

УДК 616-006.3

ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ (ИОЛТ) В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

А.А. Курильчик, А.Л. Зубарев, А.Л. Стародубцев, В.Е. Иванов, Ю.В. Гуменецкая, А.А. Жеравин, Г.С. Жамгарян

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба, филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, г. Обнинск

Ключевые слова: саркомы мягких тканей, химиолучевое воздействие, дистанционная гамма-терапия, интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ), локальный контроль, курсовая доза

Саркомы мягких тканей (СМТ) — это редкая группа злокачественных новообразований, характеризующаяся склонностью к упорному рецидивированию, а также к раннему и преимущественно гематогенному метастазированию. В настоящее время методом выбора в лечении СМТ является комбинированный подход, в основе которого радикальная органосохранная операция, дополненная различными вариантами химиолучевого воздействия. Для повышения эффективности органосохраняющего лечения необходимо усилить местное воздействие на зону риска. Одним из методов усиления локального воздействия является интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ). В нашей статье рассмотрим преимущества и перспективы развития данной методики в комбинированном и комплексном лечении СМТ.

Саркомы мягких тканей (СМТ) — это редкая группа злокачественных новообразований преимущественно мезенхимального генеза, которые в совокупности составляют не более 2% всех злокачественных опухолей человека [1, 2].

В России в 2013 г. число заболевших саркомами мягких тканей было 3413, что составило 0,6% от всех онкологических заболеваний [3]. Заболеваемость саркомами — 1,7 на 100 000 населения, смертность — 1,5 на 100 000 населения [4, 5].

Несмотря на множество гистологических вариантов СМТ, всех объединяют такие общие свойства, как мультицентричный и инфильтрирующий характер роста, нечеткие границы со здоровыми тканями, склонность к упорному рецидивированию, а также к раннему и преимущественно гематогенному метастазированию.

Для всех СМТ характерно частое рецидивирование. Более 80% всех рецидивов наблюдаются в первые два года после лечения [6]. Склонность к частому рецидивированию обусловлена биологическими свойствами сарком: мультицентрический характер роста, формирование псевдокапсулы опухо-

ли, без четких границ со здоровыми окружающими тканями, что затрудняет выполнение радикальных операций, распространение сарком по межмышечным и перинеуральным пространствам далеко за пределы основного опухолевого очага [7]. В связи с этим частота возникновения рецидивов сарком напрямую зависит от радикальности выполненной операции [8]. Так, при различных объемах оперативных вмешательств частота возникновения рецидивов составляет при локальной эксцизии 93%, при широкой эксцизии — 49%, при вторичной широкой эксцизии — 73%, при радикальной резекции — 20%, после ампутации — 6% [9]. Наличие опухолевых клеток по краю резекции — предсказательный фактор локального рецидива. При негативных краях резекции уровень локального контроля может быть достигнут до 88%, в то же время положительный край резекции снижает локальный контроль до 56% [10]. Исследования Trovik C.S. и соавт. показали, что нерадикальное иссечение является предсказывающим фактором только локального рецидива и не влияет на частоту развития отдаленных метастазов [11].

В настоящее время методом выбора в лечении СМТ является комбинированный подход, в основе которого радикальная органосохранная операция, дополненная различными вариантами химиолучевого воздействия. Это позволило улучшить результаты лечения сарком [12, 13].

Адрес для корреспонденции

Стародубцев А.Л.
E-mail: starodubtsev2008@rambler.ru

Ввиду повсеместного распространения органосохраняющих операций повышается риск увеличения числа нерадикальных и условно радикальных операций, что, несомненно, приводит к повышению частоты локальных рецидивов опухоли. Для повышения эффективности органосохраняющего лечения необходимо усилить местное воздействие на зону риска — «ложе» удаленной опухоли и окружающие мягкие ткани. С этой целью используется комбинация оперативного вмешательства и лучевой терапии. Лучевая терапия применяется как в предоперационном, так и в послеоперационном периоде. Применяется в основном дистанционная гамма-терапия. В отдельных центрах имеется опыт применения брахитерапии. В последние десятилетия большое распространение получило применение интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ) [14–16, 36].

