

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20190636

## 软组织肉瘤的放射治疗:临床实践及进展

杨婧<sup>1,2</sup>, 王征<sup>1,2</sup>, 孔琳<sup>1,2</sup>, 章青<sup>1,2</sup>, 陆嘉德<sup>1,2\*</sup>

1. 上海市质子重离子医院放疗科, 上海 201315

2. 上海质子重离子放射治疗工程技术研究中心, 上海 201315

**[摘要]** 软组织肉瘤的治疗策略取决于肿瘤的病理学类型、组织分化及发病部位。放射治疗是软组织肉瘤的重要治疗手段之一。四肢软组织肉瘤经局部扩大切除后继以放射治疗可达到与截肢术同等的长期生存率,且可部分保存肢体功能;腹膜后肉瘤术前放射治疗可降低肿瘤局部复发的风险;头颈部软组织肉瘤通常因肿瘤无法完全切除而需接受术后或根治性放射治疗。采用术前放射治疗可获得与术后辅助放疗相似的局部控制和长期生存率,但显著降低了放疗相关的远期不良反应。放疗或联合化疗可缩小肿瘤体积,将部分无法手术切除的病例转化为可手术切除。此外,放射治疗也是无法进行或拒绝手术的软组织肉瘤患者的主要局部治疗手段。放射治疗新技术,如质子重离子射线放疗,因其较高的精确性及生物有效性,不仅可显著降低正常组织的治疗相关损伤风险,还可提高肿瘤尤其是放射敏感性较差的肿瘤的局部控制率。对于外照射治疗后复发或放射诱导的继发性软组织肿瘤,质子重离子射线治疗可作为重要的挽救性治疗手段。

**[关键词]** 放射治疗;软组织肉瘤;质子重离子放射治疗;临床进展

**[中图分类号]** R 730.262 **[文献标志码]** A

### Radiotherapy for soft-tissue sarcoma: clinical practice and progress

YANG Jing<sup>1,2</sup>, WANG Zheng<sup>1,2</sup>, KONG Lin<sup>1,2</sup>, ZHANG Qing<sup>1,2</sup>, LU Jia-de<sup>1,2\*</sup>

1. Department of Radiotherapy, Shanghai Proton and Heavy Ion Center, Shanghai 201315, China

2. Shanghai Engineering Research Center of Proton and Heavy Ion on Radiation Therapy, Shanghai 201315, China

**[Abstract]** The treatment strategies for soft-tissue sarcoma (STS) largely depend on the histological subtype, differentiation, and the origin of the disease. Radiotherapy is an important component of the multi-modality management for STS. For STS of the extremities, surgery followed by adjuvant radiotherapy can produce identical disease control and overall survival rates as compared to amputation, but ensures function preservation. Pre-operative radiotherapy improves disease control for retroperitoneal STS. Adjuvant or definitive radiation therapy is a vital component for STS of the head and neck region. Pre-operative radiotherapy, as compared to post-operative radiation, produces similar disease control rates yet reduces late treatment-induced toxicities. Furthermore, radiotherapy is the mainstay treatment modality for inoperable or unresectable STS. Novel radiotherapy technology such as particle beam radiation therapy (PBRT) can not only reduce radiation-induced toxicities but also improve disease control especially for radioresistant subtypes, due to its high precision and improved biological effectiveness. PBRT is also a potentially effective option for salvaging STS patients who failed previous course of radiotherapy, or for patients diagnosed with radiation-induced secondary primary STS.

