

ГУ Российский  
онкологический научный  
центр им. Н.Н. Блохина  
РАМН, Москва

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

М.Д. Алиев

*Основным методом на  
сегодняшний момент  
следует считать  
радикальную хирургию.  
Итоги рандомизированных  
исследований по изучению  
эффективности локальных  
воздействий (перфузии,  
термохимиотерапия,  
терморрадиотерапия)  
и поиск новых активных  
препаратов могут  
в дальнейшем изменить  
подходы к лечению этой  
патологии.*

Саркомы мягких тканей (СМТ) представляют собой группу относительно редких злокачественных новообразований различной локализации и гистологической структуры, объединенных общим происхождением из мезодермальных тканей. По данным различных авторов [7, 23], СМТ составляют 15% всех злокачественных опухолей у детей и лишь 1–2,5% – у взрослых. Согласно исследованиям, проведенным в М. D. Anderson Cancer Center [23], 5% СМТ локализуется в области головы и шеи, 8% – в области грудной клетки, 12% – на верхних и 26% – на нижних конечностях, 23% опухолей располагается ретроперитонеально или интраабдоминально и 26% – поражает висцеральные органы. Кроме анатомического разнообразия, СМТ характеризуются и множеством гистологических подтипов: более 28% составляют злокачественные фиброзные гистиоцитомы, более 15% – липосаркомы, 12% – лейомиосаркомы, более 11% – не классифицируемые саркомы, 10% – синовиальные саркомы, 5–6% – рабдомиосаркомы и злокачественные опухоли из оболочки периферических нервов, 3% – фибросаркомы, 2% и менее – ангиосаркомы, саркома Юинга, остеосаркома, эпителиоидная саркома, хондросаркома, светлоклеточная саркома и другие [23, 39].

Лечение СМТ до настоящего времени остается не достаточно эффективным, продолжается поиск новых методик. Определенные успехи, достигнутые в 1970–1990 гг., были обусловлены усовершенствованием патологической оценки и стадирования опухоли, использованием облучения в качестве дополнительного метода лечения и внедрением доксорубицина и ифосфамида в арсенал активной лекарственной терапии. Немаловажная роль принадлежит также усовершенствованию хирургического пособия. Последующие 1990–2000 гг. ознаменованы достижениями биохимии, иммуногистохимии и молекулярной биологии, внедрение которых в клиническую практику лечения СМТ способствовало разработке новых методик терапии с учетом факторов прогноза заболевания [12]. Стандартов лечения СМТ высокой степени злокачественности не существует, однако, все исследования указывают на необходимость применения многокомпонентной терапии. Применение комбинации химиотерапии, лучевой терапии с оперативным пособием позволяет получать схожие результаты лечения в разных клиниках. В данном обзоре рассматриваются возможности комбинированной (радиотерапия, радикальная хирургия) терапии локализованных СМТ высокой степени злокачественности.

**Лучевая терапия сарком мягких тканей.** Еще в 1930 г. T. Leucutia писал в журнале «Radiology», что применение облучения в лечении СМТ является предметом обсуждения [28]. Более 70 лет эта актуальная проблема остается не решенной. Нет единого мнения о том, проводить ли пред- или послеоперационное облучение в рамках комбинированного лечения СМТ, нет и практических обоснований преимуществ каждого из них. В 1998 г. «European Journal of Cancer» опубликовал дискуссию доктора M.H. Robinson из Clinical Oncology of Western Park Hospital (Sheffield, UK) и доктора R.B. Keus из Netherland Cancer Institute [42], в которой кратко обобщены основные положения индукционной и послеоперационной лучевой терапии. Однако авторы не пришли к единому мнению о преимуществах того или иного вида лечения, так как данные литературы о взаимосвязи каждого из них с локальным контролем СМТ и опухолеспецифической выживаемостью больных весьма противоречивы и немногочисленны [45]. Крупные проспективные рандомизированные исследования пред- и послеоперационного облучения пока единичны [34].

