

НЕПОСРЕДСТВЕННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ДИСТАНЦИОННОЙ ГАММА-ТЕРАПИИ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Ю.И. Тюкалов¹, Г.С. Жамгарян¹, Е.М. Слонимская^{1,2}, Л.И. Мусабаева¹,
А.А. Жеравин¹, Н.В. Васильев¹, Н.А. Трухачева¹, О.В. Котова¹

Томский НИИ онкологии¹

*Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск²
634050, г. Томск, пер. Кооперативный 5, e-mail: gevorg-zh@yandex.ru¹*

Цель исследования – оценка непосредственной эффективности предоперационной дистанционной гамма-терапии, выраженности лучевых реакций и терапевтического патоморфоза опухоли при комбинированном лечении больных саркомами мягких тканей.

Материал и методы. В исследование включено 55 больных первичными и рецидивными саркомами мягких тканей. На первом этапе комбинированного лечения все пациенты получили предоперационный курс дистанционной гамма-терапии (ДГТ) в режиме среднего фракционирования дозы: РОД 3 Гр, 5 фракций в неделю, СОД 38–44 Гр. На втором этапе выполнялась операция в объеме широкого иссечения с интраоперационным облучением ложа опухоли в однократной дозе 10–15 Гр. Проводились оценка непосредственной эффективности предоперационной ДГТ по шкале RECIST и изучение терапевтического патоморфоза опухоли по Lucas.

Результаты. При предоперационной ДГТ у 9,1 % пациентов получена частичная регрессия, у 90,9 % – стабилизация опухолевого процесса. Терапевтический патоморфоз I степени наблюдался в 25 (46,5 %), II степени – в 19 (34,5 %), III степени – в 11 (20 %) случаях. Наиболее оптимальным временным интервалом между облучением и операцией является срок, равный 3 нед. Выявленность терапевтического патоморфоза опухоли позволяет использовать этот параметр, наряду со шкалой RECIST, в качестве дополнительного критерия при оценке непосредственной эффективности лучевой терапии.

Ключевые слова: саркомы мягких тканей, комбинированное лечение, предоперационная лучевая терапия, оценка эффективности.

IMMEDIATE RESPONSE TO PREOPERATIVE EXTERNAL BEAM RADIOTHERAPY IN COMBINED MODALITY TREATMENT OF SOFT TISSUE SARCOMAS

Yu.I. Tyukalov¹, G.S. Zhamgaryan¹, E.M. Slonimskaya^{1,2}, L.I. Musabaeva¹, A.A. Zheravin¹, N.V. Vasilyev¹, N.A. Trukhacheva¹,
O.V. Kotova¹

Tomsk Cancer Research Institute¹,

Siberian State Medical University, Tomsk²

5, Kooperativny Street, 634050-Tomsk, Russia, e-mail: gevorg-zh@yandex.ru¹

The purpose of the study was to assess immediate response to preoperative external beam radiotherapy in patients with soft tissue sarcomas. The study comprised 55 patients with primary and recurrent soft tissue sarcomas. All patients underwent external beam radiotherapy at a total dose of 38–44 Gy in 5 fractions of 3 Gy daily, followed by surgery with 10–15 Gy intraoperative radiotherapy. The objective tumor response to preoperative external beam radiotherapy was assessed using RECIST criteria. Partial response to preoperative radiotherapy was achieved in 9.1% of patients and disease stabilization in 90.9% of cases. Grade I pathological tumor response was observed in 25 (46.5 %) patients, grade II tumor response in 19 (34.5 %) patients and grade III tumor response in 11 (20 %) cases. A 3-week interval between radiotherapy and surgery was the most optimal time. Pathological tumor response with RECIST criteria is an additional parameter in assessment of immediate tumor response

Key words: soft tissue sarcoma, combined modality treatment, preoperative radiotherapy, tumor response.

