МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ»
ДЕРЖАВНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО «НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ»

ПЕРВИННІ ЗАОЧЕРЕВИННІ САРКОМИ

КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ

2024

Зміст

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови	3
Список скорочень	5
Передмова мультидисциплінарної робочої групи	6
Анотація	8
Вступ	9
Оцінка рівня доказовості та сили рекомендацій	12
Загальні підходи до діагностики та лікування	15
Стадіювання та доопераційне обстеження	16
Візуалізація	16
Трепан-біопсія	16
Первинне хірургічне лікування	20
Стратегія хірургічного лікування	21
Періопераційне ведення	26
Ад'ювантна/неад'ювантна терапія	27
Спостереження	31
Заключення	32
Список використаної літератури	33

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови

Дубров Сергій Олександрович	перший заступник Міністра охорони здоров'я України, голова робочої групи;
Дєдков Анатолій Григорович	завідувач науково-дослідного відділення онкологічної ортопедії державного неприбуткового підприємства «Національний інститут раку», д.м.н., заступник голови робочої групи з клінічних питань;
Сікачьов Сергій Сергійович	лікар-хірург-онколог відділення пухлин печінки, підшлункової залози та онковаскулярної хірургії державного неприбуткового підприємства «Національний інститут раку»;
Кошик Олена Олександрівна	керівник патологоанатомічного відділення медичної лабораторії CSD товариства з обмеженою відповідальністю «CSD Лаб» (за згодою);
Остафійчук Василь Васильович	лікар-онколог відділення онкоортопедії, пухлин шкіри та м'яких тканин державного неприбуткового підприємства «Національний інститут раку»;

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко Оксана Іванівна	начальник відділу стандартизації медичної допомоги Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом

Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)

Рецензенти

Лукашенко Андрій Володимирович	заступник Генерального директора ДНП «Національний інститут раку» МОЗ України з наукової роботи, д.мед.н., професор;

Гордійчук Прокоп Іванович	завідувач кафедри онкології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика , д.мед.н., професор

Перегляд адаптованої клінічної настанови заплановано на 2029 рік

Список скорочень

ЗЛС	– заочеревинна ліпосаркома
ЗПОПН	– злоякісна пухлина оболонок периферичного нерва
СЗП	–саркома зарчеревинного простору
ІГХ	– імуногістохімічний
КН	– клінічна настанова
КТ	– комп’ютерна томографія
ЛДГ	– лактатдегідрогеназа
ЛМС	– лейоміосаркома
МДК	–мультидисциплінарна команда
МРТ	– магнітно-резонансна томографія
ПЕТ	– позитронна емісійна томографія
ПТ	– променева терапія
РКД	– рандомізоване контрольоване дослідження
РГТ	– регіонарна гіпертермія
ХТ	– хіміотерапія
MSKCC	– меморіальний онкологічний центр ім. Слоан-Кеттерінг
TARPSWG	– Трансатлантична Австралоазійська робоча група з вивчення сарком

Передмова мультидисциплінарної робочої групи

Дана клінічна настанова (КН) розроблена відповідно до Методики розробки та впровадження медичних стандартів медичної допомоги на засадах доказової медицини, затвердженої наказом МОЗ України від 28.09.2012 № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 29.11.2012 за № 2001/22313 (зі змінами) та адаптована для системи охорони здоров'я України на основі консенсусу з лікування первинних заочеревинних сарком Трансатлантичної Австралоазійської робочої групи з вивчення заочеревинних сарком 2021 року: ***Management of Primary Retroperitoneal Sarcoma (RPS) in the Adult: An Updated Consensus Approach from the Transatlantic Australasian RPS Working Group.*** Рівні доказовості (I - V) та сила рекомендації (A - E) адаптовані згідно із системою Американської асоціації з інфекційних хвороб. Положення, які не супроводжуються рівнем доказовості і ступенем сили рекомендацій є стандартом поведінки, який розділяє група експертів.

Перша настанова з лікування первинних заочеревинних сарком Трансатлантичної Австралоазійської робочої групи з вивчення сарком була опублікована у 2013 році. З того часу вона зазнала певних доповнень і у 2021 році був виданий новий консенсус.

Адаптація КН передбачає внесення до незмінного тексту оригінальної Настанови коментарів робочої групи, у яких відображено можливість виконання тих чи інших положень КН в реальних умовах вітчизняної системи охорони здоров'я, доступність медичних втручань, наявність реєстрації в Україні лікарських засобів, що зазначені в КН, відповідність нормативній базі щодо організації надання медичної допомоги.

Дана КН – це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики та не повинна розцінюватись, як стандарт медичної допомоги. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування у кожному конкретному випадку; її не можна розглядати як посібник, що включає усі необхідні методи діагностики та лікування або виключає інші. КН не відміняє індивідуальної відповідальності фахівців з охорони здоров'я за прийняття належних рішень відповідно до обставин та стану конкретного пацієнта. Фахівець з охорони здоров'я також відповідає за перевірку правил та положень, застосованих до лікарських засобів та медичних виробів, чинних на момент призначення таких медичних технологій.

Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення діагностики та лікування у конкретному закладі охорони здоров'я.

Management of Primary Retroperitoneal Sarcoma (RPS) in the Adult: An Updated Consensus Approach from the Transatlantic Australasian RPS Working Group

АНОТАЦІЯ

Історія питання. Заочеревинні саркоми м'яких тканин - це гетерогенна група рідкісних пухлин мезенхімального походження, які включають кілька чітко визначених тологічних підтипів. У 2015 році Трансатлантична Австралоазійська Робоча група з сарком заочеревинного простору (СЗП) (TARPSWG) опублікувала консенсусні рекомендації щодо найкращого ведення первинної СЗП. Відтоді завдяки міжнародній співпраці отримали нові докази та знання, що призвело до потреби у виданні оновленного документу.

Методи. Основною метою цього документу було критично оцінити наявні докази та розробити сучасні рекомендації щодо підходу до лікування цих складних пухлини. Отриманий документ стосується первинних СЗП невісцерального походження, з виключенням критеріїв описаних раніше. Проведено огляд відповідної літератури а міжнародна група експертів провела дослідження та створила документ щодо найкращого ведення первинної СЗП. Рівень доказовості та ступінь рекомендацій були описані щодо кожної нової/оновленої рекомендації.

Результати. Розглянуто ведення первинних СЗП від діагностики до спостереження в подальшому. Лікування цих рідкісних складних злоякісних новоутворень найкраще проводити у спеціалізованому центрі досвідченою МДК за направленням. Найкращі шанси на одужання визначаються часом первинного звернення та індивідуальним планом лікування, який повинен бути складений на основі 29 консенсусних заяв, включених до цієї настанови, та погоджені усіма авторами. Коли це можливо, пацієнтів слід залучати до проспективних досліджень.

Висновки. Постійна міжнародна співпраця має вирішальне значення для розширення поточних знань і подальшого вдосконалення результатів лікування пацієнтів з СЗП. Крім того, подальший збір даних і участь у мультиінституційних дослідженнях наполегливо заохочується.

Вступ

СЗП є рідкісними пухлинами, захворюваність на які становить від 0.5 до 1 нових випадків на 100 000 населення на рік.[1-3] СЗП не є самостійним захворюванням, даний термін визначає гетерогенну групу новоутворень з різними біологічними характеристиками, чутливістю до лікування та онкологічним ризиком. Існує понад 140 підтипів сарком м'яких тканин,[4] проте в межах заочеревинного простору зустрічаються чотири головні гістологічні підтипи, що складає близько 90 % усіх пухлин: високодиференційована ліпосаркома (ЛС), дедиференційована ЛС, ЛМС, солітарна фіброзна пухлин (Табл. 1).

Таблиця 1.Гістологічні підтипи первинних заочеревинних сарком

Гістологічний підтип	**MSKCC, 2016 [n=675]**	**TARPSWG, 2020 [n=1942]**	**Загалом [n=2617]**
Високодиференційована ЛС	186 (28%)	446 (23%)	632 (24%)
Дедиференційована ЛС	213 (32%)	829 (43%)	1042 (40%)
Лейоміосаркома (ЛМС)	140 (23%)	352 (18%)	492 (20%)
Солітарна фіброзна пухлина	33 (5%)	105 (5%)	138 (5%)
Злоякісна пухлина оболонки периферичного нерва	23 (3%)	54 (3%)	77 (3%)
Інші	69 (9%)	156 (8%)	164 (8%)
Некласифікована/недиференційована плеоморфна саркома	–	61 (3%)	
Некласифіковані саркоми	35 (5%)	21 (1%)	
Саркоми пов'язані з транслокацією та інші	34 (5%)	74 (4%)	

Дані представлені у вигляді *n (%)*

MSKCC Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, *TARPSWG* Transatlantic Australasian Retroperitoneal Sarcoma Working Group

Анатомічні межі заочеревинного простору обмежують можливості широкого видалення пухлини. Як наслідок, локальні рецидиви СЗП зустрічаються частіше ніж у випадку сарком кінцівок, і є основною причиною смерті. Це є характерним для високо- та середньодиференційованих ЛС, гістологічних підтипів приблизно половини усіх СЗП. Для інших гістологічних підтипів, таких як низькодиференційована ЛМС, більш характерно виникнення віддалених метастазів, в той час як локальні (тобто, внутрішньочеревні непечінкові метастази) рецидиви після радикальної резекції зустрічаються набагато рідше.[5-19]

Хірургічне лікування залишається єдиним радикальним методом лікування СЗП. Наразі немає достатньої доказової бази щодо доцільності рутинного застосування ад'ювантної променевої терапії (ПТ) або ад'ювантної

хіміотерапії.[20] Роль неоад'ювантної ПТ нещодавно проспективно вивчалася у рандомізованому контрольованому досліджені (РКД) STRASS,[21] а роль неоад'ювантної хіміотерапії наразі вивчається у проспективному рандомізованому досліджені STRASS2.

Централізовані спеціалізовані відділення з лікування саркоми, які мають досвід лікування СЗП, покращили результати лікування СЗП, а пов'язаний з цим зосереджений досвід ще більше зміцнив наше розуміння біології пухлини та поведінки окремих гістологічних підтипів.[22–24] У 2013 році була створена Трансатлантична робоча група з лікування СЗП, що стало відчутним результатом розширення співробітництва між центрами направлення в Європі та Північній Америці.[25] Первинною основною метою робочої групи було критично оцінити наявні докази та розробити консенсусний документ щодо підходу до лікування цієї складної хвороби, об'єднавши великі спеціалізовані центри з лікування сарком для створення спільного досвіду мультидисциплінарного лікування СЗП. Широка глобальна співпраця, започаткована цією організацією, покращує здатність зіставляти та порівнювати проспективно зібрані дані щодо цього рідкісного захворювання та проводити проспективні дослідження в межах гістологічних підтипів, як у випадку STRASS2.[26] Більш широка міжнародна співпраця, спричинена формуванням цієї Групи, відображена у зміні назви 2019 року на Трансатлантичну Австралоазійську робочу групу з СЗП (TARPSWG).

