

Государственное
бюджетное учреждение
здравоохранения «Санкт-
Петербургский клинический
научно-практический
центр специализированных
видов медицинской помощи
(онкологический)»

(Санкт-Петербург, Россия)

Федеральное
государственное
бюджетное учреждение
высшего образования
«Северо-Западный
государственный
медицинский университет
им. И.И. Мечникова»,
Минздрава России
(Санкт-Петербург, Россия)

ИМЕЕТ ЛИ МЕСТО ЛЕЧЕБНАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ОПУХОЛЯХ КОСТЕЙ И САРКОМАХ МЯГКИХ ТКАНЕЙ?

Т.М. Шарабура

WHAT IS THE ROLE OF RADIOTHERAPY FOR MANAGEMENT OF SOFT TISSUE AND BONE SARCOMAS?

Т.М. Шарабура

*Кандидат медицинских наук, заведующая радиотерапевтическим отделением
СПбКНПЦСВМП(о); доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии
ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Минздрава России,
197758, Санкт-Петербург, п. Песочный-2, ул. Ленинградская ул., 68 А, Лит. А.*

T.M. Sbarabura

*Candidate of Medicine, Head of Radiotherapy Department, St. Petersburg Clinical Research
and Practical Center of Specialized Types of Medical Care (Oncological).
Associate Professor of the Department of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy
«North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov»,
197758, Saint Petersburg, Pesochny-2, Leningradskaya ul., 68A, Lit. A.*

Лучевая терапия является неотъемлемым компонентом лечения сарком мягких тканей и костей и наиболее часто применяется в комбинации с операцией. Проблема обеспечения высокого локального контроля остается весьма актуальной, как и проблема снижения токсичности лечения. Современные технологии, такие как лучевая терапия с модуляцией интенсивности, стереотаксическая лучевая терапия, адронная терапия, значительно расширили возможности метода в лечении первичных и метастатических сарком. Другим направлением научного поиска для повышения эффективности лечения стало применение различных радиомодифицирующих факторов, в том числе сочетание лучевой терапии с химиотерапией и таргетной терапией. Перспективы связаны с персонализированным подходом, основанном на оценке, наряду с параметрами опухоли и пациента, индивидуальной радиочувствительности. В обзоре освещено место лучевой терапии в лечении сарком мягких тканей и костей.

Ключевые слова: саркомы мягких тканей, саркомы костей, лучевая терапия, стереотаксическая лучевая терапия, адронная терапия.

Radiation therapy is a treatment approach in soft tissue and bone sarcomas, and it is usually used in a combination with surgical treatment. High local control is a problem that remains relevant, as well as reducing the treatment toxicity. Modern technologies such as intensity-modulated radiation therapy, stereotactic radiation therapy, and hadron therapy have expanded the use of radiation therapy in the treatment primary and metastatic sarcomas. The effectiveness of radiation therapy can be enhanced in combination with chemotherapy and targeted therapy. The future is in a personalized approach based on the assessment not only the tumor parameters and the patient condition but also individual radiosensitivity. This review defines the role of radiation therapy soft tissue and bone sarcomas.

Key words: bone and soft tissue sarcomas, radiotherapy, stereotactic radiation therapy, hadron therapy.

Саркомы мягких тканей (С47, 49) и новообразования костей (С40, 41) встречаются редко, в 2019 г в России было выявлено всего 3467 и 1312 новых случаев, соответственно [1]. Это весьма разнообразная группа злокачественных новообразований из соединительной ткани, объединенных схожим механизмом возникновения, клиническим проявлением и характеризующихся, в большинстве случаев, агрессивным течением и склонностью к рецидивам. Несмотря на сложившееся мнение о радиорезистентности сарком, лучевая терапия остается неотъемлемым компонентом лечения как локализованных, так и распространенных стадий. Удаление опухоли с «чистым» краем – основной радикальный метод лечения, но мультицентричный рост сарком мягких тканей (СМТ), их способность распространяться по межфасциальным промежуткам и вдоль сосудисто-нервных пучков являются причиной высокого риска рецидива и необходимости комбинации операции и лучевой терапии (ЛТ) [2, 3]. В нерезектабельных случаях лучевая терапия – единственный метод локального воздействия, дающий пациенту шанс на продление жизни. Морфологический вариант, молекулярно-генетический профиль, локализация и размеры опухоли, коморбидный статус пациента, доступные технологии диагностики и лечения, сложившиеся в клинике традиции – сочетание всех этих факторов определяет выбор схемы лечения.

Комбинация операции и лучевой терапии

Многие годы продолжается дискуссия об оптимальной последовательности ЛТ и операции. Еще в 2002 г. были опубликованы результаты рандомизированного исследования CAN-NCIC-SR2, показавшего небольшое улучшение общей выживаемости (ОВ)

пациентов с СМТ конечностей после неoadъювантной ЛТ в сравнении с адъювантной ЛТ ($p=0,0481$), хотя локальный контроль (ЛК) оказался сопоставимым [4]. Исследование пришлось завершить досрочно из-за высокого уровня послеоперационных осложнений, связанных с дооперационным облучением: 35% против 17% ($p=0,001$). В то же время среди получивших неoadъювантную ЛТ риск поздних осложнений тяжелой степени ($grade \geq 2$) был значимо ниже: фиброзы встречались в 31,5% и 48%, отек в – 15% и 23% и тугоподвижность суставов в – 18% и 23%, соответственно [5]. Позднее, в 2018 г. был опубликован мета-анализ 16 исследований, подтвердивший большую эффективность неoadъювантной ЛТ в сравнении с адъювантной ЛТ, но, как и в более ранних исследованиях, выше при этом оказался и риск послеоперационных осложнений [6].

Роль ЛТ в лечении СМТ конечностей стала еще более значимой в эпоху органосохраняющего лечения. В 2018 г. Ramey и соавторы публиковали результаты лечения 10 765 пациентов с СМТ конечностей, показавшие преимущество выживаемости после органосохраняющих операций с до- или послеоперационной ЛТ в сравнении с ампутацией [3]. В другом крупном ретроспективном анализе, включавшем 27 969 пациентов с СМТ (National Cancer Database), получивших лечение за период с 2003 г. по 2012 г., радикальная резекция с «чистым краем» (R0) и ЛТ были ассоциированы с улучшением ОВ. Уровень резекций R0 достиг 90% после неoadъювантной ЛТ, что оказалось значимо выше ($p < 0,001$) в сравнении с теми, кто не получил облучение или получил ЛТ после операции: 80% и 75%, соответственно [7]. Несмотря на целый ряд принципиальных преимуществ неoadъювантной ЛТ (табл. 1), высокий риск послеоперационных ослож-

Таблица 1.

Сравнительная характеристика неoadъювантной и адъювантной ЛТ [8, 9]

Характеристика	Неoadъювантная ЛТ	Адъювантная ЛТ
Визуализация объема облучения	Соответствует визуализируемой опухоли	Затруднена
Целевой объем	Меньше	Больше, включает до- и послеоперационные изменения
Расположение здоровых тканей относительно облучаемого объема	Оттеснены опухолью	Смещены в ложе опухоли
Доза облучения	45–50 Гр	60–66 Гр
Гипофракционирование	Возможно	Не применяется
Сочетание с системной терапией	Возможно	Возможно
Состояние края резекции	Повышает вероятность R0	Не влияет
Уменьшение размеров опухоли	Возможно	Не влияет
Риск послеоперационных осложнений	Увеличивает	Не влияет
Риск поздних лучевых осложнений (отек, фиброз)	Ниже	Выше
Функциональный результат	Лучше	Хуже

нений объясняет решение большинства хирургов удалить опухоль до облучения [8, 9].

Своеобразный итог многолетней дискуссии о приоритете до- или послеоперационной ЛТ в 2021 г. подвело Американское общество радиационной онкологии (ASTRO) опубликовав практические рекомендации по лечению СМТ [10]. ЛТ необходима пациентам с локализованными СМТ конечностей и туловища при высоком риске рецидива, определяемом рядом факторов (край резекции, степень злокачественности, размер, локализация и морфология опухоли), среди которых наиболее значимым до операции является ожидаемый, а после операции – подтвержденный близкий или положительный край резекции. Выбор последовательности операции и ЛТ должен определяться на основании оценки характеристик опухоли и пациента. Но для пациентов с локализованными формами сарком конечностей и туловища, имеющих показания к операции, рекомендовано предпочесть неoadьювантное облучение. Операция на первом этапе может быть рекомендована в тех случаях, когда из-за боли или кровотечения необходимо ускорить выполнение хирургического этапа [10]. В случае нерадикальной операции (R1, R2) дополнительное облучение (буст) после операции в дозе 16–20 Гр, хотя и рекомендовано международными экспертами [11], но эффективность такого воздействия не удалось подтвердить в ретроспективных исследованиях [12, 13]. Последнее обстоятельство свидетельствует о необходимости поиска путей повышения эффективности неoadьювантной ЛТ.

Относительно ретроперитонеальных сарком (РПС) эксперты ASTRO считают необходимым воздержаться от рутинного применения ЛТ, но при высоком риске рецидива следует предпочесть неoadьювантное облучение и в этих случаях [10].

Забрюшинные саркомы

Ретроперитонеальные саркомы составляют около 15% всех СМТ [14]. Забрюшинное расположение способствует бессимптомному росту новообразований, нередко достигающих больших размеров, что затрудняет радикальное их удаление. Возможности ЛТ забрюшинных сарком ограничены из-за их больших размеров и близости органов с низкой толерантностью к ионизирующему излучению. Результаты недавно завершившегося европейского рандомизированного исследования EORTC-62092 (STRASS), не выявили статистически значимого улучшения безрецидивной выживаемости при добавлении неoadьювантной ЛТ в дозе 50,4 Гр к операции у пациентов с РПС, хотя улучшение локального контроля все же удалось достичь у пациентов с липосаркомами [15].