Саркомы мягких тканей (СМТ) характеризуются не только обширной местной распространенностью, но и склонностью к частым рецидивам, что нередко определяет показания к выполнению обширных хирургических вмешательств, вплоть до калечащих операций [4, 13]. Однако в многочисленных исследованиях, проведенных в 80-е годы XX века, был получен хороший локальный контроль

при органосохраняющих операциях в сочетании с адьювантной лучевой терапией (ЛТ). При этом 5-летняя безрецидивная выживаемость достигала 50–70 % [1–3, 6, 10], а по данным J.C. Yang et al., – 91 % [15].

Однако по-прежнему нет единой точки зрения в отношении последовательности выполнения операции и лучевой терапии при комбинирован-

ном лечении СМТ. В рандомизированном исследовании не выявлено значимых различий между показателями 5-летней безрецидивной, общей и безметастатической выживаемости в зависимости от режима лучевой терапии. Тем не менее эти же авторы показали статистически значимое увеличение частоты послеоперационных осложнений у больных с предоперационной ЛТ [8]. Аналогичные результаты получили J.F. Tseng et al. [12], M.H. Robinson et al. [9]. По данным A. Pollack et al. [11], 10-летняя безрецидивная выживаемость при применении предоперационной и послеоперационной ЛТ равнялась 82 % и 81 % соответственно. Однако эти показатели различались в зависимости от размеров опухоли: при больших размерах 10-летний локальный контроль составил 88 % и 67 % ($p=0,01$), а при меньших размерах новообразований – 72 % и 91 % соответственно. По данным E. Cheng et al. [5], частота местных рецидивов при проведении ЛТ до операции несколько выше, чем при послеоперационном облучении, – 17 % и 9 % соответственно, тем не менее выявленные различия не были статистически значимыми ($p=0,41$).

Несмотря на отсутствие выраженных различий между показателями безрецидивной выживаемости, практически все исследователи едины во мнении в отношении того, что предоперационная ЛТ обладает некоторыми преимуществами. Это обусловлено созданием абластичности и уменьшением риска диссеминации опухолевых клеток во время операции [14, 16]. Следует отметить, что нет каких-либо жестких сроков относительно временного интервала от завершения ЛТ до хирургического вмешательства. Однако в клинических рекомендациях NCCN указано, что превышение интервала в 6 нед приводит к развитию постлучевого фиброза, которое негативно влияет на течение периоперационного периода и функциональные результаты [7].

Целью исследования явилась оценка непосредственной эффективности предоперационной дистанционной гамма-терапии (ДГТ), выраженности лучевых реакций и терапевтического патоморфоза опухоли при комбинированном лечении больных саркомами мягких тканей.

Материал и методы

В исследование включено 55 больных, из них у 40 (73 %) были первичные, у 15 (27 %) – реци-

дивные саркомы мягких тканей. Распределение по полу: 24 (44 %) мужчины и 31 (56 %) женщина. Возраст пациентов варьировал от 15 до 75 лет (средний возраст – $45,9 \pm 2,5$ года). Опухоли преимущественно локализовались на нижних конечностях – у 32 (58 %) пациентов. Преобладали опухоли с высокой степенью злокачественности (G3) – у 33 (60 %) пациентов. Среди гистологических форм наиболее часто встречались синовиальная саркома, рабдомиосаркома, MPNST, плеоморфные саркомы (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика клинического материала

Признак	Количество больных
Локализация опухоли	
Верхняя конечность	12 (22 %)
Нижняя конечность	32 (58 %)
Туловище	11 (20 %)
Размер опухоли	
<5 см	16 (29 %)
5–10 см	22 (40 %)
>10 см	17 (31 %)
Стадия процесса	
IIa	16 (29 %)
IIb	13 (24 %)
III	26 (47 %)
Критерий T	
T _{1a}	6 (11 %)
T _{1b}	10 (18 %)
T _{2a}	11 (20 %)
T _{2b}	28 (51 %)
Степень дифференцировки (G)	
G ₂	22 (40 %)
G ₃	33 (60 %)
Гистотип	
Синовиальная саркома	6 (11 %)
Липосаркома	4 (7 %)
Рабдомиосаркома	12 (22 %)
Лейомиосаркома	3 (5 %)
Остеосаркома	2 (4 %)
ЗФГ	3 (5 %)
Фибросаркома	2 (4 %)
MPNST	6 (11 %)
Плеоморфная саркома	8 (15 %)
PNET	3 (5 %)
Ангиосаркома	2 (4 %)
Недифференцированная саркома	4 (7 %)