МЕТОДИ

Коло повноважень

Порівняно з вісьмома закладами на момент заснування, членство в TARPSWG розширилося в Європі, Північній, Центральній, Південній Америці, Австралії та Азії та на даний час охоплює 119 закладів. Членство в TARPSWG надається на рівні установи через централізовану онлайн-заявку та вимагає, щоб центр регулярно проводив заходи на рівні МДК з питань сарком. Спираючись на спільний досвід клініцистів у великих спеціалізованих центрах з лікування саркоми, а також на даних, отриманих з опублікованої літератури, під егідою TARPSWG було створено та опубліковано консенсусні документи щодо лікування первинної, місцево рецидивуючої та метастатичної СЗП.[27–29]

Члени TARPSWG збираються раз на два роки у зв'язку з щорічними зборами Товариства онкології сполучної тканини та Товариства хірургічної онкології для обміну даними, огляду прогресу і планування майбутніх міжнародні спільних досліджень. Попередня узгоджена заява з ведення первинної СЗП була розроблена у 2013 році, як описано[27], створена, обговорена, відредагована та затверджена протягом чотирьох послідовних засідань TARPSWG, які проводилися разом з міжнародними конференціями та усі члени TARPSWG були включені як автори. Оновлення цієї консенсусної заяви було вперше запропоновано та узгоджено на загальному засідання

TARPSWG, що відбулося на щорічному науковому засіданні Товариства хірургічної онкології у 2019 році, далі обговорювалося на засіданні керівного комітету TARPSWG в ASCO у 2019 році та детально обговорювалося та затверджено протягом двох наступних загальних засідань TARPSWG, які відбулися спільно з CTOS у Токіо у 2019 році та віртуально з SSO у 2020 році. Цей документ було створено, відредаговано та переглянуто комітетом з написання, усі члени якого є авторами, очолюваними D.Strauss, A. Gronchi, and C. Swallow.

Наступні консенсусні заяви стосуються первинних СЗП невісцерального походження, будь-яких з більш поширених (високодиференційована ЛПС, дедиференційована ЛПС, ЛМС, солітарна фіброзна пухлина, злоякісне новоутворення оболонки периферичного нерва, некласифікована/ недиференційована плеоморфна саркома) або менш поширених (наприклад, синовіальна саркома, міксофібросаркома) гістологічні підтипи (див. таблицю 1), з такими спеціальними допоміжними критеріями:

• Включені саркоми великих вен (наприклад, нижньої порожнистої вени; ниркових вен; статевих вен; загальних, зовнішніх і внутрішніх клубових вен; селезінкової вени; ворітної вени; брижових вен), некласифіковані/ недиференційовані плеоморфні саркоми м'язів поперекового відділу та ЛМС сечовідних вен).

• Виключені доброякісні утворення, такі як заочеревинна ліпома, доброякісна пухлина оболонки периферичного нерва/шваннома, гангліоневрома, лімфангіома та ангіоміоліпома.

• Виключені фіброматоз десмоїдного типу та агресивна ангіоміксома.

• Виключені шлунково-кишкові стромальні пухлини, вісцеральні саркоми, такі як саркоми кишківника або його брижі, ЛМС матки та інші гінекологічні саркоми, саркома простати та паратестикулярна/сім'яного канатика/саркома пахового каналу.

• Виключені саркоми Юінга, десмопластична дрібнокруглоклітинна пухлина, альвеолярна/ембріональна рабдоміосаркома, саркома, що виникає з тератоми, саркоматоїдна карцинома (карциносаркома), світлоклітинна саркома та радіаційно-асоційована саркома.

• Виключені карцинома кори надниркових залоз, парагангліома та злоякісна феохромоцитома.

Виключені утворення самі по собі також є рідкісними пухлинами, і пацієнти з цими утвореннями також загалом отримають користь від патологічної діагностики перед лікуванням, а також мультидисциплінарного обговорення та прийняття рішень у центрі, що спеціалізується на лікуванні сарком м'яких тканин.

У випадку оцінки нововиявленої недіагностованої маси заочеревного простору необхідно враховувати широкий спектр можливих діагнозів. Зокрема, метастатична аденокарцинома, лімфома, метастатична пухлина

зародкових клітин і парагангліома повинні використовуватися для диференціації.

Оцінка рівня доказовості та сили рекомендацій

Принципи рекомендованої практики від діагностики до спостереження представлені у вигляді 29 положень. Кожне з положень було класифіковано за рівнем доказовості та силою рекомендацій відповідно до шкали представленої у Таблиці 2.

Таблиця 2. Рівні доказовості (I–V) та сила рекомендацій(A–E)

I	Докази принаймні одного великого РКД хорошої методологічної якості (низький потенціал відхилень або мета-аналіз добре проведених рандомізованих досліджень без неоднорідності
II	Малі або великі рандомізовані дослідження, з підозрою на відхилення (нижча методологічна якість) або мета-аналізи таких досліджень або продемонстрована неоднорідність
III	Проспективні когортні дослідження
IV	Ретроспективні когортні дослідження або дослідження «випадок - контроль»
V	Дослідження без контрольної групи, опис клінічних випадків, висновки експертів
A	Переконливі докази ефективності з суттєвою клінічною користю, рекомендується
B	Вагомі або помітні докази ефективності, проте з обмеженою клінічною користю, як правило рекомендовано
C	Недостатні докази щодо ефективності чи користі не переважають ризик або недоліки (наприклад, побічні прояви, витрати), не обов’язково
D	Помірні докази проти ефективності або несприятливі результати, як правило, не рекомендується
E	Вагомі докази проти ефективності або несприятливі результати, ніколи не рекомендується

Адаптовано згідно з системою оцінки служб громадської охорони здоров’я США та Американського товариства інфекційних захворювань (Infectious Diseases Society of American-United States Public Health Service Grading System)[103]

Порівняння внесених даних з попередньою настановою,[27] наведено в Таблиці 3

Таблиця 3 Нові та переглянуті твердження

Ведення фаза/контекст	Нова заява	Суттєво переглянута заява
Обстеження	1a. Мінімальний річний інституційний обсяг з приводу СЗП для отримання найкращих результатів 1c. Важливість перспективного збору даних	1. Розширене обґрунтування лікування саркоми у спеціаліста відділення/центру направлення, включаючи спеціалізований огляд патології та огляд зображень, а також обговорення МДК
Визначення стадії і доопераційна оцінка	Класифікація СЗП за гістологічним підтипом (табл. 1) Забір матеріалу більш солідного компоненту пухлини під час трепан-біопсії (рис. 1)	3a. Додавання основ патологічної оцінки для визначення гістологічного підтипу 3d. Розширене обґрунтування біопсії перед лікуванням з доказами безпеки 7,8. Роль інтраопераційної консультації з членами команди з лікування саркоми під час гінекологічної та грижевої процедури пластики, що проводяться заочеревенно.
Первинне хірургічне лікування	12a,15. Стратегії операції специфічні для гістологічного підтипу 14. Визначення неоперабельності (у реальному світі порівняно з дослідженням)	12f. Індивідуальне лікування великої залишкової пухлини після первинної операції, включаючи розгляд гістологічного підтипу (мал. 2) 15a. Доцільність впровадження принципів покращеного

		відновлення після операції при СЗП 16. Обґрунтування використання абдомінальної безрецидивної виживаності як кінцевої точки дослідження 17. Акцент на досвіді хірурга, щоб визначити ступінь резекції
Ад'ювант/неоад'ювантне Лікування	23a–f. Детальне обговорення результатів РКД STRASS неоад'ювантної ПТ (рис. 3), а також наслідки для поточної клінічної практики 25. Обґрунтування неоад'ювантної хіміотерапії 25б. Результати РКД EORTC-62961 неоад'ювантної хіміотерапії з РГТ, яка демонструє користь від РГТ 26. Опис STRASS2 (рис. 4) і важливість оптимізації участі міжнародного сайту	20. Безпека інтенсифікації дози за допомогою фарбування дози
Спостереження	29. Обґрунтування використання номограми для прийнятті клінічного рішення	27a. Відсутність КТ грудної клітки після резекції низькодиференційованої Пухлини

Загальні підходи до діагностики та лікування

Зважаючи, на те що СЗП є рідкісними та складними злоякісними новоутвореннями, найкращі результати лікування досягаються при задіянні

МДК лікарів у центрах, які спеціалізуються на лікуванні сарком. Ведення СЗП в умовах спеціалізованих центрів пов’язане з нижчим ризиком ранніх післяопераційних ускладнень та післяопераційної летальності, а також знижує ризик рецидиву захворювання та покращує загальну виживаність (IV A). [22, 24, 30-33]

1a. Взаємозв’язок між кількістю пролікованих випадків СЗП та результатами лікування спонукає до централізації пацієнтів із СЗП у спеціалізованих центрах. Мінімальний річний обсяг первинних резекцій СЗП, який повинен використовуватися для присвоєння статусу Центру направлення або спеціалізованого центру, буде залежати від юрисдикції. Нещодавній кількісний аналіз даних, отриманих з бази даних NCDB, визначив мінімальний річний інституційний обсяг резекцій СЗП - 13, який асоціювався з покращенням тривалої загальної виживаності в США (*IVA*).[34] Хоча наразі немає чітко визначеного обсягу, світовими експертами з даної тематики вказується поріг у 10-20 випадків на рік (V A). Обсяг оперативних втручань з приводу СЗП спеціалізованого центру тісно пов'язаний з іншими важливими елементами, такими як наявність експертної патоморфологічної служби, обговорення усіх випадків СЗП на мультидисциплінарному консиліуму та участь у лікуванні пацієнта з СЗП багатопрофільної команди спеціалістів; разом ці фактори є вирішальними для досягнення кращого віддаленого результату.

1b. У складі мультидисциплінарного консиліуму, який приймає рішення щодо лікування пацієнта з СЗП має бути лікар-хірург, який спеціалізується на оперативних втручаннях з приводу СЗП (IV A). Команда, яка приймає рішення, також повинна включати радіолога, патологоанатома, онколога та радіаційного онколога з досвідом, орієнтованим на допомогу пацієнтам з СЗП.[22, 24, 35, 36]

1c. Зважаючи на рідкість СЗП та обмежену кількість даних щодо їх лікування, за можливості, пацієнтів із СЗП доцільно спонукати до участі у клінічних дослідженнях, особливо міжнародних. Дані пацієнтів із СЗП слід акумулювати у проспективних базах даних (V A). Прикладом останнього є вичерпна, детальна проспективна база даних Реєстру сарком заочеревинного простору (RESAR) (ClinicalTrials.gov identifier NCT03838718), яка була спільно створена членами TARPSWG для отримання високоякісних даних, як основи для поточних проспективних обсерваційних досліджень.