Мировой опыт использования интраоперационной лучевой терапии насчитывает несколько тысяч пациентов. Интраоперационное облучение осуществляется в основном на ускорителях или бетатронах, генерирующих электронное излучение. К настоящему времени в ряде стран создана специальная аппаратура для проведения ИОЛТ онкологическим больным, которая пока не получила широкого распространения из-за высокой стоимости ускорителей. Мегавольтная лучевая терапия быстрыми электронами применяется в онкологии более полувека и имеет ряд важных преимуществ из-за следующих физических характеристик электронного излучения:

- глубины проникновения электронов, которая пропорциональна средней энергии и может регулироваться в зависимости от поставленной задачи;
- максимума поглощенной дозы, находящегося на заданной глубине;
- резкого падения дозы быстрых электронов после достижения максимума, значительно уменьшающего облучение здоровых тканей, располагающихся за патологическим очагом [17, 18].

Данные преимущества быстрых электронов явились основанием для проведения клинической опробации ИОЛТ при комбинированном лечении злокачественных новообразований различных локализаций, таких как рак молочной железы, рак желудка, легких, сарком костей и мягких тканей, в онкогинекологии и др. [19–22].

Развитие метода ИОЛТ в клинической практике имеет значительную историю и берет начало с 1909 г., когда Векс С. [23] впервые провел облучение семи больных с нерезектабельными опухолями желудка, используя рентгеновские лучи. Попытки использовать рентгенотерапию для облучения злокачественных опухолей внутренних органов предпринимались многими исследователями, но в большинстве случаев заканчивались неудачами из-

за несовершенства применяемой техники облучения и лучевых повреждений тканей.

Возрождение методики интраоперационной лучевой терапии на современном уровне началось в Японии группой ученых под руководством проф. М. Abe в 1964 г. в университете Киото. Они применяли ИОЛТ в однократных дозах 20–40 Гр. Однако последующие их исследования показали, что применение ИОЛТ в однократных дозах 20–30 Гр с энергией быстрых электронов 12 МэВ вызывало в отдаленные сроки выраженные лучевые повреждения (лучевые невриты, плексалгии, а в костях выраженные явления остеопороза, вплоть до патологических переломов при отсутствии в них метастазов). Поэтому дальнейшие исследования были направлены на определение толерантности органов и тканей, вовлекаемых в поле облучения [24]. В более поздних работах авторы указывают о пороговом уровне толерантной однократной дозы ИОЛТ, при которой не развиваются тяжелые осложнения со стороны периферических нервов и других тканей, в пределах 20–25 Гр [25].

В понимании механизмов действия высокой однократной дозы электронного облучения большую роль сыграли более поздние работы японских ученых под руководством М. Kobayashi (1986) [26]. Авторы провели иммунохимическое и электронно-микроскопическое изучение лучевого патоморфоза перевиваемой злокачественной опухоли ММ 46 у мышей линии СЗН/Не. Облучение опухоли пучком быстрых электронов мощностью 6 МэВ в разовой дозе 30 Гр проводилось через 6–7 дней после перевивания. Изменения в основной группе зафиксированы на третий день после облучения, отмечено появление дегенеративных и распухших опухолевых клеток, наличие гигантских многоядерных клеток. Через 14 дней после облучения вокруг сохранившихся опухолевых клеток сформировалась толстая коллагеновая капсула. Одновременно каждое соединительнотканное волокно также имело больший диаметр по сравнению с контрольной группой, что связано не только с непосредственным воздействием быстрых электронов на опухолевую ткань, но и с резким снижением кровоснабжения вследствие наступившего склероза.

