DOI: 10.21870/0131-3878-2021-30-3-124-133

УДК 617.58-006.36.04-085

Применение лучевой терапии в комбинированном лечении сарком мягких тканей конечностей с поражением длинных трубчатых костей

Зубарев А.Л., Курильчик А.А., Иванов В.Е., Стародубцев А.Л., Шитарева В.Н.

МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск

Саркомы мягких тканей (СМТ) – это редкие злокачественные опухоли мезенхимального происхождения, составляющие около 1% от всех злокачественных новообразований. Для них типичен гематогенный путь метастазирования, и 9,4% метастазов локализуются в костях. При планировании лечения СМТ необходимо использовать мультимодальный подход. Комбинированное лечение включает в себя несколько методов: предоперационная или послеоперационная лучевая терапия (ЛТ), полихимиотерапия (ПХТ), локальная гипертермия (ЛГТ). Хирургическое лечение СМТ должно быть радикальным. В работе представлены результаты лечения и демонстрация клинических случаев 9 больных СМТ со вторичным поражением костей. Четырём пациентам проведена ПХТ и операция. Двум – химиолучевая терапия (ХЛТ) с операцией. Трёх – термoxимиолучевая терапия (ТХЛТ) с хирургическим вмешательством. Лучевая терапия проводилась по методике ускоренного фракционирования разовой очаговой дозой по 3 Гр 2 раза в день с интервалом 4 ч между сеансами, 3 раза в неделю до суммарной очаговой дозы 30 Гр (изозффективная СОД 42 Гр, ВДФ – 69). ЛГТ на опухоль мягких тканей проводилась в 6 сеансов: по 2 сеанса с курсами ХТ перед ЛТ и после ЛТ и 4 сеанса с ЛТ. 6 человек наблюдались в периоде от 1 года до 1,5 мес., 3 человека – от 6 до 8 мес., 1 чел. – 3 мес. и 1 человек – 2 года. По критериям RECIST, у более чем половины пациентов отмечалась стабилизация опухолевого процесса и у 22% – частичный ответ. Лечебный патоморфоз III-IV степени выявлен у 70% пациентов после проведённого предоперационного комбинированного лечения. Применение ПХТ, ХЛТ или ТХЛТ в комбинированном лечении СМТ со вторичным поражением костей позволяет добиться выраженного лечебного патоморфоза опухоли и выполнить органосохраняющие операции с эндопротезированием.

Ключевые слова: саркомы мягких тканей, комбинированное лечение, лучевая терапия, полихимиотерапия, термoxимиотерапия, эндопротезирование, аллотрансплантация, локальная гипертермия, термoxимиолучевая терапия, химиолучевая терапия.

Введение

Саркомы мягких тканей (СМТ) – это редкие злокачественные опухоли мезенхимального происхождения, составляющие около 1% от всех злокачественных новообразований у взрослых и 12-15% у детей [1-3]. В Российской Федерации ежегодно регистрируется 1,81 тыс. новых случаев заболевания (30 случаев на 1 млн населения), что соответствует данным по заболеваемости в других странах [4, 5].

К наиболее часто встречающимся гистологическим вариантам СМТ относятся недифференцированная плеоморфная саркома (20%) и липосаркома (15%).

Наличие отдалённых метастазов на момент постановки диагноза составляет около 10% [6]. Для злокачественных новообразований мягких тканей наиболее типичен гематогенный путь метастазирования. Около 50% метастазов опухолей мягких тканей локализуются в лёгких. Метастатическое поражение печени встречается в менее 1% случаев, 9,4% метастазов локализуются в костях [7-9]. Поражение регионарных лимфатических узлов встречается в 10-15% случаев [10]. Наличие лимфогенных метастазов при СМТ является неблагоприятным прогностическим фактором [11-13].

Зубарев А.Л. – врач-онколог, к.м.н.; Курильчик А.А.* – зав. отделением, к.м.н.; Иванов В.Е. – науч. сотр.; Стародубцев А.Л. – науч. сотр.; Шитарева В.Н. – врач-ординатор. МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

*Контакты: 249035, Калужская обл., Обнинск, ул. Королёва, 4. Тел.: +7 (484) 399-33-86; 9-31-21; e-mail: aleksandr.kurilchik@yandex.ru.

Для планирования лечения СМТ необходимо использовать мультимодальный подход. Комбинированное лечение включает в себя несколько методов: предоперационная или послеоперационная лучевая терапия (ЛТ), полихимиотерапия (ПХТ), локальная гипертермия (ЛГТ), которая с 2008 г. включена в рекомендации ESMO [1, 10, 14, 15].