Сравнение результатов лечения затрудняет и неоднородность клинических групп, поскольку часто предоперационную лучевую терапию проводят больным с более неблагоприятным течением СМТ и тем, кто нуждается в более обширном хирургическом вмешательстве [11, 40, 49]. Так, в исследовании группы F.F. Tanabe [49] ввиду сложности оперативного лечения индукционной лучевой терапии подвергли только опухоли больших размеров, расположенные в проксимальных отделах нижних конечностей. Подход других исследователей аналогичен. М.Н. Robinson и соавт. [40] провели предоперационное облучение лишь изначально неоперабельных опухолей. Н.Т. Barkley и соавт. [11] также облучали больных с большими местнораспространенными опухолями, требующими выполнения калечащих операций. Пациенты с операбельными опухолями обычно получали послеоперационную лучевую терапию.

Основные задачи предоперационного облучения СМТ могут быть сформулированы следующим образом [4, 17, 23, 39, 42]:

- снижение биологической активности опухоли, уменьшение риска развития локальных рецидивов, имплантационных и отдаленных метастазов;
- создание более благоприятных условий для оперативного вмешательства: уменьшение общего объема опухоли, что позволяет в ряде случаев перевести ее из неоперабельного состояния в операбельное, а также выполнить органосохраняющую операцию;
- уменьшение перифокального отека;
- формирование «ложной капсулы» вокруг опухоли;
- более четкое отграничение опухоли от окружающих здоровых тканей.

Сравнение пред- и послеоперационной лучевой терапии выявило ряд преимуществ индукционного лечения. Это меньшие размеры поля и более низкие дозы облучения [11, 32, 34, 35, 46, 51], что позволяет снизить частоту осложнений без уменьшения эффективности лечения и обеспечивает его лучшую переносимость. Еще одна положительная сторона индукционной лучевой терапии – коллегиальное обсуждение тактики ведения больных СМТ, которое проводится уже на ранних этапах лечения и дает время для детального планирования операции.

До настоящего времени нет четко сформулированных соотношений размера СМТ и объема облучения. Ясно лишь то, что границы полей облучения во всех случаях должны превышать размеры опухоли.

Судя по современным публикациям, пока нет и единого мнения в отношении эффективной дозы предоперационной лучевой терапии. Сравнение пред- и послеоперационной лучевой терапии показало, что в некоторых случаях индукционное облучение обеспечивает более длительный локальный контроль опухоли. Так, по данным M.D. Anderson Cancer Center [38], в течение 10 лет частота локальных рецидивов у больных, получивших облучение до операции, составила 12%, после – 33% ( $p=0,01$ ). В то же время, в исследовании E. Cheng и соавт. [16] такой зависимости выявлено не было. Частота ло-

кальных рецидивов составила 17% после индукционной терапии и 9% – при облучении после операции ( $p=0,41$ ). Не было также значимых различий 5-летней безрецидивной (56% и 67% соответственно,  $p=0,12$ ) и общей выживаемости (75% и 79%,  $p=0,94$ ). Работа, проведенная группой исследователей из Princess Margaret Hospital [34], выявила аналогичную частоту рецидивов у больных, получивших пред- или послеоперационное облучение – 7%. Незначительное улучшение общей выживаемости после индукционной лучевой терапии авторы объясняют более высоким числом смертных случаев, не связанных с СМТ, в группе больных, получивших послеоперационное облучение. Хотя некоторые исследователи полагают, что более высокая выживаемость пациентов после индукционной лучевой терапии может быть результатом подавления ангиогенеза опухоли на дооперационном этапе [22, 52]. Следует отметить, что данные проспективного рандомизированного исследования группы B. O'Sullivan [34] пока предварительные, так как средний период наблюдения составил только 3,3 года; кроме того, работа первоначально не была направлена на оценку выживаемости, и выбор сроков анализа заранее не определен. A. Pollack и соавт. полагают, что предоперационную лучевую терапию предпочтительно проводить больным с местнораспространенной первичной опухолью [38]. Ретроспективное исследование H.D. Suit и соавт. [47] показало, что индукционное облучение более эффективно при СМТ больших размеров, превышающих 10–15 см. Следует отметить, что работы H. Suit [46–48] сыграли немаловажную роль в оценке комбинированного лечения СМТ. В одной из них [48] приводятся соотношения размера опухоли и уровня локального контроля у больных первичной СМТ, получивших пред- или послеоперационное облучение. Несмотря на небольшое количество пациентов в каждой подгруппе, авторы наглядно показали, что при крупных опухолях, превышающих 10 см, более эффективна индукционная лучевая терапия.

