

На правах рукописи

Зиновьев Григорий Владимирович

**ВЫЯВЛЕНИЕ И ЛЕЧЕНИЕ МЕСТНЫХ РЕЦИДИВОВ
САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ КОНЕЧНОСТЕЙ**

14.01.12 – Онкология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2017

Работа выполнена в Федеральном Государственном Бюджетном Учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:
доктор медицинских наук

Гафтон Георгий Иванович

Официальные оппоненты:

Ханевич Михаил Дмитриевич

Доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ, Лауреат Премии Правительства РФ в области науки и техники, академик РАЕН, заместитель главного врача по хирургии СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер». г. Санкт-Петербург.

Феденко Александр Александрович

Доктор медицинских наук, заведующий отделением химиотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, исполнительный директор Восточно-европейской группы по изучению сарком (EESG). г. Москва.

Ведущее научное учреждение:

Научно-исследовательский институт онкологии ФГБУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН»

Защита состоится «___» _____ 2017 г. в 14.00 ч. на заседании Диссертационного совета Д 208.052.01 при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ (197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68)

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России по адресу 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68, на сайте <http://www.niioncologii.ru> и на официальном сайте ВАК.

Автореферат разослан «___» _____ 2017 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета:
доктор медицинских наук

Филатова Лариса Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Саркомы мягких тканей (СМТ) – сравнительно редкая и гетерогенная группа солидных опухолей мезенхимальноклеточного происхождения, составляющая всего 1% среди всех злокачественных новообразований [Siegel R.L., 2016]. Наиболее яркой клинической чертой СМТ является их способность к рецидивированию. Многие авторы склонны считать развитие рецидивов после эксцизии опухоли скорее правилом, чем исключением. На сегодняшний день, несмотря на значительные успехи в лечении СМТ, частота возникновения локальных рецидивов после иссечения первичной опухоли сопоставима с данными полувековой давности. Во всех значительных исследованиях, посвященных злокачественным опухолям мягких тканей, указывается на высокую частоту рецидивов, варьирующуюся в широких пределах от 25 до 60% случаев, а в зависимости от характера лечения первичной опухоли и особенностей течения заболевания, достигающую и 90% [Алиев М.Д., 2013, In G.K., 2017].

По данным мировой литературы многие авторы занимались вопросами местного рецидивирования СМТ, однако неутешительные результаты и отсутствие универсальных схем лечения отражают необходимость дальнейшего изучения данной патологии и индивидуализации необходимой терапии [Кочнев В.А., 2004]. На сегодняшний день не утихают споры о клинико-морфологических факторах рецидивирования СМТ, таких как степень злокачественности, размеры, локализация, пролиферативная активность, глубина расположения опухоли, возраст больного и наличие предшествовавших рецидивов в анамнезе [Алиев М.Д., 2005]. В зависимости от наличия у больного различных факторов, негативно влияющих на общую, безметастатическую и безрецидивную выживаемость, может быть предложена определенная схема наблюдения после лечения первичной опухоли [Chou Y.S., 2012]. Требуется уточнения и влияние объема удаляемых тканей на отдаленные результаты лечения СМТ, а также показания для применения различных режимов дистанционной лучевой терапии.

Основополагающим этапом в диагностике первичных и рецидивных СМТ является трепан-биопсия, определяющая дальнейшую тактику лечения или наблюдения. В случаях неадекватной биопсии возникает потребность в повторной пункции, или при неверно установленном характере заболевания может последовать неполноценная терапия или ее отсутствие. Появление ультразвуковых микропузырьковых контрастных агентов дало возможность идентифицировать зоны неоангиогенеза различных опухолей [De Marchi

А, 2013], что позволило предположить эффективность контрастно-усиленной навигации для достижения вышеуказанных участков новообразований, вероятно обладающих большей диагностической ценностью.

Цель работы

Улучшение результатов лечения больных саркомой мягких тканей конечностей.

Задачи исследования

1. Изучить клинические и диагностические особенности локального рецидивирования СМТ конечностей.
2. Выявить основные неблагоприятные факторы, влияющие на отдаленные результаты лечения и развитие местного рецидива СМТ конечностей.
3. Определить оптимальный объем комбинированного лечения рецидивирующих СМТ конечностей.
4. Разработать метод биопсии сарком мягких тканей и оценить его эффективность.

Научная новизна

На основании значительного клинического материала (N=213) больных редкой патологией - рецидивирующей саркомой мягких тканей конечностей определено влияние половой принадлежности и возраста пациента, количества местных рецидивов, размера, локализации, характера роста, морфологической принадлежности и степени злокачественности опухоли, а также характера и объема лечения на сроки развития местного рецидива и отдаленные результаты лечения.

Разработана и осуществлена на относительно большом клиническом материале (N=59) оригинальная методика выполнения пункционно-аспирационной и трепан-биопсии опухолей мягких тканей под ультразвуковым контролем с контрастным усилением. Новизна данного метода подтверждена приоритетной заявкой на Патент изобретения ФИПС РФ №2016128416 от 14.07.2016.

Практическая значимость

Полученные в результате исследования данные позволяют оптимизировать лечебно-диагностическую тактику у больных СМТ конечностей. Предложен эффективный метод выполнения биопсии опухолей мягких тканей под ультразвуковой контрастно-усиленной навигацией.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Лечение и наблюдение за СМТ должно проводиться только в профильных специализированных медицинских учреждениях
2. Основным неблагоприятным прогностическим фактором СМТ конечностей является высокая степень злокачественности (Grade)
3. Выполнение объемных травматичных операций (широких и футлярно-фасциальных иссечений) при СМТ конечностей позволяет значительно улучшить показатели безрецидивной выживаемости, однако достоверно не влияет на общую и безметастатическую выживаемость.
4. Применение лучевой терапии при СМТ конечностей позволяет улучшить показатели общей и безрецидивной выживаемости, а при лечении первичной опухоли положительно влияет на безметастатическую выживаемость.
5. Предложенный метод биопсии под контрастно-усиленной ультразвуковой навигацией является эффективным, уточняющим методом диагностики СМТ.

Апробация диссертации

Результаты исследования обсуждались на научной конференции отделения общей онкологии и урологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, на кафедре онкологии Санкт-Петербургского северо-западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. Апробация работы состоялась 22 августа 2017 на конференции НМИЦ Онкологии им. Н.Н.Петрова.

По теме диссертации опубликовано 22 печатных работ, из них 8 публикаций в журналах, рекомендованных ВАК РФ, 2 учебно-методических пособия, 2 патента на изобретение РФ (№2621561 от 06.06.2017, №2621570 от 06.06.2017), а также 2 приоритетные справки на патент РФ (на рассмотрении в ФИПС, №2016128416 от 14.07.2016, №2016127079 от 07.07.2016). Результаты исследований доложены на 4 научных конференциях: Российский онкологический научно образовательный форум с международным участием «Белые ночи — 2016» Июнь 2016г СПб, 512-заседание Петербургского онкологического общества «Новое в диагностике и лечении сарком мягких тканей» 24.11.2016 СПб, V Международная конференция EESG - Восточно – Европейской группы по изучению сарком. «Саркомы костей, мягких тканей и опухолей кожи» 13-14 октября 2016 Москва, Международный радиологический конгресс IX «Невский радиологический форум – 2017» 21-23 апреля 2017 СПб

Личный вклад автора

Автором лично разработан дизайн ретроспективного исследования, сформулированы цели и задачи диссертационной работы. Самостоятельно отобран ретроспективный материал с 2004 по 2016 годы, внесенный в базу данных, как и клиническая информация, собранная при контрольном обследовании больных после проведенного лечения. Автором лично выполнена статистическая обработка и анализ полученной информации с формированием выводов и практических рекомендаций. Самостоятельно разработан дизайн, сформулированы задачи и выводы проспективного исследования. Метод биопсии опухолей мягких тканей разработан, внедрен в клиническую деятельность и применен в проспективном исследовании автором лично.