**[Key Words]** radiotherapy; soft-tissue sarcoma; proton and heavy ion radiotherapy; clinical progress

软组织肉瘤是一类包含多种组织病理学类型的异质性疾病,全球发病率为每年(1.8~5)/10万<sup>[1]</sup>。不同软组织肉瘤病理类型及分化的生物学行为各异,可发生于身体几乎所有部位,其中50%发生于四肢、40%发生于躯干及腹膜后、10%发生于

头颈部。软组织肉瘤患者的治疗策略及患者预后与肿瘤的病理类型、分化及发病部位密切相关。其治疗方式也不断演变,囊括了手术、放疗、化疗及多种手段的结合,许多治疗观念也在不断进步<sup>[2]</sup>。例如,随机临床研究<sup>[3]</sup>结果已显示,四肢软组织肉瘤患

**[收稿日期]** 2019-04-28

**[接受日期]** 2019-06-15

**[基金项目]** 上海市卫计委科研课题(20174Y076),上海市浦东新区科技发展基金民生科研项目(PKJ2018-Y50)。Supported by Scientific Research Program of Shanghai Medical Planning Commission(20174Y076) and Scientific People's Livelihood Project of Science and Technology Fund of Shanghai Pudong New Area(PKJ2018-Y50)。

**[作者简介]** 杨婧,博士,主治医师。E-mail:jing.yang@sphic.org.cn

\*通信作者(Corresponding author)。Tel: 021-37990333, E-mail:jiade.lu@sphic.org.cn

者经过保肢技术结合辅助放疗后的生存率与截肢技术相当;部分研究<sup>[4]</sup>结果亦证实,四肢的高级别软组织肉瘤的术后辅助放疗在提高局部控制率的同时可延长患者的生存时间。然而,目前高达30%的该类患者在保肢术后未接受辅助放射治疗<sup>[5]</sup>。另一方面,软组织肉瘤因相对较低的发病率和原发于全身不同部位时各异的临床表现与生物学行为,目前关于其放射治疗技术和模式的随机临床研究较少。鉴于此,本文对不同放射治疗技术及其在软组织肉瘤临床治疗中的应用与实施时机予以阐述和探讨。因儿童软组织肉瘤的发病情况及放射治疗原则、技术与成人差异较大,尤其是年幼患者通常不应过早接受放射治疗,本文对常用于儿童软组织肉瘤的治疗方法不予详述。

## 1 放射治疗技术

1.1 调强放射治疗 基于光子射线的外放射治疗(即外照射)一直是软组织肉瘤治疗最主要的技术。适形调强放射治疗(intensity-modulated radiation therapy, IMRT)是精确的肿瘤放射治疗技术,可针对靶区的三维形态及靶区内(或周围)正常组织器官的具体解剖情况,对射线束流进行强度调节。IMRT通常需要多角度入射射线。IMRT的每个照射野内剂量分布不均匀,但多个射野整合后,整个靶区体积内剂量分布较常规照射技术更为适形且剂量分布均匀。随着IMRT技术应用的普及,肿瘤照射剂量增加的同时,周围正常组织器官获得了更好的保护,治疗增益比(therapeutic ratio, TR)提高。目前,调强放射是软组织肉瘤尤其是毗邻重要危及器官(organs at risk, OARs)肿瘤的首选光子治疗技术。

1.2 质子重离子放射治疗 虽然IMRT较常规光子照射可有效提高TR,但对于发生于解剖结构复杂部位的肿瘤,放疗剂量仍可能受到邻近重要器官及神经血管等组织的限制。此外,多种类型的软组织肉瘤对光子放疗不敏感<sup>[6-7]</sup>。质子重离子射线的放射治疗因其特有的物理学特性,在入射人体后能量释放较低,而在其射线末端形成一个能量释放峰(Bragg峰),其后能量释放骤减并接近0。因其能量释放精准性和良好的剂量分布,质子重离子放射治疗是目前最精确的放疗技术,可最大程度避免肿瘤周围正常组织的高剂量照射,减少放疗毒性反应。此外,质子重离子射线因具有较高的相对生物学效

应<sup>[8-9]</sup>、低氧增强比、不依赖细胞周期与致DNA双链断裂等多种放射生物学特征,对放疗抵抗的肿瘤细胞(如软组织肉瘤)的杀伤作用更强、更为有效。