Наряду с вышеперечисленными преимуществами, индукционная лучевая терапия имеет и свои недостатки. Во-первых, объем облучения определяется только по данным рентгенологических и ультразвуковых методов исследования, что может привести к недооценке истинного размера и местного распространения опухоли, её соотношений с сосудисто-нервными и костными структурами. Во-вторых, предоперационная лучевая терапия, базирующаяся на данных биопсии лишь отдельных участков опухоли, может изменить результаты послеоперационного гистопатологического анализа.

Однако все сказанное выше представляет собой скорее теоретические предположения. С практической точки зрения, к недостаткам предоперационного облучения можно отнести только большее, по сравнению с послеоперационным, число осложнений со стороны послеоперационной раны [17, 19, 23, 34, 35, 42, 45]. Статистически это подтверждено проспективным рандомизированным исследованием Canadian Sarcoma Group и NCI Canada Clinical Trials Group, завершенным в Princess Margaret

Hospital (Торонто, Канада) [34]. Предоперационное облучение (50 Гр за 25 фракций) получили 94 больных СМТ конечностей, послеоперационное (66 Гр за 33 фракции) – 96. Серьезные осложнения со стороны послеоперационной раны требовали повторных хирургических вмешательств, госпитализации для ухода за раной и длительных перевязок в пределах 120 дней после резекции опухоли. При индукционной лучевой терапии частота осложнений была достоверно ( $p=0,01$ ) выше и составила 35%, при послеоперационной – 17%. Следует отметить, что увеличение риска развития осложнений отмечено преимущественно у больных СМТ верхних конечностей. В исследовании группы J.D. Wayne [53] из M.D. Anderson Cancer Center, использовавшей те же критерии классификации осложнений, получены практически идентичные результаты. К. Vujko и соавт. [15] выявили 37% осложнений предоперационного облучения, частота повторных операций составила 16,5%. G. Frezza и соавт. [19] также сообщили о более частых осложнениях после индукционной лучевой терапии: 15,4% против 6,1% при послеоперационном облучении. В исследовании E. Cheng и соавт. [16] эти показатели составили 31% и 8% соответственно. M.H. Robinson и соавт. [40, 41] выявили, что уровень осложнений у больных, получивших облучение до операции, на 13% выше, а единственным независимым фактором, предсказывающим развитие осложнений, является возраст пациентов 50 лет и более.

Повышенный риск развития осложнений со стороны послеоперационной раны при индукционной лучевой терапии сбалансирован большим риском возникновения поздних осложнений у больных, получивших облучение после хирургического вмешательства. Так, в рандомизированном проспективном исследовании Canadian Sarcoma Group and NCI Canada Clinical Trials Group [33, 34] через 2 года после операции в первой группе частота фиброза II и более степени составила 28%, во второй – 56% ( $p=0,003$ ); отека – 7% и 24% ( $p=0,01$ ) соответственно. Увеличение объемов и доз послеоперационного облучения приводило к росту частоты осложнений. Данные 16-летней проспективной оценки функционального состояния оперированной конечности свидетельствуют и о более высоком риске перелома костей у больных, получивших послеоперационную лучевую терапию, что, вероятно, также связано с большими дозовыми нагрузками [24]. В работе P. Lin и соавт. [30], оценившей результаты адьювантного облучения 205 больных с СМТ нижней конечности, частота развития патологических переломов бедренной кости в течение 5 лет составила 8,6% и, по данным многофакторного анализа, коррелировала с частотой периостита ( $p=0,01$ ). В то же время, по данным группы T. Brant [13], у больных, получивших предоперационное облучение, переломы костей пораженной конечности встречаются практически с той же частотой – 7,6%, а другой тип осложнений лучевой терапии – повреждения периферических нервов – у 3,4% пациентов. В рандомизированном исследовании K. Alektiar и соавт. [10] аналогичные неврологические нарушения отмечены