Не менее важной является проблема изучения лучевой толерантности нормальных органов и тканей, неизбежно попадающих в поле облучения. Необходимо было подобрать такую однократную дозу интраоперационного облучения, которая бы позволила:

- оказать существенное канцерогенное действие на злокачественные клетки;
- не превысить резервные возможности окружающих органов, включаемых в зону облучения;
- не нарушить процессы заживления в послеоперационном периоде [26].

В эксперименте была изучена реакция сосудистой стенки на интраоперационное облучение в зависимости от величины однократной дозы и в различные сроки наблюдения. В работах W.E. Sindelar и соавт. [27] облучению подвергались абдоминальный отдел аорты и нижняя полая вена. В экспериментальных исследованиях M. Barnes и соавт. из Национального института рака США [28] изучались реакции сосудов средостения. ИОЛТ осуществлялась пучком быстрых электронов с энергией в 10 МэВ, авторы использовали различные дозы интраоперационного облучения: 20; 30; 40; 47 Гр. Проводился анализ течения послеоперационного периода и общего состояния облученных собак. В работах не описывается нарушение заживления послеоперационной раны, не наблюдалось отклонений в рутинных гематологических, урологических и серологических анализах. Были описаны изменения артериальных сосудов в виде фиброэластической пролиферации, ограниченной только субэндотелием. Реже встречалась пролиферация интимы, распространяющаяся ниже эластичной мембраны в среднюю оболочку аорты. Степень реакции артериальной сосудистой стенки прямо пропорционально зависела от величины однократной дозы облучения. Также было отмечено: крупные венозные сосуды обладают большим уровнем толерантности по отношению к высокой однократной дозе интраоперационного облучения. Исследователями не описывается каких-либо микроскопических изменений в венозной стенке, независимо ни от величины дозы ИОЛТ, ни от сроков наблюдения.

В исследованиях W.F. Sindelar и соавт. [27] из Национального института здоровья (США) изучалось влияние ИОЛТ на заживление сосудистых анастомозов. У собак на брюшном отделе аорты формировались анастомозы по типу «конец в конец», на которые затем проводилась ИОЛТ в дозе 20; 30; 40; 45 Гр, одним полем 4×15 см. Ни в одном случае не возникало недостаточности анастомозов даже при однократной дозе 45 Гр. Однако последующие наблюдения в течение 24 мес свидетельствовали о развитии процессов стенозирования сосудистого русла в зоне облучения за счет явления фиброза в интимной и средней оболочках аорты. У одной собаки на аутопсии был обнаружен аортокавальный свищ в зоне анастомоза, который не проявлялся при жизни. Доза интраоперационного облучения в этом случае составила 45 Гр. Авторы пришли к заключению, что не следует применять ИОЛТ в дозах, превышающих 30 Гр, поскольку это приводит к повышенной гибели клеток интимной оболочки аорты с потерей их способности к восстановлению. Кроме того, повреждение эластичных волокон туники меди ведет к истончению и фиброзной стенки аорты, что в конечном итоге может вызвать развитие аневризмы или разрыв сосуда. При эксперименталь-

ном исследовании использовались сочетания ИОЛТ с дистанционной лучевой терапией (ДЛТ): было выявлено, что интраоперационное облучение на область чревного ствола в разовой дозе 20–40 Гр в сочетании с наружным облучением верхней половины брюшной полости в СОД 40–50 Гр замедляет процессы заживления, замедляя новообразование коллагеновых волокон, особенно 1-го и 3-го типов. В большинстве случаев ДЛТ в указанной дозе приводит к образованию постлучевых язв желудка в сроки от 23 до 58 дней от начала облучения. При сочетании с ИОЛТ время появления язвенных дефектов на слизистой оболочке желудка укорачивалось в 1,5–2 раза [26].

Американские исследователи Nag S., Shasba D., Janian N. и соавт. [29] изучали толерантность периферических нервов. Поводом для исследования послужили явления нейропатии у больных СМТ, получивших ранее ИОЛТ однократными дозами 20 Гр и выше. Авторы, занимавшиеся экспериментальной ИОЛТ, пришли к заключению, что принципиальной дозолимитирующей тканью при проведении интраоперационного облучения являются нервные стволы, так как их невозможно путем мобилизации и ретракции вывести из поля облучения. Исследования в эксперименте показали, что интраоперационное облучение в дозах 10–15 Гр не приводит к повреждениям периферических нервов.