Стадіювання та доопераційне обстеження

Оптимальний підхід до лікування СЗП передбачає встановлення діагнозу та визначення стадії до початку лікування.

Візуалізація

2a. Необхідним є перегляд МДК інформації щодо лікування СЗП (IV A).[37, 38]

2b. Стандартним методом визначення стадії первинної пухлини та віддалених метастазів є комп'ютерна томографія (КТ) органів грудної клітини, черевної порожнини та порожнини малого тазу з внутрішньовенним контрастуванням. Артеріальна фаза КТ необхідна для планування хірургічного втручання. Магнітно-резонансна томографія (МРТ), як альтернатива доцільна у випадку пацієнтів з алергічною реакцією на внутрішньовенний контраст для КТ, при синдромі Лі-Фраумені, при пухлинах порожнини малого тазу та для оцінки поширення СЗП на певні ділянки (наприклад, міжхребцеві отвори, сіднична вирізка), достовірно оцінити стани які не чітко видно при КТ (V A).

2c. Як правило необхідна оцінка функціонального стану контрлатеральної нирки для планування хірургічного лікування іпсілатеральної СЗП. Для цього застосовується КТ з внутрішньовенним контрастуванням або реносцинтіграфія (V A).[39] Реносцинтіграфія доцільна у пацієнтів з алергічною реакцією на внутрішньовенний контраст для КТ або у випадку сумнівів щодо адекватності перфузії контрлатеральної нирки за даними КТ з внутрішньовенним контрастуванням.

2d. Потреби в остеосцинтіграфії, КТ голови, МРТ головного мозку та позитронній емісійній томографії (ПЕТ), як правило, НЕМАЄ (V D). Базове ПЕТ-сканування можна розглядати до лікування СЗП високого ступеня злоякісності, але воно не вважається обов'язковим (V C).[40]

Трепан-біопсія

Черезшкірна трепан-біопсія з коаксіальною голкою (14-18G) під візуальним контролем (рис. 1) застосовується як необхідна процедура та є стандартом лікування. Біопсію можна не виконувати у випадку наявності патогномонічних даних візуалізації (наприклад, гетерогенна дедиференційована /високодиференційована ЛПС), що підтверджено досвідченим лікарем-рентгенологом разом з МДК з лікування СЗП та якщо не планується доопераційна терапія (IV A).[41-44]

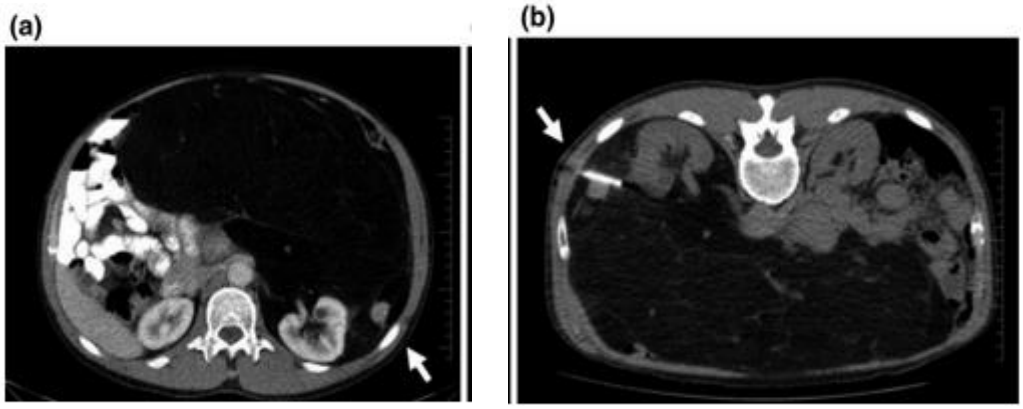


Рис. 1

a Черезшкірна трепан-біопсія під контролем КТ великої ліпоматозної пухлини, що виходить з лівого боку заочеревинного простору. Наведення за допомогою КТ сприяло цілеспрямованому відбору більш твердої ділянки всередені новоутворення (біла стрілка показує розташування цієї ділянки на діагностичній КТ)
b КТ. Голка вказана білою стрілкою, що дало діагноз дедиференційованої ЛС низького ступеня. Оптимальну стратегію лікування потім обговорили на багатопрофільній раді з лікування сарком.

3a. Мультифокальна трепан-біопсія необхідна для гістологічного та молекулярного субтипування, визначення ступеня диференціювання пухлини, та в ідеалі, біобанкінгу (V A).

За рекомендацією патоморфолога, який спеціалізується на саркомах, може бути проведене імуногістохімічне (ІГХ) дослідження для визначення неспецифічних мезенхімальних маркерів, таких як актин та десмін, а також для специфічних маркерів гістологічних підтипів сарком.[4]

Визначення протеїну MDM2 є мінімальним стандартом для діагностики дедиференційованої/високодиференційованої ЛС.[4] Додаткову ІГХ для визначення протеїну CDK4 може бути проведене за рекомендацією патоморфолога, який спеціалізується на саркомах (IV A). На розсуд патоморфолога, ІГХ дослідження може бути доповнено цитогенетичним аналізом для оцінки ампліфікації гена MDM2 (IV A).[45-47]

ІГХ дослідження для специфічних маркерів, таких як STAT6,[48] слід проводити за рекомендацією патоморфолога та в разі необхідності визначення гістологічного підтипу; аналогічний селективний підхід має застосовуватися і до тестування на предмет наявності специфічних транслокацій для визначення гістологічного підтипу (IV A).

Оцінка ступеня диференціювання пухлини має бути здійснена на основі 3-бальної шкали, відповідно до системи Французької Національної федерації центрів боротьби з раком (FNCLCC).[4, 49]

3b. Може бути необхідна повторна трепан-біопсія із забором більшої кількості матеріалу або біопсія більш життєздатної ділянки пухлини (V B).

3c. З метою уникнення недооцінки ступеня диференціювання пухлини, рекомендується виконувати забір матеріалу більш солідного компоненту пухлини, який на КТ (рис. 1a) або МРТ з контрастним підсиленням виглядає як більш гіперваскуляризована ділянка пухлини, оскільки він ймовірніше містить високозлоякісні/дедиференційовані компоненти пухлини (IV A).[50] У випадку доступності ПЕТ з 18F-фтордезоксіглюкозою (ПЕТ з 18F-ФДГ), забір матеріалу необхідно проводити з більш глибокої частини пухлини з високим значенням стандартизованої величини накопичення (SUV) радіофармпрепарату (IV A).

3d. Доопераційна трепан-біопсія заочеревинного новоутворення дозволяє виявити пацієнтів, які не потребують хірургічного втручання, а також дозволяє обрати відповідне лікування з позиції мультидисциплінарного підходу та спланувати хірургічне втручання відповідно до гістологічного підтипу та ступеня диференціювання СЗП. Категорично не рекомендується проводити хірургічне лікування заочеревинного новоутворення без доопераційної біопсії, без консультації у спеціалізованому центрі з лікування СЗП та/або без розгляду на мультидисциплінарному консиліумі (IV E).

Доопераційна трепан-біопсія СЗП є безпечною процедурою та немає впливу на онкологічний результат. Вірогідність дисемінації СЗП по тракту біопсійної голки є дуже низькою, але не дорівнює нулю. Найбільш безпечною є коаксіальна техніка із застосуванням захисної голки. Лікарі та пацієнти можуть бути впевнені, що користь від трепан біопсії у діагностиці СЗП, визначення гістологічного підтипу та ступеня диференціювання пухлини значно переважає можливі ризики (IV A).[43, 44, 51] Рекомендується утримуватися від виконання біопсії без належного візуального контролю або без використання коаксіальних голок.[52]

4. Слід уникати виконання тонкоголкової аспіраційної пункційної біопсії, яка є малоінформативною в діагностичному плані та спричинює затримку в лікуванні (V E).

5. Слід уникати виконання лапаротомії та відкритої біопсії новоутворення у випадку підозри на СЗП. Дана практика може сприяти дисемінації СЗП у черевній порожнині, порушує хірургічні площини дисекції та може не забезпечити матеріалом для діагностики через відсутність тривимірних методів візуалізації контролю процедури, а також мати ризики ушкодження нейроваскулярних структур (V E).

У рідкісних випадках, коли трепан-біопсія є технічно неможливою або не дає необхідної діагностичної інформації, незважаючи на повторні спроби під адекватним контролем методами візуалізації, мультидисциплінарний консиліум з лікарем-рентгенологом, який має досвід оцінки СЗП, має вирішити подальшу тактику лікування (V A).

Дійсно, деякі утворення, такі як лімфангіома або ангіоміоліпома, можуть бути розпізнані досвідченим лікарем-рентгенологом майже зі 100% точністю, що дозволяє уникнути біопсії. Визнається, що невизначеність може зберігатися, і що резекція може бути необхідною у рідкісних випадках для встановлення діагнозу. Однак, даний підхід має бути крайнім можливим варіантом і лише за умови високої підозри на злоякісне новоутворення, який потенційно можна вилікувати за допомогою резекції. Визначення рівня онкомаркерів (лактатдегідрогеназа [ЛДГ] для лімфом, альфа-фетопрротеїн [АФП] та бета-хоріонічний гонадотропін людини [Б-ХГЧ] для дисгерміном, тощо) та проміжне рентгенологічне дослідження має діагностичне значення

для визначення заочеревинних новоутворень, які не потребують хірургічного лікування.

6. Лапароскопічної біопсії СЗП слід уникати, оскільки вона має аналогічні ризики як і відкрита біопсія (V E).

7. У випадку відкритого або лапароскопічного втручання з приводу підозри на новоутворення додатків матки, якщо не виявлено патології матки, маткових труб або яєчників, слід обмежитися даним об'ємом оперативного втручання. В подальшому дана пацієнтка має пройти відповідне рентгенологічне дослідженння та бути скерована до спеціалізованого центру з лікування сарком. Якщо під час оперативного втручання з приводу підозри на новоутворення додатків матки, яке не підтвердилося, наявні відповідні обстеження пацієнтки (КТ/МРТ) та доступний спеціаліст команди з лікування сарком, слід розглянути проведення інтраопераційної трепан-біопсії, при умові дотримання заходів, що унеможливлюють перитоніальну дисемінацію пухлини та травму оточуючих структур, а також можливо визначити цільову ділянку тканини новоутворення для біопсії. У випадку неможливості дотримання вище зазначених умов – інтраопераційної біопсії слід уникнути. Проведення інтраопераційного гістологічного експрес-дослідження заморожених зрізів пухлини не рекомендовано, оскільки діагностика має базуватися на патогістологічній оцінці фіксованих у формаліні тканин, також часто є потреба у ІГХ фарбуванні та молекулярному дослідженнях (V A).