у 7% пациентов, получивших адьювантную дистанционную лучевую терапию, в исследовании C. LePechoux и соавт. [27] – у 1,6%.

Таким образом, можно предполагать, что предоперационная лучевая терапия наиболее эффективна при опухолях больших размеров, а более низкие дозы и меньшие поля облучения, по сравнению с послеоперационной лучевой терапией, обеспечивают лучшие функциональные возможности конечности при органосохраняющих операциях. Однако вопрос о сроках облучения относительно хирургического вмешательства – до или после него – должен решаться индивидуально с учетом расположения и размера опухоли.

Одним из направлений повышения эффективности предоперационного облучения является радиосенсибилизация опухолей, в частности, применение радиомодификаторов и терморадикотерапии, что, по мнению авторов [2, 3, 6, 31] улучшает показатели лучевого патоморфоза и отдаленные результаты лечения. Однако эти методики находятся в стадии разработки и далеки от широкого практического применения.

**Хирургическое лечение.** Хирургическое вмешательство является основным этапом комбинированного лечения СМТ конечностей, в значительной степени определяющим прогноз заболевания. Сроки между окончанием индукционной терапии и операцией обычно не превышают 2–2,5 нед [17], при удлинении этого периода до 4–6 нед рост опухоли возобновляется.

Все операции, выполненные по поводу СМТ конечностей, можно разделить на 2 большие группы: органосохраняющие и калечащие. Последние включают в себя различные виды ампутаций и экзартикуляций, которые в течение многих лет до появления мультимодальной терапии считали основополагающим лечением. В настоящее время ампутации подвергают менее 10% пациентов, как правило, имеющих критическое вовлечение в опухолевый процесс нейроваскулярных и костных структур. Остальным больным с местнораспространенными СМТ конечностей проводят различное органосохраняющее лечение [14, 54].

Основные принципы хирургического вмешательства остаются неизменными в течение многих лет, поэтому остановимся на них лишь кратко.

Главный критерий выполненной операции – степень радикальности. Выделяют радикальные, условно-радикальные, нерадикальные и паллиативные оперативные вмешательства [7].

Радикальными считают операции, при которых опухоль удаляют в едином мышечно-фасциальном футляре [4]. В настоящее время, наряду с футлярно-фасциальным иссечением, часто используют и широкое местное иссечение, при котором проводят резекцию опухоли с захватом окружающих здоровых тканей, отступая не менее 5 см от края. Для этого делают широкие разрезы, позволяющие получить операционное поле, достаточное для тщательной ревизии и выполнения операции с соблюдением основного принципа онкологии – абластично-

ти [5]. Если опухоль расположена в зоне сосудисто-нервного пучка, в начале операции его выделяют и берут на провизорные лигатуры – держалки проксимальнее и дистальнее поражения. Если процесс располагается внутримышечно, то вариантом выбора является полное удаление мышцы с покрывающей её фасцией или частичная резекция мышц, прилегающих к опухоли, отступая от ее края не менее 5 см. Вторичное поражение костных структур требует включения в блок удаляемых тканей и подлежащего участка кости или надкостницы. Участки кожи, инфильтрированные опухолью, также иссекают в едином блоке со всеми удаляемыми тканями. Радикально выполненная резекция, как и ампутация, позволяет обеспечить уровень локального контроля СМТ конечности в диапазоне от 70% до 95% [1, 25, 55].