В 1994 г. на V Международном симпозиуме по ИОЛТ в г. Лионе (Франция) по проблеме ИОЛТ была принята резолюция, которая рекомендует максимально допустимую однократную дозу ИОЛТ – 20 Гр [30].

Применение ИОЛТ электронным пучком позволяет подводить высокую дозу облучения непосредственно на ложе удаленной опухоли (зона риска) во время хирургического вмешательства с минимальным облучением окружающих нормальных тканей, которые могут быть выведены из зоны облучения путем мобилизации или экранирования. Таким образом, удастся избежать негативного воздействия на кожу, подкожную клетчатку и соответственно уменьшить риск развития фиброза и сохранить косметический результат [31]. Кроме того, ИОЛТ позволяет сократить сроки проведения послеоперационной лучевой терапии, а возможно, и заменить ее.

По данным Calvo F.A. и соавт. [32], основные преимущества взаимодействия хирургии и интраоперационной лучевой терапии включают три основных положения:

- снижается вероятность роста резидуальной опухоли;
- резкое увеличение радиобиологического эффекта путем применения высокой однократной дозы излучения, что приводит к увеличению суммарной очаговой зоны, превышая ее значения при стандартной лучевой терапии;

- оптимизация временных параметров комбинации операции и лучевой терапии.

В мировой практике применение ИОЛТ в комбинированном лечении СМТ началось в 1980-х годах, так как до этого СМТ рассматривались как исключительно радиорезистентные опухоли, требующие радикальных и сверхрадикальных объемов хирургического вмешательства. Чаще всего ИОЛТ применялась при забрюшинных опухолях, потому что в этих условиях выполнить операцию в радикальном объеме не всегда представлялось возможным. Национальный институт рака (США) провел рандомизированное исследование у 35 пациентов с первичными саркомами забрюшинного пространства, в котором сравнивали эффективность дистанционной гамма-терапии с применением и без ИОЛТ. Большинству больных выполнялись нерадикальные операции (R1). Группе больных без ИОЛТ проводили лучевую терапию расширенными полями в дозе 35–40 Гр и затем 15 Гр суженным полем (boost). Вторая группа больных получала ИОЛТ в дозе 20 Гр, далее — дистанционная гамма-терапия 35–40 Гр. Местные рецидивы возникли у 3 (20%) из 15 больных, получивших ИОЛТ, и у 16 (80%) из 20 больных, получивших только ДГТ ($p=0,001$). Также отмечено меньшее число лучевых осложнений со стороны тонкой кишки у больных, получивших ИОЛТ [32].

В таблице представлены данные клинических исследований с применением ИОЛТ и ДГТ при комбинированном лечении СМТ по данным зарубежной литературы.

Таким образом, на основании большинства проведенных исследований рекомендуемый интервал доз при ИОЛТ составляет 10–20 Гр, а при сочетании интраоперационного и наружного облучения максимально допустимыми являются дозы 20 и 50 Гр соответственно. Все исследователи рекомендуют выводить из поля интраоперационного облучения анатомические образования с низким порогом толерантности к лучевому воздействию. При технической невозможности выполнить это требование

необходимо использовать экранирование жизненно важных органов и тканей защитными приспособлениями из различных поглощающих материалов [22].

В Mayo Clinic ИОЛТ в комбинированном лечении применили у 87 больных первичными и рецидивными саркомами забрюшинного пространства и таза. При минимальном периоде наблюдения 1 год местные рецидивы зафиксированы у 3 (7%) из 43 больных первичными опухолями и у 17 (39%) из 44 больных с рецидивами [33]. В другом исследовании, включавшем 37 больных, показатели локального контроля и общей выживаемости при 5-летнем наблюдении составили 38 и 50% соответственно. При этом наилучшие показатели локального контроля наблюдались при выполнении радикальных операций (R0) — 74% [34].