Применение ЛГТ в сочетании с предоперационной и послеоперационной химиотерапией улучшает общую выживаемость и усиливает повреждающий эффект ЛТ и ПХТ. Комбинация противоопухолевых препаратов с локальной гипертермией (термохимиотерапия (ТХТ)) и/или лучевой терапией (термохимиолучевая терапия (ТХЛТ)) – новая клиническая стратегия в лечении сарком мягких тканей [1, 14-16].

Основной этап лечения СМТ – это операция. Хирургическое лечение должно быть радикальным. При поражении костей при СМТ опухоль удаляют или вместе с надкостницей или одновременно производят плоскостную, сегментарную резекцию кости с замещением дефекта аллотрансплантатами или эндопротезированием [1, 2].

Материалы и методы

В МРНЦ им. А.Ф. Цыба было пролечено 9 пациентов со вторичным поражением костей при СМТ (три пациента с липосаркомой, три с лейомиосаркомой, два с недифференцированной саркомой и один пациент с синовиальной СМТ) (табл. 1).

Основная локализация СМТ – нижние конечности: у 5 пациентов – бедро, у двух – голень, у двоих пациентов – плечо.

Эндопротезирование тазобедренного сустава было выполнено у трёх пациентов, коленного сустава – у троих пациентов; у двоих пациентов – тотальное протезирование плечевой кости, одному пациенту был установлен диафизарный протез большеберцовой кости.

Таблица 1

Список пациентов, получивших комбинированное лечение по поводу вторичного поражения длинных костей при СМТ

Пациент	Морфологическая форма	TNM	Лечение	Локализация	Эндопротезирование	Время наблюдения	MSTS, %
1. ЗАД	ЛипоСа (плеоморфная)	G3,T2b,M0-IIIст	ХТ+ОП	в/3 бедра	т/б сустав	6 мес.	30 (удовл)
2. ПДИ	ЛипоСа (миксоидная)	G2,T2b,M0-IIВст	ХТ+ОП	н/3 бедра	коленный сустав	1,5 года	90 (хор)
3. ПГЛ	ЛейомиоСа	G3,T2b,M1-IVст	ХТ+ОП	в/3 бедра	т/б сустав	6 мес.	87 (хор)
4. ЧМИ	ЛейомиоСа	G2,T2b,M1-IVст	ХТ+ОП	плечо	тотально плечевая кость	3 мес.	70 (хор)
5. ССБ	Синовиальная Са (моно)	G3,T2b,M1-IVст	ХЛТ+ОП	в/3 голени	коленный сустав	2 года (умерла)	83 (хор)
6. ЩМЮ	Недифференцированная Са	G3,T2b,M0-IIIст	ХЛТ+ОП	плечо	тотально плечевая кость	1 год	70 (хор)
7. БАВ	ЛейомиоСа	G3,T2b,M1-IVст	ТХЛТ+ОП	в/3 бедра	т/б сустав	1 год	83(хор)
8. ТАП	ЛипоСа (миксоидная)	G2,T2b,M0-IIВст	ТХЛТ+ОП	н/3 бедра	коленный сустав	1 год	90 (хор)
9. СВЛ	Недифференцированная Са	G3,T2b,M0-IIIст	ТХЛТ+ОП	ср/3 голени	диафиз б/б кости	8 мес.	30 (удовл)

Четверым больным перед началом лечения была установлена VI стадия со множественными метастазами в лёгких. Четырём пациентам проведена химиотерапия и операция (ХТ+ОП). Двум – химиолучевая терапия с операцией (ХЛТ+ОП) и трём – термохимиолучевая терапия с хирургическим вмешательством (ТХЛТ+ОП). Лучевая терапия проводилась по методике ускоренного фракционирования разовой очаговой дозой по 3 Гр 2 раза в день с интервалом 4 ч между

сеансами, 3 раза в неделю до суммарной очаговой дозы 30 Гр (изоэффективная СОД 42 Гр, ВДФ – 69). ЛГТ на опухоль мягких тканей проводилась в 6 сеансов: по 2 сеанса с курсами ХТ перед ЛТ и после ЛТ и 4 сеанса с ЛТ. 6 человек наблюдались в периоде от 1 года до 1,5 мес., 3 человека – от 6 до 8 мес., 1 чел. – 3 мес. и 1 человек – 2 года.