Внедрение результатов исследования

Результаты работы внедрены в клиническую практику отделения общей онкологии и научно-исследовательскую работу ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ. Предложенный метод выполнения трепан-биопсии опухолей мягких тканей под ультразвуковым контролем с контрастным усилением внедрен в клиническую практику отделения общей онкологии и отделения лучевой диагностики ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертационная работа изложена на 167 страницах, включает 96 таблиц и 63 рисунка. Список литературы состоит из 151 источника, в том числе 31 отечественного и 120 иностранных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы ретроспективного исследования

В соответствии с целью настоящего исследования из зарегистрированных 1802 случаев госпитализации в ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» по поводу СМТ конечностей с 2004 по 2016 год, отобраны данные 213 больных, страдавших как минимум от одного рецидива заболевания. Выполнена оценка общей, безметастатической и безрецидивной выживаемости с использованием однофакторного (метод Kaplan-Meier) и многофакторного анализа (регрессионная модель Кокса, Cox regression). Подсчет показателей общей выживаемости (ОВ) произведен от момента первичного обращения к врачу по поводу СМТ до наступления летального исхода, безрецидивной выживаемости (БРВ) - с момента органосохраняющего удаления опухоли до первых симптомов местного рецидива,

безметастатической выживаемости (БМВ) - с момента первичного обращения к врачу по поводу СМТ до выявления отдаленных метастазов.

В изучаемой группе больных чаще всего развивался всего один рецидив (49,8%), после лечения которого наблюдалась стойкая ремиссия, либо системное прогрессирование, два рецидива в 27,2%, три рецидива в 10,3%, четыре рецидива в 4,2%, пять и более в 7,8% случаев. Один из наблюдаемых пациентов подвергся 12 оперативным вмешательствам по поводу локальных рецидивов заболевания.

Для оценки общей и безметастатической выживаемости использован хронологический вариант дизайна базы данных (дизайн №1). Таким образом была сохранена последовательность событий (возникших рецидивов) на фоне проводимой терапии. Для оценки методов выявления СМТ дизайн базы данных был изменен в соответствии со случаями рецидивирования: так, данные 213 больных были трансформированы в 371 случай местного рецидивирования (дизайн №2). Данные 371 случая были дополнены после контрольного сбора информации, и благодаря этому удалось изучить факторы возникновения местных рецидивов в 498 прослеженных случаях СМТ, включенных в данное исследование (дизайн №3 использован лишь для однофакторного анализа). Методы анализа отражены в таблице №1.

Таблица 1– Дизайны исследования и материал, используемый для анализа

Параметр	Мера	N	Калькуляция	Методы анализа
Общая выживаемость (дизайн №1)	пациенты	213	количество пациентов, включенных в исследование	Kaplan-Meier (KM), Cox Regression (CR), Logistic Regression (LR)
Безметастатическая выживаемость (дизайн №1)	пациенты	213	количество пациентов, включенных в исследование	KM, CR, LR
Безрецидивная выживаемость (первый рецидив) (дизайн №1)	пациенты	213	количество пациентов, включенных в исследование	KM, CR,
Выявление местных рецидивов (дизайн №2)	случаи	371	Прослеженные случаи местного рецидивирования	Описательные методы статистики
Безрецидивная выживаемость (дизайн №3)	случаи	326	498(общее количество прослеженных случаев СМТ) «-»171 (циторедуктивные операции и ампутации)	KM, LR

В исследуемой группе больных доля мужчин составила 46 % (N=116), женщин 54% (N=97). Средний возраст больных на момент дебюта заболевания по поводу СМТ составил 50 лет (от 12 до 86 лет), среди мужчин это показатель составил 49 лет (от 12 до 84 лет), а женщин 50 лет (от 12 до 86 лет).

Чаще всего опухоль локализовалась на нижней конечности (N=146, 69%). «Излюбленной» локализацией СМТ на нижней конечности стало бедро (N=75, 35%), а на верхней – предплечье (N=30, 14%).

Самым распространенным гистологическим подтипом СМТ, включенным в исследование, являлась недифференцированная плеоморфная саркома (22,1%). Второй по многочисленности явились липосаркомы (21,1%), среди которых 60% составила миксоидная подгруппа, 20% - плеоморфная, 9% - недифференцированная, 11% - высокодифференцированные липосаркомы. (таблица №2).

Таблица 2 – Распределение больных в зависимости от гистологического подтипа СМТ

Диагноз	N	%
Недифференцированная плеоморфная саркома (UPS)	47	22,1%
Липосаркома	45	21,1%
Лейомиосаркома	29	13,6%
Синовиальная саркома	22	10,3%
Миксофибросаркома	15	7,0%
Эпителиоидноклеточная саркома	9	4,2%
Фибросаркома	9	4,2%
Злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов	8	3,8%
Веретенклеточная саркома	7	3,3%
Рабдомиосаркома	6	2,8%
Светлоклеточная саркома	5	2,3%
Экстраоссальная саркома Юинга (PNET)	4	1,9%
Экстраоссальная хондросаркома	3	1,4%
Ангиосаркома	3	1,4%
Саркома Капоши	1	0,5%
Итого	213	100,0%

Наиболее часто причиной обращения в медицинское учреждение по поводу первичной опухоли являлась пальпируемая опухоль (99%), сопровождаемая дискомфортом (71%) и нередко болью (34%). Если в группе симптомов первого рецидива возникновение боли отмечено в 55% случаев, то при последующем рецидивировании в 76,3%. Подобная ситуация и с нарушением функции конечности (31% против 56%), неврологическими нарушениями (18,7% против 39%) и появлением изъязвления (9,8% против 21,8%).

Размеры рецидивных опухолей варьировались от небольших узлов 10 мм до гигантских распространенных инфильтратов 570 мм в наибольшем измерении. Среднее значение составило 81 мм.

Учреждением первичного обращения в большинстве случаев являлась амбулатория и непрофильный стационар, профильные онкологические учреждения лишь в 29% случаев. По поводу рецидивной опухоли 80% обращений зафиксировано в профильные онкологические стационары. Врач первичного контакта в большинстве случаев обращения по поводу первичной опухоли не являлся онкологом (N=133, 62%), лишь в 38% случаев (N=80) больные обращались к профильному специалисту при характерных симптомах опухолевого процесса.

Подозрение на опухоль имело место в 45 случаях (21%), а корректно установленный факт наличия СМТ зафиксирован в 39 наблюдениях (18%). Таким образом, в 61% случаев был некорректно сформулирован первичный диагноз. В соответствии с ошибочно выставленным диагнозом последовало и неадекватное лечение: симптоматическая консервативная терапия, физиотерапия и нерадикальные операции (N=68), заключающиеся в попытках дренирования несуществующих гематом или амбулаторном удалении «доброкачественных» опухолей небольших размеров.