Всем больным проводилось комбинированное лечение. На первом этапе пациенты получали предоперационный курс дистанционной гамма-терапии в режиме среднего фракционирования дозы – РОД 3 Гр, 5 фракций в нед, СОД 38–44 Гр на аппарате Theratron. Вторым этапом лечения была операция в объеме широкого иссечения опухоли и интраоперационная лучевая терапия на ложе опухоли в однократной дозе 10–15 Гр на малогабаритном бетатроне МИБ-6Э. После завершения ЛТ оперативное вмешательство выполнялось через 5–21 (в среднем – 18) день.

Оценка непосредственной эффективности предоперационной ДГТ проводилась по шкале RECIST. Терапевтический патоморфоз изучался при гистологическом исследовании операционного материала по методу Lucas, 2004. Статистическая обработка данных выполнялась с помощью программы Statistica 7.0 (StatSoft, Inc., 2004).

Результаты и обсуждение

Предоперационная ДГТ в режиме среднего фракционирования дозы переносилась больными удовлетворительно. После курса облучения каких-либо выраженных лучевых реакций отмечено не было. Преимущественно наблюдались явления лучевого эпидермита I–II степени, проявляющиеся в виде гиперемии кожи облучаемого очага (табл. 2).

Таблица 2

Ранние лучевые реакции при проведении предоперационной ДГТ

Ранние лучевые реакции	Количество больных
Эпидермит I степени	16 (29 %)
Эпидермит II степени	12 (22 %)
Эпидермит III степени	2 (4 %)
Нет лучевых реакций	25 (45 %)

На начальных этапах исследования интервал между окончанием курса ДГТ и хирургическим вмешательством составлял 5–10 дней (у 18 пациентов). В дальнейшем оказалось, что у больных с лучевым эпидермитом II–III степени, которым из-за коррекции этих осложнений хирургическое лечение пришлось проводить в более поздние сроки, было отмечено значимое уменьшение размеров опухоли и перитуморального отека. Эти обстоятельства способствовали более четкому определению границ опухоли и улучшали условия

для выполнения радикальной операции. В итоге, в этой группе (n=15) зафиксировано уменьшение размеров опухоли на 10–35 %. В последующем интервал между этапами комбинированного лечения равнялся 3 нед, этот срок явился оптимальным по продолжительности периодом между ЛТ и хирургическим вмешательством.

При анализе непосредственной эффективности предоперационной ДГТ ни у одного пациента не была зафиксирована полная регрессия опухоли. У 5 (9,1 %) больных достигнута частичная регрессия (уменьшение размеров более чем на 30 %). В 50 (90,9 %) наблюдениях отмечена стабилизация опухолевого роста. Прогрессирование заболевания не наблюдалось. Кроме того, была проведена оценка сопряжения эффективности ЛТ с основными клинико-морфологическими характеристиками. Выявлено, что на нее не оказывают влияния возраст больных, размер, локализация и стадия опухолевого процесса, гистологический вариант сарком.

В качестве критерия, отражающего эффективность предоперационной ДГТ, была выбрана выраженность терапевтического патоморфоза опухоли. При этом патоморфоз III степени наблюдался у 11 (20 %) больных, II степени – у 19 (34,5 %), I степени – у 25 (46,5 %) пациентов. При оценке полученных данных стало очевидно, что они не совсем соответствуют количеству больных, у которых зарегистрировано уменьшение размеров опухоли. Поэтому был проведен анализ, позволяющий соотносить эффективность предоперационной ДГТ и выраженность терапевтического патоморфоза (табл. 3). Оказалось, что из 5 больных, у которых при клинико-инструментальной оценке эффектом лечения явилась частичная регрессия опухоли, патоморфоз III степени отмечен в 4 (80 %) случаях, и лишь у одной больной – II степени. При достигнутой стабилизации опухолевого процесса в половине случаев (25 больных) терапевтический патоморфоз был I степени. У остальных пациентов изменения в опухоли были расценены как патоморфоз II и III степени – в 36 % и 14 % наблюдениях соответственно. Эти результаты позволяют полагать, что не только изменение размеров опухоли, но и выраженность лучевого патоморфоза можно рассматривать в качестве критерия оценки эффективности лечения при проведении предоперационной ДГТ.