Полученные результаты, выразившиеся в увеличении общей и безрецидивной выживаемости больных забрюшинными СМТ, привели к более широкому внедрению метода в клиническую практику и при лечении СМТ периферической локализации. Метод ИОЛТ при СМТ оказался патогенетически обоснованным, так как активно дополнял хирургическое лечение [35].

По данным немецких авторов из университета Мюнхена, при применении ИОЛТ и послеоперационной ДГТ в комбинированной терапии 29 больных СМТ 5-летний локальный контроль составил 84%. Показатели 5-летней общей и безметастатической выживаемости составили 66 и 54% соответственно. Число осложнений не превышало аналогичного показателя при традиционном лечении [37, 38].

В России достаточный клинический опыт по применению ИОЛТ накоплен в ФГБУ МРНЦ при лечении больных саркомами опорно-двигательного аппарата [39]. При анализе лечения 63 больных СМТ с использованием предоперационной ДГТ и ИОЛТ безрецидивная, безметастатическая и общая выживаемость была достоверно выше в сравнении с больными, получавшими только хирургическое лечение ($n=30$; $p<0,01$). Местные рецидивы возникли

Таблица. 5-летний локальный контроль у больных СМТ при использовании ИОЛТ по данным клинических исследований

Авторы	Число больных, п	Лечение	Локальный контроль, %	Осложнения, %
Richter H.J. et al., 2003	78	26 больных ИОЛТ 15 Гр + ДГТ 50 Гр	85	34
		52 больным только ДГТ 50 Гр	71	7
Kretzler A. et al., 2004	28	ИОЛТ 15 Гр + ДГТ 50 Гр	84	24
Niewald et al., 2009	38	ИОЛТ 12–15 Гр + ДГТ 50 Гр	63	13
Oertel S. et al., 2006	153	ИОЛТ 15 Гр + ДГТ 20–54 Гр	77	—
Call J.A. et al., 2012	61	ИОЛТ 7,5 Гр ДГТ 20–54 Гр	72	—
Barney B.M. et al., 2012	16	ИОЛТ 10–20 Гр ДГТ 50 Гр	58	19

кали в течение первого (60%) и второго (36%) года наблюдения у 16 (17%) пациентов. Метастазы развились у 41 (44%) больного, причем 76% метастазов развились в течение первого года наблюдения. При использовании предоперационной лучевой терапии отмечались ранние лучевые реакции в виде эритемы с развитием эпидермита у 4 (6,3%) пациентов. У больных, получивших только хирургическое лечение, вторичное заживление раны наблюдалось у 5 (17%) больных, а в группе с предоперационным облучением и ИОЛТ у 11 (17,4%), при этом гнойные осложнения были отмечены только у 6 (9,5%) человек [40].

В МНИОИ им. Герцена для проведения ИОЛТ используется цилиндрический ускоритель электронов «Микротрон-М» с энергией 6–22 МэВ. Данная установка позволяет проводить сеанс ИОЛТ как с тубусами, так и без использования тубусов за счет набора диафрагм и блоков. Клинический опыт по использованию ИОЛТ включает онкологических больных с различными локализациями: опухоли головы и шеи, легких, желудочно-кишечного тракта, мягкие ткани, злокачественные новообразования женской половой сферы [41].