Гематогенное метастазирование в течении заболевания наблюдалось у 93 больных. Наиболее частой мишенью метастазирования являлись легкие (68%). Кроме этого, в 35% случаев прогрессирование заболевания сопровождалось появлением транзитных метастазов. В исследуемой группе в большинстве случаев метастазы были выявлены на первом рецидиве (44%). Морфологическими подтипами, наиболее часто проявлявшими метастатическую активность, стали: недифференцированная плеоморфная саркома (UPS) (17,2%), синовиальная саркома (15,1%) лейомиосаркома (12,9%) и липосаркомы (14%). Лимфогенное метастазирование наблюдалось у 32 пациентов. Среди них больные, страдавшие от недифференцированных плеоморфных сарком (18,8%), лейомио- (15,6%), синовиальных (6,3%), эпителиодных (15,6%), рабдомио- (3,1), светлоклеточных (6,3%) и экстраоссальной саркомы Юинга (PNET) (9,4%).

В наблюдаемой группе степень злокачественности определена в 93 случаях, при этом преобладали опухоли высокой степени злокачественности (N=53, 25%). Low grade опухоли диагностированы в 19% случаев (N=40).

Все оперативные вмешательства, выполненные по поводу первичной опухоли, носили органосохраняющий характер, однако зафиксировано значительное количество нерадикальных операций (32%). Значительную долю адекватно выполненных оперативных пособий составляли краевые иссечения (46%). Среди операций,

выполненных по поводу рецидива заболевания, преобладали краевые (20%) и широкие иссечения (39%), футлярно-фасциальные иссечения выполнены в 9% случаев. Доля калечащих операций составила 23%, нерадикальных 10%.

В случаях местнораспространенных СМТ конечностей применение изолированной регионарной перфузии (ИРП) является альтернативой ампутации. В исследуемой группе вышеуказанный метод применен у 21 больного. В неоадьювантном режиме метод применен всего один раз, в качестве адьювантной терапии 25 раз (21 однократно, у двух больных дважды и у одного больного трижды). Регресс опухоли отмечен в 7 случаях (28%). Некроз макропрепарата достигал 70%.

При проведении обширных калечащих операций, а также изолированной регионарной химиоперфузии предложены и апробированы в клинике института оригинальные методы борьбы с вынужденной кровопотерей, подтвержденные патентами РФ.

Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) применена у 121 больного (57%), при этом в 12 случаях предшествовала оперативному пособию. В 11 случаях ДЛТ применялась дважды по поводу основного заболевания и носила адьювантный характер. Суммарная очаговая доза (СОД) составляла от 15 Гр до 70 Гр. 50 Гр. Наиболее часто ДЛТ проводилась в СОД 50 Гр (24% и 132 случаев). Повторно дистанционная лучевая терапия проведена у 9 пациентов и СОД в данных случаях варьировалась от 40 до 50 Гр. Брахитерапия применена у 5 больных при лечении рецидива основного заболевания. Частичный регресс опухоли после проведения данной методики был достигнут в 4 случаях.

Результаты ретроспективного анализа

В исследуемой группе больных показатель пятилетней общей выживаемости составил 64%, что по данным мировой литературы является среднестатистическим показателем. Медиана общей выживаемости составила 101 мес. Безметастатическая пятилетняя выживаемость составила 58,3%, медиана 106 мес. У больных, переживших пятилетний рубеж, в 93,9% случаев развивался первый местный рецидив заболевания. Медиана безрецидивной выживаемости составила 5 мес. В случаях первично радикально прооперированных больных медиана безрецидивной выживаемости составила 10 мес. При анализе сроков возникновения местного рецидива заболевания во всех прослеженных случаях пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 22% при медиане безрецидивной выживаемости 13 мес.

Многофакторный анализ позволил определить основные факторы, влияющие на общую (таблица №3), безметастатическую (таблица №4) и безрецидивную выживаемость (таблица №5).

Таблица 3 – Итоги последнего блока Cox – регрессии при анализе общей выживаемости. Значимость модели - $p < 0.001$, Хи-квадрат =34,352

Факторы	Отношение шансов (В)	Exp (В)	Значимость (p)	ДИ 95,0% для Exp(В)	
				Нижний	Верхний
Пол	1,505	4,504	0,001	1,826	11,105
Степень злокачественности (Grade)	-2,164	0,115	<0.001	0,388	0,980
Учреждение первичного лечения	0,772	2,164	0,002	1,342	3,491
Ранний рецидив (до 6 мес)	-1,467	0,231	0,006	0,081	0,657
Синовиальная саркома	1,421	4,142	0,035	1,106	15,517
Лейомиосаркома	0,895	2,448	0,053	0,990	6,057

Таблица 4 – Итоги последнего блока Cox – регрессии при анализе безметастатической выживаемости. Значимость модели - $p < 0.001$, Хи-квадрат =44,575

Факторы	Отношение шансов (В)	Exp (В)	Значимость (p)	ДИ 95,0% для Exp(В)	
				Нижний	Верхний
Лучевая терапия первичной опухоли	-1,299	0,27	0,016	0,095	0,781
Степень злокачественности	-2,233	0,10	0,000	0,036	0,316
Ранний рецидив (до 6 мес)	-1,805	0,16	0,001	0,058	0,467
Размер первичной опухоли	-2,625	0,072	0,019	0,008	0,645

Таблица 5 – Итоги последнего блока Cox – регрессии при анализе безрецидивной выживаемости. Значимость модели - $p < 0.001$, Хи-квадрат =29,855

Факторы	Отношение шансов (В)	Exp (В)	Значимость (p)	ДИ 95,0% для Exp(В)	
				Нижний	Верхний
Край резекции по Enneking первичной опухоли	-0,760	0,46	0,0006	0,323	0,678
Степень злокачественности (Grade)	-0,483	0,61	0,041	0,388	0,980

Возрастная группа больных старше 70 лет на момент дебюта заболевания ожидаемо обладает более низкими показателями общей выживаемости (пятилетняя выживаемость 49,4%, $p=0,036$). Принадлежность к мужскому полу оказала негативное влияние на

показатели общей выживаемости ($p=0,001$). Достоверного влияния на результаты лечения заболевания локализация опухоли не оказала. Показатели пятилетней общей, безметастатической и безрецидивной выживаемости при локализации СМТ на верхней конечности составили 77,4%, 63,6%, 7,5% против 57,1%, 55,6 %, 4,8% соответственно, при локализации на нижней конечности. Размер первичной опухоли по данным многофакторного анализа (Сох-регрессии) оказал достоверное влияние ($p=0,019$) на безметастатическую выживаемость.