Интересным оказался тот факт, что ответ опухоли после предоперационной лучевой терапии, равно

Таблица 3

Непосредственная эффективность и патоморфоз опухоли у больных СМТ после предоперационной ДГТ

Выраженность патоморфоза опухоли	Непосредственная эффективность		p
	Стабилизация (n=50)	Частичная регрессия (n=5)	
I степень (n=25)	25 (50 %)	-	p=0,056
II степень (n=19)	18 (36 %)	1 (20 %)	p=0,56
III степень (n=11)	7 (14 %)	4 (80 %)	p=0,004

Таблица 4

Степень терапевтического патоморфоза опухоли и непосредственная эффективность предоперационной лучевой терапии у больных первичными и рецидивными СМТ

Патоморфоз опухоли	Непосредственная эффективность		p
	Стабилизация	Частичная регрессия	
Первичные саркомы	36 (90 %)	4 (10 %)	
I степень (n=19)	19 (52,78 %)	-	p=0,11
II степень (n=11)	11 (30,56 %)	-	p=0,56
III степень (n=10)	6 (16,67 %)	4 (100 %)	p=0,002
Рецидивные саркомы	14 (93,3 %)	1 (6,7 %)	
I степень (n=6)	6 (42,86 %)	-	p=1
II степень (n=8)	7 (50 %)	1 (100 %)	p=1
III степень (n=1)	1 (7,14 %)	-	p=1

как и терапевтический патоморфоз, был различным у больных с первичными и рецидивными СМТ (табл. 4). Действительно, при первичных новообразованиях терапевтический (лучевой) патоморфоз опухоли III степени значимо чаще ассоциировался с частичной регрессией опухоли. У больных с рецидивными СМТ такой зависимости не выявлено. Это позволяет утверждать о большей радиорезистентности рецидивных сарком мягких тканей.

Заключение

Предоперационная ДГТ в режиме среднего фракционирования дозы в суммарной очаговой дозе 38–44 Гр как этап комбинированного лечения СМТ хорошо переносится больными и не приводит к выраженным лучевым реакциям. Наиболее оптимальным интервалом между облучением и операцией является срок, равный 3 нед. В эти сроки в большей мере реализуется эффект лучевой терапии, что улучшает условия для выполнения хирургического вмешательства.

Выраженность терапевтического патоморфоза опухоли позволяет использовать его, наряду с оценочной шкалой RECIST, в качестве дополни-

тельного критерия при оценке непосредственной эффективности лучевой терапии. Предоперационная дистанционная гамма-терапия позволяет добиться частичной регрессии в 9,1 % случаев, стабилизации опухолевого процесса – в 90,9 %. Большая эффективность комбинированного лечения по представленной методике наблюдалась при первичных СМТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Деньгина Н.В., Жинов А.В. Возможности современной лучевой терапии в лечении сарком мягких тканей // Практическая онкология. 2013. Т. 14. № 2. С. 101–111.
2. Завьялов А.А., Мусабаева Л.И., Лисин В.А., Чойнзонов Е.Л., Новиков В.А., Коломиец Л.А., Тузиков С.А., Афанасьев С.Г., Дубский С.В., Анисеня И.И., Тюкалов Ю.И., Миллер С.В., Добродеев А.Ю., Чивчиш Л.Н., Нечитайло М.Н., Жеравин А.А. Пятнадцатилетний опыт применения интраоперационной лучевой терапии // Сибирский онкологический журнал. 2004. № 2–3. С. 75–84.
3. Alektiar K.M., Velasco J., Zelefsky M.J., Woodruff J.M., Lewis J.J., Brennan M.F. Adjuvant radiotherapy for margin-positive high-grade soft tissue sarcoma of the extremity // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2000. Vol. 48 (4). P. 1051–1058.
4. Cahlon O., Spierer M., Brennan M.F., Singer S., Alektiar K.M. Long-term outcomes in extremity soft tissue sarcoma after a pathologically negative re-resection and without radiotherapy // Cancer. 2008. Vol. 112 (12). P. 2774–2779. doi: 10.1002/cncr.23493.
5. Cheng E.Y., Dusenbery K.T., Winters M.R., Thompson R.C. Soft tissue sarcomas: preoperative versus postoperative radiotherapy // J. Surg. Oncol. 1996. Vol. 61 (2). P. 90–99.