Между тем, в целом ряде крупных ретроспективных исследований получены иные результаты [6, 16]. В одном из наиболее крупных исследований среди 9068 пациентов с РПС неoadьювантная ЛТ (ОР 0,70,

$p < 0,0001$) и адьювантная ЛТ (ОР 0,78, $p < 0,0001$) улучшили выживаемость в сравнении одной операцией, а медиана ОВ составила 110 и 89 месяцев, соответственно, и лишь 66 месяцев среди не получивших ЛТ [16]. Следует с осторожностью интерпретировать результаты ретроспективных исследований, но ряд экспертов все же считают необходимым предусмотреть ЛТ до или после операции, поскольку локальные рецидивы преобладают над отдаленными метастазами среди причин смерти пациентов с РПС [17]. В 2015 году группа международных экспертов опубликовала рекомендации по предоперационной ЛТ забрюшинных сарком со стандартной дозой 50,4–50 Гр за 25 фракций [18].

Вместе с тем, очевидно, что стандартные подходы к лечению СМТ и РПС, в частности, достигли предела своих возможностей. Обсуждаемые сегодня пути повышения эффективности и снижения токсичности ЛТ сарком мягких тканей и костей:

- эскалация дозы ЛТ с применением современных технологий: лучевая терапия с модуляцией интенсивности (ЛТМИ), стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ), интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ), брахитерапия (БТ) и адронная терапия;

- применение различных вариантов радиомодификации для повышения эффективности лечения без увеличения дозы, а в ряде случаев, со снижением дозы ЛТ;

- персонализированный выбор параметров ЛТ на основании оценки индивидуальной радиочувствительности.

Лучевая терапия нерезектабельных сарком

Первый опыт самостоятельной лучевой терапии СМТ был опубликован в конце 1980-х годов. Террег и соавторы сообщили о лечении 51 пациента с нерезектабельными СМТ с дозой 64–66 Гр. 5-летний ЛК и ОВ составили 33% и 25%, соответственно [19]. Доза ≥ 64 Гр (5-летний ЛК достиг 44%) и меньший диаметр опухоли были ассоциированы с более высоким ЛК [19]. С высоты современных прецизионных технологий понятны риски осложнений, связанных с устаревшими технологиями облучения. Что изменилось в лечении СМТ в эру 3-D конформной ЛТ и ЛТМИ? Наибольший опыт 3-D конформной ЛТ нерезектабельных СМТ принадлежит Керка и соавторам [20]. Результаты ЛТ с медианой дозы 64 Гр у 112 пациентов были опубликованы еще в 2005 г. 5-летний ЛК и ОВ оказались несколько выше в сравнении с исследованиями предшествующих лет и достигли 45% и 35%, соответственно. Среди получивших ЛТ с дозой более и менее 63 Гр 5-летний ЛК составил 60% против 22%, а 5-летняя ОВ достигла 52% против 14%, соответственно. Больше шансов прожить без рецидива 5 лет имели пациенты с опухолью менее 5 см или 5–10 см, 5-летний ЛК составил 51% и 45%, соответствен-

но, и лишь 9% в тех случаях, когда максимальный размер опухоли превышал 10 см. Тяжелые осложнения встречались в 14% и были ассоциированы с дозой ≥ 68 Гр [20]. Вероятно, самостоятельная ЛТ способна обеспечить длительный локальный контроль и продлить жизнь пациентов, особенно при небольших размерах опухоли. Вместе с тем, достигнутый эффект от облучения и совершенствование хирургических технологий повышают шансы на удаление опухоли, ранее считавшейся нерезектабельной.

Лучевая терапия с модуляцией интенсивности

Переход от 3-D конформной ЛТ к лучевой терапии с модуляцией интенсивности (ЛТМИ) и визуальным контролем позволил достичь большей конформности – необходимое условие повышения эффективности и снижения токсичности ЛТ [21, 22, 23]. O'Sullivan и соавторы сообщили о снижении риска послеоперационных осложнений у пациентов с СМТ нижних конечностей с 43% до 30% после неoadъювантной ЛТМИ благодаря ограничению дозы в прилежащих здоровых тканях, включая кожу в зоне предстоящей операции [23]. В последующем исследовании II фазы RTOG 0630 удалось оценить преимущества неoadъювантной ЛТМИ с визуальным контролем у пациентов с СМТ конечностей, в том числе за счет сокращения отступов для клинического объема до 2–3 см по длине и 1–1,5 см по ширине для опухолей низко- и высокозлокачественных, соответственно, при этом отступ для планируемого объема ограничили 5 мм. За два года наблюдения не было случаев краевых рецидивов, что подтвердило правильный выбор объема облучения, а частота поздних осложнений grade ≥ 2 составила всего 10,5% [24]. Перспективы снижения послеоперационных осложнений после ЛТМИ способствуют медленному, но все же ощутимому росту популярности неoadъювантной ЛТ [25].

Преимущества ЛТМИ позволили сделать важный шаг и в направлении безопасной эскалации дозы за счет подведения дополнительной энергии излучения к ограниченному объему высокого риска, где можно ожидать рецидив заболевания. Такая проблема наиболее часто возникает при больших и погранично резектабельных РПС [26]. Bossi и соавторы первыми высказали идею о дополнительном облучении части брюшинной опухоли, прилежащей к задней брюшной стенке, превертебральной фасции и крупным сосудам [27]. Позднее Tzeng и соавторы реализовали эту идею за счет одновременного буста с эскалацией дозы от 45 Гр на весь объем опухоли до 57,5 Гр за 25 фракций на объем высокого риска [28]. Последующие усилия были направлены на достижение консенсуса между радиационными онкологами и хирургами в идентификации объема высокого риска. Вместе с тем, при локализации опухоли в верхних отделах брюшной полости подобный подход трудно реализуем

из-за близости структур с низкой толерантностью к ионизирующему излучению (поджелудочная железа, двенадцатиперстная кишка) [18].

Эскалация дозы при ЛТМИ лимитирована в ряде случаев толерантностью здоровых тканей, этого ограничения лишены такие технологии, как интраоперационная лучевая терапия электронами (ИОЛТ) и интраоперационная брахитерапия (БТ) с различной мощностью дозы [9, 18, 29, 30]. Результаты Европейского анализа демонстрируют достижение 5-летнего ЛК в 86% в группе неблагоприятного прогноза при РПС (29% нерадикальных резекций R1) с хорошим функциональным результатом после неoadъювантной ЛТ с медианой дозы 45 Гр и ИОЛТ в дозе 12 Гр [29]. Комбинация 45–50 Гр при неoadъювантном облучении и ИОЛТ с дозой 12–15 Гр эквивалентно 70–80 Гр конвенционального фракционирования, что весьма значимо для снижения риска рецидива [30]. ИОЛТ может быть рекомендована при нерадикальных резекциях R1 и R2 сарком мягких тканей конечностей и забрюшинного пространства [30, 31]. Что касается БТ, то в самостоятельном варианте данный вариант доставки дозы уступил ЛТМИ в достижении локального контроля [32], но может иметь преимущества при повторном облучении рецидивов СМТ [31, 33].

Адронная терапия СМТ

Лучевая терапия тяжелыми частицами – протонами, ионами углерода, открыла новые возможности лечения радиорезистентных новообразований. Imai и соавторы сообщили о ЛТ ионами углерода у 128 пациентов с нерезектабельными СМТ конечностей с медианой дозы 70.4 ГрЕ (эквивалент Грей) за 16 фракций с достижением 5-летнего ЛК и ОВ в 65% и 46%, соответственно [34]. Поздние повреждения grade (степень тяжести) ≥ 3 зафиксированы только в 3%. Ожидаемо выше оказались результаты при липосаркомах, 5-летний ЛК достиг 90%. Значительно хуже результаты при злокачественных шванномах, недифференцированных и синовиальных саркомах, 5-летний ЛК составил всего 42%, 66% и 52%, соответственно [34]. Cuccia и соавторы в 2020 г. опубликовали результаты ЛТ СМТ и костных сарком ионами углерода с медианой дозы 73.6 ГрЕ за 16 фракций (4 фракции в неделю) [35]. Не было ранней токсичности grade >2 , поздняя токсичность ограничилась нейропатией grade 3 в 4%. 3-летний ЛК составил 67,4%, 3-летняя ОВ достигла 64%. Большой объем опухоли, и, как следствие, больший визуализируемый объем (GTV) оказался значимым предиктором локальных рецидивов (ЛР), $p=0.04$. Локальный контроль был хуже при $GTV > 1000$ мл ($p=0.0010$) [35]. Объем опухоли – важный прогностический фактор и при костных саркомах. В 2020 г. Smolle и соавторы опубликовали систематический обзор, включающий 87 публикаций, подтвердивший, что терапия протонами или тяжелыми ионами при нерезектабельных или нерадикально

удаленных костных саркомах, включая остеосаркомы, позволяет обеспечить высокий ЛК, особенно при небольших локализованных опухолях [36]. Исключение составляют саркомы Юинга, для которых стандартом локальной терапии остается конвенциональная ЛТ.

Применение модулированной интенсивности при протонной терапии (ПТМИ) позволило суммировать преимущества этих технологий. В исследовании I фазы 11 пациентов с РПС получили ПТМИ с дозой 50,4 ГрЕ на весь объем опухоли с одновременным бустом 2,15, 2,20 и 2,25 ГрЕ за фракцию до суммарной дозы на край высокого риска 60,2, 61,6 и 53,0 ГрЕ, соответственно. При медиане наблюдения 18 месяцев не было локальных рецидивов, ранняя токсичность была умеренной [37]. Важное преимущество терапии тяжелыми частицами, реализуемое за счет пика Брегга и большей биологической эффективности в сравнении с фотонным излучением, позволяет рассчитывать не только на повышение эффективности, но и снижение токсичности ЛТ. Группа японских специалистов, во главе с Komatsu изучили качество жизни 61 пациента с нерезектабельными СМТ и костными саркомами, получивших ЛТ ионами углерода со средней дозой 70,4 ГрЕ за 16 фракций с ограничением дозы до 67,2 ГрЕ и 64 ГрЕ за 16 фракций при хордомах крестца и вертебральных/паравертебральных саркомах, соответственно [38]. Большинство сарком локализовалось в области туловища, таза и забрюшинного пространства, где чаще всего возникают трудности с радикальным удалением опухоли. 3-летняя ОВ и ЛК составили 87,8% и 83,8%, соответственно, с сохранением функции и хорошим качеством жизни. Авторы отметили улучшение качества жизни и общего статуса по завершению лечения, что контрастирует с ухудшением качества жизни из-за токсических реакций после химиотерапии и конвенциональной ЛТ. Не было поздних осложнений grade ≥ 3 , за исключением одного случая тяжелого остеомиелита [38]. Полученные результаты позволяют говорить о терапии ионами углерода и протонами как о стандарте лечения нерезектабельных сарком мягких тканей и костей, но для большей уверенности в безопасности и эффективности адронной терапии требуется длительное наблюдение.