У пациентов с одним зарегистрированным рецидивом показатель 5-летней ОВ составил 47%, а в группе с 2 и более рецидивами 77%, что явилось статистически значимым различием ($p=0,002$). При выделении 3 групп пациентов, первой - с одним рецидивом опухоли ($N=106$), второй с 2 ($N=58$), третьей с 3 и более рецидивами ($N=49$) вышеуказанная статистическая закономерность подтвердилась вновь. Пятилетняя общая выживаемость составила 49%, 68% и 84% соответственно. Таким образом, многократное рецидивирование опухоли является положительным прогностическим знаком ($p=0,001$). Точно так же, наличие у пациента более двух рецидивов СМТ в анамнезе, явилось благоприятным прогностическим фактором в отношении безметастатической выживаемости ($p=0,011$), пятилетние показатели которой составили 76%, против 52,9% и 49,8% в случаях однократного и двукратного рецидивирования соответственно.

Для случаев радикально прооперированных больных ($N=145$) выделена группа ранних рецидивов, возникших ранее 6 месяцев после хирургического лечения ($N=50$). Как по данным однофакторного анализа ($p=0,026$), так и в соответствии с результатами Сох-регрессии ($p=0,006$), вышеуказанное событие является неблагоприятным прогностическим фактором в отношении общей выживаемости.

Установлена достоверная взаимосвязь между рангом первичного учреждения и развитием продолженного роста опухоли после хирургического вмешательства. Согласованность критериев (Каппа индекс) составила 0,091, $p=0,033$. Однофакторный анализ показал негативное влияние непрофильных лечебных учреждений на безрецидивную выживаемость ($p<0,0001$), трехлетние показатели которой составили: 1,8% при обращении в амбулаторию по месту жительства, 12,9% - непрофильный стационар, против 18,6% и 15% в случаях лечения в профильных учреждениях. Результатом многофакторного анализа общей выживаемости (Сох-регрессии) стало достоверное негативное влияние факта первичного обращения в непрофильные медицинские учреждения на общую выживаемость ($p=0,011$). Достоверного влияния вышеуказанного фактора на безметастатическую выживаемость не выявлено ($p=0,465$).

Произведена оценка влияния морфологического подтипа на отдаленные результаты лечения. Результаты многофакторного анализа отражают статистически достоверное негативное влияние лейомиосарком ($p=0,053$) и синовиальных сарком ($p=0,035$) на общую выживаемость. Несмотря на отсутствие достоверного влияния на безрецидивную выживаемость, однофакторный анализ позволил установить негативное воздействие на безметастатическую выживаемость синовиальной саркомы ($p=0,022$). Если на рубеже пятого года наблюдения показатели ОВ синовиальных сарком составляли 42%, являясь худшими в рассматриваемой группе, то десятилетняя выживаемость при лейомиосаркоме составила всего 19%, синовиальной саркоме 32%, в то время как данный показатель при липосаркомах составил 46%.

Высокая степень злокачественности явилась достоверным ($p<0,01$) отрицательным прогностическим знаком как при однофакторном, так и при многофакторном анализе всех исследуемых показателей выживаемости больных. Для СМТ низкой степени злокачественности (low grade) 5-летняя общая выживаемость составила 83%, в то время как в группе высокой степени злокачественности (high grade) 32%. Трехлетняя безрецидивная выживаемость при анализе всех случаев рецидивирования составила 10,7% в группе «high grade» СМТ против 26,1% в группе «low grade» и в отношении первого рецидива: 15% против 1,9% соответственно. Пятилетняя безметастатическая выживаемость составила 77,2% против 22,4% соответственно. Достоверность негативного влияния высокой степени злокачественности при многофакторном анализе ОВ – $p<0.001$, БРВ – $p=0,041$, БМВ – $p<0.001$.

Различные объемы хирургического лечения при первичных и рецидивных опухолях, прежде всего, связаны с низкой онкологической настороженностью врачей первичного контакта, а также возможностями лечебного учреждения. Выявлено отрицательное влияние циторедуктивных первичных вмешательств на общую и безметастатическую выживаемость ($p<0,001$). Так, в группе с зафиксированным продолженным ростом опухоли показатель пятилетней общей выживаемости ниже, чем в группе рецидивирования более, чем в 2 раза и составил всего 32% против 74% соответственно. Как и при анализе общей выживаемости - циторедуктивные вмешательства явились отрицательным прогностическим фактором возникновения метастатической болезни ($p<0,0001$), показатели пятилетней безметастатической выживаемости составили 37,6% и 65% соответственно.

Для оценки влияния объема удаленных непораженных тканей (края резекции по Enneking W.F.) первичной опухоли на общую выживаемость

больные перенесшие нерадикальные первичные операции (1 категория по Enneking) были исключены из анализа. Первично ампутиация в исследуемой группе не производилось. Выделено 2 группы: первая – больные, первично перенесшие краевые резекции (2 категория по Enneking), (N=99), и вторая – больные, подвергшиеся широкому футлярно-фасциальному иссечению (3 и 4 категории по Enneking), (N=46).

Объем удаляемых тканей как при однофакторном (в группах оценки сроков возникновения первого рецидива ($p=0,007$) и всех последующих ($p<0,001$)), так и, выдержав поправки сопутствующих ковариант при многофакторном анализе, явился значимым прогностическим фактором местного рецидивирования ($p=0,0006$). При оценке сроков появления первого рецидива трехлетняя безрецидивная выживаемость в группе краевых резекций составила 12,1% против 30,4% в группе широких и футлярно-фасциальных иссечений (рисунок №1)

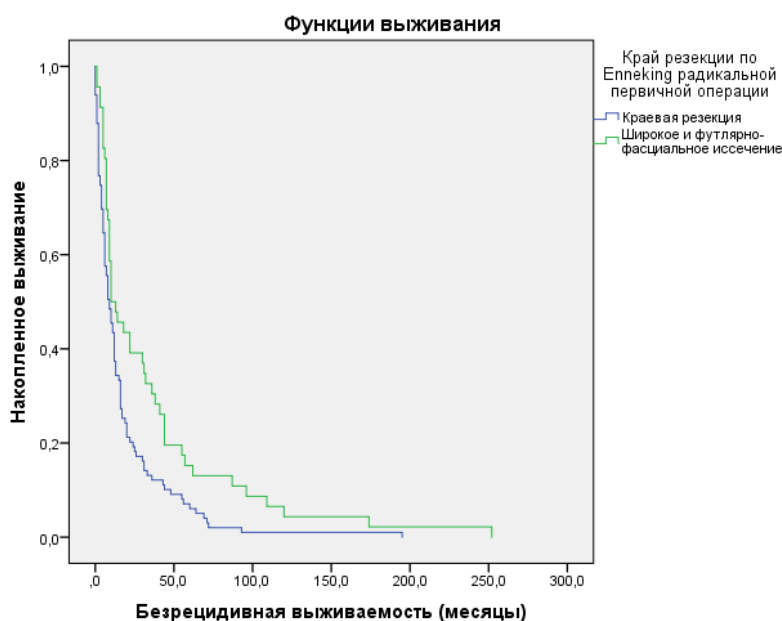


Рисунок 1– Безрецидивная выживаемость в зависимости от объема удаляемых тканей при радикальной первичной операции ($p=0,007$)

Однако, достоверных различий общей выживаемости в указанных группах не выявлено ($p=0,898$). При оценке показателей безметастатической выживаемости в указанных группах статистически достоверных различий также не выявлено ($p=0,740$).

Из вышеуказанных данных следует, что выполнение обширных травматичных вмешательств достоверно не повлияло на общую ($p=0,898$) и безметастатическую выживаемость ($p=0,740$), однако принципиально сказалось на безрецидивной выживаемости ($p<0,001$).