8. Якщо під час відкритої або лапароскопічної герніопластики, або будь-якого іншого хірургічного втручання на черевній порожнині виявлено заочеревинне утворення, не рекомендовано проводити подальші інтраопераційні дії спрямовані на дослідження новоутворення. В подальшому даний пацієнт має пройти відповідне спеціальне візуалізаційне дослідженння. Якщо під час оперативного втручання, наявні відповідні обстеження (КТ/МРТ) та доступний спеціаліст команди з лікування сарком, слід розглянути проведення інтраопераційної трепан-біопсії, при умові дотримання заходів, що унеможливлюють перитоніальну дисемінацію пухлини та травму оточуючих структур, а також можливо визначити цільову ділянку тканини новоутворення для біопсії. У випадку неможливості дотримання вище зазначених умов – інтраопераційної біопсії слід уникнути (V A).

Первинне хірургічне лікування

9. Найкраща можливість досягнення радикального хірургічного лікування існує при лікуванні первинної СЗП. Індивідуальний план лікування пацієнта із СЗП складається після розгляду конкретного випадку на мультидисциплінарному консиліумі, з представленням даних рентгенологічних обстежень та даних морфологічного дослідження матеріалу біопсії пухлини (III A).[5-15] У складі мультидисциплінарного консиліуму, який приймає рішення щодо лікування СЗП має бути лікар-хірург, який

спеціалізується на оперативних втручаннях з приводу СЗП (IV A). Це стосується як високодиференційованих ЗЛС, так і великих рентгенологічно «доброякісних» ліпоматозних мас (V A).[16]

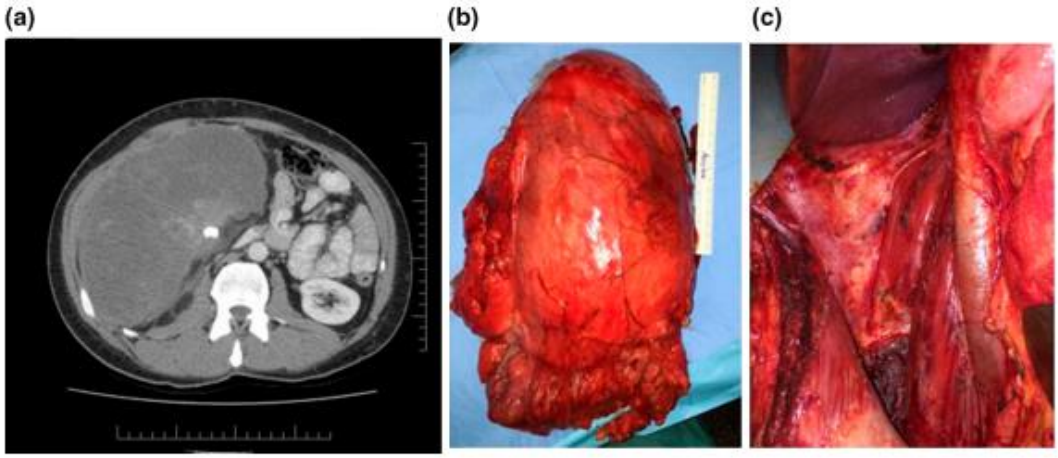
10. Біологічна поведінка, відповідь на лікування та клінічний результат залежать від гістологічного підтипу СЗП та ступеня диференціювання пухлини. План лікування, в тому числі хірургічного, має спиратися на гістологічний підтип СЗП та ступінь диференціювання пухлини (III A).[33, 53, 54]

11. Оскільки СЗП можуть досягати гігантських розмірів, при цьому не викликаючи симптомів, пацієнти можуть звертатися доволі пізно, вже з ознаками масованого ефекту (наприклад, мальнутриція, дихальна недостатність, загальна слабкість). Мальнутриція у безсимптомних пацієнтів із СЗП може часто не виявлятися клінічно. Оцінка функціоанльного стану пацієнта із СЗП є важливою складовою під час створення індивідуалізованого плану лікування, разом із нутрітивною підтримкою, реабілітацією та фізіотерапією, консультацією щодо відмови від паління та подібними заходами у поєднанні з доопераційним плануванням (III B).[55, 56] Наполегливо рекомендується перед оперативним втручанням проводити оцінку нутрітивного статусу пацієнта, вживання щонайменше протягом 2 тижнів до оперативного втручання ентеральних харчових сумішей та початок введення парентерального харчування у ранньому післяопераційному періоді (III A).[55, 56]

12. **Стратегія хірургічного лікування**

Радикальне хірургічне втручання з видаленням єдиним блоком є ключовим у лікуванні (III A).[5-16]

12a. У випадку первинної заочеревинної ліпосаркоми (ЗЛС) хірургічне втручання має бути спрямоване на досягнення радикальної макроскопічної резекції, шляхом видалення пухлини та залучених суміжних органів (рис. 2) єдиним блоком (III A).[57] Оптимальним оперативним доступом для досягнення даної мети є серединна лапаротомія, за потреби доповнена поперечним розрізом зі сторони пухлини (V E).[58-60]



Малюнок 2 Дедиференційована ЛС у чоловіка 76 років.

(a) КТ правого заочеревинного відділу з контрастуванням маса.
(b) Хірургічний зразок. Пухлину видалили разом з правою ниркою та висхідною частиною товстої кишки.
(c) Операційне поле після видалення пухлини.

Концепція адаптації хірургічного підходу до гістологічного підтипу СЗП стає все більш визнаною (V B).

12a.1. Інтраопераційна макроскопічна оцінка країв резекції при ЗЛС може бути непростим завданням, особливо у випадку високодиференційованої ЛС, при якій складно відрізнити тканину пухлини від нормальної жирової тканини. Проведення інтраопераційного гістологічного експрес-дослідження заморожених зрізів не дає переваг при даних обставинах. Беручи до уваги невизначеність статусу країв резекції, слід розглядати агресивний підхід, при якому виконується резекція суміжних з пухлиною органів, незалежно від очікуваного мікроскопічного краю резекції. Підхід при якому виконується резекція тільки тих суміжних структур/органів, в які достовірно є інвазія ЗЛС, як правило призводить до залишення резидуальної пухлини (V B). Доцільно видаляти всю заочеревинну жирову клітковину (рис. 2c), яка може бути уражена пухлинним процесом з іпсілатеральної сторони. Ретельний аналіз доопераційних зображень КТ/МРТ є важливим для виявлення можливого поширення пухлини в паховий/стегновий канали.

Навіть у випадку низькодиференційованої ЗЛС, при якій ризик системної прогресії більш ймовірний, необхідно досягти довготривалого локального контролю, зважаючи на можливий симптомний абдомінальний рецидив (*VB*).

12a.2. При ЛМС наявні більш чіткі межі пухлини, тому суміжні органи, які тісно прилежать до пухлини, але не інвазовані нею, можуть потенційно бути збережені, за умови, що це не призведе до позитивного краю резекції. У випадку ЛМС, які походять з магістральних вени, важливо досягти мікроскопічно негативного краю резекції по стінці вени.

12a.3. Солітарні фіброзні пухлини, які загалом характеризуються низьким ризиком локального рецидиву, також потребують радикального видалення з негативними краями резекції, проте виконання мультивісцеральних резекцій здебільшого не потрібно.

12a.4. Саркоми поперекового м’яза, зазвичай, це недиференційовані/некласифіковані плеоморфні саркоми, можуть розповсюджуватися під паховою зв’язкою на стегно; проте, зазвичай, дані пухлини відмежовані від заочеревинного простору фасцією поперекового м’яза. Хірургічне втручання при даному типі пухлин має на меті видалення пухлини разом із м’язом і фасцією єдиним блоком та збереження нервових стовбурів і судин, а також прилеглих органів, якщо в них немає інвазії пухлини. Необхідний ретельний аналіз доопераційних зображень КТ/МРТ для

оцінки можливого ураження пахової зв'язки, у випадку якщо остання пересікається, виникає необхідність виконання складної реконструкції.

12a.5. Злоякісні пухлини оболонок периферичного нерву (ЗПОПН), які походять з нервів заочеревинного простору, потребують радикальної резекції з негативними мікроскопічними краями. Місцеворозповсюджені ЗПОПН заочеревинного простору мають поганий прогноз, радикальне видалення може становити складнощі. Хірургічне лікування слід планувати з урахуванням можливості резекції суміжних великих нейроваскулярних структур.

12b При первинних СЗП збереження кожного окремого суміжного органу (наприклад, нирка, дванадцятипала кишка, сечовий міхур) слід розглядати індивідуально. Відповідне рішення щодо збереження органу вимагає відповідних знань в області СЗП, з огляду на поширення пухлини/її біологічні властивості та індивідуальними характеристики пацієнта (V A). Приймаючи рішення про те, якими нейроваскулярними структурами жертвувати, слід враховувати можливість досягнення локального контролю пухлини на противагу потенційним післяопераційним ускладненням та довготривалій дисфункції. Аналогічні судження необхідно використовувати при прийнятті рішення щодо необхідності резекції єдиним блоком з печінкою та підшлунковою залозою (V A). Дані пацієнтів, зібрані TARPSWG, яким було проведено хірургічне лікування з приводу первинних СЗП, вказують, що тільки в 1,4 % випадків виникла потреба в резекції голівки підшлункової залози.[61]

12c Хірургічне лікування СЗП вимагає досвіду проведення оперативних втручань на різних відділах черевної порожнини та порожнини малого тазу, зокрема, резекцій та реконструкцій магістральних судин. Недостатньо навичок хірургічних втручань на одному окремому органі чи зоні (V A).

12d Важливим є координування діяльності членів хірургічної команди для успішного лікування пацієнтів із СЗП (V A).

12e Хірургічні навички у лікуванні СЗП вимагають специфічних знань з анатомії заочеревинного простору з метою мінімізації ризику інтра- та післяопераційних ускладнень. Дані специфічні знання стосуються, наприклад, анатомії нервових стовбурів автономної і соматичної системи, які локалізовані у заочеревинному просторі, лімфатичних судин, паравертебральних судин, органів шлунково-кишкового тракту. Зазначені хірургічні навички передбачають вміння виконання повношарових резекцій та реконструкцій грудної та черевної стінки, резекцій та реконструкцій діафрагми, резекційних втручань на печінці та підшлунковій залозі, резекцій кісток. Цей спектр хірургічних навичок може бути забезпечений участю в оперативному втручанні різнопрофільних хірургів, що дозволяє досягти повного макроскопічного видалення пухлини у більшості пацієнтів.

Члени хірургічної команди мають розуміти функціональні наслідки пересічення магістральних нейроваскулярних стовбурів та за потреби задіювати реконструктивних хірургів (V A).