По шкале функциональности у двоих пациентов удовлетворительный результат, у остальных – хороший.

Результаты исследования

Под наблюдением продолжают находиться 8 пациентов, 1 пациент умер через 2 года после лечения от прогрессирования метастатического процесса в лёгких. У остальных пациентов данных за рецидив опухолевого процесса не отмечается. Наличие отдалённых метастазов выявлено у одного пациента через 14 мес. после лечения.

У всех пациентов был определён лечебный патоморфоз опухоли – он составил III-IV степень у 70% пациентов после предоперационного комбинированного лечения.

Перед хирургическим вмешательством в группах проводился анализ результатов ответа опухоли на предоперационное комбинированное лечение по критериям оценки ответа на лечение солидных опухолей (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors – RECIST). У более чем половины пациентов отмечалась стабилизация, а у 22% – частичный ответ.

Из осложнений у двоих пациентов (22%) после ХТ+ОП и ТХЛТ+ОП (на фоне сопутствующего заболевания – сахарный диабет 2 типа) отмечалось формирование краевых поверхностных дефектов с длительным заживлением вторичным натяжением.

Клинический пример 1

Больной Б., 1977 г.р. Диагноз: С49.2 Лейомиосаркома мягких тканей верхней трети левого бедра с вторичным поражением проксимального отдела левой бедренной кости pT4N0M1, G3-IV. Жалобы на припухлость и боли в в/3 левого бедра появились с ноября 2016 г. Проводилось лечение остеохондроза без эффекта. Опухоль увеличивалась в размерах и усилились боли в ноге. В июле 2017 г. был проконсультирован в МРНЦ, верифицирован морфологический диагноз – лейомиосаркома, G3. По данным СКТ левого бедра с контрастом: в мягких тканях в/3 и ср/3 бедра по передне-наружной поверхности (от уровня большого вертела) определяется образование, неоднородное по структуре и плотности, с наличием участков пониженной плотности и кальцинатов, неравномерно накапливающее контраст, размерами 12×16 см, вовлекающее в процесс четырёхглавую мышцу бедра, на 2/3 охватывающую бедренную кость. Опухоль врастает в кость с формированием дефекта кости до 1 см. Тактика ведения и лечения больного обсуждена на консилиуме с радиологами, химиотерапевтами и торакальными хирургами. Учитывая данные обследования, морфологической формы опухоли, проведено предоперационное комбинированное лечение: 6 курсов ПХТ по схеме MAID, курс ЛТ (изоэф. СОД=42 Гр и курс ЛГТ) с целью перевести условно-операбельную форму опухоли в операбельную.

На фоне проведённого лечения – уменьшение опухоли на 30% – частичный ответ по системе RECIST 1.1. В дальнейшем была выполнена операция – удаление опухоли мягких тканей в/3 левого бедра с сегментарной резекцией в/3 левой бедренной кости. Эндопротезирование левого тазобедренного сустава модульным эндопротезом. По данным гистологического исследования выявлен лечебный патоморфоз IV степени. Пациент в процессе динамического наблюдения.

Рис. 1а. До предоперационного комбинированного лечения.

Рис. 1б. После предоперационного комбинированного лечения.

Рис. 2а. До хирургического лечения.

Рис. 26. Через 1 год после хирургического лечения.

Клинический пример 2

Больной Т., 1956 г.р. Диагноз: Липосаркома мягких тканей нижней трети левого бедра с вторичным поражением нижней трети левой бедренной кости pT3N0M0, G2 – IIB ст. Впервые заболел с октября 2016 г., когда впервые появились боли в области мягких тканей левого бедра. В марте 2017 г. отметил увеличение в размерах до 8×11×15 см. Обратился за консультацией в МРНЦ им. А.Ф. Цыба. Обследован, верифицирован морфологический диагноз – липосаркома, G2. Проведено предоперационное комбинированное лечение: 6 курсов ПХТ по схеме А1 и ЛТ (изоэффективная СОД=42 Гр), ЛГТ. На фоне проведённого лечения было отмечено уменьшение опухоли на 17% – стабилизация по системе RECIST 1.1. В дальнейшем пациенту была выполнена операция – удаление опухоли мягких тканей n/3 левого бедра, сегментарная резекция n/2 левой бедренной кости. Эндопротезирование левого коленного сустава. По данным гистологического исследования выявлен лечебный патоморфоз II степени, сохранено менее 50% опухолевой паренхимы. Пациент в процессе динамического наблюдения.

