектабельных опухолях, неудалимых рецидивах и метастазах.

Химиотерапия

В самостоятельном плане при лечении сарком мягких тканей конечностей химиотерапию не используют. Моно- (доксорубицин, эпирубицин, ифосфамид) или полихимиотерапию (доксорубицин + дакарбазин) применяют после хирургического или комбинированного лечения [8, 9, 36, 62, 65, 78, 94]. Была отмечена некоторая тенденция к улучшению показателей длительности безрецидивного периода и выживаемости [7, 10, 23, 35, 45, 88]. Учитывая результаты химиотерапии, последнюю нельзя считать стандартом в лечении сарком мягких тканей конечностей.

Лечение метастазов сарком мягких тканей в лёгкие

Средняя выживаемость после появления отдалённых метастазов 11–15 мес; 20–25% пациентов переживают 2–3-летний рубеж. При наличии одиночных метастазов в лёгкие показано их хирургическое удаление. Хирургическое удаление метастазов в лёгкие производят при отсутствии рецидива заболевания после наблюдения в течение 12–18 мес [61]. Это позволяет увеличить 5-летнюю выживаемость от 25 до 40% [11, 13, 27, 43, 46, 58, 67, 82].

При появлении новых метастазов выполняют повторную торакотомию [30, 53, 57, 66].

ДАЛЬНЕЙШЕЕ ВЕДЕНИЕ

Больные после лечения находятся под динамическим наблюдением.

Задачи динамического наблюдения

- Своевременное выявления рецидива заболевания и отдалённого метастазирования.
- Своевременное проведение реабилитационных мероприятий.
- Оценка отдалённых результатов лечения.

План наблюдения

- В первый год контрольное обследование проводят каждые 3 мес, далее в течение 2 лет – 1 раз в 6 мес, затем 1 раз в год.
- Обследование включает опрос, физикальное обследование, общеклинические анализы (клинический анализ крови, биохимический, анализ мочи), УЗИ (мягких тканей, зон регионарного метастазирования, брюшной полости), рентгенологическое исследование грудной клетки, КТ зоны операции, грудной клетки.

ПРОГНОЗ

Прогноз заболевания неблагоприятный из-за раннего метастазирования.

Литература

1. Aisen A.M., Martel W., Braunstein E.M. et al. MRI and CT evaluation of primary bone and soft-tissue tumors // AJR Am. J. Roentgenol. — 1986. — Vol. 146. — P. 749.

2. *AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual.* — 6th ed. / eds F.L. Greene, D.L. Page, I.D. Fleming. — N.Y. : Springer-Verlag, 2002. — P. 193.
3. *Alektiar K.M., Zelefsky M.J., Brennan M.F.* Morbidity of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma of the extremity and superficial trunk // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2000. — Vol. 47. — P. 1273.
4. *Alvegard T.A., Berg N.O.* Histopathology peer review of high grade soft tissue sarcoma: The Scandinavian Sarcoma Group experience // *J. Clin. Oncol.* — 1989. — Vol. 7. — P. 1845.
5. *Alvegard T.A., Sigurdsson H., Mouridsen H. et al.* Adjuvant chemotherapy with doxorubicin in high-grade soft tissue sarcoma: a randomized trial of the Scandinavian Sarcoma Group // *J. Clin. Oncol.* — 1989. — Vol. 7. — P. 1504.
6. *Antman K., Crowley J., Balcerzak S.P. et al.* A Southwest Oncology Group and Cancer and Leukemia Group B phase II study of doxorubicin, dacarbazine, ifosfamide, and mesna in adults with advanced osteosarcoma, Ewing's sarcoma, and rhabdomyosarcoma // *Cancer.* — 1998. — Vol. 82. — P. 1288.
7. *Barkley H.T.Jr., Martin R.G., Romsdahl M.M. et al.* Treatment of soft tissue sarcomas by preoperative irradiation and conservative surgical resection // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1988. — Vol. 14. — P. 693.
8. *Borden E.C., Amato D.A., Rosenbaum C. et al.* Randomized comparison of three adriamycin regimens for metastatic soft tissue sarcomas // *J. Clin. Oncol.* — 1987. — Vol. 5. — P. 840.
9. *Bramwell V., Rouesse J., Steward W. et al.* Adjuvant CYVADIC chemotherapy for adult soft tissue sarcoma—reduced local recurrence but no improvement in survival: a study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group // *Ibid.* — 1994. — Vol. 12. — P. 1137.
10. *Brant T.A., Parsons J.T., Marcus R.B.Jr. et al.* Preoperative irradiation for soft tissue sarcomas of the trunk and extremities in adults // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1990. — Vol. 19. — P. 899.
11. *Buesa J.M., Lopez-Pousa A., Martin J. et al.* Phase II trial of first-line high-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas of the adult: a study of the Spanish Group for Research on Sarcomas (GEIS) // *Ann. Oncol.* — 1998. — Vol. 9. — P. 871.
12. *Bujko K., Suit H.D., Springfield D.S., Convery K.* Wound healing after preoperative radiation for sarcoma of soft tissues // *Surg. Gynecol. Obstet.* — 1993. — Vol. 176. — P. 124.
13. *Cerny T., Leyvraz S., von Briel T. et al.* Saturable metabolism of continuous high-dose ifosfamide with mesna and GM-CSF: a pharmacokinetic study in advanced sarcoma patients. Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) // *Ann. Oncol.* — 1999. — Vol. 10. — P. 1087.