В НИИ онкологии СО РАМН ИОЛТ в комбинированном лечении СМТ является одним из приоритетных направлений научных исследований [42]. За период с 1991 по 2005 г. накоплен клинический материал по хирургическому лечению с ИОЛТ в однократной дозе 15–20 Гр в комбинации с послеоперационной ДГТ в дозе 40–60 Гр [43]. При использовании ИОЛТ в однократной дозе 20 Гр и ДГТ – 40 Гр средняя суммарная курсовая доза в очаге-мишени возрастает до 80 изоГр, что на 42,9% больше по сравнению с использованием только адьювантной лучевой терапии, где суммарная курсовая доза составляет 60 Гр. Применение только ИОЛТ в однократной дозе 20 Гр суммарная курсовая доза в очаге-мишени равняется 72 изоГр, что на 28,6% выше, чем в контрольной группе [44]. Анализ эффективности комбинированного лечения СМТ показал достоверное улучшение показателей двух- и пятилетней безрецидивной выживаемости пациентов, получивших комбинированное лечение с ИОЛТ и ДГТ, в сравнении с использованием только послеоперационной ДГТ в стандартном режиме. В это же время в НИИ онкологии СО РАМН разрабатывались методики планирования с применением математических моделей. Был предложен способ радиобиологического планирования и расчета курсовых доз на основе известной математической модели ВДФ путем расширения области ее применения на однократные дозы больше 10 Гр для планирования ИОЛТ в сочетании с ДГТ. В условиях применения нового метода комбинированного лечения злокачественных опухолей (ИОЛТ и ДГТ) применение ма-

тематической модели ВДФ особенно актуально для соблюдения толерантности нормальных тканей [45].

Противопоказанием для проведения ИОЛТ являются: общие противопоказания к хирургическому лечению (нерезектабельность опухоли, прорастание в соседние органы, высокий риск при тяжелой соматической патологии); общие противопоказания к проведению лучевой терапии (распадающаяся опухоль, склонность к кровотечению, выраженная анемия, лейкопения, тромбоцитопения, сепсис, кахексия, тяжелая декомпенсированная сопутствующая патология).

Таким образом, несмотря на достаточно большой мировой опыт проведения интраоперационной лучевой терапии у больных СМТ, многие вопросы применения ИОЛТ как в самостоятельном плане, так и в сочетании с дистанционной лучевой терапией пока не решены. Актуальным остается вопрос изучения эффективности сочетанной лучевой терапии, выбор наиболее адекватной и эффективной курсовой дозы, определение показаний к выбору различных режимов лучевой терапии при комбинированном лечении СМТ, выбору границ и объема лечения для проведения ИОЛТ после удаления опухоли. Не менее важным остается определение оптимальных величин однократной дозы ИОЛТ и дополнительной суммарной дозы ДЛТ. До сих пор остаются дискуссионными вопросы места дистанционной лучевой терапии относительно хирургического этапа лечения, не определены четкие показания к применению лучевой терапии при различных формах и стадиях сарком.

ЛИТЕРАТУРА

1. Франк Г.А. Проблемы морфологической классификации и диагностики опухолей мягких тканей. *Практ. онкология*. 2004, т. 5, № 4, с. 231–236.
2. Jemal A., Siegel R. World Cancer Statistics, 2006. *CA Cancer J. Clin.* 2006, v. 56, p. 106.
3. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2010 г. *Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина*. 2012, № 10, с. 155–158.
4. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2015, 250 с.
5. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2015, 235 с.
6. Stojadinovic A., Leung D.H., Hoos A. et al. Analysis of the prognostic significance of microscopic margins in 2,084 localized primary adult soft tissue sarcomas. *Ann. Surg.* 2002, v. 235, p. 424–434.
7. Hartford A.C., Gohongi T., Fukumura D. et al. Irradiation of a primary tumor, unlike surgical removal, enhances angiogenesis suppression at a distal site: potential role of host-tumor interaction. *Cancer Res.* 2000, v. 60, p. 2128–2131.
8. Lartigau E., Gerbaulet H. Soft tissue sarcoma of the extremities in adults. *The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy*. Ed. by H. Gerbaulet et al. Leuven: ACCO, 2002, p. 561–572.