Гипофракционирование и современные технологии ЛТ

По мере внедрения в клиническую практику современных прецизионных технологий ЛТ растет интерес к режимам с укрупненными разовыми дозами, позволяющим сократить продолжительность лечения и имеющим радиобиологическое преимущество при облучении новообразований со значением соотношения летальных и сублетальных повреждений α/β менее 10 Гр, к таковым относятся и СМТ [8].

Kubicsek и соавторы одними из первых представили опыт предоперационной стереотаксической ЛТ (исследование II фазы) у 13 пациентов с СМТ

конечностей. Пациенты имели опухоли с медианой длины 7,5 см при максимальном размере – 16 см, большинство пациентов получили 35 Гр за 5 фракций с отсроченной операцией [39]. Отступ от видимых границ опухоли (GTV) составил 0,5 см радиально и 3 см продольно, максимальная доза на кожу была ограничена 46 Гр, а медиана составила 41 Гр. Лишь у двух пациентов была острая кожная токсичность grade 3, разрешившаяся к моменту операции и 4 случая ожидаемых послеоперационных осложнений. Некроз в опухоли определялся в 10–95%, медиана составила 60%. При медиане наблюдения 279 дней диагностирован 1 случай локального рецидива [39].

В польском исследовании (Polish Sarcoma Study Group) у 32 пациентов с миксоидной липосаркомой, получивших 3-D конформную ЛТ в дозе 25 Гр за 5 фракций по 5 Гр (биологическая эффективная доза соответствует 37,5 Гр) с немедленной операцией, 5-летний ЛК и ОВ составили 90% и 68% [40]. В последующем исследовании II фазы был применен аналогичный режим ЛТ, но с отсроченной операцией [40]. Несмотря на размеры опухоли 10–15 см (медиана составила 13 см) ранняя и поздняя токсичность оказались низкими, но послеоперационные осложнения имели место в 37,9%. При медиане наблюдения 27 месяцев не было случаев локальных рецидивов [40].

Отсутствие рандомизированных исследований не позволяет выбрать оптимальную схему гипофракционирования в качестве альтернативы конвенциональной ЛТ. В этой связи весьма важной представляется попытка Наас и соавторов сопоставить достигнутый локальный контроль с величиной биологической эффективной дозы (БЭД) при различных режимах гипофракционирования, примененных в ряде известных клинических исследований [41]. Удалось установить, что локальный контроль был хуже после ЛТ в режиме $5 \times 3,5$ Гр, что эквивалентно 21,8 Гр БЭД (для значения α/β для сарком мягких тканей равно 4 Гр). В то же время в интервале значений БЭД от 28 Гр до 50 Гр (значения БЭД для $\alpha/\beta = 4$ Гр: $8 \times 3,5$ Гр = 35 Гр; $10 \times 3,5$ Гр = 43,75 Гр; 5×5 Гр = 37,5 Гр; 10×3 Гр = 35 Гр) зависимость ответа опухоли от величины дозы может быть незначительной. В этой связи авторы посчитали перспективным снижение дозы предоперационной ЛТ, особенно в сочетании с различными вариантами радиосенсибилизации, для снижения риска послеоперационных осложнений без ухудшения ЛК [41]. В истории ЛТ неоднократно предпринимались попытки преодолеть радиорезистентность сарком за счет различных радиомодифицирующих методов, ниже приведены наиболее перспективные варианты.

Радиосенсибилизация наночастицами гафния

В исследовании I фазы Bonvalot и соавторы отметили усиление повреждающего воздействие фотонов в

пределах опухоли, инфильтрированной наночастицами гафния, элемента с высоким атомным числом, без усиления токсичности в прилежащих тканях [42]. Это послужило основанием для проведения исследований II–III фазы. Было рандомизировано 180 пациентов с СМТ туловища и конечностей, кроме пациентов с опухолями передней брюшной стенки и объемом опухоли более 3000 мл. Все получили предоперационное облучение в дозе 50 Гр. В исследуемой группе началу лучевой терапии предшествовало насыщение опухоли оксидом гафния (NBТХR3) в концентрации 53,3 г/л, что привело к увеличению частоты полных патоморфологических ответов (pCR) с 8% до 16% (p=0,044) и резекций с «чистым» краем (R0) с 64% до 77% (p=0,042) без увеличения токсичности. Послеоперационные осложнения grade 3–4 встречались в 9% в обеих группах. Введение гафния в опухоль сопровождалось болями и гипотензией, но реакции grade 3–4 встречались в единичных случаях [42]. Необходимо дождаться отдаленных результатов, но не исключено, что применение наночастиц станет новым стандартом лечения СМТ с объемом опухоли до 3000 мл [43].

Терморрадиотерапия

В настоящее время гипертермия (ГТ) нашла применение в неoadъювантном и паллиативном лечении СМТ одновременно с химиотерапией [44]. Вместе с тем, известен радиомодифицирующий эффект ГТ, что позволяет надеяться на повышение эффективности облучения без эскалации дозы. Сравнивая результаты терморрадиотерапии у 60 пациентов с СМТ конечностей с историческим контролем, Aiba и соавторы отметили высокий локальный контроль, позволивший в группе высокого риска сохранить конечность в 100%, что, впрочем, не повлияло на показатели 5-летней ОВ [45]. Spralek и соавторы сообщили о результатах региональной ГТ у 30 пациентов с нерезектабельными или маргинально резектабельными СМТ конечностей, которым провели 148 сеансов ГТ в процессе ЛТ в

режиме гипофракционирования (28–35 Гр за 8–10 фракций) [46]. В последующем удалось выполнить радикальную операцию R0 13 пациентам. 1-летняя выживаемость без локальной прогрессии составили 93%. Терморрадиотерапия может быть рекомендована пациентам с местнораспространенными СМТ, имеющим противопоказания к ХТ и в отдельных случаях повторного облучения рецидивов СМТ [46]. Однако проблемы термометрии, достижения равномерного распределения температуры в больших новообразованиях, как и отсутствие представления об оптимальном режиме ЛТ при ГТ, препятствуют широкому распространению данной технологии.

Системная терапия в комбинации с неoadъювантной и самостоятельной ЛТ

Удаление небольших опухолей с негативным краем обеспечивает высокий ЛК, но для пациентов группы высокого риска (высококвалифицированные саркомы, опухоли более 8 см, неадекватный объем операции, рецидивная опухоль) необходимо более агрессивное локальное и системное воздействие. В исследовании RTOG 9514 (Radiation Therapy Oncology Group) последовательная химиотерапия по схеме MAID (месна, доксорубин, ифосфамид, дакарбазин) и ЛТ с редуцией дозы до 44 Гр, подводимой за два этапа, позволили достичь полного патоморфологического ответа в 27%. Токсичность при этом оказалась высокой: 83% осложнений grade 4 и 5% – grade 5. Кроме того, 5-летние результаты показали высокий уровень рецидивов (22,2%) и ампутаций (9%) [47]. Снижение дозы ЛТ, перерыв в облучении и последовательная, а не одновременная с облучением, ХТ, вероятно, не позволили реализовать в полной мере возможности химиолучевой терапии (ХЛТ). Во всяком случае в ряде исследований I–II фазы проведение ЛТ с различным фракционированием одновременно с ХТ позволило достичь высокого ЛК, но высоким оказался и риск осложнений (табл. 2).

Таблица 2.

Результаты неoadъювантной химиолучевой терапии при СМТ [9]

Автор Исследование	n	Режим ЛТ	ХТ	Гематологическая токсичность	ЛК	ОВ
Edmonson и соавторы, 2002. (II фаза)	39	25 × 1,8 Гр	ИМАР ХЛТ	G3+ 77%	5 лет: 92%	5 лет: 80%
Krauybill и соавторы, 2010. (II фаза) [47]	64	22 × 2 Гр	MAID + СПЛИТ-ЛТ	G4 83%	5 лет: 78%	5 лет: 71%
Ryan и соавторы, 2008. (II фаза)	25	8 × 3,5 Гр	EPI+IFO ХЛТ	G4 84%	2 года: 88%	2 года: 84%
MacDermed и соавторы, 2010 (ретроспективно)	34	8 × 3,5 Гр	IFO ХЛТ	G4 53%	5 лет: 89%	5 лет: 45%
Spralek и соавторы, 2019. (II фаза)	30	5 × 5 Гр	AI ХТ + ЛТ + ХТ	G3+ 26%	1 год: 97%	–

AI – доксорубин, ифосфамид; EPI – этирубин; IFO – ифосфамид; ИМАР – ифосфамид, митомицин, доксорубин, цисплатин; n – количество пациентов; G – grade (степень тяжести).

СПЛИТ – прерывистый курс ЛТ.

Химиолучевая терапия оправдана у пациентов с СМТ высокого риска, погранично резектабельных или нерезектабельных, но из-за отсутствия рандомизированных исследований III фазы такой подход имеет низкий уровень доказательности (категория 2B) [11, 46].

Ангиогенез играет важную роль в развитии и метастазировании СМТ, что послужило основанием для совместного применения ЛТ с ингибиторами ангиогенеза и тирозинкиназ в расчете на синергизм их действия [48]. Эффективность ЛТ на фоне таргетной терапией бевацизумабом, сорафенибом, сунитинибом изучена в исследованиях I–II фазы. Первые результаты обнадеживают, в большинстве исследований удалось достичь высокого уровня pCR, но вновь высокой оказалась и токсичность (табл. 3).

Серьезные послеоперационные осложнения при одновременном применении ингибиторов тирозинкиназ и ЛТ встречаются в 20–38% [43, 49, 50]. Очевидна необходимость дальнейших исследований и оценка отдаленных результатов, но уже сегодня препараты из группы ингибиторов тирозинкиназ рекомендованы к применению в определенных клинических ситуациях и в рамках клинических исследований при распространенных и метастатических СМТ [11, 41, 46].