Рандомизированных исследований по оценке ширины края резекции СМТ конечностей до настоящего времени нет. Минимально допустимой считают произвольно выбранную ширину 2 см, при которой операция признается условно-радикальной.

К хирургическим вмешательствам, выполненным не радикально, относят операции, во время которых нарушается целостность СМТ, либо ширина края резекции составляет менее 2 см. Частота развития локальных рецидивов при таких операциях выше по сравнению с радикальными: при нарушении целостности опухоли она составляет 33–63%, при краевом иссечении – около 14%.

Следует подчеркнуть решающую роль радикальности хирургического вмешательства в плане дальнейшей прогрессии опухолевого процесса. Группа В. Коеа [26], как и другие исследователи [20, 38, 44, 50], подтвердила, что наличие микроскопических опухолевых клеток по краю резекции – независимый предсказывающий фактор локального рецидива. Согласно сообщению R. Geer и соавт. [21], уровень локального контроля при адекватно выполненной резекции составляет 88%, в остальных случаях – только 56% ( $p=0,01$ ). Результаты работ J. Fleming и соавт. из M.D. Anderson Cancer Center. [18] аналогичны. По данным группы A. Stojadinovic [44], наличие микроскопических опухолевых клеток по краю резекции практически удваивает риск локального рецидива и увеличивает частоту отдаленного метастазирования и смерти от проявлений СМТ. В то же время, в исследовании C.S. Trovik и

соавт. [50] нерадикальное иссечение было предсказывающим, фактором только локального рецидива и не повлияло на частоту развития отдаленных метастазов.

Данные об эффективности послеоперационной лучевой терапии у больных с микроскопически позитивными краями резекции весьма противоречивы. Так, работы J. LeVay и соавт. и C. Sadoski и соавт. из Princess Margaret Hospital and Massachusetts General Hospital [29, 43] показали, что, несмотря на послеоперационное облучение, частота местного рецидива в течение 5 лет у больных, перенесших неадекватную резекцию опухоли, на 10–16% выше. Группа P.W.T. Pisters [36] в рандомизированном исследовании не выявила никаких преимуществ послеоперационной брахитерапии. В то же время, по данным K.A. Iktiar и соавт. [9], оценившим 110 больных первичной низкодифференцированной СМТ конечностей, лучевая терапия сравнительно эффективна. В течение 5 лет частота локального рецидива после самостоятельного хирургического лечения составила 44%, после его комбинации с послеоперационным облучением – только 25% ( $p=0,01$ ). Выявлена также тенденция к снижению риска локального рецидива при сочетанной брахи- и дистанционной лучевой терапии у больных, перенесших нерадикальную резекцию [8]. Как сообщает группа M.F. Brennan [14], их тактика – послеоперационное облучение пациентов, имеющих микроскопические опухолевые клетки по краю резекции, даже в тех случаях, когда опухоль меньше или равна 5 см.

Таким образом, данные различных авторов свидетельствуют о необходимости многокомпонентной терапии первичных и рецидивных высокозлокачественных СМТ. В то же время, констатируется факт отсутствия единых стандартов лечения. Основным методом на сегодняшний момент следует считать радикальную хирургию. Индукционная радиотерапия в сочетании с радикальной хирургией позволяют получить удовлетворительные результаты лечения. Эффективность радиотерапии в адьювантном режиме требует дальнейшего изучения. Итоги рандомизированных исследований по изучению эффективности локальных воздействий (перфузии, термохимиотерапия, термордиотерапия) и поиск новых активных препаратов могут в дальнейшем изменить подходы к лечению этой патологии.