近年来已发表的部分研究结果提示,重(碳)离子射线放疗可使软组织肉瘤患者获益。日本的一项研究<sup>[10]</sup>中,24例无法手术的腹膜后肉瘤患者接受52.8~73.6 GyE的碳离子治疗后,2年和5年总生存率为75%和50%,肿瘤局部控制率为77%和69%。在头颈部肿瘤患者中,一项前瞻性临床研究<sup>[11]</sup>使用碳离子70.4 GyE治疗16次后,其3年总生存率和肿瘤局部控制率分别为91.8%和74.1%。在肢体肉瘤患者中,一项包含了17例患者的I/II期临床研究<sup>[12]</sup>结果显示,碳离子放疗52.8~70.4 GyE后,患者可获得较高的5年肿瘤局部控制率,达76%。另一项研究<sup>[13]</sup>中,用碳离子治疗的48例脊柱肉瘤患者同样采用了52.8~70.4 GyE的剂量,5年肿瘤局部控制率和患者总生存率分别为79%和52%。上海市质子重离子医院是中国首家同时具有质子和重离子技术的放射治疗临床和研发中心。在其一项针对51例复发高危(含第二原发和放疗后复发)的头颈部肉瘤患者的研究<sup>[14]</sup>中,质子和碳离子治疗后2年的肿瘤局部控制率和患者生存率分别达79%和90%。

1.3 近距离放射治疗 近距离放射治疗将放射源放置于肿瘤靶区内部或附近,给予靶区剂量集中且范围精确的照射。近距离放疗是最早用于肿瘤的放疗技术,通常可依据治疗靶区放射源的放置方式、肿瘤照射的剂量及照射持续时间分类,如组织间插植(interstitial)和腔内(intracavitary)近距离放疗,低剂量率(low dose-rate, LDR)和高剂量率(high dose-rate, HDR)近距离放疗,短期(如后装系统)和永久(如粒子植入)近距离放疗等。因治疗安全性和近距离放疗后装治疗机的普及,目前最常用于软组织肉瘤治疗的近距离放疗技术为HDR后装近距离放疗(如采用铱-192放射源)。

早期由美国纽约纪念医院Sloan-Kettering癌症中心完成的2项随机临床研究结果显示,四肢或表浅的躯干软组织肉瘤手术全切后,高剂量的辅助近距离放射治疗(42~45 Gy, 4~6 d)可显著降低高级别肿瘤的局部复发率;接受照射患者的肿瘤5年局部控制率为89%,明显高于未接受治疗者(66%,  $P=0.0025$ )<sup>[15-16]</sup>。然而,近距离治疗对低级别肿瘤的预后无显著影响<sup>[17]</sup>。目前,美国近距离放射治

疗学会的专家共识建议,单一近距离放射治疗可用于局部复发危险度较低的软组织肉瘤患者的术后治疗,或曾接受放射治疗的复发软组织肉瘤患者。高危患者因近距离放射治疗可能无法完全覆盖靶区,故通常需作为加量治疗与外照射联合使用<sup>[18]</sup>。

放射性粒子植入属永久性近距离放疗,通过对肿瘤体内植入放射性粒子(如碘-125或钯-103),进而给予肿瘤较高剂量的局部治疗。由于每个粒子的射线的有效距离较短,通常对大体积肿瘤需使用较多放射性粒子。然而,相较于常规光子射线放疗,放射性粒子植入对软组织肉瘤的临床疗效尚无临床数据支持。因放射性粒子半衰期较长(如常用的碘-125半衰期为60 d),若短时间内肿瘤因高剂量照射出现体积缩小,可能造成粒子尤其是肿瘤体外侧部分的放射性粒子的位移,伤及周围器官组织。因此,粒子植入治疗不建议常规用于肿瘤根治性临床治疗或术后辅助治疗,尤其是头颈部和腹膜后肿瘤的治疗。