14. *Cheng E.Y., Dusenbery K.E., Winters M.R., Thompson R.C.* Soft tissue sarcomas: preoperative versus postoperative radiotherapy // *J. Surg. Oncol.* — 1996. — Vol. 61. — P. 90.
15. *Cheng E.Y., Springfield D.S., Mankin H.J.* Frequent incidence of extrapulmonary sites of initial metastasis in patients with liposarcoma // *Cancer.* — 1995. — Vol. 75. — P. 1120.
16. *Chevallier B., Leyvraz S., Olivier J.P. et al.* Epirubicin and ifosfamide in advanced soft tissue sarcoma: a phase II study // *Cancer. Invest.* — 1993. — Vol. 11. — P. 135.
17. *Coindre J.M., Trojani M.* Reproducibility of a histopathologic grading system for adult soft tissue sarcoma // *Cancer.* — 1986. — Vol. 58. — P. 306.
18. *Davis A.M., Devlin M., Griffin A.M. et al.* Functional outcome in amputation versus limb sparing of patients with lower extremity sarcoma: a matched case-control study // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* — 1999. — Vol. 80. — P. 615.
19. *Davis A.M., O'Sullivan B., Bell R.S. et al.* Function and health status outcomes in a randomized trial comparing preoperative and postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma // *J. Clin. Oncol.* — 2002. — Vol. 20. — P. 4472.
20. *Demas B.E., Heelan R.T., Lane J. et al.* Soft-tissue sarcomas of the extremities: Comparison of MR and CT in determining the extent of disease // *AJR Am. J. Roentgenol.* — 1988. — Vol. 150. — P. 615.
21. *Demetri G.D., Pollock R., Baker L. et al.* NCCN sarcoma practice guidelines. National Comprehensive Cancer Network // *Oncology (Huntingt)* — 1998. — Vol. 12. — P. 183.
22. *Edmonson J.H., Ryan L.M., Blum R.H. et al.* Randomized comparison of doxorubicin alone versus ifosfamide plus doxorubicin or mitomycin, doxorubicin, and cisplatin against advanced soft tissue sarcomas // *J. Clin. Oncol.* — 1993. — Vol. 11. — P. 1269.
23. *Eilber F.R., Eckardt J.* Surgical management of soft tissue sarcomas // *Semin. Oncol.* — 1997. — Vol. 24. — P. 526.
24. *Elias A., Ryan L., Sulkes A. et al.* Response to mesna, doxorubicin, ifosfamide, and dacarbazine in 108 patients with metastatic or unresectable sarcoma and no prior chemotherapy // *J. Clin. Oncol.* — 1989. — Vol. 7. — P. 1208.
25. *Enzinger F.M., Weiss S.W.* Soft Tissue Tumors. — St Louis; Toronto; Lond. : C.V. Mosby, 1983. — P. 787.
26. *Estourgie S.H., Nielsen G.P., Ott M.J.* Metastatic patterns of extremity myxoid liposarcoma and their outcome // *J. Surg. Oncol.* — 2002. — Vol. 80. — P. 89.
27. *Fidias P., Demetri G., Harmon D.C.* Navelbine shows activity in previously treated sarcoma patients: phase II results from MGH/Dana Farber/Partners' Cancer Care study (abstract) // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 1998. — Vol. 17. — P. 513a.