Лучевая терапия при олигометастазах

Значимое влияние на выживаемость пациентов с СМТ оказывает отдаленное метастазирование, встречающееся в 25–40%. Наиболее часто метастазы поражают легкие, ребе кости, печень и головной мозг [51]. Системная терапия является стандартом лечения распространенных стадий, но появляется все больше доказательств преимущества локального аблативного лечения при олигометастатической болезни, под которой понимают наличие одиночных метастазов (от 1 до 5 и до трех в одном органе).

Стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ) за счет укрупненных фракций обеспечивает больший биологический эффект в сравнении с конвенциональной ЛТ, что позволяет добиваться полного разрушения

небольших новообразований. Пациентам с одиночными метастазами такое аблативное воздействие позволяет продлить жизнь [51, 52]. В 2017 г. были опубликованы результаты крупного обзора (METASARC), включавшего 2165 пациентов с метастазами СМТ, показавшие увеличение ОВ при локальном воздействии на одиночные метастазы, будь то операция, ЛТ или радиочастотная абляция (РЧА) [52].

В исследовании Falk и соавторов 164 из 281 пациента с олигометастазами СМТ получили аблативное лечение, включая ЛТ с минимальной эквивалентной дозой (EQD2) равной 50 Гр, в результате чего медиана ОВ выросла до 45 месяцев и составила лишь 13 месяцев среди пациентов без локального лечения [53]. У пациентов с метастазами в легкие высокие показатели ЛК при низкой токсичности получены при СТЛТ с биологической эффективной дозой ≥ 100 Гр (табл. 4). Более того, в систематическом обзоре, включавшем 21 исследование и 1306 пациентов с метастазами в легкие СМТ, опубликованном Tetta и соавторами в 2020 г., сообщается о сопоставимых показателях медианы выживаемости после метастазэктомии и СТЛТ – 47 против 48 месяцев и лишь три случая токсичности grade ≥ 3 после СТЛТ [54].

Высокий ЛК при СТЛТ метастазов сарком мягких тканей свидетельствует о возможности преодоления радиорезистентности последних и возможных перспективах в лечении небольших первичных новообразований. Romp и соавторы в 2021 г. сообщили о первом опыте стереотаксической МРТ-управляемой, адаптивной ЛТ (SMART) у 58-летнего пациента с рецидивов кардиальной саркомы с подведением 60 Гр за 12 фракций в течение 4 недель с достигнутой стабилизацией на протяжении последующих 6 месяцев [55]. Облучение в режиме гипофракционирования позволяет достичь уровня биологической эффективной дозы, недоступного при обычном фракционировании (табл. 5).

В настоящее время Висконсинский университет в Мадисоне (США) проводит исследование II фазы для оценки эффективности СТЛТ с дозой 60 Гр за

Таблица 3.

Результаты неoadъювантной ЛТ и таргетной терапии (одновременной) [9]

Автор Исследование	n	Режим ЛТ	Токсичность	pCR
Yoon и соавторы, 2010. (II фаза)	20	Бевацизумаб N4 + ЛТ 28 × 1,8 Гр	G3+ 20%	15%
Canter и соавторы, 2014. NCT00864032 (I фаза)	8	Сорафениб 2x200, или 200/400 мг в день + ЛТ 25 × 2 Гр	G3+ 50%	38%
Jakob и соавторы, 2016. (I фаза)	9	Сунитиниб 25мг или 37.5 мг в день + ЛТ 28 × 1,8 Гр	G3+ 67%	33%
Lewin и соавторы, 2014. (I/II фаза)	9	Сунитиниб 37.5–50 мг + ЛТ 28 × 1,8 Гр	G3+ 78% G3+ ГТ 44%	Прервано Некрозы 75%

T – гепатотоксичность; n – количество пациентов; G – grade; pCR – pathological complete response (полный патоморфологический ответ).

Таблица 4.

Результаты СЛТ метастазов в легкие СМТ [8]

Автор	Медиана наблюдения (мес)	N (n)	Схема СЛТ	2-летний ЛК	2-летняя ОВ	Токсичность Gr 3+
Frakulli, 2015	17	24 (68)	30–60Гр/3–8 фр	86%	66%	–
Navarria, 2015	21	28 (51)	48 Гр/4 фр	5 лет: 96%	5 лет: 61%	0
Baumann, 2016	16	30 (39)	50 Гр/4–5 фр	86%	43%	0
Lindsay, 2017	14	44 (117)	50 Гр/10 фр	95%	82%	2%
Soyfer, 2017	95	22 (34)	60 Гр/3 фр	5 лет: 100%	5 лет: 50%	–
Baumann, 2020	16	44 (56)	50 Гр/4–5 фр	90%	46%	0

N (n) – количество пациентов (количество метастазов); фр – количество фракций.

Таблица 5.

Расчет биологической эффективной дозы и эквивалентной дозы для ЛТ по 2 Гр за фракцию (в Гр) [55]

Схема фракционирования	BED ($\alpha/\beta = 3$)	BED ($\alpha/\beta = 10$)	EQD2 ($\alpha/\beta = 3$)	EQD2 ($\alpha/\beta = 10$)
12 x 5 Гр	160	90	96	75
25 x 2 Гр	83	60	50	50

BED, biological effective dose (биологическая эффективная доза).

EQD2, equivalent dose for 2 Gy fractions (эквивалентная доза для ЛТ по 2 Гр за фракцию).

3–8 фракций у пациентов с первичными нерезектабельными саркомами или их метастазами, объем которых, по мнению лечащего врача, позволяет применять укрупненные фракции (NCT03972930). ЛТ укрупненными фракциями становится все более популярной в лечении опухолей различных локализаций, но преимущества СЛТ связывают не только с возможностью подведения аблативных доз, но и с иммуномодулирующим эффектом больших доз [56].

Комбинация иммунотерапии и лучевой терапии

Иммуномодулирующие эффекты ЛТ, связанные с освобождением в процессе облучения большого количества опухолевых антигенов, стимулирующих дендритные клетки, активирующих Т лимфоциты, с изменением микроокружения опухоли, заложили основу для комбинации ЛТ и иммунотерапии [56]. Кроме того, СМТ экспрессируют большое количество опухолевых антигенов и, в этой связи, являются идеальной моделью для иммунотерапии. Основными точками приложения иммунотерапии могут стать дендритные клетки, раково-тестикулярные антигены, рецепторы PD 1 и лиганды PDL.

В университетской клинике Цюриха (University Hospital Zurich) ретроспективно проанализировали экспрессию 35 генов, связанных с иммунным ответом в образцах опухоли от 38 пациентов с СМТ до и после облучения. Усиление экспрессии раково-тестикулярных антигенов, подавление иммунных супрессоров в опухоли наблюдалось лишь среди пациентов, проживших более 3 лет, что по мнению Sharma и соавторов, является основанием для сочетания ЛТ и

иммунотерапии [57]. В 2012 и 2015 гг. опубликованы первые результаты ЛТ с одновременным введением дендритных клеток в опухоль у 18 пациентов с высокозлокачественными СМТ >5 см с последующей операцией. Опухоль-специфический иммунный ответ длительностью от 11 до 42 недель был выявлен у 9 пациентов, ОВ этих пациентов оказалась значимо выше, в сравнении с теми, кто не имел такого ответа [58]. Комбинация ЛТ с внутриопухолевыми инъекциями онколитических вирусных частиц, таких как T-VEC (NCT02453191), или аутологичных дендритных клеток (NCT01347034) в настоящее время изучаются в исследованиях I/II фазы (NCT03092323, NCT03116529) [8]. В предстоящем десятилетии комбинация ЛТ и иммунотерапии может стать новой терапевтической стратегией для пациентов с радиорезистентными новообразованиями [56].

Персонализация лучевой терапии СМТ

Успехи радиобиологии и современные технологии ЛТ способствовали развитию персонализированного подхода, основанного на отборе наиболее чувствительных к облучению пациентов и выборе оптимальных параметров облучения. В Мемориальном онкологическом центре им. Слоуна-Кеттеринга (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) опираясь на ретроспективные сведения о результатах лечения без ЛТ 684 пациентов с СМТ конечностей разработали номограммы для оценки риска ЛР [59]. Среди пациентов самой неблагоприятной прогностической группы (возраст более 50 лет, опухоли более 5 см с близким или позитивным краем, неблагоприятный морфологический подтип) 5-летний локальный

контроль без ЛТ составил 53% [59]. Вероятно, у этих пациентов ЛТ была бы избыточной. В то же время среди получивших ЛТ вероятность локального рецидива составляет 10–15%, следовательно, лишь у 30–40% пациентов с СМТ проведение ЛТ дает преимущество в локальном контроле [41]. Проблема заключается в индивидуальной оценке радиочувствительности до начала лечения.

Среди всего многообразия СМТ встречаются морфологические формы более и менее радиочувствительные. Если частота полных патоморфологических ответов после неадьювантной ЛТ у пациентов с СМТ составляет в среднем 8–10% [43], то для миксоидных липосарком показатель pCR может достигать 65–100% [60]. В исследовании II фазы (DOREMY) пациенты с миксоидной липосаркомой получили неадьювантную ЛТ в дозе 36 Гр за 18 фракций по 2 Гр. Выраженный патоморфологический ответ достигнут в 90%, а поздние осложнения grade ≥ 2 составили всего 14%, что ниже 37% в историческом контроле [61]. Однако влияние морфологических и клинических факторов может оказаться менее значимым при оценке молекулярно-генетического статуса [62]. Yang и соавторы на основании изучения генетического профиля пациентов с СМТ, используя индекс радиочувствительности, оценили значение α/β , дозу облучения, скорректированную на геном (GARD) и биологическую эффективную дозу [63]. Это позволило выделить когорты высоко и конвенционально радиорезистентных пациентов. Пациенты из когорты высоко радиорезистентных имели более низкий ответ на ЛТ (2,4% против 19,4%), более низкий 5-летний ЛК (76,5% против 90,8%) и более низкое значение α/β (3,29 Гр против 5,98 Гр). Для этой субпопуляции значение БЭД при $\alpha/\beta=3,29$ должно быть ≥ 97 Гр, что соответствует дозе >60 Гр при конвенциональном фракционировании [63]. Такой подход, по мнению авторов, позволит рассчитывать индивидуальную эффективную дозу облучения и оптимальный режим фракционирования. Идентификация молекулярно-генетического профиля и биологического подтипа позволила совершить прорыв в лечении рака молочной железы и является необходимым условием реализации принципа персонализированного лечения пациентов с СМТ.