12f У випадку, якщо оперативне втручання з приводу первинної СЗП виконано у нерадикальному обсязі, після якого залишилася резидуальна пухлина, яка виявлена невдовзі після оперативного втручання за допомогою КТ/МРТ – слід ретельно розглянути час повторно оперативного втручання з метою радикалізації. Часто доцільним є період спостереження, щоб виключити можливу дисемінацію високозлоякісної пухлини після попереднього втручання, а також дозволити організуватися раннім післяопераційним спайкам. При повторному втручанні після попереднього нерадикального, слід дотримуватися принципів лікування первинної СЗП, адже таким чином зростає можливість локального контролю. Якщо резидуальна пухлина є високодиференційованою, можна розглянути початкове спостереження, як варіант, з резекцією в резерві, у випадку значного збільшення у розмірах або появи недиференційованого компоненту. Хірургічне лікування рецидивів СЗП повинно мати на меті досягнення лише макроскопічно повного видалення пухлини, включаючи резекцію суміжних органів та структур, але тільки якщо вони мають ознаки інфільтрації пухлиною (IV A).[28]

13 Макроскопічно неповне видалення СЗП є втручанням із сумнівною користю, яке може призвести до шкоди, і має розглядатися як потенційно паліативна процедура у ретельно відібраних пацієнтів. Незапланованого нерадикального оперативного втручання можна уникнути шляхом ретельного аналізу доопераційних зображень та плануванням хірургічної процедури, а також скеруванням до іншої лікувальної установи, якщо це доцільно (III A).[5-16]

14. Рішення щодо недоцільності хірургічного лікування у пацієнта із первинною СЗП може бути прийняте лише досвідченими членами МДК з лікування СЗП, після ретельного аналізу наступних факторів: технічної складності хірургічного втручання, біологічних особливостей пухлини та особливостей конкретного пацієнта із СЗП (IV A). Частота такої «попередньої неоперабельності» за даними спеціалізованих центрів варіює в межах 10-25%,[62,63] і очікувано залежить від конкретних умов та можливостей спеціалізованого центру; «первинний неопераційний стан» здебільшого зумовлений поганим функціональним станом пацієнта та/або інвазією магістральних судин. Наявність віддалених метастазів, як правило, свідчить про поганий прогноз та обмежену тривалість життя, тому більшість з таких пацієнтів не отримують користі від хірургічного лікування. Істинна мультифокальність (наявність пухлинних інтраабдомінальних компонентів окремо від первинної пухлини, та поза паренхімою печінки) може зустрічатися у пацієнтів із первинною дедиференційованною ЗЛС; пацієнти із мультифокальною дедиференційованною ЗЛС мають поганий прогноз,

користь від хірургічного лікування можуть отримати лише окремі з них, з чудовим функціональним станом (IV D).[64] Нещодавнє дослідження членами TARPSWG, яке використовувало кількісні та якісні методології (A. Covelli, особисте повідомлення, представлене на піврічній зустрічі TARPSWG, березень 2021 р.), виявило невелику узгодженість експертів щодо суворих критеріїв неоперабельності (VC); процес Delphi зараз триває, щоб скерувати прийняття рішень стосовно цього питання. Зважене використання нехірургічних методів лікування у пацієнтів, які визнані первинно неопераційними, потребує оцінки біологічних особливостей пухлини залежно від її гістологічного підтипу та індивідуальних особливостей пацієнта.

З метою розгляду для зарахування до міжнародного співробітництва з вивчення сарком STRASS2, яке на даний момент є відкритим, пацієнт з СЗП повинен вважатися технічно операбельним судячи з КТ. Якщо передбачається резекція R2, пацієнт не підлягає дослідженню.

Критерії неоперабельності, які були прийняті у РКД STRASS2 наступні:

- інвазія верхньобрижової артерії, аорти, черевного стовбуру, та/або ворітної вени;
- інвазія кісткових структур;
- проростання пухлини у спинномозковий канал;
- поширення ЛМС запечінкового сегменту нижньої порожнистої вени на праве передсердя;
- інвазія одразу декількох органів, таких як печінка, підшлункова залоза, магістральні судини.

Слід підкреслити, що вище наведені критерії були встановлені з метою формування вибірки пацієнтів для проведення проспективного дослідження, і за межами цього контексту кожного окремого пацієнта на предмет технічної можливості проведення операції мають оцінити досвідчені хірурги, які спеціалізуються на лікуванні СЗП, з урахуванням особливостей пухлини та пацієнта.

15. **Періопераційне ведення.** Радикальне видалення поширеної СЗП може вимагати тривалої та складної хірургічної процедури. Анестезіологи та операційні медичні сестри, які мають досвід у таких процедурах, включаючи резекцію та реконструкцію судин, є необхідними для успішного хірургічного результату (V A).

15a Підхід до інтра- та післяопераційного ведення (включаючи методи зігрівання пацієнта, трансфузію, застосування антикоагулянтів, знеболення, харчування, фізіотерапію, тощо) повинен бути стандартизованим і погодженим відповідними учасниками процесу лікування (V A).

Доцільним є застосування принципів прискореного відновлення після операції у пацієнтів із СЗП (III A).[65]

15b Видалення значної частини очеревини та оголення заочеревинного простору, разом із тривалим оперативним втручанням, можуть призвести до значної втрати організмом рідини, що буде вимагати рідинної ресусцитації, у тому числі із застосуванням колоїдних розчинів (V A).

15c Як правило, доцільно застосовувати розширений післяопераційний моніторинг (V A).

15d Серйозні ускладнення, що загрожують життю пацієнта, який оперований з приводу СЗП, можуть виникати як у ранньому, так і пізньому післяопераційному періоді. Післяопераційний нагляд має здійснюватися досвідченою командою медичних сестер та лікарів (V A).

15e. Може виникати необхідність у періопераційній нутритивній підтримці (V A). Рівень післяопераційних ускладнень та тривалість перебування у стаціонарі є нижчими у пацієнтів, яким, залежно від визначеного їх нутритивного статусу до операції, проводилася корекція виявлених порушень.

Ентеральне харчування протягом принаймні двох тижнів до оперативного втручання інколи є доцільним та добре переноситься пацієнтами. У післяопераційному періоді слід застосовувати раннє парентеральне харчування до відновлення ентерального шляху (III A).[55, 56]

16 ЛС є найпоширенішим гістологічним підтипом СЗП (табл. 1). У переважній більшості випадків рецидив ЗЛС виникає в ділянці резекції (III A).[5-16, 33, 53] Саме тому період без абдомінального рецидиву є прийнятною кінцевою точкою спостереження у клінічних дослідженнях, які включають даний гістологічний підтип. Необхідно дотримуватися заходів, які знижують ризик появи інтраабдомінального рецидиву.

17 Високодиференційовані та низькозлоякісні дедиференційовані ЗЛС під час операції можуть макроскопічно виглядати як звичайна жирова тканина, проте проведення інтраопераційного гістологічного експрес-дослідження заморожених зрізів країв пухлини не приносить користі. Обсяг хірургічного втручання з приводу ЗЛС має визначатися на основі доопераційної КТ/МРТ, знання функціональної анатомії та паттернів рецидивів. Бажано видаляти всю жирову тканину, яка може містити елементи пухлини (III A).[14-16, 57] Поступове здобуття хірургічного досвіду, пов’язаного з кореляцією макроскопічних та гістологічних особливостей пухлини, сприяє виваженому інтраопераційному прийняттю рішень щодо обсягу оперативного втручання.

18 Загалом проведення інтраопераційного гістологічного експрес-дослідження заморожених зрізів країв пухлини здебільшого не приносить користі або не впливає на зміну обсягу ретельно продуманого та добре виконаного оперативного втручання. Таким чином, план хірургічного втручання має бути розробленим на основі інших даних. Підхід має базуватися на даних методів доопераційної візуалізації, бути обдуманим і не вибірковим,

необхідно уникати дисекції хірургічних площин в безпосередній близькості до тканини пухлини, окрім випадків, коли це загрожує поруч розташованим критичним анатомічним структурам. Оцінка заморожених зрізів країв пухлини може бути корисною у певних випадках, наприклад, з метою оцінки країв резекції по стінці судини при ЛМС або щодо нервових структур при ЗПОПН (V A).

Ад'ювантна/неоад'ювантна терапія

19 На сьогодні проведено обмежену кількість клінічних досліджень, які порівнювали неоад'ювантну терапію з тільки хірургічним лікуванням СЗП, хоча повідомлялося про I та II фази декількох проспективних досліджень. Неоад'ювантна терапія у вигляді зовнішньої ПТ, хіміотерапії, хіміотерапії у поєднанні з глибокохвильовою гіпертермією або хіміопроменева терапія є безпечною у відібраних пацієнтів і може бути рекомендована після ретельного розгляду окремого випадку МДК з лікування сарком (IV C).[66-76]

20 Інтраопераційна ПТ не має доказів ефективності. Хоча її можна розглядати у випадку ризику наявності позитивного краю резекції, проте у більшості випадків операційне поле занадто велике та нерівномірне, що обмежує застосування даного методу лікування (IV E).[77-82] Інші методики для інтенсифікації дози опромінення на задній «ризикований» край включають доопераційну розмітку дози опромінення, і наразі, знаходиться на етапі вивчення у проспективному дослідженні.[83]

21 Післяопераційна/ад'ювантна ПТ після радикального видалення пухлини немає доведеної ефективності та пов'язана із коротко- та довготривалими токсичними проявами. Тільки у невеликої кількості пацієнтів після хірургічного лікування вдається досягти терапевтичної дози ПТ, головним чином у зв'язку із токсичними впливами на шлунково-кишковий тракт (IV E).[71, 84, 85]

22. Брахітерапія немає доведеної ефективності та пов'язана із ранніми та пізніми ускладненнями.[72, 86, 87]

23. **Неоад'ювантна ПТ**

Наразі проведено III фазу рандомізованого дослідження (STRASS), що порівнювало доопераційну ПТ з наступним хірургічним лікуванням з тільки хірургічним лікуванням у пацієнтів із СЗП (рис. 3).[21] На основі останнього аналізу первинної кінцевої точки – періоду без абдомінального рецидиву, не рекомендоване рутинне застосування ПТ у пацієнтів із високозлоякісними СЗП (I D), проте ПТ може бути розглянута у пацієнтів з високим ризиком лише місцевого (абдомінального) рецидиву, тобто при високодиференційованих ЗЛС та низькозлоякісних дедиференційованих ЗЛС (I B).