Рис. 3а. До предоперационного комбинированного лечения.

Рис. 36. После предоперационного комбинированного лечения.

Рис. 4а. До хирургического лечения.

Рис. 4б. Через 1 год после хирургического лечения.

Заключение

Лечение высокозлокачественных местнораспространённых СМТ конечностей с поражением длинных трубчатых костей должно быть мультимодальным, органосохраняющим в случае возможности выполнения радикального хирургического вмешательства. Применение ПХТ, ХЛТ или ТХЛТ в комбинированном лечении СМТ с поражением костей позволяет добиться выраженного лечебного патоморфоза опухоли и выполнить органосохраняющие операции с эндопротезированием.

Литература

1. National Comprehensive Cancer Network. Soft tissue sarcoma (Version 1.2021). [Электронный ресурс]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma.pdf (дата обращения 28.04.2021).
2. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Soft tissue and bone tumours, 5th ed., vol. 3. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2020.
3. **Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A.** Cancer statistics, 2021 //CA Cancer J. Clin. 2021. V. 71, N 1. P. 7-33. DOI: 10.3322/caac.21654.
4. **Алиев М.Д., Сушенцов Е.А.** Современная онкоортопедия //Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2012. № 4. С. 3-10.
5. **Феденко А.А., Бохян А.Ю., Горбунова В.А., Махсон А.Н., Тепляков В.В.** Практические рекомендации по лекарственному лечению сарком мягких тканей //Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2. 2019. Т. 9, № 3s2. С. 272-282.
6. **Ryan C.W., Meyer J.** Clinical presentation, histopathology, diagnostic evaluation, and staging of soft tissue sarcoma. UpToDate, 2021. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-histopathology-diagnostic-evaluation-and-staging-of-soft-tissue-sarcoma/print> (дата обращения 04.07.2021).
7. **Yoshikawa H., Myoui A., Ochi T., Araki N., Ueda T., Kudawara I., Nakanishi K., Tanaka H., Nakamura H.** Bone metastases from soft tissue sarcomas //Semin. Musculoskelet. Radiol. 1999. V. 3, N 2. P. 183-190.
8. **Cheng E.Y., Springfield D.S., Mankin H.J.** Frequent incidence of extrapulmonary sites of initial metastasis in patients with liposarcoma //Cancer. 1995. V. 75, N 5. P. 1120-1127.
9. **Potter D.A., Glenn J., Kinsella T., Kinsella T., Glatstein E., Lack E.E., Restrepo C., White D.E., Seipp C.A., Wesley R., Rosenberg S.A.** Patterns of recurrence in patients with high-grade soft-tissue sarcomas //J. Clin. Oncol. 1985. V. 3, N 3. P. 353-366.
10. **Raut C.P., George S., Demetri G.D.** Surgical treatment and other localized therapy for metastatic soft tissue sarcoma. UpToDate, 2021. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/surgical-treatment-and-other-localized-therapy-for-metastatic-soft-tissue-sarcoma/print> (дата обращения 02.03.2021).
11. **Babu L., Nandhara G., Baskaran K., Kumar P., Ng A., Paul A.** Lymphatic spread and its significance in soft tissue sarcomas of the extremities //J. Bone Joint Surg. Br. 2006. V. 88-B. P. 300-301.
12. **Behranwala K.A., A'Hern R., Omar A.M., Thomas J.M.** Prognosis of lymph node metastasis in soft tissue sarcoma //Ann. Surg. Oncol. 2004. Vol. 11, N 7. P. 714-719.
13. **Daigeler A., Kuhn C., Moritz R., Stricker I., Goertz O., Tilkorn D., Steinstraesser L., Steinau H.U., Lehnhardt M.** Lymph node metastases in soft tissue sarcomas: a single center analysis of 1,597 patients //Langenbecks Arch. Surg. 2009. V. 394, N 2. P. 321-329. DOI: 10.1007/s00423-008-0371-x.
14. **Stubbe F., Agaimy A., Ott O., Lettmaier S., Vassos N., Croner R., Hohenberger W., Fietkau R., Semrau S.** Effective local control of advanced soft tissue sarcoma with neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery: a single institutional experience //Cancer Radiother. 2016. V. 20, N 1. P. 6-13. DOI: 10.1016/j.canrad.2015.05.032.
15. **Issels R.D., Lindner L.H., Verweij J., Wessalowski R., Reichardt P., Wust P., Ghadjar P., Hohenberger P., Angele M., Salat C., Vujaskovic Z., Daugaard S., Mella O., Mansmann U., Dürr H.R., Knösel T., Abdel-Rahman S., Schmidt M., Hiddemann W., Jauch K., Belka C., Gronchi A., European Organization for the Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group and the European Society for Hyperthermic Oncology.** Effect of neoadjuvant chemotherapy plus regional hyperthermia on long-term outcomes among patients with localized high-risk soft tissue sarcoma: the EORTC 62961-ESHO 95 randomized clinical trial //JAMA Oncol. 2018. V. 4, N 4. P. 483-492. DOI:10.1001/jamaoncol.2017.4996.
16. **Зубарев А.Л., Курильчик А.А., Курпешев О.К.** Комбинированное лечение местно-распространённых сарком мягких тканей //Материалы V съезда онкологов и радиологов Республики Казахстан с международным участием. Алматы, 2014. С. 131.