28. Fleming J.B., Cantor S.B., Varma D.G. et al. Utility of chest computed tomography for staging in patients with T1 extremity soft tissue sarcomas // *Cancer*. — 2001. — Vol. 92. — P. 863.
29. Gaynor J.J., Tan C.C., Casper E.S. et al. Refinement of clinicopathologic staging for localized soft tissue sarcoma of the extremity: A study of 423 adults // *J. Clin. Oncol.* — 1992. — Vol. 10. — P. 1317.
30. Goldstein D., Cheuvart B., Trump D.L. et al. Phase II trial of carboplatin in soft-tissue sarcoma // *Am. J. Clin. Oncol.* — 1990. — Vol. 13. — P. 420.
31. Goodlad J.R., Fletcher C.D., Smith M.A. Surgical resection of primary soft-tissue sarcoma. Incidence of residual tumour in 95 patients needing re-excision after local resection // *J. Bone Joint Surg. Br.* — 1996. — Vol. 78. — P. 658.
32. Guillou L., Coindre J.M., Bonichon F. et al. Comparative study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group grading systems in a population of 410 adult patients with soft tissue sarcoma // *J. Clin. Oncol.* — 1997. — Vol. 15. — P. 350.
33. Gustafson P., Dreinhofer K.E., Rydholm A. Soft tissue sarcoma should be treated at a tumor center. A comparison of quality of surgery in 375 patients // *Acta Orthop. Scand.* — 1994. — Vol. 65. — P. 47.
34. Gustafson P., Herrlin K., Biling L. et al. Necrosis observed on CT enhancement is of prognostic value in soft tissue sarcoma // *Acta Radiol.* — 1992. — Vol. 33. — P. 474.
35. Harrison L.B., Franzese F., Gaynor J.J., Brennan M.F. Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in the management of completely resected soft tissue sarcomas of the extremity and superficial trunk // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1993. — Vol. 27. — P. 259.
36. Hensley M.L., Maki R., Venkatraman E. et al. Gemcitabine and Docetaxel in Patients With Unresectable Leiomyosarcoma: Results of a Phase II Trial // *J. Clin. Oncol.* — 2002. — Vol. 20. — P. 2824.
37. Herbert S.H., Corn B.W., Solin L.J. et al. Limb-preserving treatment for soft tissue sarcomas of the extremities. The significance of surgical margins // *Cancer*. — 1993. — Vol. 72. — P. 1230.
38. Heslin M.J., Lewis J.J., Woodruff J.M., Brennan M.F. Core needle biopsy for diagnosis of extremity soft tissue sarcoma // *Ann. Surg. Oncol.* — 1997. — Vol. 4. — P. 425.
39. Jemal A., Tiwari R.C., Murray T. et al. Cancer statistics, 2004 // *CA Cancer J. Clin.* — 2004. — Vol. 54. — P. 8.
40. Karakousis C.P., Driscoll D.L. Treatment and local control of primary extremity soft tissue sarcomas // *J. Surg. Oncol.* — 1999. — Vol. 71. — P. 155.
41. Keohan M.L., Taub R.N. Chemotherapy for advanced sarcoma: Therapeutic decisions and modalities // *Semin. Oncol.* — 1997. — Vol. 24. — P. 572.