Применение дистанционной лучевой терапии при рецидивных СМТ (N=121) достоверно улучшает показатели общей выживаемости

($p=0,004$). Так 5-летняя общая выживаемость при наличии ДЛТ как этапа комбинированного лечения рецидивирующих СМТ составила 72% против 52% без вышеуказанной терапии. В случаях радикальных первичных операций ДЛТ так же не теряет своей актуальности, хоть и снижается статистическая значимость ($p=0,07$), 5-летняя общая выживаемость составила 75,9% против 65,8% соответственно.

Подтверждено достоверное влияние ДЛТ на безметастатическую выживаемость как при однофакторном анализе (пятилетняя безметастатическая выживаемость составила 63,6% в группе с применением ДЛТ против 50,4% без вышеуказанной терапии, $p=0,022$, рисунок 2), так и при многофакторном анализе ($p=0,016$). Немаловажно, что в последнем случае статистически достоверное влияние было оказано проведением ДЛТ в рамках лечения первичной опухоли.

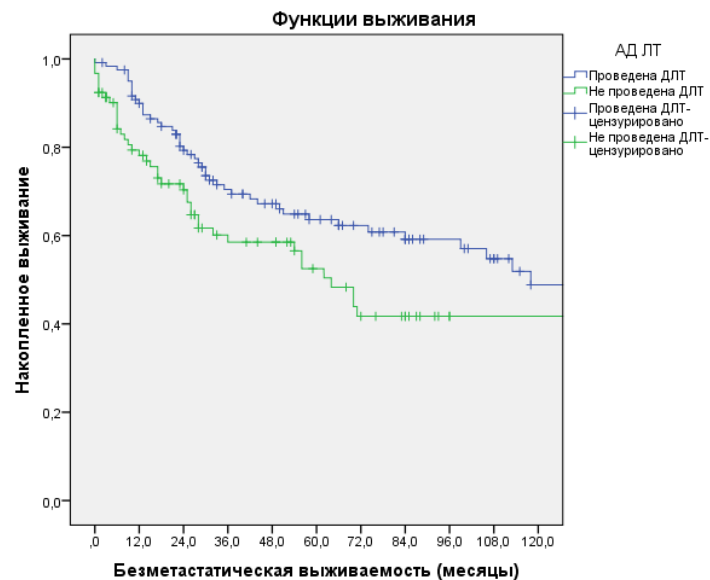


Рисунок 2 – Влияние применения дистанционной лучевой терапии на безметастатическую выживаемость, $p=0,022$

Применение лучевой терапии оказало статистически значимый ($p=0,003$) эффект и на безрецидивную выживаемость (рисунок 3). На третьем году наблюдения за областью первичной операции показатели безрецидивной выживаемости в группе применения ДЛТ в два раза превысили аналогичный показатель в группе без использования лучевой терапии (20,0% против 10,9% соответственно).

При однофакторном анализе безрецидивной выживаемости всех зарегистрированных случаев рецидивирования СМТ, радикально прооперированных по поводу предшествовавшей опухоли, также выявлены статистически значимые различия ($p=0,001$). Кроме этого, даже в более жестких условиях анализа (предшествовавшая радикальная операция по поводу опухоли менее 50мм) указанный фактор не утратил

своей значимости ($p=0,005$). Основываясь на полученных данных, применение ДЛТ было оправдано во всех случаях СМТ конечностей и было наиболее эффективно на первом этапе лечения.

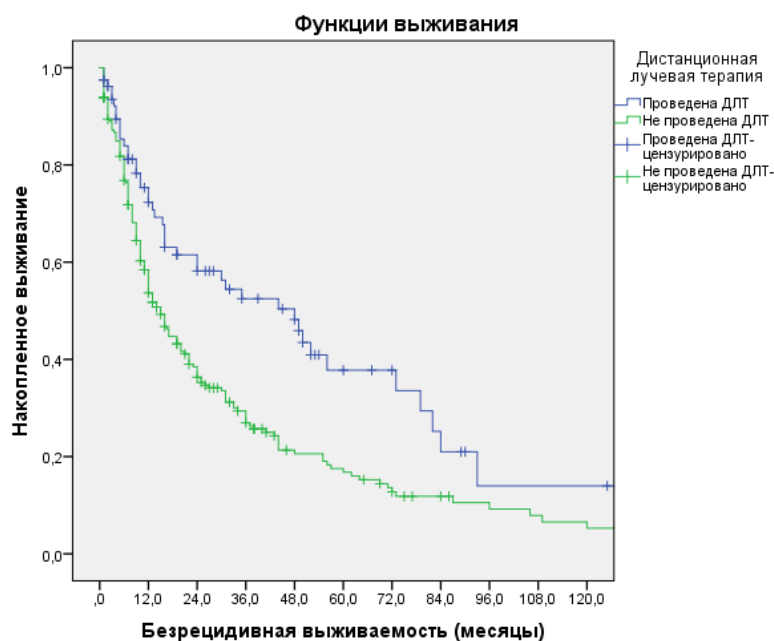


Рисунок 3 – Влияние дистанционной лучевой терапии на безрецидивную выживаемость, $p=0,001$

Основными методами исследования (после проведенного физикального осмотра) являлись УЗИ, КТ и МРТ как в режиме контрастного усиления, так и без него. При дооперационном дообследовании наиболее часто применялось УЗИ. Выбор метода исследования определялся не только спецификой самого заболевания, но и оснащенностью медицинского учреждения. На предоперационном этапе ультразвуковое исследование, являясь самым доступным и популярным методом лучевой диагностики СМТ конечностей, было выполнено в 80% (N=299) случаев. МРТ в 41% (N=153) случаев, КТ в 15% (N=54).

Как правило, ультразвуковой мониторинг за больными СМТ конечностей проводился в профильных стационарах, где рецидив опухоли был зафиксирован в 78% случаев. Таким образом, наиболее часто и эффективно примененной модальностью лучевой диагностики для выявления местного рецидива СМТ конечностей явилась ультрасонография. Из 127 случаев локального рецидивирования, выявленного посредством лучевой диагностики, 100 зафиксировано при помощи УЗИ.

Однако, наиболее простым и необходимым методом мониторинга местного рецидивирования СМТ конечностей является самоконтроль пациента, эффективность которого напрямую зависит от качества и объема рекомендаций лечащего врача.

Материалы и методы проспективного исследования

С марта 2015 по апрель 2017 года в НИИ Онкологии им. Н.Н. Петрова 83 больным с опухолями и опухолеподобными заболеваниями мягких тканей проведено мультипараметрическое ультразвуковое исследование, включавшее режим контрастного усиления.

В данном исследовании применен ультразвуковой контраст, представляющий собой суспензию микропузырьков (диаметром 2,5 мкм), окруженных упругой мембраной фосфолипидов и наполненных инертным газом с низким уровнем растворимости в воде (гексафторид серы SF₆), который при попадании в кровь остается внутри микропузырьков, но легко диффундирует через альвеолы легких и выделяется с выдыхаемым воздухом.

В рамках предоперационного обследования 59 больных подверглось трепан-биопсии опухоли под контрастно-усиленным наведением (КУУЗ-навигация). Окончательный диагноз установлен по данным патоморфологического исследования операционного материала.