## 2 各部位软组织肉瘤的放射治疗

**2.1 四肢或躯干软组织肉瘤** 针对肢体和躯干的软组织肉瘤,20世纪90年代末发表的2项前瞻性随机对照研究(一项外放射治疗<sup>[4]</sup>和一项近距离放疗<sup>[19]</sup>)确立了手术加术后辅助放疗的治疗模式,其中术后放疗将肿瘤的5~10年局部控制率从单纯手术后的70%提升为90%以上。但是,尽管肿瘤局部控制率获得了显著提高,但患者的总生存期并未因此获益,且部分患者可能发生术后放疗相关的晚期毒性反应(如慢性疼痛、关节僵硬、骨折)。一项比较肢体软组织肉瘤术前和术后放疗的Ⅲ期随机研究结果提示,术前放疗与术后放疗的肿瘤局部控制率相似,但术前放疗后急性伤口并发症发生率高于术后放疗(35% vs 17%)。然而,因术前放疗照射范围和剂量较小,可大幅减低放疗引起的晚期毒性反应<sup>[20]</sup>。尽管急性伤口并发症有时表现较为严重,但通常为暂时且可控,而放疗相关的晚期毒性反应则持久且不可逆,对患者的生活质量影响较大<sup>[21]</sup>。因此,对于存在高危复发因素(如深部肿瘤、病理分级为G<sub>3</sub>、肿瘤最大径≥5 cm、肿瘤靠近神经和(或)血管导致手术难度增加)的患者,目前临床上推荐采用术前放射治疗,同时建议在有经验的外科中心进行手术,以进一步提高肿瘤局部控制率,并降低手术伤口并发症发生率<sup>[22]</sup>。

**2.2 头颈部软组织肉瘤** 虽然头颈部软组织肉瘤发生率不及所有肉瘤的10%,但因肿瘤通常临近重要组织器官而难以完成肿瘤全切,导致预后较差。放射治疗是头颈部软组织肉瘤治疗的重要组成部分。一项纳入94例头颈部软组织肉瘤患者的回顾性研究结果<sup>[23]</sup>显示,手术联合术后放疗较单纯手术可明显提高肿瘤的局部控制率(90% vs 52%)。另一项比较了手术+术后放疗、单纯手术、单纯放疗的研究<sup>[24]</sup>中,3组患者的肿瘤5年局部控制率分别为60%、54%、43%( $P < 0.05$ )。然而,在一项比较手术+放疗(40例)与单纯手术(14例)的研究中,虽然两组的局部控制率分别为77%、59%,但差异无统计学意义。另有研究<sup>[25]</sup>发现,放射剂量若不及65 Gy则不足以控制肿瘤。大样本(111例)研究的多因素分析显示,高级别、肿瘤直径大于5 cm的头颈部肉瘤患者需行术后放疗<sup>[26]</sup>。目前已发表的多项研究<sup>[27-30]</sup>支持采用术后辅助放射治疗,且疗效主要体现在局部控制率的提高。虽然近年来多项单中心研究结果<sup>[31-32]</sup>显示,患者经术后放疗或根治性放疗后可获得良好的长期肿瘤局部控制率(大于87%)和患者总生存率(83%~88%),但因较高的远处转移发生率,肿瘤局部控制率优势难以转化为患者总生存期的延长<sup>[33]</sup>。一项分析了146例前颅窝肉瘤的研究<sup>[34]</sup>亦指出,术后辅助放射治疗并非影响总生存的独立预后因素。

另一方面,若预测头颈部肉瘤可完整切除,术前放疗可能因较小的照射剂量和范围而减少远期毒性反应。一项纳入40例头颈部软组织肉瘤患者的前瞻性研究<sup>[35]</sup>显示,术前放射治疗可使患者获得良好的局部控制率(2年为80%)和较低的手术伤口并发症发生率(120 d内不及20%)。然而,目前尚无直接比较头颈部软组织肉瘤术前或术后放射治疗疗效的研究。NCCN指南根据头颈部软组织肉瘤的不同分期,建议ⅠA~ⅠB期未获得安全切缘者接受术后放疗,ⅡA期及以上者根据情况考虑手术联合术前或术后放疗,无法切除者首选根治性放射治疗<sup>[36]</sup>。