## Литература

1. Алиев М.Д., Бохян Б.Ю., Каранетян Р.М. и др. Возможности КТ и МРТ навигации в планировании хирургического лечения сарком мягких тканей конечностей // Мат. III Конгресса онкологов закавказских государств, 22–24 сентября 2004 г. – Ереван, 2004. – С. 122–123.
2. Иванов С.М., Цуркан А.М., Мазурин В.Я. Лечение местнораспространенных сарком мягких тканей с применением термордиотерапии // Опухоли мягких тканей. – СПб., 1992. – С. 25–26.
3. Разуваев В.А., Дробнер Г.И., Шаренко В.В. Термордиотерапия в комплексном лечении сарком мягких тканей // Опухоли мягких тканей. – СПб., 1992. – С. 48–50.
4. Рахманин Ю.А. Лечение больных с локализованными и распространенными формами сарком мягких тканей // Метод. рекомендации МНИОИ им. П.А. Герцена. – М., 1992. – 12 с.
5. Столяров В.И. Принципы хирургического лечения опухолей мягких тканей // Тезисы межгосударственного симпозиума «Опухоли мягких тканей». – СПб., 1992.

6. Хамдамов БА. Кратковременная гипергликемия и локальная гипертермия в комплексном лечении местнораспространенных рецидивных сарком мягких тканей: Автореф. дисс. канд. мед. наук – Ташкент, 1990 – 16 с.
7. Шугабейкер П.Х., Малауэр М.М. Хирургия сарком мягких тканей – М: Медицина, 1996. – 440 с.
8. Alekhteyar K., Leung D., Brennan M., Harrison L. The effect of combined external beam radiotherapy and brachytherapy on local control and wound complications in patients with high – grade soft tissue sarcomas of the extremity with positive microscopic margin // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1996. – Vol. 36. – P. 321.
9. Alektiar K., Velasco J., Zelefsky M. et al. Adjuvant radiotherapy for margin positive high – grade soft tissue sarcoma of the extremity // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* (in press).
10. Alektiar K., Zelefsky M., Brennan M. Morbidity and long term results of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma: a prospective randomized trial // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2000. – Vol. 47. – P. 1237.
11. Barkley H.T., Marin R.G., Romsdahl M.M. et al. Treatment of soft tissue sarcomas by preoperative irradiation and conservative surgical resection // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1988. – Vol. 14. – P. 693-699.
12. Borden E.C., Baker L.H., Bell R.S. et al. Soft tissue sarcomas of adults. State of the translational science // *Clin. Cancer Res.* – 1996. – Vol. 9. – P. 1941.
13. Brant T., Parsons J., Marcus R. Jr. et al. Preoperative irradiation for soft tissue sarcomas of the trunk and extremities in adults // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1990. – Vol. 19. – P. 899.
14. Brennan M.F., Casper E.S., Harrison L.B. et al. The role of multimodality therapy in soft – tissue sarcoma // *Ann. Surg.* – 1991. – Vol. 214. – P. 328-337.
15. Bujko K., Suit H.D., Springfield D.S., Convery K. Wound healing after preoperative radiation for sarcoma of soft tissues // *Surg. Gynaecol. Obstet.* – 1993. – Vol. 176. – P. 14-134.
16. Cheng E., Dusenbery K., Winters M., Thompson R. Soft tissue sarcomas: preoperative versus postoperative radiotherapy // *J. Surg. Oncol.* – 1996. – Vol. 61. – P. 90-99.
17. De Vita V., Hellmann S., Rosenberg. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 6th Edition // Published by Lippincott Williams & Wilkins (Copyright), 2001.