The use of radiation therapy in combination treatment of soft tissue sarcomas of the extremities with involvement of long tubular bones

Zubarev A.L., Kurilchik A.A., Ivanov V.E., Starodubtsev A.L., Shitareva V.N.

A. Tsyb MRRC, Obninsk

Soft tissue sarcomas (STS) are rare malignant tumors of mesenchymal origin. They account for about 1% of all malignant neoplasms. Haematogenous spread is the most common route of metastasis for STS and bone metastases occur in 9.4% of cases. When creating treatment plan for STS, it is necessary to consider a multimodal approach. Combination treatment can include preoperative or post-operative radiation therapy (RT), chemotherapy (CT), and local hyperthermia (LHT). Surgery for STS should be radical. This paper presents 9 STS clinical cases and treatment outcomes in patients with secondary bone disease. Four patients underwent chemotherapy and surgery. Two patients received chemoradiotherapy (CRT) and surgery. Three patients received thermo-chemo-radiotherapy (TCHRT) followed by surgery. Accelerated fractionation radiotherapy was given using a single tumor dose of 3 Gy, twice a day with interval of 4 hours between sessions, 3 times a week to a total tumor dose (TTD) of 30 Gy (isoeffective TTD – 42 Gy, TDF – 69 Gy). Local hyperthermia for soft tissue tumor treatment was performed over 6 sessions: 2 sessions were combined with CHT courses before and after RT, and 4 sessions were combined with RT. The follow up period for 6 patients varied from 12 to 1.5 months, for 3 patients it varied from 6 to 8 months, for 1 patient it lasted 3 months and for 1 patient – 2 years. According to the RECIST criteria, more than half of the patients had tumor stabilization and 22% of patients had a partial response. Grade III-IV the reparative pathomorphosis was observed in 70% of patients after preoperative combination treatment. The use of CT, CRT or TCHRT in combination treatment of STS with secondary bone disease enabled us to achieve a pronounced therapeutic pathomorphosis of tumors and to perform organ preservation surgery with endoprosthetic replacement.

Key words: soft tissue sarcomas, combination treatment, radiation therapy, chemotherapy, thermo-chemo-therapy, endoprosthetic replacement, allotransplantation, local hyperthermia, thermo-chemoradiotherapy, chemoradiotherapy.

References

1. National Comprehensive Cancer Network. Soft tissue sarcoma (Version 1.2021). Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma.pdf (Accessed 28.04.2021).
2. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Soft tissue and bone tumours, 5th ed., vol. 3. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 2020.
3. Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A. Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J. Clin.*, 2021, vol. 71, no. 1, pp. 7-33. DOI: 10.3322/caac.21654.
4. Aliev M.D., Sushentsov E.A. Oncoorthopedics today. *Sarkomy kostey, myagkikh tkaney i opukholi kozhi – Bone and Soft Tissue Sarcomas and Tumors of the Skin*, 2012, no. 4, pp. 3-10. (In Russian).
5. Fedenko A.A., Bokhyan A.Yu., Gorbunova V.A., Makhson A.N., Teplyakov V.V. Practical recommendations for drug treatment of soft tissue sarcomas. *Zlokachestvennyye opukholi: prakticheskiye rekomendatsii RUSSCO #3s2 – Malignant tumors: a practical guidelines RUSSCO #3s2*, 2019, vol. 9, no. 3s2, pp. 272-282. (In Russian).
6. Ryan C.W., Meyer J. Clinical presentation, histopathology, diagnostic evaluation, and staging of soft tissue sarcoma. *UpToDate*, 2021. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-histopathology-diagnostic-evaluation-and-staging-of-soft-tissue-sarcoma/print> (Accessed 04.07.2021).