9. Le Vay J., O'Sullivan B., Catton C. et al. Outcome and prognostic factors in soft tissue sarcoma in the adult. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1993, v. 27, p. 1091.
10. Koea J.B., Leung D., Lewis J.J., Brennan M.F. Histopathologic type: an independent prognostic factor in primary soft tissue sarcoma of the extremity? *Ann. Surg. Oncol.* 2003, v. 10, p. 432-440.
11. Trovik C.S. Local recurrence of soft tissue sarcoma. A Scandinavian Sarcoma Group Project. *Acta. Orthop. Scand. Suppl.* 2001, v. 72 (300), p. 1-31.
12. Тришкина В.А. Оценка эффективности комбинированного (операция и лучевая терапия) лечения больных саркомами мягких тканей конечностей, подвергшихся сберегательным операциям. Автореферат дис. канд. мед. наук. СПб, 2008, 22 с.
13. Alektiar K.M., Hu K., Anderson L. et al. Highdose-rate intraoperative radiation therapy (HDR-IORT) for retroperitoneal sarcomas. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.* 2000, v. 47, p. 157-163.
14. Воробьев Г.И., Добродеев А.Ю. Интраоперационная лучевая терапия с радиосенсибилизацией цисплатином в комбинированном лечении рака легкого. *Сибирский онколог. журн.* 2009, прил. 1, с. 44-45.
15. Eggermont A.M. Isolated limb perfusion in the management of locally advanced extremity soft tissue sarcoma. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2003, No. 12, p. 469-483.
16. Зубарев А.Л., Курильчик А.А., Кудрявцева Г.Т. и соавт. Термохимиолучевая терапия в комбинированном лечении местнораспространенных сарком мягких тканей. *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи.* 2011, № 1, с. 34-38.
17. Бойко А.В., Черниченко А.В., Чиссов В.И. Интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ) в МНИОИ им. П.А. Герцена. Сборник научных трудов конференции «Высокие технологии лучевой терапии злокачественных новообразований». Челябинск, 1995, с. 5-6.
18. Calvo F.A., Meirino R.M., Gunderson L.L. et al. Intraoperative radiation therapy. *Principles and Practice of radiation Oncology.* Eds. C.A. Perez et al., 4th ed. Lippincott, 2004, p. 428-456.
19. Бердов Б.А., Евдокимов Л.В. Интраоперационная лучевая терапия в лечении рака ободочной кишки. *Рос. онколог. журн.* 2003, № 6, с. 51-55.
20. Бердов Б.А., Скоропад В.Ю., Евдокимов Л.В. и соавт. Интраоперационная лучевая терапия в комбинированном лечении рака желудка и ободочной кишки. *Онкохирургия.* 2010, № 3, с. 10-18.
21. Добродеев А.Ю., Завьялов А.А., Тузиков С.А. и соавт. Интраоперационная лучевая терапия в комбинированном лечении немелкоклеточного рака легкого III стадии. *Онкохирургия.* 2010, № 3, с. 37-45.
22. Зырянов Б.Н., Афанасьев С.Г., Завьялов А.А. Интраоперационная лучевая терапия в комбинированном лечении больных раком легкого и раком желудка. *Сибирский онколог. журн.* 2002, № 1 (1), с. 19-24.
23. Beck C. External roentgen treatment of internal structures eventration treatment. *N. Y. Med. J.* 1909, v. 89, p. 621-622.
24. Abe M., Shibamoto Y. The usefulness of intraoperative radiation therapy in the treatment of pelvic recurrence of cervical cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics.* 1996, v. 34, No. 2, p. 513-514.
25. Calvo F.A., Meirino R.M., Gunderson L.L. et al. Intraoperative radiation therapy. *Principles and Practice of radiation Oncology.* Eds. C.A. Perez et al., 4th ed. Lippincott, 2004, p. 428-456.
26. Kobayashi M., Araki K., Matsuura K. et al. Bone degeneration after IORT. *JS IORT 98. Revista de Medicina. 1st Congress of the international society of intraoperative radiation therapy.* Pamplona, Spain. 1998, p. 24.
27. Sindelar W.F., Kinsella T.J. Normal tissue tolerance to intraoperative radiotherapy. *Surg. Oncol. Clin. North Am.* 2003, No. 12, p. 925-942.