В основную группу включено 39 случаев сарком мягких тканей, 13 доброкачественных опухолей и опухолеподобных состояний, 7 агрессивных и злокачественных опухолей не саркомной природы. Из них 12 пациентов, изначально подвергшихся неинформативной биопсии в различных медицинских учреждениях (3 – тонкоигольной аспирационной биопсии, 7 – трепан-биопсии, 2 – инцизионной биопсии). В ретроспективную (контрольную) группу отобраны данные 59 пациентов с сопоставимыми по подгрупповой принадлежности опухолями (46 злокачественных опухолей и 13 доброкачественных опухолей), которым была выполнена биопсия под УЗ-навигацией в серошкальном режиме (УЗ-навигация). Размеры новообразований варьировались от 40мм до 250мм в наибольшем измерении. В конечном итоге все больные подверглись эксцизионной биопсии опухоли (различным по объему удаляемых тканей иссечениям).

Анализ данных биопсии производился по нескольким критериям. Изначально оценивалась информативность или адекватность биопсии – ценность полученного материала в проведении патоморфологического исследования. В случаях информативного материала производилось определение характера процесса, то есть подтверждение злокачественности опухоли мягких тканей. Ответ исследования считался истинно отрицательным (ИО), либо истинно положительным (ИП) в случае совпадения результатов гистологического исследования биопсийного материала с послеоперационным патоморфологическим заключением, при несовпадении – ложноположительным (ЛП) либо ложноотрицательным (ЛО) соответственно. Подсчитаны основные

показатели диагностической пробы: чувствительность, специфичность, предположительная ценность положительного результата, предположительная ценность отрицательного результата, а также эффективность.

Предложенная методика осуществляется врачом-оператором и ассистентом при помощи УЗ-сканера с режимом эхоконтрастирования, при этом на контрольном экране в В-режиме должно быть выведено исследуемое новообразование так, чтобы расстояние между датчиком и патологическим очагом было минимальным. Ассистент после команды оператора внутривенно болюсно вводит эхоконтраст. Производят оценку перфузии новообразования. Основной задачей во время биопсии являлся поиск наиболее перфузируемой контрастным агентом участок опухоли. Направление движения иглы оператор определяет на экране аппарата ультразвуковой диагностики. При достижении концом пункционной иглы необходимой зоны патологического очага врач-оператор производит забор материала путем трепан-биопсии (рисунок 4).

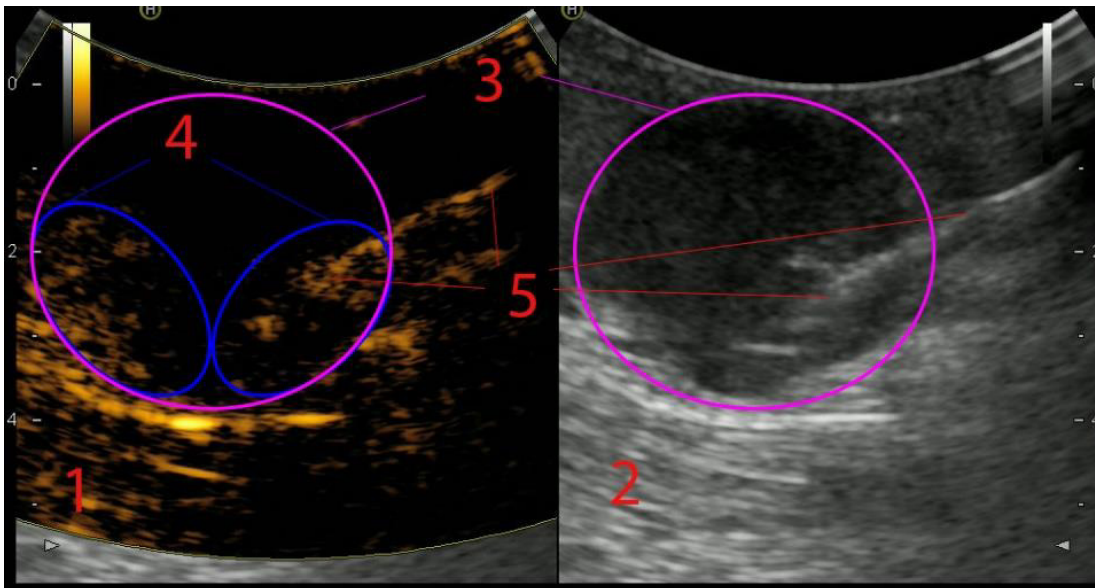


Рисунок 4 - Эпителиоидная саркома мягких тканей бедра. УЗ-картина опухоли (3) в серошкальном(2) и контраст-усиленном (1)-режимах визуализации. Момент наведения биопсийной иглы (5) к зоне усиленного накопления контрастного препарата(4) для осуществления трепан-биопсии.

Результаты проспективного исследования

В основной группе материал был информативен во всех 59 случаях, что позволило в дальнейшем определить как характер заболевания, так и подгрупповую принадлежность. В контрольной группе в 5 случаях материала оказалось недостаточно для интерпретации (2 опухоли веретенчаточного строения с обширными полями некротических

изменений, 2 недифференцированные плеоморфные саркомы и 1 миксофибросаркома), таким образом, информативность первичной биопсии (истинные результаты /общее число ответов=54/59) составила 91%, против 100% в основной группе.

Из информативного материала дальнейшая диагностика осуществлялась посредством рутинного гистологического исследования, дополненного в ряде случаев ИГХ-окрашиванием без использования молекулярно-генетического исследования. Таким образом в контрольной группе дальнейшей оценке подверглось 54 случая (против 59 в основной).

По данным биопсии под ультразвуковым контрастно-усиленным наведением удалось корректно определить характер заболевания во всех 59 случаях, следовательно, показатели чувствительности и специфичности, а так же прогнозируемой ценности ответа составили 100% в отличие от контрольной группы, где в 2 случаях (высокодифференцированная липосаркома, миксоидная липосаркома) злокачественных заболеваний представленный морфологам материал не имел признаков атипии, что и снизило показатели чувствительности, составившей 95%. Постановка доброкачественного диагноза в обеих группах осуществлена в 100% случаев.

Трудности в определении подгрупповой принадлежности по данным биопсийного материала возникли в обеих группах. В основной группе из 59 случаев удалось корректно установить подгрупповой диагноз в 89% случаев. В контрольной группе расхождение в подгрупповой принадлежности произошло в 23% от всех информативных биопсий, позволивших корректно определить характер заболевания. Основные трудности так же, как и в основной группе, возникли с низкодифференцированными, веретеночлеточными, липосаркомами, а также с миксоидными опухолями.

В исследовании показана высокая информативность биопсийного материала (100% против 91% в контрольной группе), получаемого под контраст-усиленной ультразвуковой навигацией. При использовании данной методики раскрыта высокая специфичность (100%, как и в контрольной группе) и чувствительность (100% против 95%) при определении характера заболевания, а также точность в постановке диагноза подгрупповой принадлежности СМТ (90% против 77%).

В итоге корректная постановка диагноза на дооперационном этапе была осуществлена в основной группе в 90% случаев, против 68% в контрольной, что отражено в сводной таблице №6.