Zubarev A.L. – Physician, C. Sc., Med.; Kurilchik A.A.* – Head of Dep., C. Sc., Med.; Ivanov V.E. – Researcher; Starodubtsev A.L. – Researcher; Shitareva V.N. – Medical Resident. A. Tsyb MRRC.

*Contacts: 4 Korozyov str., Obninsk, Kaluga region, Russia, 249035. Tel.: 7 (484) 399-33-86; 9-31-21; e-mail: aleksandr.kurilchik@yandex.ru.

7. **Yoshikawa H., Myoui A., Ochi T., Araki N., Ueda T., Kudawara I., Nakanishi K., Tanaka H., Nakamura H.** Bone metastases from soft tissue sarcomas. *Semin. Musculoskelet. Radiol.*, 1999, vol. 3, no. 2, pp. 183-190.
8. **Cheng E.Y., Springfield D.S., Mankin H.J.** Frequent incidence of extrapulmonary sites of initial metastasis in patients with liposarcoma. *Cancer*, 1995, vol. 75, no. 5, pp. 1120-1127.
9. **Potter D.A., Glenn J., Kinsella T., Kinsella T., Glatstein E., Lack E.E., Restrepo C., White D.E., Seipp C.A., Wesley R., Rosenberg S.A.** Patterns of recurrence in patients with high-grade soft-tissue sarcomas. *J. Clin. Oncol.*, 1985, vol. 3, no. 3, pp. 353-366.
10. **Raut C.P., George S., Demetri G.D.** Surgical treatment and other localized therapy for metastatic soft tissue sarcoma. *UpToDate*, 2021. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/surgical-treatment-and-other-localized-therapy-for-metastatic-soft-tissue-sarcoma/print> (Accessed 02.03.2021).
11. **Babu L., Nandhara G., Baskaran K., Kumar P., Ng A., Paul A.** Lymphatic spread and its significance in soft tissue sarcomas of the extremities. *J. Bone Joint Surg. Br.*, 2006, vol. 88-B, pp. 300-301.
12. **Behranwala K.A., A'Hern R., Omar A.M., Thomas J.M.** Prognosis of lymph node metastasis in soft tissue sarcoma. *Ann. Surg. Oncol.*, 2004, vol. 11, no. 7, pp. 714-719.
13. **Daigeler A., Kuhn C., Moritz R., Stricker I., Goertz O., Tilkorn D., Steinstraesser L., Steinau H.U., Lehnhardt M.** Lymph node metastases in soft tissue sarcomas: a single center analysis of 1,597 patients. *Langenbecks Arch. Surg.*, 2009, vol. 394, no. 2, pp. 321-329. DOI: 10.1007/s00423-008-0371-x.
14. **Stubbe F., Agaimy A., Ott O., Lettmaier S., Vassos N., Croner R., Hohenberger W., Fietkau R., Semrau S.** Effective local control of advanced soft tissue sarcoma with neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery: a single institutional experience. *Cancer Radiother*, 2016, vol. 20, no. 1, pp. 6-13. DOI: 10.1016/j.canrad.2015.05.032.
15. **Issels R.D., Lindner L.H., Verweij J., Wesselowski R., Reichardt P., Wust P., Ghadjar P., Hohenberger P., Angele M., Salat C., Vujaskovic Z., Daugaard S., Mella O., Mansmann U., Dürr H.R., Knösel T., Abdel-Rahman S., Schmidt M., Hiddemann W., Jauch K., Belka C., Gronchi A., European Organization for the Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group and the European Society for Hyperthermic Oncology.** Effect of neoadjuvant chemotherapy plus regional hyperthermia on long-term outcomes among patients with localized high-risk soft tissue sarcoma: the EORTC 62961-ESHO 95 randomized clinical trial. *JAMA Oncol.*, 2018, vol. 4, no. 4, pp. 483-492. DOI:10.1001/jamaoncol.2017.4996.
16. **Zubarev A.L., Kuril'chik A.A., Kurpeshev O.K.** Combined treatment of locally advanced soft tissue sarcomas. Proceedings of the V Congress of oncologists and radiologists of the Republic of Kazakhstan with international participation. Almaty, 2014, pp. 131. (In Russian).