Лучевая терапия костных сарком

Саркомы костей (СК) отличаются агрессивным течением и ранним метастазированием, что ограничивает возможности локальных методов. ЛТ может применяться как один из этапов многокомпонентного лечения, как правило адьювантно, после нерадикальной операции R1 и R2 или самостоятельно при нерезектабельных опухолях и метастазах с паллиативной целью. Для достижения высокого локального контроля рекомендован уровень доз ≥ 70 Гр с применением высокопрецизионных технологий ЛТ (ЛТМИ, СТЛТ) или адронной терапии [34, 35, 36, 64]. Исключение со-

ставляет саркома Юинга – самая агрессивная из всех сарком, но и наиболее чувствительная к ХТ и ЛТ. ЛТ при саркоме Юинга может применяться одновременно или по завершению ХТ в дозе 45 Гр с дополнительным бустом до 60 Гр или в комбинации с операцией, чаще адьювантно при высоком риске рецидива. При диссеминированной саркоме Юинга облучение всех метастатических очагов, как и облучение всех легких при метастатическом их поражении, может увеличить выживаемость без прогрессирования, особенно в тех случаях, когда получен хороший ответ на ХТ [64, 65].

Заключение

Следует признать, что лучевая терапия играет все большую роль в мультимодальном лечении сарком мягких тканей и костей. Современные технологии ЛТ (ЛТМИ, СТЛТ, адронная терапия), доступные сегодня и в России, значительно расширили возможности метода в достижении высокого локального контроля и снижении токсичности лечения. Аблативную СТЛТ можно рассматривать как альтернативу операции у пациентов с олигометастазами сарком, а достигнутый при этом высокий локальный контроль послужил основанием для применения высокопрецизионных технологий с гипофракционированием при облучении первичных либо рецидивных опухолей. Но наиболее часто ЛТ применяется в комбинации с операцией при первичных саркомах мягких тканей. Несмотря на существующие рекомендации проводить облучение до операции в отечественной практике принято послеоперационное облучение. Такая тактика оправдана в ряде случаев, но ограничивает применение радиомодифицирующих факторов и повышает риск поздних осложнений. Возможно лечение пациентов с СМТ в специализированных центрах позволило бы изменить сложившуюся практику.

Повышение эффективности лучевой терапии СМТ без эскалации дозы, что особенно важно при больших новообразованиях, возможно за счет одновременного применения факторов, усиливающих повреждающее действие ионизирующего излучения. Среди всех вариантов радиомодификации сочетание ЛТ с таргетной терапией и иммунотерапией представляется наиболее перспективным, но требует дальнейшего изучения.

Все больше доказательств необходимости адаптации лучевой терапии в соответствии с гистологическим подтипом и молекулярно-генетическим профилем сарком. Преимущества современных технологий ЛТ и персонализированного подхода могут быть реализованы наиболее полно в крупных специализированных центрах. Концентрация пациентов с саркомами мягких тканей и костей в крупных онкологических клиниках, располагающих опытом и возможностью проведения полного цикла лечения, является приоритетной задачей на пути улучшения результатов лечения этой непростой категории пациентов.

Список литературы

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году // МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – М. – 2020. – 239 с.
2. Beane J.D., Yang J.C., White D., Steinberg S.M., Rosenberg S.A., Rudloff U. Efficacy of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcoma of the extremity: 20-year follow-up of a randomized prospective trial // *Ann Surg Oncol.* – Aug. 2014. – Vol. 21, № 8. – P. 2484-9.
3. Ramey S.J., Yechieli R., Zhao W, Kodiyam J., et al. Limb-sparing surgery plus radiotherapy results in superior survival: an analysis of patients with high-grade, extremity soft-tissue sarcoma from the NCDB and SEER // *Cancer Med.* – Sep. 2018. – Vol. 7, № 9. – P. 4228–4239.
4. 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. 2235–2241.
5. Davis A.M., O'Sullivan B., Turcotte R., Bell R., Catton C., Chabot P., Wunder J., Hammond A., Benk V., Kandel R., Goddard K., Freeman C., Sadura A., Zee B., Day A., Tu D., Pater J. Late radiation morbidity following randomization to preoperative versus postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma // *Radiother Oncol.* – 2005. – Vol. 75. – P. 48–53.
6. Albertsmeier M., Rauch A., Roeder F., Hasenbühl S., et al. External beam radiation therapy for resectable soft tissue sarcoma: a systematic review and meta-analysis // *Ann Surg Oncol.* – 2018. – Vol. 25, № 3. – P. 754–767.
7. Gingrich A.A., Bateni S.B., Monjazez A.M., Darrow M.A., Thorpe S.W., Kirane A.R., Bold R.J., Canter R.J. Neoadjuvant radiotherapy is associated with R0 resection and improved survival for patients with extremity soft tissue sarcoma undergoing surgery: A National Cancer Database analysis // *Ann Surg Oncol.* – 2017. – Vol. 24. – P. 3252–3263.
8. Roeder F. Radiation Therapy in Adult Soft Tissue Sarcoma—Current Knowledge and Future Directions: A Review and Expert Opinion // *Cancers.* – 2020. – Vol. 12. – P. 3242.
9. Spalek M.J., Kozak K., Czarnecka A.M., Bartnik E., Borkowska A., Rutkowski P. Neoadjuvant Treatment Options in Soft Tissue Sarcomas // *Cancers.* – 2020. – Vol. 12. – P. 2061; 23.
10. Salerno K.E., Alektiar K.M., Baldini E.H., Bedi M., et al. Radiation Therapy for Treatment of Soft Tissue Sarcoma in Adults: Executive Summary of an ASTRO Clinical Practice Guideline // *Practical Radiation Oncology.* – 2021. – Vol. 11. – P. 339–351.
11. NCCN Guidelines Version 1.2021 Soft Tissue Sarcoma. www.nccn.org/professionals/physician_gls. Accessed 25 Jan 2021.
12. Yami A.A., Griffin A.M., Ferguson P.C., Catton C.N., Chung P.W.M., Bell R.S., Wunder J.S., O'Sullivan B. Positive surgical margins in soft tissue sarcoma treated with preoperative radiation: is a postoperative boost necessary? // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2010. – Vol. 77. – P. 1191–1197.
13. Alamanda V.K., Song Y., Shinobara E., Schwartz H.S., Holt G.E. Postoperative radiation boost does not improve local recurrence rates in extremity soft tissue sarcomas // *J Med Imaging Radiat Oncol.* – 2014. – Vol. 58. – P. 633–640.
14. Sobiborowicz A., Spalek M.J., Czarnecka A.M., Rutkowski P. Definitive Radiotherapy in the Management of Non-Resectable or Residual Retroperitoneal Sarcomas: Institutional Cohort Analysis and Systematic Review // *Cancer Control.* – Jan-Dec. 2021. – Vol. 28. – P. 1–11.
15. Bonvalot S., Gronchi A., Le Péchoux C., Swallow C.J., et al. Preoperative radiotherapy plus surgery versus surgery alone for patients with primary retroperitoneal sarcoma (EORTC 62092: STRASS): A multicentre, randomised, phase 3 trial // *Lancet Oncol.* – 2020. – Vol. 21. – P. 1366–1377
16. Nussbaum D.P., Rushing C.N., Lane W.O., Cardona D.M., Kirsch D.G., Peterson B.L., Blazer 3rd D.G. Preoperative or postoperative radiotherapy versus surgery alone for retroperitoneal sarcoma: A case-control, propensity score-matched analysis of a nationwide clinical oncology database // *Lancet Oncol.* – 2016. – Vol. 17. – P. 966–975.
17. Lam M.B., Baldini E.H., Reijers S.J.M., Haas R.L., DeLaney T.F. Role of Radiation Therapy for Newly Diagnosed Retroperitoneal Sarcoma // *Curr Treat Options Oncol.* – Jul. 2, 2021. – Vol. 22, № 9. – P. 75.
18. Baldini E.H., Wang D., Haas R.L.M., Catton C.N., et al. Treatment guidelines for preoperative radiation therapy for retroperitoneal sarcoma: preliminary consensus of an international expert panel // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* Elsevier Inc. – 2015. – P. 602–12.
19. Tepper J.E., Suit H.D. Radiation therapy alone for sarcoma of soft tissue // *Cancer.* – 1985. – Vol. 56. – P. 475–479.
20. Kepka L., DeLaney T.F., Suit H.D., Goldberg S.I. Results of radiation therapy for unresected soft-tissue sarcomas // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2005. – Vol. 63. – P. 852–859.
21. Swanson E.L., Singer S., Brennan M.F., Flampouri S., Li Z., Morris C.G., Paryani N., Slopsema R. Comparison of three-dimensional (3D) conformal proton radiotherapy (RT), 3D conformal photon RT, and intensity-modulated RT for retroperitoneal and intra-abdominal sarcomas // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2012. – Vol. 83. – P. 1549–1557.
22. Folkert M.R., Singer S., M.F. Brennan, Kuk D., Qin L-X., Kobayashi W.K., Crago A.M., Alektiar K.M. Comparison of local recurrence with conventional and intensity-modulated radiation therapy for primary soft-tissue sarcomas of the extremity // *J Clin Oncol.* – 2014. – Vol. 32. – P. 3236–41.
23. O'Sullivan B., Griffin A.M., Dickie C.I., Sharpe M.B., et al. Phase 2 study of preoperative image-guided intensity-modulated radiation therapy to reduce wound and combined modality morbidities in lower extremity soft tissue sarcoma // *Cancer.* – 2013. – Vol. 119. – P. 1878–1884.