Техническим результатом метода является уменьшение травматизации больного за счет получения наиболее диагностически ценного опухолевого материала, что позволяет сократить количество неинформативных и неэффективных биопсий под УЗ-навигацией.

Предложенная методика вошла в арсенал уточняющих средств в случаях предшествовавших неинформативных биопсий как пункционного, так и инцизионного характера.

Таблица 6 - Данные анализа биопсийного материала в основной (КУУЗ-навигация) и контрольной (УЗ-навигация) группах

Информативность первичной биопсии				
Характер заболевания	КУУЗ-навигация информативный материал	КУУЗ-навигация не информативный материал	УЗ-навигация информативный материал	УЗ-навигация не информативный материал
доброкачественный	13	0	13	0
злокачественный	46	0	41	5
итог	59		54	
Оценка злокачественности процесса по информативному биопсийному материалу				
	КУУЗ-навигация доброкачественный	КУУЗ-навигация злокачественный	УЗ-навигация доброкачественный	УЗ-навигация злокачественный
доброкачественный	13	0	13	0
злокачественный	0	46	2	39
итог	59		52	
Оценка подгрупповой принадлежности по информативному биопсийному материалу и адекватной оценке злокачественности				
	КУУЗ-навигация установлена подгруппа	КУУЗ-навигация не установлена подгруппа	УЗ-навигация установлена подгруппа	УЗ-навигация не установлена подгруппа
доброкачественный	13	0	13	0
злокачественный	40	6	27	14
итог	53		40	
Общая эффективность	89,8%		67,9%	

Выводы

1. Клиническими особенностями, характеризующими местное рецидивирование СМТ конечностей, явились: развитие рецидивных опухолей как в ложе удаленной первичной опухоли (92%), так и за пределами первичного фасциального футляра (8%); количество локальных рецидивов варьировалось от 1 до 12 (в 49,8% случаев развивался один рецидив); отдаленные метастазы чаще возникали на первом (44%) и втором (29%) рецидивах. Выявление локального рецидива в 50% случаев осуществлялось самим пациентом, а не во время контрольного осмотра, что зачастую связано с отсутствием четких рекомендаций после выписки из стационара (40%), при этом рутинное применение УЗИ позволило диагностировать местный рецидив в 78% случаев.
2. По данным многофакторного анализа основными неблагоприятными факторами общей выживаемости явились: степень злокачественности СМТ ($p < 0.001$), половая принадлежность ($p = 0,001$), ранг учреждения первичного лечения ($p = 0,002$), развитие раннего рецидива (ранее 6 месяцев после хирургического лечения, $p = 0,006$), а также морфологический подтип опухоли – синовиальная саркома ($p = 0,035$); безметастатической выживаемости: степень злокачественности СМТ ($p < 0.001$), развитие раннего рецидива ($p = 0,001$), а также размер опухоли более 50 мм ($p = 0,019$); безрецидивной выживаемости: тип резекции первичной опухоли ($p = 0,0006$) и высокая степень злокачественности СМТ ($p = 0,041$). Однофакторный анализ всех прослеженных случаев местно-рецидивирующих СМТ показал статистически достоверное влияние ранга медицинского учреждения ($p < 0,001$) и применения лучевой терапии даже в случаях небольших (<50мм) радикально удаленных опухолей ($p = 0,005$) на безрецидивную выживаемость.
3. Применение дистанционной лучевой терапии на первом этапе лечения позволяет добиться улучшения показателей общей (5-ти летняя ОВ в случаях применения ДЛТ составила 72,0% против 52,0% без применения ДЛТ, $p = 0,004$), безметастатической (5-ти летняя БМВ составила 63,6% против 50,4% соответственно, $p = 0,022$) и безрецидивной выживаемости (3-х летняя БРВ составила 20,0% против 10,9% соответственно, $p = 0,003$).
4. Выполнение обширных оперативных вмешательств (широких и футлярно-фасциальных иссечений) позволяет добиться лучших показателей безрецидивной выживаемости (3-х летняя БРВ составила 30,4% против 12,1% в группе краевых иссечений, $p = 0,007$), однако достоверно не влияет на показатели общей (5-ти

летняя ОВ составила 76,9% против 67,7% соответственно, $p=0,898$) и безметастатической (5-ти летняя БМВ составила 65,2% против 63,5% соответственно, $p=0,740$) выживаемости.

5. Метод биопсии опухолей мягких тканей под контраст-усиленной ультразвуковой навигацией обладает высокой специфичностью (100%) и чувствительностью (100%), а также характеризуется точностью в постановке диагноза подгрупповой принадлежности СМТ (90%) и высокой информативность биопсийного материала (100%).

Практические рекомендации

1. Диагностика и лечение сарком мягких тканей, а также послеоперационное наблюдение должно осуществляться в специализированных саркома-центрах.
2. Диагностические мероприятия при первичной диагностике сарком мягких тканей конечностей должны включать в себя клинический осмотр, УЗИ, МРТ с контрастированием.
3. При дифференциальной диагностике опухолей мягких тканей целесообразно выполнение трепан-биопсии опухоли. Рекомендуемый объем биопсийного материала составляет не менее 4-х биопсийных столбиков G 14 mm.
4. При СМТ конечностей с целью повышения показателей безрецидивной выживаемости - рекомендуемый объем операции является широкое и футлярно-фасциальное иссечение опухоли (тип иссечения по Enneking - 3,4).
5. Выполнение дистанционной лучевой терапии оправдано во всех случаях сарком мягких тканей конечностей в том числе и в случаях радикально удаленных опухолей размером до 5 см.
6. Высокая эффективность метода трепан-биопсии под контрастным усилением позволяет рекомендовать вышеуказанный способ в случаях предшествовавших неинформативных биопсий первичных и рецидивных опухолей мягких тканей.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Зиновьев, Г.В. Выявление и лечение местных рецидивов сарком мягких тканей конечностей / Г.В.Зиновьев, Г.И.Гафтон, Е.А.Бусько, И.Г.Гафтон, М.С.Синячкин // Саркомы. – 2017. - №1. – С.32-41.
2. Зиновьев, Г.В. Выявление рецидивов сарком мягких тканей конечностей / Г.В.Зиновьев, Г.И.Гафтон, Е.А.Бусько, А.В.Мищенко, В.В.Гридасов, И.Г.Гафтон, М.С.Синячкин, Ю.В.Семилетова // Сибирский онкологический журнал. – 2017. - №2. – С.82-89.
3. Зиновьев, Г.В. Эффективность трепан-биопсии опухолей мягких тканей под контрастно-усиленной ультразвуковой навигацией / Г.В.Зиновьев,