**2.3 腹膜后软组织肉瘤** 因缺乏高级别临床证据的支持,放射治疗在腹膜后肉瘤治疗中的作用目前尚未明确。尽管部分回顾性研究结果提示,术后辅助放射治疗可降低肿瘤的局部复发率<sup>[37-38]</sup>,但患者的总生存能否因此获益目前仍存争议<sup>[39-40]</sup>。另一方面,美国MD Anderson肿瘤中心报道了83例腹

膜后肉瘤患者经手术联合放射治疗(50例为术前放疗、33例为术后放疗)后的长期随访结果,5年晚期毒性反应发生率为10%,且仅出现在术后放疗组(中位剂量60 Gy)<sup>[41]</sup>。其他多项回顾性研究<sup>[42-44]</sup>也显示,晚期毒性反应多见于术后放疗,而在术前放疗中未见或少见。术前放疗靶区位置明确,照射剂量较术后放疗低,而原发肿瘤可阻隔放射敏感小肠而使其远离腹膜后区域,这些因素均有利于减少放疗的毒性反应,同时还可减少术中肿瘤播散的风险。因此,目前的临床指南和共识大多推荐对腹膜后肉瘤患者进行术前放射治疗<sup>[45]</sup>。欧洲癌症治疗及研究协作组(European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC)正在开展的一项 STRASS (EORTC-STBSG 62092-22092/NCT01344018) III期随机对照研究,将揭示术前放射治疗在腹膜后肉瘤中的作用。

**2.4 复发及第二原发软组织肉瘤** 放射治疗后复发的肉瘤及放射诱导的第二原发(继发性)肉瘤是一类高度恶性、进展迅速且预后极差的肿瘤。其主要治疗方法为手术切除,常规光子放疗的疗效尚无定论<sup>[46]</sup>。一项纳入25例手术及放疗后复发的四肢肉瘤患者的回顾性研究<sup>[47]</sup>结果提示,手术结合术后再程放疗较单纯手术可提高肿瘤的局部控制率。然而,一项纳入62例类似患者的研究对比了局部广泛切除术后加与不加放疗对既往接受放疗的复发肉瘤患者的疗效,结果显示,辅助放疗不仅未提高肿瘤的局部控制率,且增加了中重度治疗相关毒性反应(80% vs 17%)<sup>[48]</sup>。因此,NCCN指南建议,对于肢体/躯干浅表及头颈部复发肉瘤,若病灶可切除,术后是否采用辅助放射治疗需根据具体病情决定<sup>[35]</sup>。

2017年发表的一项纳入25例头颈部放射诱导第二原发肉瘤患者的回顾性研究<sup>[49]</sup>提示,R0或R1手术切除较单纯放射治疗可显著提高患者的总生存率及疾病相关生存率。然而,在一些复杂解剖部位(如头颈部),通常难以实现病灶的完整切除,而再程高剂量放疗可能使患者获益<sup>[50]</sup>。目前尚缺乏基于光子射线的再程治疗放射诱导第二原发肉瘤的系统性研究,仅有个案报道提示,再程放疗可引起严重的治疗相关不良反应,同时仅有一般的姑息性疗效<sup>[51]</sup>。

质子重离子放射治疗为该难治性疾病提供了可能有效的治疗选择。上海市质子重离子医院

2018年发表的一项纳入19例头颈部放射治疗或术后复发肉瘤患者的回顾性研究<sup>[52]</sup>结果显示,患者经质子或碳离子治疗后,1年肿瘤局部控制率与患者总生存率分别达74.6%与86.5%,仅2例出现了远期严重不良反应;近期完成的另一项纳入19例头颈部肿瘤放疗后复发或放射诱导的第二原发骨与软组织肉瘤患者的回顾性研究<sup>[13]</sup>显示,接受碳离子再程放射治疗后,患者的1年肿瘤局部控制率及总生存率为73.7%和77.8%,且放疗毒性轻微,3级及以上急性不良反应发生率为15.8%,3级及以上远期不良反应发生率仅10.5%。鉴于放疗后复发与放射诱导第二原发肉瘤的低发病率,目前尚无这两种疾病再程放疗相关的前瞻性研究报道。