24. Wang D., Zhang Q., Eisenberg B.L., Kane J.M., et al. Significant reduction of radiation related morbidities in the extremity sarcoma patients treated with image-guided radiotherapy to reduced target volume: Results of RTOG 0630 // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2013. – Vol. 87.
25. Lazarev S., McGee H., Mosnier E., Ru M., Demicco E.G., Gupta V. Preoperative vs postoperative radiation therapy in localized soft tissue sarcoma: Nationwide patterns of care and trends in utilization // *Pract Radiat Oncol.* – 2017. – Vol. 7, № 6. – P. 507–516.
26. Lee J.W., Cardona D.M., Blazer III D.G., Kirsch D.G. Response to Central Boost Radiation Therapy in an Unresectable Retroperitoneal Sarcoma: A Case Report // *Advances in Radiation Oncology.* – 2020. – Vol. 5. – P. 1375–1379.
27. Bossi A., Wever I.D., Limbergen E.V., Vanstraelen B. Intensity modulated radiation-therapy for preoperative posterior abdominal wall irradiation of retroperitoneal liposarcomas // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2007. – Vol. 67. – P. 164–170.
28. Tzeng C.W., Fiveash J.B., Popple R.A., Arnoletti J.P., et al. Preoperative radiation therapy with selective dose escalation to the margin at risk for retroperitoneal sarcoma // *Cancer.* – 2006. – Vol. 107. – P. 371–379.
29. Roeder F., de Paoli A., Saleh-Ebrahim L., Alldinger I., Bertola G., Boz G., Navarria F., Cuervo M., Uhl M., Alvarez A., et al. Intraoperative electron radiation therapy combined with external beam radiation therapy after gross total resection in extremity soft tissue sarcoma: A European pooled analysis // *Ann. Surg. Oncol.* – 2018. – Vol. 25. – P. 3833–3842.
30. Roeder F., Morillo V., Saleh-Ebrahim L., Calvo F.A., Poortmans P., Albiach C.F. Intraoperative radiation therapy (IORT) for soft tissue sarcoma—ESTRO IORT Task Force/ACROP recommendations // *Radiother Oncol.* 2020. – Vol. 150. – P. 293–302.
31. Cammelli S., Cortesi A., Buwenge M., Zamagni A. The role of radiotherapy in adult soft tissues sarcoma of the extremities // *Eur J Orthop Surg Traumatol.* – Dec. 2021. – Vol. 31, № 8. – P. 1583–1596.
32. Alektiar K.M., Brennan M.F., Singer S. Local control comparison of adjuvant brachytherapy to intensity-modulated radiotherapy in primary high-grade sarcoma of the extremity // *Cancer.* – 2011. – Vol. 117. P. 3229–3234.
33. Naghavi A.O., Fernandez D.C., Mesko N., Juloori A., Martinez A., Scott J.G., Shab C., Harrison L.B. American Brachytherapy Society consensus statement for soft tissue sarcoma brachytherapy // *Brachytherapy.* – 2017. – Vol. 16. – P. 466–489.
34. Imai R., Kamada T., Araki N. Working Group for Carbon Ion Radiotherapy for Bone and Soft-Tissue Sarcomas. Carbon ion radiotherapy for unresectable localized axial soft tissue sarcoma // *Cancer Med.* – 2018. – Vol. 7. – P. 4308–4314.
35. Cuccia F., Fiore M.R., Barcellini A., Iannalfi A., et al. Outcome and Toxicity of Carbon Ion Radiotherapy for Axial Bone and Soft Tissue Sarcomas // *Anticancer Res.* – May 2020. – Vol. 40, № 5. – P. 2853–2859.
36. Smolle M.A., Szkandera J., Andreou D., Palmerini E., Bergovec M., Leithner A. Treatment options in unresectable soft tissue and bone sarcoma of the extremities and pelvis – a systematic literature review // *EFORT Open Rev.* – Nov. 13, 2020. – Vol. 5, № 11. – P. 799–814.
37. DeLaney T.F., Chen Y.L., Baldini E.H., Wang D., Adams J., Hickey S.B., et al. Phase 1 trial of preoperative image guided intensity modulated proton radiation therapy with simultaneously integrated boost to the high risk margin for retroperitoneal sarcomas // *Adv. Radiat. Oncol.* – 2017. – Vol. 2. – P. 85–93.
38. Komatsu S., Okamoto M., Shiba S., Kaminuma T., et al. Prospective Evaluation of Quality of Life and Functional Outcomes after Carbon Ion Radiotherapy for Inoperable Bone and Soft Tissue Sarcomas // *Cancers (Basel).* – May 25, 2021. – Vol. 13, № 11. – P. 2591.
39. Kubicek G.J., LaCouture T., Kaden M., Kim T.W. et al. Preoperative Radiosurgery for soft tissue sarcoma // *Am. J. Clin. Oncol.* – 2018. – Vol. 41. – P. 86–89.
40. Kosela-Paterczyk H., Spalek M., Borkowska A., Teterycz P., et al. Hypofractionated radiotherapy in locally advanced myxoid liposarcomas of the extremities or trunk wall: Results of a single-arm prospective clinical trial // *J. Clin. Med.* – 2020. – Vol. 9. – P. 2471.
41. Haas R.L., Miab A.B., LePechoux C., DeLaney T.F., et al. Preoperative radiotherapy for extremity soft tissue sarcoma; past, present and future perspectives on dose fractionation regimens and combined modality strategies // *Radiother. Oncol.* – 2016. – Vol. 119. P. 14–21.
42. Bonvalot S., Rutkowski P.L., Thariat J., Carrere S., Ducassou A., Sunyach M.P., et al. NBTXR3, a first-in-class radioenhancer hafnium oxide nanoparticle, plus radiotherapy versus radiotherapy alone in patients with locally advanced soft-tissue sarcoma (Act. In. Sarc): A multicenter, phase 2–3, randomized, controlled trial // *Lancet Oncol.* – 2019. – Vol. 20. – P. 1148–1159.
43. Llacer-Moscardo C., Terlizzi M., Bonvalot S., Le Loarer F., Carrère S., Tetrau R., D'ascoli A., Lerouge D., Le Péchoux C., Thariat J. Pre- or postoperative radiotherapy for soft tissue sarcomas // *Cancer Radiother.* – Oct. 2020. – Vol. 24, № 6–7. – P. 501–512.
44. Casali P.G., Abecassis N., Aro H.T., Bauer S., et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* – 2018. – Vol. 29. – P. 51–67.
45. Aiba H., et al. Clinical outcomes of radio-hyperthermochemotherapy for soft tissue sarcoma compared to a soft tissue sarcoma registry in Japan: a retrospective matched-pair cohort study // *Cancer Medicine.* – 2018. – Vol. 7, № 4. – P. 1560–1571.
46. Spalek M.J., Borkowska A.M., Telejko M., Wągródzki M., Niebyłowska D., Uzar A., Białobrzeska M., Rutkowski P. The Feasibility Study of Hypofractionated Radiotherapy with Regional Hyperthermia in Soft Tissue Sarcomas // *Cancers (Basel).* – Mar 16, 2021. – Vol. 13, № 6. – P. 1332.

47. Kraybill W.G., Harris J., Spiro I.J., Ettinger D.S., DeLaney T.F., Blum R.H., et al. Long-term results of a phase 2 study of neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy in the management of high-risk, high-grade, soft tissue sarcomas of the extremities and body wall: Radiation Therapy Oncology Group Trial 9514 // *Cancer*. – 2010. – Vol. 116. – P. 4613–21.
48. Senan S., Smit E.F. Design of clinical trials of radiation combined with antiangiogenic therapy // *Oncologist*. – 2007. – Vol. 12. – P. 465–77.
49. Lewin J., Khamly K.K., Young R.J., Mitchell C., Hicks R.J., Toner G.C., et al. A phase Ib/II translational study of sunitinib with neoadjuvant radiotherapy in soft-tissue sarcoma // *Br J Cancer*. – 2014. – Vol. 111. – P. 2254–61.
50. Jakob J., Simeonova A., Kasper B., Ronellenfötsch U., Rauch G., Wenz F., Hobenberger P. Combined sunitinib and radiation therapy for preoperative treatment of soft tissue sarcoma: results of a phase I trial of the German interdisciplinary sarcoma group (GISG-03) // *Radiation Oncology*. – 2016. – Vol. 11. – P. 77.
51. Farooqi A., Mitra D., Guadagnolo B.A., Bishop A.J. The evolving role of radiation therapy in patients with metastatic soft tissue sarcoma // *Curr. Oncol. Rep.* – 2020. – Vol. 22. – P. 79.
52. Savina M., Cesne A.L., Blay J.Y., Ray-Coquard I., et al. Patterns of care and outcomes of patients with METastatic soft tissue SARcoma in a real-life setting: The METASARC observational study // *BMC Med.* – 2017. – Vol. 15. – P. 78.
53. Falk A.T., Moureau-Zabotto L., Ouali M., Penel N., et al. Effect on survival of local ablative treatment of metastases from sarcomas: A study of the French sarcoma group // *Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 27. – P. 48–55.
54. Tetta C., Londero F., Micali L.R., Parise G., et al. Stereotactic body radiotherapy versus metastasectomy in patients with pulmonary metastases from soft tissue sarcoma // *Clin. Oncol.* – 2020. – Vol. 32. – P. 303–315.
55. Pomp J., van Asselenet B., Tersteeg R.H.A., Vink A., et al. Sarcoma of the Heart Treated with Stereotactic MR-Guided Online Adaptive Radiation Therapy // *Case Rep. Oncol.* – 2021. – Vol. 14. – P. 453–458.
56. Herrera F.G., Bourhis J., Coukos G. Radiotherapy combination opportunities leveraging immunity for the next oncology practice // *CA Cancer J Clin.* – 2017. – Vol. 67, № 1. – P. 65–85.
57. Sharma A., Bode B., Studer G., Moch H., et al. Radiotherapy of Human Sarcoma Promotes an Intratumoral Immune Effector Signature // *Clin Cancer Res.* – 2013. – Vol. 19. – P. 4843–4853.
58. Finkelstein S.E., Iclozan C., Bui M.M., Cotter M.J., et al. Combination of External Beam Radiation (EBRT) with Intratumoral Injection of Dendritic Cells as Neo-Adjuvant Treatment of High-Risk Soft Tissue Sarcoma Patients // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – February 1, 2012. – Vol. 82, № 2. – P. 924–932.
59. Cablon O., Brennan M.F., Jia X., et al. A postoperative nomogram for local recurrence risk in extremity soft tissue sarcomas after limb-sparing surgery without adjuvant radiation // *Ann Surg.* – 2012. – Vol. 255. – P. 343–7.
60. Roberge D., Skamene T., Nabal A., Turcotte R.E., Powell T., Freeman C. Radiological and pathological response following pre-operative radiotherapy for soft-tissuesarcoma // *Radiother Oncol.* – 2010. – Vol. 97. – P. 404–7.
61. Lansu J., Bovee J., Braam P., van Boven H., et al. Dose reduction of preoperative radiotherapy in myxoid liposarcoma: a nonrandomized controlled trial // *JAMA Oncol.* – 2020.
62. Tang Z. Development of a radiosensitivity gene signature for patients with soft tissue sarcoma // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 8, № 16. – P. 27428–27439.
63. Yang G., Yuan Z., Ahmed K., Welsh E.A., et al. Genomic identification of sarcoma radiosensitivity and the clinical implications for radiation dose personalization // *Translational Oncology.* – 2021. – Vol. 14. – P. 101165.
64. NCCN Guidelines Version 2.2022 Bone Cancer www.nccn.org/professionals/physician_gls. Accessed 08 Oct 2021.
65. Zöllner S.K., et al. Ewing Sarcoma-Diagnosis, Treatment, Clinical Challenges and Future Perspectives // *J Clin Med.* – Apr 14, 2021. – Vol. 10, № 8. – P. 1685.