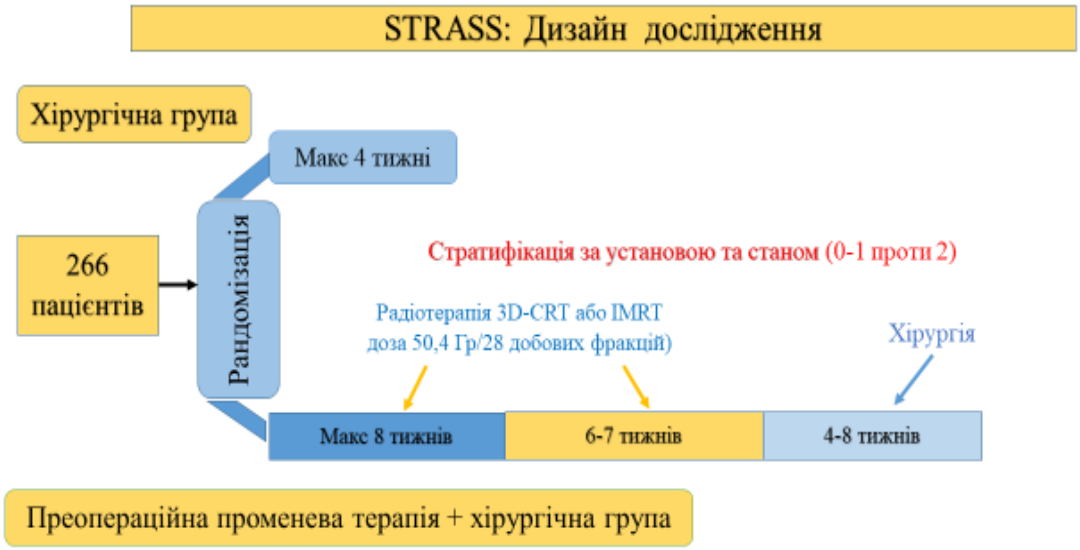


Рис. 3 EORTC62092 РКД STRASS. Передопераційна променева терапія проти лише резекції дизайн дослідження. *РКД* - рандомізоване контрольоване дослідження, CRT, конформна променева терапія, *IMRT* променева терапія з модуляцією інтенсивності, макс - максимум

23a Додатковий ризик ускладнень пов'язаний з доопераційною ПТ (здебільшого променева терапія з модуляцією інтенсивності)(IC).

23b. ПТ трирічного періоду під час спостереження усієї вибірки пацієнтів, з усіма гістологічними підтипами не показала достовірного впливу неоад'ювантної ПТ на локальний контроль або загальну виживаність.

23c На основі post hoc підгрупового аналізу було виявлено, що період без абдомінального рецидиву був суттєво довшим у пацієнтів із ЗЛС, які отримували неоад'ювантну ПТ у порівнянні із пацієнтами, які перенесли тільки хірургічне лікування (для даного аналізу пацієнтів, у яких відбувалася прогресія захворювання під час ПТ, проте які отримали хірургічне лікування, фактично не враховували, як пацієнтів з абдомінальним рецидивом). Подовження періоду без абдомінального рецидиву було спричинено наявністю серед досліджуваних, пацієнтів з високодиференційованими ЗЛС та низькозлоякісними дедиференційованими ЗЛС (див. 23d).

23d У пацієнтів із високозлоякісними (ступінь диференціювання 3) ЗЛС та ЛМС не було виявлено користі від доопераційної ПТ (I D).

23e Успішне завершення дослідження STRASS показує важливе значення та можливості для майбутньої міжнародної співпраці у вивчені СЗП. Результати дослідження STRASS можуть бути використані для аргументованого застосування доопераційної ПТ, враховуючи її безпечність та потенеційну користь, для кожного окремого пацієнта, залежно від гістологічного підтипу (краще у випадку ЗЛС) та ступеня диференціювання (краще у випадку високодиференційованих та низькозлоякісних дедиференційованих ЗЛС). З урахуванням тенденції ЗЛС до пізніх абдомінальних рецидивів, більш тривалий період спостереження може розкрити нову інформацію.

23f Дослідження STREXIT, проведене у великих референтних центрах паралельно з дослідженням STRASS, вивчало базові характеристики, лікування та його результати у кожному центрі у пацієнтів, які проходили відбір для включення до дослідження STRASS. Мета дослідження полягала у визначені методів відбору та критеріїв включення у великих центрах, а також аналізу можливості екстраполювати результати дослідження STRASS на усю популяцію потенційно курабельних пацієнтів з первинними СЗП. Дослідження STREXIT[88] виявило значні відмінності у визначені операбельності СЗП між окремими референтними центрами, а також продемонструвало, що пропорційне представлення різних гістологічних підтипів та ступенів диференціювання СЗП у дослідженні STRASS не повністю відображало досвід з реальної світової практики. Пацієнти з особливо несприятливими прогностичними факторами (зокрема, із високозлоякісними дедиференційованими ЗЛС) були менш представленими у досліджені STRASS. Дана група пацієнтів є предметом вивчення рандомізованого дослідження STRASS2, яке стартувало у листопаді 2020 року та порівнює доопераційну ХТ і хірургічне лікування та тільки хірургічне лікування.

24 Післяопераційна/ад'ювантна ХТ після радикального видалення СЗП не має доказів ефективності (I E).[89, 90]

25. **Неоад'ювантна хіміотерапія (ХТ)**

У той час, як РКД, яке вивчало роль неоад'ювантної ХТ, адріаміцин-іфосфамід, специфічної для гістологічного підтипу, при високоризикових саркомах кінцівок продемонструвало покращення виживаності,[91] але його результати не можуть бути прямо екстрапольовані на пацієнтів із СЗП, зважаючи на різні домінантні гістологічні підтипи, паттерни рецидивів та анатомічні особливості. Однак, застосування неоад'ювантної ХТ може бути розглянуто у окремих пацієнтів з хіміочутливими гістологічними підтипами СЗП, такими як синовіальна саркома[92] та високозлоякісна ЛМС (V C), або в рамках проспективних клінічних досліджень.

Коментар робочої групи: *Адріаміцин- торговельна назва лікарського засобу з міжнародною непатентованою назвою доксорубіцин.*

25a Застосування доопераційної ХТ або хіміоПТ з циторедуктивною метою доцільно у випадку технічно неоперабельних або частковоперабельних СЗП, які потенційно можуть стати операбельними, з меншими ризиками післяопераційних ускладнень у випадку зменшення розмірів пухлини.[76] Таргетна терапія також може застосовуватися у вигляді доопераційної циторедуктивної стратегії при місцеворозповсюджених пухлинах рідкісних гістологічних підтипів, наприклад, використання інгібітора рапаміцину (mTOR) при периваскулярних епітеліоїдно-клітинних пухлинах, або інгібіторів кінази анапластичної лімфоми (ALK) при запальних міофібробластичних пухлинах. По аналогії, слід враховувати чутливість солітарних фіброзних пухлин до ПТ (IV B).[93]

***Коментар робочої групи**: міжнародна непатентована назва лікарського засобу рапаміцин - сиролімус.*

25b РКД EORTC-62961 вивчало застосування глибокохвильової гіпертермії разом із доопераційною ХТ у пацієнтів із високоризиковими саркомами живота, тулуба або кінцівок, більшість з яких отримували ще й післяопераційну ПТ.[76] Дослідженя продемонструвало, що додавання гіпертермії подовжує період без локального рецидиву, зокрема при підгруповому аналізі пацієнтів із абдомінальними саркомами, яким було виконано R0/R1 резекцію,[75] проте дана методика не є поширеною та широко не застосовується.

26 Пацієнти із високоризиковими дедиференційованими ЗЛС або високоризиковими ЛМС мають бути розглянуті на предмет участі у дослідженні STRASS2 доопераційної ХТ у порівнянні з лише резекцією з приводу потенційно виліковної первинної СЗП (рис. 4).

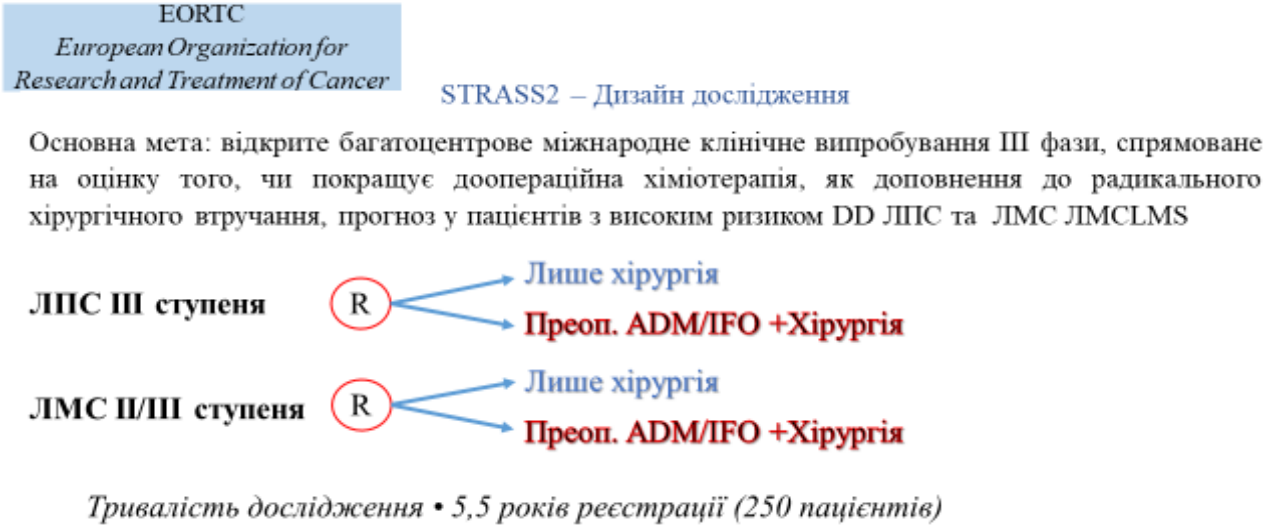


Рис.4. EORTC1809 РКД – STRASS2. Доопераційна хіміотерапія в порівнянні з лише резекцією дизайн дослідження. РКД - рандомізоване контрольоване дослідження, DD ЛПС дедиференційована ліпосаркома, ЛМС лейоміосаркома, преоп. - доопераційний

Спостереження

27 **Моніторинг рецидиву** Ризик рецидиву після радикального видалення СЗП не знижується навіть після 15-20 років. Дані пацієнти мають спостерігатися безстроково (III A).[5-19]

27a Рецидив, який виявляється методами візуалізації може передувати появі симптомів на декілька місяців або навіть років. Спостереження має включати клінічний огляд та КТ/МРТ (V A). КТ грудної клітки може бути не обов'язковою, особливо при низькозлоякісних гістологічних варіантах (IV B).[94]

27b Середній термін до появи рецидиву при високозлоякісних СЗП після радикального лікування складає менше 5 років (III A).[5-19] Немає доказової бази щодо інтервалу між контрольними дослідженнями, але, ймовірно, на початку він

повинен бути коротшим (наприклад, 3-6 місяців). Після 5 років спостереження доцільним є щорічний контроль (V B).[95]

28 Недостатньо даних щодо віддалених функціональних результатів та оцінки якості життя у пацієнтів із СЗП після лікування. Бажано контролювати показники якості життя на до- та післяопераційному етапі (V A). [96, 97]