### 3 小结

手术切除是软组织肉瘤的主要治疗方法。放射治疗是具有高危复发因素软组织肉瘤有效的辅助治疗手段,可显著提高肿瘤的局部控制率。术前放射治疗的靶区体积和处方剂量,肿瘤周围正常器官或组织的受照范围和剂量均明显低于术后放疗,故放疗相关的晚期毒性反应发生率较低。然而,辅助放疗是否可显著提高患者生存率目前尚无定论。此外,放疗是无法手术患者(如临近重要OARs的头颈部肿瘤)的主要局部治疗手段。放疗新技术,如质子重离子放疗,因其较高的精确性及生物有效性,可能进一步提高软组织肉瘤尤其是放射敏感性较低肿瘤类型(如恶性外周神经鞘膜瘤、黏液纤维肉瘤)的局部控制率。质子重离子放射治疗也是放疗后复发或放射诱发第二原发(继发性)软组织肉瘤的治疗选择。

### 参考文献

- [1] PDQ Adult Treatment Editorial Board. Adult Soft Tissue Sarcoma Treatment (PDQ®): Health Professional Version [J/OL]. PDQ Cancer Information Summaries. Bethesda (MD), 2002. [2019-04-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK66046/>
- [2] SHAH C, VERMA V, TAKIAR R, et al. Radiation therapy in the management of soft tissue sarcoma: a clinician's guide to timing, techniques, and targets[J]. *Am J Clin Oncol*, 2016, 39(6):630-635.
- [3] ROSENBERG S A, TEPPER J, GLATSTEIN E, et al. The treatment of soft tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and