6. 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 (1). P. 48–53.
7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Soft Tissue Sarcoma – Sarcoma. Pdf. 2014. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma.pdf
8. O'Sullivan B., Davis A.M., Turcotte R., Bell R., Catton C., Chabot P., Wunder J., Kandel R., Goddard K., Sadura A., Pater J., Zee B. Preoperative Versus Postoperative Radiotherapy in Soft-Tissue Sarcoma of the Limbs: A Randomised Trial // *Lancet.* 2002. Vol. 359 (9325). P. 2235–2241.
9. Robinson M.H., Ball A.B., Schofield J., Fisher C., Harmer C.L., Thomas J.M. Preoperative radiotherapy for initially inoperable extremity soft tissue sarcomas // *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)*. 1992. Vol. 4 (1). P. 36–40.
10. Pezner R.D., Liu A., Chen Y.J., Smith D.D., Paz I.B. Full-Dose Adjuvant Postoperative Radiation Therapy for Retroperitoneal Sarcomas // *Am. J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 34 (5). P. 511–516. doi: 10.1097/COC.0b013e3181f4796d.
11. Pollack A., Zagars G.K., Goswitz M.S., Pollock R.A., Feig B.W., Pisters P.W. Preoperative vs. postoperative radiotherapy in the treatment of soft tissue sarcomas: a matter of presentation // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998. Vol. 42 (3). P. 563–572.
12. Tseng J.F., Ballo M.T., Langstein H.N., Wayne J.D., Cormier J.N., Hunt K.K., Feig B.W., Yasko A.W., Lewis V.O., Lin P.P., Cannon C.P., Zagars G.K., Pollock R.E., Pisters P.W. The effect of preoperative radiotherapy and reconstructive surgery on wound complications after resection of extremity soft-tissue sarcomas // *Ann. Surg. Oncol.* 2006. Vol. 13 (9). P. 1209–1215.
13. 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 (3). P. 269–275.
14. Wolfson A.H. Preoperative Vs Postoperative Radiation Therapy for Extremity Soft Tissue Sarcoma: Controversy and Present Management // *Curr. Opin. Oncol.* 2005. Vol. 17 (4). P. 357–360.
15. Yang J.C., Chang A.E., Baker A.R., Sindelar W.F., Danforth D.N., Topalian S.L., DeLaney T., Glatstein E., Steinberg S.M., Merino M.J., Rosenberg S.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 (1). P. 197–203.
16. Zagars G.K., Ballo M.T., Pisters P.W., Pollock R.E., Patel S.R., Benjamin R.S. Preoperative Vs. Postoperative Radiation Therapy for Soft Tissue Sarcoma: A Retrospective Comparative Evaluation of Disease Outcome // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003. Vol. 56 (2). P. 482–488.
- Поступила 9.09.14
- REFERENCES
1. Den'gina N.V., Zhinov A.V. Den'gina N.V., Zhinov A.V. Role of radiation therapy in treatment of soft tissue sarcomas // *Prakticheskaja onkologija*. 2013. Vol. 14 (2). P. 101–111. [in Russian]
2. Zav'jalov A.A., Musabaeva L.I., Lysin V.A., Chojnzonov E.L., Novikov V.A., Kolomic L.A., Tuzikov S.A., Afanas'ev S.G., Dubskij S.V., Anisenja I.I., Tyukalov Ju.I., Miller S.V., Dobrodeev A.Ju., Chivchish L.N., Nechitajlo M.N., Zheravin A.A. A 15-year experience in using intraoperative radiation therapy // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2004. № 2–3. P. 75–84. [in Russian]