18. Fleming J., Berman R., Cheng S. et al. Long – term outcome of patients with American Joint Committee on Cancer stage IIB extremity soft tissue sarcomas // *J. Clin. Oncol.* – 1999. – Vol. 17. – P. 2772.
19. Frezza G., Barbieri E., Ammendolia I. et al. Surgery and radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of extremities // *Ann. Oncol.* – 1992. – Vol. 3. – P. 93-95.
20. Gaynor J.J., Tan C.C., Casper E.S. et al. Refinement of clinicopathologic staging for localized soft tissue sarcoma of the extremity: a study of 423 adults // *J. Clin. Oncol.* – 1992. – Vol. 10. – P. 1317-1329.
21. Geer R., Woodruff J., Casper E., Brennan M. Management of small soft tissue sarcoma of the extremity in adults // *Arch. Surg.* – 1992. – Vol. 127. – P. 1285.
22. Hartford A.C., Gobongi T., Fukumura D., Jain R.K. Irradiation of a primary tumor, unlike surgical removal, enhances angiogenesis suppression at a distal site: potential role of host–tumor interaction // *Cancer Res.* – 2000. – Vol. 60. – P. 2128-2131.
23. Holland J.F., Frei E. *Cancer Medicine 6* // BC Decker Inc. London, 2003. – P. 2699.
24. Holt G.E., Wunder J.S., Griffin A.M., Bell R.S. Fractures following radiation therapy and limb salvage surgery for soft tissue sarcomas: high versus low dose radiotherapy // *Proc. Musculoskeletal Tumor Soc.* – 2002. – Vol. 41.
25. Karakousis C.P., Proimakis C., Walsh D.L. Primary soft tissue sarcoma of the extremities in adults // *Brit. J. Surg.* – 1995. – Vol. 82. – P. 1208-1212.
26. Koea J.B., Leung D., Lewis J., Brennan M.F. Histopathologic type: An independent prognostic factor in primary soft tissue sarcoma of the extremity? // *Ann. Surg. Oncol.* – 2003. – Vol. 10(4). – P. 432-440.
27. LePechoux C., LeDeley M., Delaloge S. et al. Postoperative radiotherapy in the management of adult soft tissue sarcoma of the extremities. Results with two different total dose, fractionation, and overall treatment time schedules // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1999. – Vol. 44. – P. 879.
28. Leucutia T. Radiotherapy of sarcoma of the soft parts // *Radiology.* – 1930 – P. 403-415.
29. LeVay J., O'Sullivan B., Catton C. et al. Outcome and prognostic factors in soft tissue sarcoma in the adult // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1993. – Vol. 27. – P. 1091.
30. Lin P., Schupak K., Boland P. et al. Pathologic femoral fracture after periosteal excision and radiation for the treatment of soft tissue sarcoma // *Cancer.* – 1998. – Vol. 82. – P. 2356.
31. Makbita E., Kuroda M., Kawai A. et al. Preoperative multidisciplinary treatment with hyperthermia for soft tissue sarcoma // *Acta Med. Okayama.* – 1997. – Vol. 51(2). – P. 93-99.
32. Nielsen O.S., Cummings B., O'Sullivan B. et al. Preoperative and postoperative irradiation of soft tissue sarcomas: effect of radiation field size // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1991. – Vol. 21. – P. 1595-1599.
33. O'Sullivan B., Davis A. A randomized phase III trial of preoperative compared to postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma // *Proc. ASTRO.* – 2001. – Vol. 51. – P. 151.
34. O'Sullivan B., Davis A.M., Turcotte R. et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft – tissue sarcoma of the limbs: a randomized trial // *Lancet.* – 2002. – Vol. 359. – P. 2235-2241.