- (2) the role of adjuvant chemotherapy[J]. *Ann Surg*, 1982, 196:305-315.
- [4] YANG J C, CHANG A E, BAKER A R, et al. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity[J]. *J Clin Oncol*, 1998,16(1):197-203.
- [5] KOSHY M, RICH S E, MOHIUDDIN M M. Improved survival with radiation therapy in high-grade soft tissue sarcomas of the extremities: a SEER analysis[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 77(1):203-209.
- [6] KEPKA L, DELANEY T F, SUIT H D, et al. Results of radiation therapy for unresected soft-tissue sarcomas[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 63(3):852-859.
- [7] 乐紫好,刘 勇. 重离子肿瘤放射生物学的研究进展[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2015, 24(5):600-603.
- [8] KANAI T, ENDO M, MINOHARA S, et al. Biophysical characteristics of HIMAC clinical irradiation system for heavy-ion radiation therapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999, 44(1):201-210
- [9] TSUJII H, KAMADA T, BABA M, et al. Clinical advantages of carbon-ion radiotherapy[J]. *New J Phys*, 2008, 10(7): 075009.
- [10] SERIZAWA I, KAGEI K, KAMADA T, et al. Carbon ion radiotherapy for unresectable retroperitoneal sarcomas[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 75(4):1105-1110.
- [11] JINGU K, TSUJII H, MIZOE J E, et al. Carbon ion radiation therapy improves the prognosis of unresectable adult bone and soft-tissue sarcoma of the head and neck[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 82(5):2125-2131.
- [12] SUGAHARA S, KAMADA T, IMAI R, et al. Carbon ion radiotherapy for localized primary sarcoma of the extremities: results of a phase I/II trial[J]. *Radiother Oncol*, 2012, 105(2):226-231.
- [13] MATSUMOTO K, IMAI R, KAMADA T, et al. Impact of carbon ion radiotherapy for primary spinal sarcoma [J]. *Cancer*, 2013, 119(19):3496-3503.
- [14] YANG J, GAO J, QIU X X, et al. Intensity-modulated proton and carbon-ion radiation therapy in the management of head and neck sarcomas[J]. *Cancer Med*, 2019. [Epub ahead of print].
- [15] PISTERS P W, HARRISON L B, LEUNG D H, et al. Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma [J]. *J Clin Oncol*, 1996, 14(3):859-868.
- [16] HARRISON L B, FRANZESE F, GAYNOR J J, et al. Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in the management of completely resected soft tissue sarcomas of the extremity and superficial trunk[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1993, 27(2): 259-265.
- [17] PISTERS P W, HARRISON L B, WOODRUFF J M, et al. A prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in the management of low-grade soft tissue sarcomas of the extremity and superficial trunk[J]. *J Clin Oncol*, 1994, 12(6):1150-1155.
- [18] NAGHAVI A O, FERNANDEZ D C, MESKO N, et al. American Brachytherapy Society consensus statement for soft tissue sarcoma brachytherapy[J]. *Brachytherapy*, 2017, 16(3):466-489.
- [19] PISTERS P W, HARRISON L B, LEUNG D H, et al. Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma [J]. *J Clin Oncol*, 1996,14(3):859-868.
- [20] O'SULLIVAN B, DAVIS A M, TURCOTTE R, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs; A randomised trial[J]. *Lancet*, 2002, 359(9325): 2235-2241.
- [21] CORREA R, GÓMEZ-MILLÁN J, LOBATO M, et al. Radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the extremities[J]. *Clin Transl Oncol*, 2018, 20(9):1127-1135.
- [22] FIORE M, FORD S, CALLEGARO D, et al. Adequate local control in high-risk soft tissue sarcoma of the extremity treated with surgery alone at a reference centre: should radiotherapy still be a standard? [J]. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25(6):1536-1543.
- [23] TRAN LM, MARK R, MEIER R, et al. Sarcomas of the head and neck. Prognostic factors and treatment strategies [J]. *Cancer*, 1992, 70(1):169-177.
- [24] BARKER J L JR, PAULINO A C, FEENEY S, et al. Locoregional treatment for adult soft tissue sarcomas of the head and neck; an institutional review[J]. *Cancer J*, 2003, 9(1):49-57.
- [25] LE Q T, FU K K, KROLL S, et al. Prognostic factors in adult soft-tissue sarcomas of the head and neck[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997, 37(5):975-984.
- [26] BENTZ B G, SINGH B, WOODRUFF J, et al. Head and neck soft tissue sarcomas: a multivariate analysis of outcomes [J]. *Ann Surg Oncol*, 2004,11(6):619-628.
- [27] TEJANI M A, GALLOWAY T J, LANGO M, et al. Head and neck sarcomas: a comprehensive cancer center experience [J]. *Cancers (Basel)*, 2013, 5(3):890-900.
- [28] GALY-BERNAIDOY C, GARREL R. Head and neck soft-tissue sarcoma in adults[J]. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 2016,133(1):37-42.
- [29] EELES R A, FISHER C, AHERN R P, et al. Head and neck sarcomas; prognostic factors and implications for treatment[J]. *Br J Cancer*, 1993, 68(1):201-207.
- [30] MENDENHALL W M, MENDENHALL C M, WERNING J W, et al. Adult head and neck soft tissue sarcomas[J]. *Head neck*, 2005, 27(10):916-922.
- [31] ANDRA C, RAUCH J, LI M, et al. Excellent local control and survival after postoperative or definitive radiation therapy