42. Lawrence W. Jr., Donegan W.L., Natarajan N. et al. Adult soft tissue sarcomas. A pattern of care survey of the American College of Surgeons // *Ann. Surg.* — 1987. — Vol. 205. — P. 349.
43. Le Cesne A., Antoine E., Spielmann M. et al. High-dose ifosfamide: circumvention of resistance to standard-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas // *J. Clin. Oncol.* — 1995. — Vol. 13. — P. 1600.
44. Le Cesne A., Judson I., Crowther D. et al. Randomized phase III study comparing conventional-dose doxorubicin plus ifosfamide versus high-dose doxorubicin plus ifosfamide plus recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in advanced soft tissue sarcomas: a trial of the european organization for research and treatment of cancer/soft tissue and bone sarcoma group // *Ibid.* — 2000. — Vol. 18. — P. 2676.
45. LeVay 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. — Vol. 27. — P. 1091.
46. Lorigan P.C., Verweij J., Papai Z. et al. Randomised phase III trial of two investigational schedules of ifosfamide versus standard dose doxorubicin in patients with advanced or metastatic soft tissue sarcoma (abstract) // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 2002. — Vol. 21. — P. 405a.
47. Mankin H.J., Lange T.A., Spanier S.S. The hazards of biopsy in patients with malignant primary bone and soft-tissue tumors // *J. Bone Joint Surg. Am.* — 1982. — Vol. 64. — P. 1121.
48. Mankin H.J., Mankin C.J., Simon M.A. The hazards of the biopsy, revisited. Members of the Musculoskeletal Tumor Society // *Ibid.* — 1996. — Vol. 78. — P. 656.
49. Mansson E., Willems J., Aparisi T. et al. Preoperative radiation therapy of high malignancy grade soft tissue sarcoma // *Acta Radiol. Oncol.* — 1983. — Vol. 22. — P. 461.
50. May W.A., Gishizky M.L., Lessnick S.L. et al. Ewing sarcoma 11;22 translocation produces a chimeric transcription factor that requires the DNA-binding domain encoded by FLI1 for transformation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1993. — Vol. 90. — P. 5752.
51. Mazon J.J., Suit H.D. Lymph nodes as sites of metastases from sarcomas of soft tissue // *Cancer.* — 1987. — Vol. 60. — P. 1800.
52. McKenzie A.F. The role of magnetic resonance imaging. When to use it and what to look for // *Acta Orthop. Scand. Suppl.* — 1997. — Vol. 273. — P. 21.
53. Merimsky O., Meller I., Flusser G. et al. Gemcitabine in soft tissue or bone sarcoma resistant to standard chemotherapy: a phase II study // *Cancer Chemother. Pharmacol.* — 2000. — Vol. 45. — P. 177.
54. National Cancer Institute (NCI). Gastric cancer treatment (2004).
55. Nielsen O.S., Judson I., van Hoesel Q. et al. Effect of high-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas. A multicentre phase II study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group // *Eur. J. Cancer.* — 2000. — Vol. 36. — P. 61.