- Г.И.Гафтон, Е.А.Бусько, А.В. Мищенко, И.В. Гриненко, И.Г.Гафтон, // Саркомы. – 2017. - №2. – С.32-39.
4. Гафтон, Г.И. Осложнения изолированной регионарной химиоперфузии конечностей / Г.И.Гафтон, К.Ю.Сенчик, И.Г.Гафтон, В.Г.Петров, В.В.Семиглазов, Ю.В.Семилетова, Г.В.Зиновьев // Сибирский онкологический журнал. 2015, №1, С. 13-18.
 5. Гафтон, Г.И. Фармакокинетика мелфалана при изолированной регионарной перфузии у пациентов с меланомой кожи и саркомами мягких тканей конечности / Г.И.Гафтон, К.Ю.Сенчик, В.Г.Петров, В.В.Семиглазов, Н.В.Татьяничева, В.Г.Беспалов, Ю.В.Семилетова, И.Г.Гафтон, Г.В.Зиновьев, Г.С.Киреева // Вопросы онкологии. – 2015. - №6. – С.932-936.
 6. Гафтон, Г.И. Лейомиосаркома мягких тканей. Клиническая характеристика и результаты лечения / Г.И. Гафтон, В.В. Щукин, М.С. Синячкин, И.Г. Гафтон, Г.В. Зиновьев // Вопросы онкологии. – 2016. - №4. – С.439-441.
 7. Гафтон, Г.И. Опыт эндопротезирования больных с опухолями тазового кольца / Г.И. Гафтон, Ю.В. Гудзь, И.Г. Гафтон, В.Г. Петров, В.В. Семиглазов, Г.В. Зиновьев. // Вопросы онкологии. – 2017. - №2. – С.309-315.
 8. Зиновьев, Г.В. Роль контраст-усиленного ультразвукового исследования в выявлении первичных и рецидивных сарком мягких тканей конечностей / Г.В. Зиновьев, Е.А. Бусько, А.В. Мищенко, Г.И. Гафтон, И.И. Семенов, И.Г. Гафтон // Лучевая диагностика и терапия, редакционная статья: Международный конгресс IX «Невский радиологический форум – 2017. 2017 г. №2(8) С 91-92.
 9. Гафтон, Г.И. Местная и системная токсичность при изолированной регионарной химиоперфузии конечностей / Г.И.Гафтон, И.Г.Гафтон, В.Г.Петров, В.В.Семиглазов, Ю.В.Семилетова, Г.В.Зиновьев // 1 Российский онкологический научно образовательный форум с международным участием «Белые ночи — 2015». Сборник тезисов. М. 2015 г. С. 308.
 10. Гафтон, Г.И. Осложнения эндопротезирования пострезекционных дефектов у больных с опухолями костей / Г.И.Гафтон, Ю.В.Гудзь, Ю.А.Пунанов., И.Г.Гафтон, В.Г.Петров, Г.В.Зиновьев. // Евразийский онкологический журнал. 2014, №3, С. 639.
 11. Синячкин, М.С. Хирургическое лечение больных лейомиосаркомой мягких тканей / М.С.Синячкин, Г.И.Гафтон, В.В.Щукин, В.Г.Петров, В.В.Семиглазов, И.Г.Гафтон, Г.В.Зиновьев, И.А.Белоусова // Сборник материалов III конгресса онкологов Узбекистана. – 2015. – С. 70.
 12. Гафтон, Г.И. Применение перфузионных технологий в комбинированном лечении местнораспространённых сарком мягких тканей и меланом кожи конечностей. / Г.И. Гафтон, К.Ю. Сенчик, И.Г. Гафтон, С.А. Розенгард, В.В. Семиглазов, В.В. Анисимов, В.Г. Петров, В.В. Щукин, Г.В. Зиновьев // Сборник материалов III конгресса онкологов Узбекистана. – 2015. – С. 66-67.
 13. Гафтон, Г.И. Эндопротезирование в лечении больных с опухолями тазового кольца / Г.И.Гафтон, Ю.В.Гудзь, И.Г.Гафтон, Г.В.Зиновьев, В.Г.Петров // 2 Российский онкологический научно образовательный форум с международным участием «Белые ночи — 2016». Сборник тезисов. М. 2016 г. С. 296.
 14. Гафтон, Г.И. Роль химиоперфузии конечности при метастатической меланоме кожи / Г.И. Гафтон, К.Ю. Сенчик, Г.С. Киреева, В.Г. Петров, В.В. Семиглазов, Ю.В. Семилетова, И.Г. Гафтон, Г.В. Зиновьев // Эффективная фармакотерапия, 2016, 39, С : 28-35

15. **Зиновьев, Г.В.** Эффективность трепан-биопсии опухолей мягких тканей под контраст-усиленной ультразвуковой навигацией / Г.В. Зиновьев, Е.А.Бусько, Г.И.Гафтон, А.В.Мищенко, И.В.Гриненко, И.Г.Гафтон, М.С.Синячкин // 3 Российский онкологический научно образовательный форум с международным участием «Белые ночи — 2017». Сборник тезисов. 2017 г. С. 196
16. Гафтон, Г.И. Оценка эффективности хирургического лечения больных с опухолями костей таза / Г.И.Гафтон, Ю.В.Гудзь, И.Г.Гафтон, В.Г.Петров, **Г.В.Зиновьев**, В.В.Семиглазов, Ю.В.Семилетова // 3 Российский онкологический научно образовательный форум с международным участием «Белые ночи — 2017». Сборник тезисов. 2017 г. С. 64
17. **Зиновьев, Г.В.** Методы уменьшения и восполнения интраоперационной кровопотери при лечении больных с местно-распространенными и рецидивирующими саркомами мягких тканей конечностей. А.М.Беляев, Г.В.Зиновьев, М.А.Мацнева, Г.И.Гафтон, Ю.В.Семилетова, И.Г.Гафтон, В.Г.Петров, В.А.Кочнев. Учебно-методическое пособие.- СПб.: Издательство ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И.Мечникова, 2017.- -35- с.
18. **Зиновьев, Г.В.** Тактика выявления местных рецидивов сарком мягких тканей конечностей А.М.Беляев, Г.В.Зиновьев, Е.А.Бусько, Г.И.Гафтон, И.И.Семенов, Ю.В.Семилетова, И.Г.Гафтон, В.Г. Петров, В.А.Кочнев. Учебно-методическое пособие.- СПб.: Издательство ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И.Мечникова, 2017. - 30 с.
19. **Зиновьев, Г.В.**Способ пункционно-аспирационной и трепан-биопсии опухолей мягких тканей под ультразвуковым контролем. // Приоритетная справка на **патент №2016128416** от 14.07.2016 Г.В. Зиновьев, Е.А.Бусько, Г.И.Гафтон, В.А.Кочнев, В.Г.Петров, И.Г.Гафтон
20. Бусько, Е.А. Способ дифференциальной диагностики образований молочной железы и мягких тканей. // Приоритетная справка на **патент №2016127079** от 07.07.2016 Е.А.Бусько, А.В.Мищенко, П.В.Криворотько, **Г.В.Зиновьев**
21. Гафтон, Г.И. Способ уменьшения объема кровопотери и возмещения объема циркулирующей крови при изолированной регионарной химиоперфузии нижней конечности. // **патент на изобретение №2621561** от 06.06.2017 Г.И.Гафтон, **Г.В.Зиновьев**, М.А.Мацнева, В.А.Кочнев, В.Г.Петров, И.Г.Гафтон, Ю.В.Семилетова
22. Гафтон, Г.И. Способ уменьшения объема кровопотери и возмещения объема циркулирующей крови при межподвздошно-брюшной ампутации или экзартикуляции. // **патент на изобретение №2621570** от **06.06.2017** Г.И.Гафтон, **Г.В.Зиновьев**, М.А.Мацнева, В.А.Кочнев, В.Г.Петров, И.Г.Гафтон