- for sarcomas of the head and neck[J]. *Radiat Oncol*, 2015, 10:140.
- [32] VITZTHUM L K, BROWN L C, ROONEY J W, et al. Head and neck soft tissue sarcomas treated with radiation therapy[J]. *Rare tumors*, 2016, 8(2):6165.
- [33] DE BREE R, VAN DER WAAL I, DE BREE E, et al. Management of adult soft tissue sarcomas of the head and neck[J]. *Oral oncol*, 2010, 46(11):786-790.
- [34] GIL Z, PATEL S G, SINGH B, et al. Analysis of prognostic factors in 146 patients with anterior skull base sarcoma: an international collaborative study[J]. *Cancer*, 2007, 110(5): 1033-1041.
- [35] O'SULLIVAN B, GULLANE P, IRISH J, et al. Preoperative radiotherapy for adult head and neck soft tissue sarcoma: assessment of wound complication rates and cancer outcome in a prospective series[J]. *World J Surg*, 2003, 27(7):875-883.
- [36] VON MEHREN M, RANDALL R L, BENJAMIN R S, et al. Soft tissue sarcoma, version 2. 2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16(5):536-563.
- [37] STOECKLE E, COINDRE J M, BONVALOT S, et al. Prognostic factors in retroperitoneal sarcoma: a multivariate analysis of a series of 165 patients of the French Cancer Center Federation Sarcoma Group[J]. *Cancer*, 2001, 92(2): 359-368.
- [38] GRONCHI A, LO VULLO S, FIORE M, et al. Aggressive surgical policies in a retrospectively reviewed single-institution case series of retroperitoneal soft tissue sarcoma patients[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(1):24-30.
- [39] BATES J E, DHAKAL S, MAZLOOM A, et al. The benefit of adjuvant radiotherapy in high-grade nonmetastatic retroperitoneal soft tissue sarcoma: a SEER analysis[J]. *Am J Clin Oncol*, 2018, 41(3):274-279.
- [40] TSENG W H, MARTINEZ S R, DO L, et al. Lack of survival benefit following adjuvant radiation in patients with retroperitoneal sarcoma: a SEER analysis[J]. *J Surg Res*, 2011, 168(2):e173-e180.
- [41] BALLO M T, ZAGARS G K, POLLOCK R E, et al. Retroperitoneal soft tissue sarcoma: an analysis of radiation and surgical treatment[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 67(1):158-163.
- [42] PEZNER R D, LIU A, CHEN Y J, et al. Full-dose adjuvant postoperative radiation therapy for retroperitoneal sarcomas[J]. *Am J Clin Oncol*, 2011, 34(5):511-516.
- [43] BISHOP A J, ZAGARS G K, TORRES K E, et al. Combined modality management of retroperitoneal sarcomas: a single-institution series of 121 patients[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015, 93(2):158-165.
- [44] LE PÉCHOUX C, MUSAT E, BAEY C, et al. Should adjuvant radiotherapy be administered in addition to front-line aggressive surgery (FAS) in patients with primary retroperitoneal sarcoma? [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(3):832-837.
- [45] BALDINI EH, WANG D, HAAS R L, et al. Treatment guidelines for preoperative radiation therapy for retroperitoneal sarcoma: preliminary consensus of an international expert panel[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015, 92(3):602-612.
- [46] GIANNINI L, INCANDELA F, FIORE M, et al. Radiation-induced sarcoma of the head and neck: a review of the literature[J]. *Front Oncol*, 2018, 8:449.
- [47] CATTON C, DAVIS A, BELL R, et al. Soft tissue sarcoma of the extremity. Limb salvage after failure of combined conservative therapy[J]. *Radiother Oncol*, 1996, 41(3): 209-214.
- [48] TORRES M A, BALLO M T, BUTLER C E, et al. Management of locally recurrent soft-tissue sarcoma after prior surgery and radiation therapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 67(4):1124-1129.
- [49] ROSKO A J, BIRKELAND A C, CHINN S B, et al. Survival and margin status in head and neck radiation-induced sarcomas and de novo sarcomas[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2017, 157(2):252-259.
- [50] TAN A, NGAN S Y, CHOONG P F. Post-radiation sarcoma of the neck treated with re-irradiation followed by wide excision[J]. *World J Surg Oncol*, 2006, 4:69.
- [51] GRAHAM J D, ROBINSON M H, HARMER C L. Re-irradiation of soft-tissue sarcoma[J]. *Br J Radiol*, 1992, 65(770):157-161.
- [52] YANG J, GAO J, WU X, et al. Salvage carbon ion radiation therapy for locally recurrent or radiation-induced second primary sarcoma of the head and neck[J]. *J Cancer*, 2018, 9(12):2215-2223.