56. *Noria S., Davis A., Kandel R. et al.* Residual disease following unplanned excision of soft-tissue sarcoma of an extremity // *J. Bone Joint Surg. Am.* — 1996. — Vol. 78. — P. 650.
57. *Okuno S., Edmonson J., Mahoney M. et al.* Phase II trial of gemcitabine in advanced sarcomas // *Cancer.* — 2002. — Vol. 94. — P. 3225.
58. *Omura G.A., Major F.J., Blessing J.A. et al.* A randomized study of adriamycin with and without dimethyl triazenoimidazole carboxamide in advanced uterine sarcomas // *Cancer.* — 1983. — Vol. 52. — P. 626.
59. *O'Sullivan B., Davis A.M., Turcotte R. et al.* Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial // *Lancet.* — 2002. — Vol. 359. — P. 2235.
60. *Palumbo R., Neumaier C., Cosso M. et al.* Dose-intensive first-line chemotherapy with epirubicin and continuous infusion ifosfamide in adult patients with advanced soft tissue sarcomas: a phase II study // *Eur. J. Cancer.* — 1999. — Vol. 35. — P. 66.
61. *Palumbo R., Palmeri S., Antimi M. et al.* Phase II study of continuous-infusion high-dose ifosfamide in advanced and/or metastatic pretreated soft tissue sarcomas // *Ann. Oncol.* — 1997. — Vol. 8. — P. 1159.
62. *Palumbo R., Palmeri S., Gatti C. et al.* Combination chemotherapy using vincristine, adriamycin, cyclophosphamide (VAC) alternating with ifosfamide and etoposide (IE) for advanced soft tissue sarcomas: a phase II study // *Oncol. Rep.* — 1998. — Vol. 5. — P. 69.
63. *Panchal J.I., Agrawal R.K., McLean N.R., Dawes P.J.* Early post-operative brachytherapy and free flap reconstruction in the management of sarcomas // *Eur. J. Surg. Oncol.* — 1996. — Vol. 22. — P. 144.
64. *Panicek D.M., Gatsonis C., Rosenthal D.I. et al.* CT and MR imaging in the local staging of primary malignant musculoskeletal neoplasms: Report of the Radiology Diagnostic Oncology Group // *Radiology.* — 1997. — Vol. 202. — P. 237.
65. *Papai Z., Bodoky G., Szanto J. et al.* The efficacy of a combination of etoposide, ifosfamide, and cisplatin in the treatment of patients with soft tissue sarcoma // *Cancer.* — 2000. — Vol. 89. — P. 177.
66. *Patel S.R., Gandhi V., Jenkins J. et al.* Phase II clinical investigation of gemcitabine in advanced soft tissue sarcomas and window evaluation of dose rate on gemcitabine triphosphate accumulation // *J. Clin. Oncol.* — 2001. — Vol. 19. — P. 3483.
67. *Patel S.R., Vadhan-Raj S., Papadopoulos N. et al.* High-dose ifosfamide in bone and soft tissue sarcomas: results of phase II and pilot studies-dose response and schedule dependence // *Ibid.* — 1997. — Vol. 15. — P. 2378.
68. *Pisters P.W., Harrison L.B., Woodruff J.M. et al.* A prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in the management of low-grade soft tissue sarcomas of the extremity and superficial trunk // *Ibid.* — 1994. — Vol. 12. — P. 1150.

69. *Pisters P.W., Leung D.H., Woodruff J. et al.* Analysis of prognostic factors in 1041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities // *Ibid.* — 1996. — Vol. 14. — P. 1679.
70. *Pollack R., Brennan M., Lawrence W.Jr.* Society of Surgical Oncology practice guidelines. Soft-tissue sarcoma surgical practice guidelines // *Oncology.* (Huntingt) — 1997. — Vol. 11. — P. 1327.
71. *Potter D.A., Glenn J., Kinsella T. et al.* Patterns of recurrence in patients with high grade soft tissue sarcomas // *J. Clin. Oncol.* — 1985. — Vol. 3. — P. 353.
72. *Rooser B., Berg N.O., Ranstam J. et al.* Prediction of survival in patients with high-grade soft tissue sarcoma // *Int. Orthop.* — 1990. — Vol. 14. — P. 199.
73. *Rosenberg S.A., Tepper J., Glatstein E. et al.* The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy // *Ann. Surg.* — 1982. — Vol. 196. — P. 305.
74. *Ruka W., Taghian A., Gioioso D. et al.* Comparison between the in vitro intrinsic radiation sensitivity of human soft tissue sarcoma and breast cancer cell lines // *J. Surg. Oncol.* — 1996. — Vol. 61. — P. 290.
75. *Rydholm A., Berg N.O., Gullberg B. et al.* Epidemiology of soft-tissue sarcoma in the locomotor system. A retrospective population-based study of the inter-relationships between clinical and morphologic variables // *Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand. [A]* — 1984. — Vol. 92. — P. 363.
76. *Rydholm A., Berg N.O., Gullberg B. et al.* Prognosis for soft-tissue sarcoma in the locomotor system. A retrospective population-based follow-up study of 237 patients // *Ibid.* — P. 375.
77. *Sadoski C., Sui H.D., Rosenberg A. et al.* Preoperative radiation, surgical margins, and local control of extremity sarcomas of soft tissues // *J. Surg. Oncol.* — 1993. — Vol. 52. — P. 223.
78. *Saeter G., Talle K., Solheim O.P.* Treatment of advanced, high-grade soft-tissue sarcoma with ifosfamide and continuous-infusion etoposide // *Cancer. Chemother. Pharmacol.* — 1995. — Vol. 36. — P. 172.
79. *Santoro A., Tursz T., Mouridsen H., et al.* Doxorubicin versus CYVADIC versus doxorubicin plus ifosfamide in first-line treatment of advanced soft tissue sarcomas: A randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Soft Tissue and Bone Sarcoma Group // *J. Clin. Oncol.* — 1995. — Vol. 13. — P. 1537.
80. *Serpell J.W., Pitcher M.E.* Pre-operative core biopsy of soft-tissue tumours facilitates their surgical management // *Aust. N.Z. J. Surg.* — 1998. — Vol. 68. — P. 345.
81. *Suit H.D.* The George Edelstyn memorial lecture: radiation in the management of malignant soft tissue tumours // *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)* — 1989. — Vol. 1. — P. 5.