29. Віддалені результати після хірургічного лікування СЗП значно різняться. Ризик локального або віддаленого рецидиву залежить від властивостей пухлини, таких як гістологічний підтип, ступінь диференціювання, розмір та мультифокальність; характеристик пацієнта, таких як вік та наявність супутньої патології; а також особливостей лікування, таких як радикальність хірургічного втручання, порушення цілісності пухлини та досвіду центру. Окремий вплив кожної з цих перемінних на онкологічний результат пацієнта із СЗП може бути оцінений шляхом їх комбінування у прогностичні інструменти, такі як номограми, які можуть використовуватися з метою отримання індивідуальної прогностичої інформації та допомогати у прийнятті рішень і обговоренні доцільності застосування неоад'ювантної та ад'ювантної терапії у високоризикових пацієнтів. Одну з таких номограм, яка також була схвалена 8-м виданням AJCC, можна отримати через безкоштовний додаток Sarculator (www.sarculator.org).[18, 53, 98-101]

Коментар робочої групи: *безкоштовний додаток Sarculator (www.sarculator.org) в Україні доступний у вигляді мобільного застосунку.*

Заключення

Зважаючи на рідкість СЗП, міжнародне співробітництво є вкрай важливим для поширення наявних знань. Заочеревинні саркоми не є одним захворюванням, тому вплив гістологічного підтипу та ступеня диференціювання на біологію пухлини мають бути враховані при визначені оптимального лікування. Пацієнти із СЗП мають отримувати лікування у референтних центрах, які мають досвід проведення такого лікування. Проспективні дослідження рідкісних нозологій можливі завдяки співпраці референтних центрів. Інституційне членство у TARPSWG надзвичайно зросло у всьому світі та продовжує зростати, до складу входять хірурги, медичні і радіаційні онкологи, радіологи та патологи для створення міждисциплінарної команди, яка бере участь у лікуванні пацієнтів.

Список літераури

1. Porter GA, Baxter NN, Pisters PW. Retroperitoneal sarcoma: a population-based analysis of epidemiology, surgery, and radiotherapy. Cancer. 2006;106(7):1610–6.
2. Ferrari A, et al. Soft tissue sarcoma across the age spectrum: a population-based study from the Surveillance Epidemiology and End Results database. Pediatr Blood Cancer. 2011;57(6):943–9.
3. Cormier JN, Gronchi A, Pollock RE. Soft tissue sarcomas. In: Brunicardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, et al. (eds). Schwartz's principles of surgery 10th edition. New York: McGraw-Hill; 2014.
4. Dei Tos AP, Marino-Enriquez A, Pedeutour F. Soft Tissue Tumours. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board (eds). WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. Fifth Edition, Volume 3. Lyon: IARC Publications; 2020. 5. Lewis JJ, et al. Retroperitoneal soft-tissue sarcoma: analysis of 500 patients treated and followed at a single institution. Ann Surg. 1998;228(3):355–65.
6. Stoeckle E, et al. Prognostic factors in retroperitoneal sarcoma: a multivariate analysis of a series of 165 patients of the French Cancer Center Federation Sarcoma Group. Cancer. 2001;92(2):359–68.
7. Gronchi A, et al. Retroperitoneal soft tissue sarcomas: patterns of recurrence in 167 patients treated at a single institution. Cancer. 2004;100(11):2448–55.
8. Hassan I, et al. Operative management of primary retroperitoneal sarcomas: a reappraisal of an institutional experience. Ann Surg. 2004;239(2):244–50.
9. van Dalen T, et al. Long-term prognosis of primary retroperitoneal soft tissue sarcoma. Eur J Surg Oncol. 2007;33(2):234–8.
10. Lehnert T, et al. Primary and locally recurrent retroperitoneal soft-tissue sarcoma: local control and survival. Eur J Surg Oncol. 2009;35(9):986–93.
11. Anaya DA, et al. Multifocality in retroperitoneal sarcoma: a prognostic factor critical to surgical decision-making. Ann Surg. 2009;249(1):137–42.
12. Strauss DC, et al. Surgical management of primary retroperitoneal sarcoma. Br J Surg. 2010;97(5):698–706.
13. Bonvalot S, et al. Primary retroperitoneal sarcomas: a multivariate analysis of surgical factors associated with local control. J Clin Oncol. 2009;27(1):31–7.
14. Gronchi A, et al. Aggressive surgical policies in a retrospectively reviewed single-institution case series of retroperitoneal soft tissue sarcoma patients. J Clin Oncol. 2009;27(1):24–30.
15. Bonvalot S, et al. Aggressive surgery in retroperitoneal soft tissue sarcoma carried out at high-volume centers is safe and is associated with improved local control. Ann Surg Oncol. 2010;17(6):1507–14.
16. Gronchi A, et al. Frontline extended surgery is associated with improved survival in retroperitoneal low- to intermediate-grade soft tissue sarcomas. Ann Oncol. 2012;23(4):1067–73.
17. Singer S, et al. Histologic subtype and margin of resection predict pattern of recurrence and survival for retroperitoneal liposarcoma. Ann Surg. 2003;238(3):358–70.
18. Dalal KM, et al. Subtype specific prognostic nomogram for patients with primary liposarcoma of the retroperitoneum, extremity, or trunk. Ann Surg. 2006;244(3):381–91.
19. Canter RJ, et al. Why do patients with low-grade soft tissue sarcoma die? Ann Surg Oncol. 2008;15(12):3550–60.
20. Almond LM, et al. Neoadjuvant and adjuvant strategies in retroperitoneal sarcoma. Eur J Surg Oncol. 2018;44(5):571–9.
21. Bonvalo S, et al. Preoperative radiotherapy plus surgery versus surgery alone for patients with primary retroperitoneal sarcoma (EORTC-62092: STRASS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2020;21(10):1366–77.
22. Bonvalot S, et al. Survival Benefit of the Surgical Management of Retroperitoneal Sarcoma in a Reference Center: A Nationwide Study of the French Sarcoma Group from the NetSarc Database. Ann Surg Oncol. 2019;26(7):2286–93.

23. Putt ME. Is surgery for retroperitoneal sarcoma at ‘‘low-volume’’ hospitals a bad idea? Cancer. 2018;124(23):4447–51. https://doi.org/10.1002/cncr.31750.
24. Raut CP, Bonvalot S, Gronchi A. A call to action: Why sarcoma surgery needs to be centalized. Cancer. 2018;124(23):4452–4.
25. Gronchi A, Pollock R. Surgery in retroperitoneal soft tissue sarcoma: a call for a consensus between Europe and North America. Ann Surg Oncol. 2011;18(8):2107–10.
26. van Houdt WJ, et al. New research strategies in retroperitoneal sarcoma. The case of TARPSWG, STRASS and RESAR: making progress through collaboration. Curr Opin Oncol. 2019;31(4):310-316.
27. Management of primary retroperitoneal sarcoma (RPS) in the adult: a consensus approach from the Trans-Atlantic RPS Working Group. Ann Surg Oncol. 2015;22(1):256-63.
28. Management of Recurrent Retroperitoneal Sarcoma (RPS) in the Adult: A Consensus Approach from the Trans-Atlantic RPS Working Group. Ann Surg Oncol. 2016;23(11):3531-3540.
29. Management of metastatic retroperitoneal sarcoma. a consensus approach from the Trans-Atlantic Retroperitoneal Sarcoma Working Group (TARPSWG). Ann Oncol. 2018;29(4):857–71.
30. Gutierrez JC, et al. Should soft tissue sarcomas be treated at high-volume centers? An analysis of 4205 patients. Ann Surg. 2007;245(6):952–8.
31. Heudel PE, et al. Territorial inequalities in management and conformity to clinical guidelines for sarcoma patients: an exhaustive population-based cohort analysis in the Rhone-Alpes region. Int J Clin Oncol. 2014;19(4):744–52.
32. Keung EZ, et al. Treatment at low-volume hospitals is associated with reduced short-term and long-term outcomes for patients with retroperitoneal sarcoma. Cancer. 2018;124(23):4495–503.
33. Toulmonde M, et al. Retroperitoneal sarcomas: patterns of care at diagnosis, prognostic factors and focus on main histological subtypes: a multicenter analysis of the French Sarcoma Group. Ann Oncol. 2014;25(3):735–42.
34. Villano AM, et al. Identifying the Minimum Volume Threshold for Retroperitoneal Soft Tissue Sarcoma Resection: Merging National Data with Consensus Expert Opinion. J Am Coll Surg. 2020;230(1):151-160.e2.
35. Blay JY, et al. Surgery in reference centers improves survival of sarcoma patients: a nationwide study. Ann Oncol. 2019;30(7):1143–53.
36. Andritsch E, et al. ECCO Essential Requirements for Quality Cancer Care: Soft Tissue Sarcoma in Adults and Bone Sarcoma. A critical review. Crit Rev Oncol Hematol. 2017; 110:94-105.
37. Messiou C, Morosi C. Imaging in retroperitoneal soft tissue sarcoma. J Surg Oncol. 2018;117(1):25–32.
38. Messiou C, et al. Primary retroperitoneal soft tissue sarcoma: Imaging appearances, pitfalls and diagnostic algorithm. Eur J Surg Oncol. 2017;43(7):1191–8.
39. Kim DB, et al. Effect of nephrectomy for retroperitoneal sarcoma on post operative renal function. J Surg Oncol. 2018;117(3):425–9.
40. Fendler WP, et al. Evaluation of several FDG PET parameters for prediction of soft tissue tumour grade at primary diagnosis and recurrence. Eur Radiol. 2015;25(8):2214–21.
41. von Mehren M, et al. Soft Tissue Sarcoma, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2018;16(5):536-563.
42. Casali PG, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMOEURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018;29 Suppl 4:iv51–iv67.
43. Miah AB, et al. Optimal management of primary retroperitoneal sarcoma: an update. Expert Rev Anticancer Ther. 2014;14(5):565–79.
44. Wilkinson MJ, et al. Percutaneous core needle biopsy in retroperitoneal sarcomas does not influence local recurrence or overall survival. Ann Surg Oncol. 2015;22(3):853–8.