Reference

- [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. Status of cancer care for population of Russia in 2019. MNIIOI named after P.A. Herzen, National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. 2020. (In Russ)].
- Beane J.D., Yang J.C., White D., Steinberg S.M., Rosenberg S.A., Rudloff U. Efficacy of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcoma of the extremity: 20-year follow-up of a randomized prospective trial. *Ann Surg Oncol.* 2014; 21(8): 2484-9. Doi: 10.1245/s10434-014-3732-4.
- Ramey S.J., Yechieli R., Zhao W., Kodiyani J., et al. Limb-sparing surgery plus radiotherapy results in superior survival: an analysis of patients with high-grade, extremity soft-tissue sarcoma from the NCDB and SEER. *Cancer Med.* 2018 Sep; 7(9): 4228-4239. Doi: 10.1002/cam4.1625.
- 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; 359: 2235-2241. Doi: 10.1016/S0140-6736(02)09292-9.
- Davis A.M., O'Sullivan B., Turcotte R., Bell R., Catton C., Chabot P., Wunder J., Hammond A., Benk V., Kandel R., Goddard K., Freeman C., Sadura A., Zee B., Day A., Tu D., Pater J. Late radiation morbidity following randomization to preoperative versus postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *Radiother Oncol.* 2005; 75: 48-53. Doi: 10.1016/j.radonc.2004.12.020.
- Albertsmeier M., Rauch A., Roeder F., Hasenbühl S., et al. External beam radiation therapy for resectable soft tissue sarcoma: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2018; 25(3): 754-767. Doi: 10.1245/s10434-017-6081-2.
- Gingrich A.A., Bateni S.B., Monjazeb A.M., Darrow M.A., Thorpe S.W., Kirane A.R., Bold R.J., Canter R.J. Neoadjuvant radiotherapy is associated with R0 resection and improved survival for patients with extremity soft tissue sarcoma

undergoing surgery: A National Cancer Database analysis. *Ann Surg Oncol.* 2017; 24: 3252-3263. Doi: 10.1245/s10434-017-6019-8.

8. Roeder F. Radiation Therapy in Adult Soft Tissue Sarcoma—Current Knowledge and Future Directions: A Review and Expert Opinion. *Cancers* 2020; 12: 3242. Doi: 10.3390/cancers12113242.

9. Spalek M.J., Kozak K., Czarnecka A.M., Bartnik E., Borkowska A., Rutkowski P. Neoadjuvant Treatment Options in Soft Tissue Sarcomas. *Cancers* 2020; 12: 2061; 23. Doi: 10.3390/cancers12082061.

10. Salerno K.E., Alektiar K.M., Baldini E.H., Bedi M., et al. Radiation Therapy for Treatment of Soft Tissue Sarcoma in Adults: Executive Summary of an ASTRO Clinical Practice Guideline. *Practical Radiation Oncology.* 2021; 11: 339-351. Doi: 10.1016/j.prro.2021.04.005.

11. NCCN Guidelines Version 1.2021 Soft Tissue Sarcoma. www.nccn.org/professionals/physician_gls. Accessed 25 Jan 2021.

12. Yami A.A., Griffin A.M., Ferguson P.C., Catton C.N., Chung P.W.M., Bell R.S., Wunder J.S., O'Sullivan B. Positive surgical margins in soft tissue sarcoma treated with preoperative radiation: is a postoperative boost necessary? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 77: 1191–1197. Doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.06.074.

13. Alamanda V.K., Song Y., Shinohara E., Schwartz H.S., Holt G.E. Postoperative radiation boost does not improve local recurrence rates in extremity soft tissue sarcomas. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2014; 58: 633–640. Doi: org/10.1111/1754-9485.12184.

14. Sobiborowicz A., Spalek M.J., Czarnecka A.M., Rutkowski P. Definitive Radiotherapy in the Management of Non-Resectable or Residual Retroperitoneal Sarcomas: Institutional Cohort Analysis and Systematic Review. *Cancer Control.* 2021 Jan-Dec; 28: 1-11. Doi: 10.1177/1073274820983028.

15. Bonvalot S., Gronchi A., Le Péchoux C., Swallow C.J., et al. Preoperative radiotherapy plus surgery versus surgery alone for patients with primary retroperitoneal sarcoma (EORTC 62092: STRASS): A multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020; 21: 1366-1377. Doi: 10.1016/S1470-2045(20)30446-0.

16. Nussbaum D.P., Rushing C.N., Lane W.O., Cardona D.M., Kirsch D.G., Peterson B.L., Blazer 3rd D.G. Preoperative or postoperative radiotherapy versus surgery alone for retroperitoneal sarcoma: A case-control, propensity score-matched analysis of a nationwide clinical oncology database. *Lancet Oncol.* 2016; 17: 966-975. Doi: 10.1016/S1470-2045(16)30050-X.

17. Lam M.B., Baldini E.H., Reijers S.J.M., Haas R.L., DeLaney T.F. Role of Radiation Therapy for Newly Diagnosed Retroperitoneal Sarcoma. *Curr Treat Options Oncol.* 2021 Jul 2; 22(9): 75. Doi: 10.1007/s11864-021-00877-6.

18. Baldini E.H., Wang D., Haas R.L.M., Catton C.N., et al. Treatment guidelines for preoperative radiation therapy for retroperitoneal sarcoma: preliminary consensus of an international expert panel. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* Elsevier Inc. 2015: 602–12. Doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.02.013.

19. Tepper J.E., Suit H.D. Radiation therapy alone for sarcoma of soft tissue. *Cancer.* 1985; 56: 475-479. Doi: 10.1002/1097-0142(19850801).

20. Kepka L., DeLaney T.F., Suit H.D., Goldberg S.I. Results of radiation therapy for unresected soft-tissue sarcomas. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005; 63: 852-859. Doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.03.004.

21. Swanson E.L., Singer S., Brennan M.F., Flampouri S., Li Z., Morris C.G., Paryani N., Slopsema R. Comparison of three-dimensional (3D) conformal proton radiotherapy (RT), 3D conformal photon RT, and intensity-modulated RT for retroperitoneal and intra-abdominal sarcomas. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012; 83: 1549-1557.

22. Folkert M.R., Singer S., M.F. Brennan, Kuk D., Qin L-X, Kobayashi W.K., Crago A.M., Alektiar K.M. Comparison of local recurrence with conventional and intensity-modulated radiation therapy for primary soft-tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol.* 2014; 32: 3236-41. Doi: 10.1200/JCO.2013.53.9452.

23. O'Sullivan B., Griffin A.M., Dickie C.I., Sharpe M.B., et al. Phase 2 study of preoperative image-guided intensity-modulated radiation therapy to reduce wound and combined modality morbidities in lower extremity soft tissue sarcoma. *Cancer.* 2013; 119: 1878-1884. Doi: 10.1002/cncr.27951.

24. Wang D., Zhang Q., Eisenberg B.L., Kane J.M., et al. Significant reduction of radiation related morbidities in the extremity sarcoma patients treated with image-guided radiotherapy to reduced target volume: Results of RTOG 0630. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013; 87. Doi: 10.1200/JCO.2014.58.5828.

25. Lazarev S., McGee H., Moshier E., Ru M., Demicco E.G., Gupta V. Preoperative vs postoperative radiation therapy in localized soft tissue sarcoma: Nationwide patterns of care and trends in utilization. *Pract Radiat Oncol.* 2017; 7(6): 507-516. Doi: 10.1016/j.prro.2017.04.010.

26. Lee J.W., Cardona D.M., Blazer III D.G., Kirsch D.G. Response to Central Boost Radiation Therapy in an Unresectable Retroperitoneal Sarcoma: A Case Report. *Advances in Radiation Oncology.* 2020; 5: 1375-1379.

27. Bossi A., Wever I.D., Limbergen E.V., Vanstraelen B. Intensity modulated radiation-therapy for preoperative posterior abdominal wall irradiation of retroperitoneal liposarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 67: 164-170. Doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.08.023.

28. Tzeng C.W., Fiveash J.B., Popple R.A., Arnoletti J.P., et al. Preoperative radiation therapy with selective dose escalation to the margin at risk for retroperitoneal sarcoma. *Cancer.* 2006; 107: 371-379. Doi: 10.1002/cncr.22005.

29. Roeder F., de Paoli A., Saleh-Ebrahimi L., Alldinger I., Bertola G., Boz G., Navarria F., Cuervo M., Ubl M., Alvarez A., et al. Intraoperative electron radiation therapy combined with external beam radiation therapy after gross total resection in extremity soft tissue sarcoma: A European pooled analysis. *Ann. Surg. Oncol.* 2018; 25: 3833–3842.