82. *Sutton G., Blessing J.A., Park R. et al.* Ifosfamide treatment of recurrent or metastatic endometrial stromal sarcomas previously unexposed to chemotherapy: a study of the Gynecologic Oncology Group // *Obstet. Gynecol.* — 1996. — Vol. 87. — P. 747.
83. *Tanabe K.K., Pollock R.E., Ellis L.M. et al.* Influence of surgical margins on outcome in patients with preoperatively irradiated extremity soft tissue sarcomas // *Cancer.* — 1994. — Vol. 73. — P. 1652.
84. *Tepper J.E., Suit H.D.* Radiation therapy alone for sarcoma of soft tissue // *Ibid.* — 1985. — Vol. 56. — P. 475.
85. *Todoroki T., Suit H.D.* Therapeutic advantage in preoperative single-dose radiation combined with conservative and radical surgery in different-size murine fibrosarcomas // *J. Surg. Oncol.* — 1985. — Vol. 29. — P. 207.
86. *Trovik C.S., Bauer H.C., Alvegard T.A. 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. — Vol. 36. — P. 710.
87. *Trovik C.S., Bauer H.C., Brosjo O. et al.* Fine needle aspiration (FNA) cytology in the diagnosis of recurrent soft tissue sarcoma // *Cytopathology.* — 1998. — Vol. 9. — P. 320.
88. *Williard W.C., Hajdu S.I., Casper E.S., Brennan M.F.* Comparison of amputation with limb-sparing operations for adult soft tissue sarcoma of the extremity // *Ann. Surg.* — 1992. — Vol. 215. — P. 269.
89. *Yang J.C., Chang A.E., Baker A.R. et al.* Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity // *J. Clin. Oncol.* — 1998. — Vol. 16. — P. 197.
90. *Yang R.S., Lane J.M., Eilber F.R. et al.* High grade soft tissue sarcoma of the flexor fossa. Size rather than compartmental status determine prognosis // *Cancer.* — 1995. — Vol. 76. — P. 1398.
91. *Zagars G.K., Ballo M.T., Pisters P.W., Pollock R.E.* Preoperative vs. postoperative radiation therapy for soft tissue sarcoma: A retrospective comparative evaluation of disease outcome // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2003. — Vol. 56. — P. 482.
92. *Zagars G.K., Ballo M.T., Pisters P.W., Pollock R.E.* Prognostic factors for patients with localized soft-tissue sarcoma treated with conservation surgery and radiation therapy: an analysis of 225 patients // *Cancer.* — 2003. — Vol. 97. — P. 2530.
93. *Zagars G.K., Ballo M.T., Pisters P.W., Pollock R.E.* Surgical margins and resection in the management of patients with soft tissue sarcoma using conservative surgery and radiation therapy // *Ibid.* — P. 2544.
94. *Zalupski M., Metch B., Balcerzak S. et al.* Phase III comparison of doxorubicin and dacarbazine given by bolus versus infusion in patients with soft-tissue sarcomas: a Southwest Oncology Group study // *J. Natl Cancer Inst.* — 1991. — Vol. 83. — P. 926.
95. *Zornig C., Peiper M., Schroder S.* Re-excision of soft tissue sarcoma after inadequate initial operation // *Br. J. Surg.* — 1995. — Vol. 82. — P. 278.