45. Thway K, et al. Diagnostic utility of p16, CDK4, and MDM2 as an immunohistochemical panel in distinguishing well-differentiated and dedifferentiated liposarcomas from other adipocytic tumors. Am J Surg Pathol. 2012;36(3):462–9.
46. Lee ATJ, et al. Clinical and Molecular Spectrum of Liposarcoma. J Clin Oncol. 2018;36(2):151–9.
47. Sirvent N, et al. Detection of MDM2-CDK4 amplification by fluorescence in situ hybridization in 200 paraffin-embedded tumor samples: utility in diagnosing adipocytic lesions and comparison with immunohistochemistry and real-time PCR. Am J Surg Pathol. 2007;31(10):1476–89.
48. Demicco EG, et al. Extensive survey of STAT6 expression in a large series of mesenchymal tumors. Am J Clin Pathol. 2015;143(5):672–82.
49. Trojani M, et al. Soft-tissue sarcomas of adults; study of pathological prognostic variables and definition of a histopathological grading system. Int J Cancer. 1984;33(1):37–42.
50. Lahat G, et al. Computed tomography scan-driven selection of treatment for retroperitoneal liposarcoma histologic subtypes. Cancer. 2009;115(5):1081–90.
51. Berger-Richardson D, et al. Early and Late Complications of Percutaneous Core Needle Biopsy of Retroperitoneal Tumors at Two Tertiary Sarcoma Centers. Ann Surg Oncol. 2019;26(13):4692–8.
52. Van Houdt WJ, et al. Needle tract seeding following core biopsies in retroperitoneal sarcoma. Eur J Surg Oncol. 2017;43(9):1740–5.
53. Gronchi A, et al. Outcome prediction in primary resected retroperitoneal soft tissue sarcoma: histology-specific overall survival and disease-free survival nomograms built on major sarcoma center data sets. J Clin Oncol. 2013;31(13):1649–55.
54. Martin Broto J, Le Cesne A, Reichardt P. The importance of treating by histological subtype in advanced soft tissue sarcoma. Future Oncol. 2017;13(1s):23–31.
55. Kirov KM, et al. Role of nutritional status in the early postoperative prognosis of patients operated for retroperitoneal liposarcoma (RLS): A single center experience. Eur J Surg Oncol. 2019;45(2):261–7.
56. Previtali P, et al. Malnutrition and Perioperative Nutritional Support in Retroperitoneal Sarcoma Patients: Results from a Prospective Study. Ann Surg Oncol. 2019;17(10):019–08121.
57. Bonvalot S, et al. Technical considerations in surgery for retroperitoneal sarcomas: position paper from E-Surge, a master class in sarcoma surgery, and EORTC-STBSG. Ann Surg Oncol. 2012;19(9):2981–91.
58. Gronchi A, et al. Variability in Patterns of Recurrence After Resection of Primary Retroperitoneal Sarcoma (RPS): A Report on 1007 Patients From the Multi institutional Collaborative RPS Working Group. Ann Surg. 2016;263(5):1002–9.
59. Dingley B, Fiore M, Gronchi A. Personalizing surgical margins in retroperitoneal sarcomas: an update. Expert Rev Anticancer Ther. 2019;19(7):613–31.
60. Fairweather M, et al. Current principles of surgery for retroperitoneal sarcomas. J Surg Oncol. 2018;117(1):33–41.
61. Tseng WW, et al. Pancreaticoduodenectomy in the surgical management of primary retroperitoneal sarcoma. Eur J Surg Oncol. 2018;44(6):810–5.
62. Ng D, et al. Why were non-metastatic primary Retroperitoneal Sarcomas not resected? Connective Tissue Oncology Society Meeting Final Program 2018. Abstract ID 3042575.
63. Andraz P, et al. Inoperable Primary Retroperitoneal Sarcomas: clinical characteristics and reasons against resection at a single referral institution. Ann Surg Oncol. 2020. Submitted.
64. Tseng WW, et al. Locoregional disease patterns in well-differentiated and dedifferentiated retroperitoneal liposarcoma: implications for the extent of resection? Ann Surg Oncol. 2014;21(7):2136–43.
65. Lyu HG, et al. Enhanced recovery after surgery pathway in patients with soft tissue sarcoma. Br J Surg. 2020;107(12):1667–72.
66. Pisters PW, O'Sullivan B. Retroperitoneal sarcomas: combined modality treatment approaches. Curr Opin Oncol. 2002;14(4):400–5.

67. Gilbeau L, et al. Surgical resection and radiotherapy for primary retroperitoneal soft tissue sarcoma. Radiother Oncol. 2002;65(3):137–43.
68. Pawlik TM, et al. Long-term results of two prospective trials of preoperative external beam radiotherapy for localized intermediate-or high-grade retroperitoneal soft tissue sarcoma. Ann Surg Oncol. 2006;13(4):508–17.
69. Feng M, et al. Long-term outcomes after radiotherapy for retroperitoneal and deep truncal sarcoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007;69(1):103–10.
70. Ballo MT, et al. Retroperitoneal soft tissue sarcoma: an analysis of radiation and surgical treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007;67(1):158–63.
71. Paryani NN, et al. Multimodality local therapy for retroperitoneal sarcoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;82(3):1128–34.
72. Smith MJ, et al. Combined management of retroperitoneal sarcoma with dose intensification radiotherapy and resection: long term results of a prospective trial. Radiother Oncol. 2014;110(1):165–71.
73. Pisters PW, et al. Phase I trial of preoperative concurrent doxorubicin and radiation therapy, surgical resection, and intraoperative electron-beam radiation therapy for patients with localized retroperitoneal sarcoma. J Clin Oncol. 2003;21(16):3092–7.
74. Gronchi A, et al. Preoperative chemo-radiation therapy for localised retroperitoneal sarcoma: a phase I-II study from the Italian Sarcoma Group. Eur J Cancer. 2014;50(4):784–92.
75. Angele MK, et al. Effectiveness of regional hyperthermia with chemotherapy for high-risk retroperitoneal and abdominal soft tissue sarcoma after complete surgical resection: a subgroup analysis of a randomized phase-III multicenter study. Ann Surg. 2014;260(5):749–54.
76. Issels RD, et al. 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;4(4):483–92.
77. Radaelli S, et al. Emerging therapies for adult soft tissue sarcoma. Expert Rev Anticancer Ther. 2014;14(6):689–704.
78. Alektiar KM, et al. High-dose-rate intraoperative radiation therapy (HDR-IORT) for retroperitoneal sarcomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000;47(1):157–63.
79. Gieschen HL, et al. Long-term results of intraoperative electron beam radiotherapy for primary and recurrent retroperitoneal soft tissue sarcoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001;50(1):127–31.
80. Yoon SS, et al. Proton-beam, intensity-modulated, and/or intraoperative electron radiation therapy combined with aggressive anterior surgical resection for retroperitoneal sarcomas. Ann Surg Oncol. 2010;17(6):1515–29.
81. McBride SM, et al. Locoregional recurrence after preoperative radiation therapy for retroperitoneal sarcoma: adverse impact of multifocal disease and potential implications of dose escalation. Ann Surg Oncol. 2013;20(7):2140–7.
82. Roeder F, et al. A clinical phase I/II trial to investigate preoperative dose-escalated intensity-modulated radiation therapy (IMRT) and intraoperative radiation therapy (IORT) in patients with retroperitoneal soft tissue sarcoma. BMC Cancer. 2012;12:287.
83. DeLaney TF, 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(1):85–93.
84. Le Pechoux C, et al. Should adjuvant radiotherapy be administered in addition to front-line aggressive surgery (FAS) in patients with primary retroperitoneal sarcoma? Ann Oncol. 2013;24(3):832–7.
85. Haas RL, et al. Radiation therapy in retroperitoneal sarcoma management. J Surg Oncol. 2018;117(1):93–8.
86. Fairweather M, et al. Safety and efficacy of radiation dose delivered via iodine-125 brachytherapy mesh implantation for deep cavity sarcomas. Ann Surg Oncol. 2015;22(5):1455–63.

87. Dziewirski W, et al. Surgery combined with intraoperative brachytherapy in the treatment of retroperitoneal sarcomas. Ann Surg Oncol. 2006;13(2):245–52.
88. Raut C, et al. Why Primary Retroperitoneal Sarcoma (PRPS) Patients Undergoing Treatment At STRASS Institutions Did Not Enroll In STRASS: The STREXIT Study From EORTC STBSG And TARPSWG. Connective Tissue Oncology Society Meeting Final Program 2018. Abstract ID: 3042602.
89. Pervaiz N, et al. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. Cancer. 2008;113(3):573–81.
90. Woll PJ, et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicentre randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2012;13(10):1045–54.
91. Gronchi A, et al. Histotype-tailored neoadjuvant chemotherapy versus standard chemotherapy in patients with high-risk softtissue sarcomas (ISG-STS 1001): an international, open-label, randomised, controlled, phase 3, multicentre trial. Lancet Oncol. 2017;18(6):812–22.
92. Canter RJ, et al. A synovial sarcoma-specific preoperative nomogram supports a survival benefit to ifosfamide-based chemotherapy and improves risk stratification for patients. Clin Cancer Res. 2008;14(24):8191–7.
93. Haas RL, et al. Radiation Therapy as Sole Management for Solitary Fibrous Tumors (SFT): A Retrospective Study From the Global SFT Initiative in Collaboration With the Sarcoma Patients EuroNet. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2018;101(5):1226–33.
94. Gamboa AC, et al. Lung Surveillance Strategy for High-Grade Soft Tissue Sarcomas: Chest X-Ray or CT Scan? J Am Coll Surg. 2019;229(5):449–57.
95. Yahya Zaidi M, Cardona K. Post-operative surveillance in soft tissue sarcoma: using tumor-specific recurrence patterns to direct approach. Chin Clin Oncol. 2018;7(4):03.
96. Wong P, et al. Long-Term Quality of Life of Retroperitoneal Sarcoma Patients Treated with Pre-Operative Radiotherapy and Surgery. Cureus. 2017;9(10):e1764.
97. Callegaro D, et al. Long-term morbidity after multivisceral resection for retroperitoneal sarcoma. Br J Surg. 2015;102(9):1079–87.
98. Kattan MW, Leung DH, Brennan MF. Postoperative nomogram for 12-year sarcoma-specific death. J Clin Oncol. 2002;20(3):791–6.
99. Anaya DA, et al. Postoperative nomogram for survival of patients with retroperitoneal sarcoma treated with curative intent. Ann Oncol. 2010;21(2):397–402.
100. Raut CP, et al. External validation of a multi-institutional retroperitoneal sarcoma nomogram. Cancer. 2016;122(9):1417–24.
101. Tan MC, et al. Histology-based Classification Predicts Pattern of Recurrence and Improves Risk Stratification in Primary Retroperitoneal Sarcoma. Ann Surg. 2016;263(3):593–600.
102. Dario Callegaro, C.P.R, Deanna Ng, Dirk C Strauss, Charles Honore´, Eberhard Stoeckle, MD Sylvie Bonvalot, Rick L Haas, Nikolaos Vassos, Lorenzo Conti, Rebecca Gladdy, Mark Fairweather, Winan van Houdt, Yvonne Schrage, Frits van
Coevorden, Piotr Rutkowski, Rosalba Miceli, Alessandro Gronchi, Carol Swallow. Has the outcome of patients who undergo resection of primary retroperitoneal sarcoma changed over time? A time-trends study over the past 15 years. Ann Surg Oncol. 2020 (Submitted)
103. Khan AR, et al. Quality and strength of evidence of the Infectious Diseases Society of America clinical practice guidelines. Clin Infect Dis. 2010;51(10):1147–56.