35. O'Sullivan B, Davis A, Group C.S. et al. Effect on radiotherapy field sizes in a recently completed Canadian Sarcoma Group and NCL Canada Clinical Trials Group randomized trial comparing pre-operative and post-operative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* (abstr.). – 1999. – Vol. 45. – P. 238.
36. Pisters P, Harrison L, Leung D. et al. Long term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma // *J. Clin. Oncol.* – 1996. – Vol. 14. – P. 859.
37. Pisters P.W.T., Leung D.H.Y., Woodruff J.M. et al. Analysis of prognostic factors in 1041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities // *J. Clin. Oncol.* – 1996. – Vol. 14. – P. 1679-1689.
38. Pollack A, Zagars G, Goswitz M. et al. Preoperative vs. postoperative radiotherapy in the treatment of soft tissue sarcomas: a matter of presentation // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1998. – Vol. 42. – P. 563.
39. Pollock R.E. Soft tissue sarcomas // BC Decker Inc. London, 2002.
40. Robinson M.H., Ball A.B.S., Schofield J. et al. Preoperative radiotherapy in the management of extremity soft tissue sarcomas // *Clin. Oncol.* – 1992 – Vol. 4. – P. 36-40.
41. Robinson M.H., Barr L., Fisher C. et al. Treatment of extremity soft tissue sarcomas with surgery and radiotherapy // *Radiother Oncol.* – 1990 – Vol. 18. – P. 221-233.
42. Robinson M.H., Keus R.B., Shasha D., Harrison L.B. Current controversies in cancer. Is pre – operative radiotherapy superior to postoperative radiotherapy in the treatment of soft tissue sarcomas? // *Europ. J. Cancer.* – 1998. – Vol. 34(9). – P. 1309-1316.
43. Sadoski C., Suit H., Rosenberg A. et al. Preoperative radiation, surgical margins, and local control of extremity sarcomas of soft tissues // *J. Surg. Oncol.* – 1993. – Vol. 52. – P. 223.
44. Stojadinovic A., Leung D.H., Allen P. et al. Primary adult soft tissue sarcoma: time – dependent influence of prognostic variables // *J. Clin. Oncol.* – 2002 – Vol. 20(21). – P. 4344-4352.
45. Strander H., Turesson I., Cavallin-Stabl E. A systematic overview of radiation therapy effects in soft tissue sarcomas // *Acta Oncol.* – 2003. – Vol. 42(5-6). – P. 516-531
46. Suit H.D., Mankin H.J., Wood W., Proppe K.H. Preoperative, intraoperative, and postoperative radiation in the treatment of primary soft tissue sarcoma // *Cancer* 1985. – Vol. 55. – P. 2659-2667.
47. Suit H.D., Mankin H.J., Wood W.C. et al. Treatment of the patient with stage M0 soft tissue sarcoma // *J. Clin. Oncol.* – 1988. – Vol. 6. – P. 854-862.
48. Suit H.D., Spiro I. Role of radiation in the management of adult patients with sarcoma of soft tissue // *Semin. Surg. Oncol.* – 1994. – Vol. 10. – P. 347-356.
49. Tanabe F.F., Pollock R.E., Ellis L.M. et al. Influence of surgical margins on outcome in patients with preoperatively irradiated extremity soft tissue sarcomas // *Cancer* – 1994. – Vol. 73. – P. 1652-1659.
50. Trovik C.S., Bauer H.C., Alvegard T.A., Anderson H. et al. Surgical margins, local recurrence and metastasis in soft tissue sarcomas: 559 surgically treated patients from the Scandinavian Sarcoma Group Register // *Europ. J. Cancer.* – 2000. – Vol. 36(6). – P. 688-690.
51. Tyldesley S., Fryer K., Minchinton A., Durand R. Effects of debulking surgery on radiosensitivity, oxygen tension and kinetics in a mouse tumor model // *Clin. Invest. Med.* – 1997. – Vol. 20. – P. 83.
52. Vaidya J., Palazzo F. Radiotherapy in soft tissue sarcoma // *The Lancet.* – 2002. – Vol. 360. – P. 1989.
53. Wayne J.D., Langstein H., Pollack A. et al. Preoperative radiotherapy for extremity soft tissue sarcoma (STS): site – specific wound complication rates and the impact of reconstructive surgery // *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.* – 2000. – Vol. 19. – P. 558a.
54. Williard W.C., Hajdu S.I., Casper E.S., Brennan M.F. Comparison of amputation with limb-sparing operations for adult soft tissue sarcoma of the extremity // *Ann. Surg.* – 1992. – Vol. 215. – P. 269-275.
55. Yang J.C., Chang A.E., Baker A.R. et al. A randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity // *J. Clin. Oncol.* – 1998. – Vol. 16. – Vol. 197 – P. 203.

Поступила в редакцию 05.11.2004 г.