3. Alektiar K.M., Velasco J., Zelefsky M.J., Woodruff J.M., Lewis J.J., Brennan M.F. Adjuvant radiotherapy for margin-positive high-grade soft tissue sarcoma of the extremity // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000. Vol. 48 (4). P. 1051–1058.
4. Cahlon O., Spierer M., Brennan M.F., Singer S., Alektiar K.M. Long-term outcomes in extremity soft tissue sarcoma after a pathologically negative re-resection and without radiotherapy // *Cancer*. 2008. Vol. 112 (12). P. 2774–2779. doi: 10.1002/cncr.23493.
5. Cheng E.Y., Dusenbery K.T., Winters M.R., Thompson R.C. Soft tissue sarcomas: preoperative versus postoperative radiotherapy // *J. Surg. Oncol.* 1996. Vol. 61 (2). P. 90–99.
6. 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 (1). P. 48–53.
7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Soft Tissue Sarcoma – Sarcoma. Pdf. 2014. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma.pdf
8. O'Sullivan B., Davis A.M., Turcotte R., Bell R., Catton C., Chabot P., Wunder J., Kandel R., Goddard K., Sadura A., Pater J., Zee B. Preoperative Versus Postoperative Radiotherapy in Soft-Tissue Sarcoma of the Limbs: A Randomised Trial // *Lancet.* 2002. Vol. 359 (9325). P. 2235–2241.
9. Robinson M.H., Ball A.B., Schofield J., Fisher C., Harmer C.L., Thomas J.M. Preoperative radiotherapy for initially inoperable extremity soft tissue sarcomas // *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)*. 1992. Vol. 4 (1). P. 36–40.
10. Pezner R.D., Liu A., Chen Y.J., Smith D.D., Paz I.B. Full-Dose Adjuvant Postoperative Radiation Therapy for Retroperitoneal Sarcomas // *Am. J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 34 (5). P. 511–516. doi: 10.1097/COC.0b013e3181f4796d.
11. Pollack A., Zagars G.K., Goswitz M.S., Pollock R.A., Feig B.W., Pisters P.W. Preoperative vs. postoperative radiotherapy in the treatment of soft tissue sarcomas: a matter of presentation // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998. Vol. 42 (3). P. 563–572.
12. Tseng J.F., Ballo M.T., Langstein H.N., Wayne J.D., Cormier J.N., Hunt K.K., Feig B.W., Yasko A.W., Lewis V.O., Lin P.P., Cannon C.P., Zagars G.K., Pollock R.E., Pisters P.W. The effect of preoperative radiotherapy and reconstructive surgery on wound complications after resection of extremity soft-tissue sarcomas // *Ann. Surg. Oncol.* 2006. Vol. 13 (9). P. 1209–1215.
13. 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 (3). P. 269–275.
14. Wolfson A.H. Preoperative Vs Postoperative Radiation Therapy for Extremity Soft Tissue Sarcoma: Controversy and Present Management // *Curr. Opin. Oncol.* 2005. Vol. 17 (4). P. 357–360.
15. Yang J.C., Chang A.E., Baker A.R., Sindelar W.F., Danforth D.N., Topalian S.L., DeLaney T., Glatstein E., Steinberg S.M., Merino M.J., Rosenberg S.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 (1). P. 197–203.
16. Zagars G.K., Ballo M.T., Pisters P.W., Pollock R.E., Patel S.R., Benjamin R.S. Preoperative Vs. Postoperative Radiation Therapy for Soft Tissue Sarcoma: A Retrospective Comparative Evaluation of Disease Outcome // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003. Vol. 56 (2). P. 482–488.