30. Roeder F., Morillo V., Saleh-Ebrabimi L., Calvo F.A., Poortmans P., Albiach C.F. Intraoperative radiation therapy (IORT) for soft tissue sarcoma—ESTRO IORT Task Force/ACROP recommendations. *Radiother Oncol.* 2020; 150: 293-302. Doi: 10.1016/j.radonc.2020.07.019.
31. Cammelli S., Cortesi A., Buwenge M., Zamagni A. The role of radiotherapy in adult soft tissues sarcoma of the extremities. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2021 Dec; 31(8): 1583-1596. Doi:10.1007/s00590-021-02990-6.
32. Alektiar K.M., Brennan M.F., Singer S. Local control comparison of adjuvant brachytherapy to intensity-modulated radiotherapy in primary high-grade sarcoma of the extremity. *Cancer.* 2011; 117: 3229-3234. Doi: 10.1002/cncr.25882.
33. Nagbavi A.O., Fernandez D.C., Mesko N., Juloori A., Martinez A., Scott J.G., Shab C., Harrison L.B. American Brachytherapy Society consensus statement for soft tissue sarcoma brachytherapy. *Brachytherapy.* 2017; 16: 466-489. Doi: 10.1016/j.brachy.2017.02.004.
34. Imai K., Kamada T., Araki N. Working Group for Carbon Ion Radiotherapy for Bone and Soft-Tissue Sarcomas. Carbon ion radiotherapy for unresectable localized axial soft tissue sarcoma. *Cancer Med.* 2018; 7: 4308-4314.
35. Cuccia F., Fiore M.R., Barcellini A., Iannalfi A., et al. Outcome and Toxicity of Carbon Ion Radiotherapy for Axial Bone and Soft Tissue Sarcomas. *Anticancer Res.* 2020 May; 40(5): 2853-2859. Doi: 10.21873/anticancer.14260.
36. Smolle M.A., Szkandera J., Andreou D., Palmerini E., Bergovec M., Leitbner A. Treatment options in unresectable soft tissue and bone sarcoma of the extremities and pelvis – a systematic literature review. *EFORT Open Rev.* 2020 Nov 13; 5(11): 799-814. Doi: 10.1302/2058-5241.5.200069.
37. DeLaney T.F., Chen Y.L., Baldini E.H., Wang D., Adams J., Hickey S.B., et al. Phase 1 trial of preoperative image guided intensity modulated proton radiation therapy with simultaneously integrated boost to the high risk margin for retroperitoneal sarcomas. *Adv. Radiat. Oncol.* 2017; 2: 85-93. Doi: 10.1016/j.adro.2016.12.003.
38. Komatsu S., Okamoto M., Shiba S., Kaminuma T., et al. Prospective Evaluation of Quality of Life and Functional Outcomes after Carbon Ion Radiotherapy for Inoperable Bone and Soft Tissue Sarcomas. *Cancers (Basel).* 2021 May 25; 13(11): 2591.
39. Kubicek G.J., LaCouture T., Kaden M., Kim T.W. et al. Preoperative Radiosurgery for soft tissue sarcoma. *Am. J. Clin. Oncol.* 2018; 41: 86-89. Doi: 10.1097/COC.0000000000000236.
40. Kosela-Paterczyk H., Spalek M., Borkowska A., Teterycz P., et al. Hypofractionated radiotherapy in locally advanced myxoid liposarcomas of the extremities or trunk wall: Results of a single-arm prospective clinical trial. *J. Clin. Med.* 2020; 9: 2471. Doi: 10.3390/jcm9082471.
41. Haas R.L., Miab A.B., LePechoux C., DeLaney T.F., et al. Preoperative radiotherapy for extremity soft tissue sarcoma; past, present and future perspectives on dose fractionation regimens and combined modality strategies. *Radiother. Oncol.* 2016; 119: 14–21. Doi: 10.1016/j.radonc.2015.12.002.
42. Bonvalot S., Rutkowski P.L., Thariat J., Carrere S., Ducassou A., Sunyach M.P., et al. NBTXR3, a first-in-class radioenhancer hafnium oxide nanoparticle, plus radiotherapy versus radiotherapy alone in patients with locally advanced soft-tissue sarcoma (Act. In. Sarc): A multicenter, phase 2–3, randomized, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20: 1148-1159. Doi: 10.1016/S1470-2045(19)30326-2.
43. Llacer-Moscardo C., Terlizzi M., Bonvalot S., Le Loarer F., Carrere S., Tetrau R., D'ascoli A., Lerouge D., Le Pechoux C., Thariat J. Pre- or postoperative radiotherapy for soft tissue sarcomas. *Cancer Radiother.* 2020 Oct; 24(6-7): 501-512.
44. Casali P.G., Abecassis N., Aro H.T., Bauer S., et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2018; 29: 51–67. Doi: 10.1093/annonc/mdy096.
45. Aiba H., et al. Clinical outcomes of radio-hyperthermochemotherapy for soft tissue sarcoma compared to a soft tissue sarcoma registry in Japan: a retrospective matched-pair cohort study. *Cancer Medicine.* 2018; 7(4): 1560-1571.
46. Spalek M.J., Borkowska A.M., Telejko M., Wągródzki M., Niebyłowska D., Uzar A., Białobrzeska M., Rutkowski P. The Feasibility Study of Hypofractionated Radiotherapy with Regional Hyperthermia in Soft Tissue Sarcomas. *Cancers (Basel).* 2021 Mar 16; 13(6): 1332. Doi: 10.3390/cancers13061332.
47. Kraybill W.G., Harris J., Spiro I.J., Ettinger D.S., DeLaney T.F., Blum R.H., et al. Long-term results of a phase 2 study of neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy in the management of high-risk, high-grade, soft tissue sarcomas of the extremities and body wall: Radiation Therapy Oncology Group Trial 9514. *Cancer.* 2010; 116: 4613-21. Doi: 10.1002/cncr.25350.
48. Senan S., Smit E.F. Design of clinical trials of radiation combined with antiangiogenic therapy. *Oncologist.* 2007; 12: 465-77. Doi: 10.1634/theoncologist.12-4-465.
49. Lewin J., Khamly K.K., Young R.J., Mitchell C., Hicks R.J., Toner G.C., et al. A phase Ib/II translational study of sunitinib with neoadjuvant radiotherapy in soft-tissue sarcoma. *Br J Cancer.* 2014; 111: 2254–61. Doi: 10.1038/bjc.2014.537.
50. Jakob J., Simeonova A., Kasper B., Ronellenfötsch U., Rauch G., Wenz F., Hobenberger P. Combined sunitinib and radiation therapy for preoperative treatment of soft tissue sarcoma: results of a phase I trial of the German interdisciplinary sarcoma group (GISG-03). *Radiation Oncology.* 2016; 11: 77. Doi: 10.1186/s13014-016-0654-2.
51. Farooqi A., Mitra D., Guadagnolo B.A., Bishop A.J. The evolving role of radiation therapy in patients with metastatic soft tissue sarcoma. *Curr. Oncol. Rep.* 2020; 22: 79. Doi: 10.1007/s11912-020-00936-5.
52. Savina M., Cesne A.L., Blay J.Y., Ray-Coquard I., et al. Patterns of care and outcomes of patients with METastatic soft tissue SARcoma in a real-life setting: The METASARC observational study. *BMC Med.* 2017; 15: 78. Doi: 10.1186/s12916-017-0831-7.

53. Falk A.T., Moureau-Zabotto L., Ouali M., Penel N., et al. Effect on survival of local ablative treatment of metastases from sarcomas: A study of the French sarcoma group. *Clin. Oncol.* 2015; 27: 48-55. Doi: 10.1016/j.clon.2014.09.010.
54. Tetta C., Londero F., Micali L.R., Parise G., et al. Stereotactic body radiotherapy versus metastasectomy in patients with pulmonary metastases from soft tissue sarcoma. *Clin. Oncol.* 2020; 32: 303-315. Doi: 10.1016/j.clon.2020.01.005.
55. Pomp J., van Asselenet B., Tersteeg R.H.A., Vink A., et al. Sarcoma of the Heart Treated with Stereotactic MR-Guided Online Adaptive Radiation Therapy. *Case Rep. Oncol.* 2021; 14: 453-458. Doi: 10.1159/000513623.
56. Herrera F.G., Bourbis J., Coukos G. Radiotherapy combination opportunities leveraging immunity for the next oncology practice. *CA Cancer J Clin* (2017) 67(1): 65-85. Doi: 10.3322/caac.21358.
57. Sharma A., Bode B., Studer G., Moch H., et al. Radiotherapy of Human Sarcoma Promotes an Intratumoral Immune Effector Signature. *Clin Cancer Res.* 2013; 19: 4843-4853. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0352.
58. Finkelstein S.E., Iclozan C., Bui M.M., Cotter M.J., et al. Combination of External Beam Radiation (EBRT) with Intratumoral Injection of Dendritic Cells as Neo-Adjuvant Treatment of High-Risk Soft Tissue Sarcoma Patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 February 1; 82(2): 924-932. Doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.12.068.
59. Cablon O., Brennan M.F., Jia X., et al. A postoperative nomogram for local recurrence risk in extremity soft tissue sarcomas after limb-sparing surgery without adjuvant radiation. *Ann Surg* 2012; 255: 343-7. Doi: 10.1097/SLA.0b013e3182367aa7.
60. Roberge D., Skamene T., Nabal A., Turcotte R.E., Powell T., Freeman C. Radiological and pathological response following pre-operative radiotherapy for soft-tissue sarcoma. *Radiother Oncol.* 2010; 97: 404-7. Doi: 10.1016/j.radonc.2010.10.007.
61. Lansu J., Bovee J., Braam P., van Boven H., et al. Dose reduction of preoperative radiotherapy in myxoid liposarcoma: a nonrandomized controlled trial. *JAMA Oncol.* 2020. Doi: 10.1001/jamaoncol.2020.5865.
62. Tang Z. Development of a radiosensitivity gene signature for patients with soft tissue sarcoma. *Oncotarget.* 2017; 8(16): 27428-27439. Doi: 10.18632/oncotarget.16194.
63. Yang G., Yuan Z., Ahmed K., Welsh E.A., et al. Genomic identification of sarcoma radiosensitivity and the clinical implications for radiation dose personalization. *Translational Oncology.* 2021; 14: 101165. Doi: 10.1016/j.tranon.2021.101165.
64. NCCN Guidelines Version 2.2022 Bone Cancer www.nccn.org/professionals/physician_gls. Accessed 08 Oct 2021.
65. Zöllner S.K., et al. Ewing Sarcoma-Diagnosis, Treatment, Clinical Challenges and Future Perspectives. *J Clin Med.* 2021 Apr 14; 10(8): 1685.