28. Barnes E.A., Murray B.R., Robinson D.M. et al. Dosimetric evaluation of lung tumor immobilization using breath hold at deep inspiration. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001, v. 4, No. 7, p. 1091-1098.
29. Nag S., Shasba D., Janjan N. et al. The American Brachytherapy Society recommendations for brachytherapy of soft tissue sarcomas. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001, v. 49, p. 1033-1043.
30. Roussel A., Gerard J.P., Hoffstetter S. et al. Intraoperative radiation therapy acute and late Complication. Report of the French IORT group. Abstract of the 5th International IORT Symposium. September 18-21, 1994. Lion, France. *Hepato-Gastroenterology.* 1994, p. 34.
31. Sabo D., Bemd L., Buchner M. et al. Intraoperative extracorporeal irradiation and re-implantation in local treatment of primary malignant bone tumours. *Orthopaede.* 2003, v. 32, p. 1003-1012.
32. Calvo F.A., Meirino R.M., Orecchia R. Интраоперационная лучевая терапия: обоснование метода, технические аспекты, результаты клинического применения. *Онкохирургия.* 2010, № 3, с. 72-84.
33. Gunderson L.L., Nagorney D.M., Martenson J.A. et al. External beam plus intraoperative irradiation for gastrointestinal cancers. *World J. Surg.* 1995, v. 19, p. 191-197.
34. Haddock M., Gunderson L., Nelson H. et al. Intraoperative irradiation for locally recurrent colorectal cancer in previously irradiated patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001, v. 49, p. 267-274.
35. Kunos C., Colussi V., Getty P. et al. Intraoperative electron radiotherapy for extremity sarcomas does not increase acute or late morbidity. *Clinical orthopaedics and related research.* 2006, v. 446, p. 247-252.
36. Azinovic I., Calvo F.A., Puebla F. Long-term normal tissue effects of intraoperative electron radiation therapy (IOERT): late sequelae tumor recurrence and second malignancies. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001, v. 49, No. 2, p. 597-604.
37. Kaiser G.M., Fruehauf N.R., Oldhafer K.J. et al. Intraoperative radiotherapy in Germany. *Zentralblatt fuer Chirurgie.* 2003, v. 128, p. 506-510.
38. Kretzler A., Molls M., Gradingner R. et al. Intraoperative radiotherapy of soft tissue sarcoma of the extremity. *Strahlenther Onkol.* 2004, v. 180, No. 6, p. 365-370.
39. Зубарев А.Л., Курильчик А.А., Кудрявцева Г.Т. и соавт. Термохимиолучевая терапия в комбинированном лечении местнораспространенных сарком мягких тканей. *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи.* 2011, № 1, с. 34-38.
40. Курильчик А.А., Зубарев А.Л., Кудрявцева Г.Т. и соавт. Интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ) в комбинированном лечении сарком опорно-двигательного аппарата. *Онкохирургия.* 2010, № 3, с. 19-25.
41. Чиссов В.И., Бойко А.В., Черниченко А.В. и соавт. Интраоперационная лучевая терапия в комбинированном

- лечении больных со злокачественными опухолями: Методические указания. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена. 2002, 14 с.
42. Завьялов А.А., Мусабаева Л.И., Лисин В.А. и соавт. Пятнадцатилетний опыт применения интраоперационной лучевой терапии. Сибирский онколог. журн. 2004, № 2-3, с. 75-84.
43. Тюкалов Ю.И. Интраоперационная лучевая терапия в комбинированном лечении сарком мягких тканей. Дисс. канд. мед. наук. Томск, 1998, 126 с.
44. Лисин В.А. Оценка предельно допустимой однократной дозы при интраоперационной лучевой терапии. Мед. физика. 2006, № 4, с. 18-23.
45. Лисин В.А., Мусабаева Л.И., Нечитайло М.Н. Ра-диобиологические критерии интраоперационной лучевой терапии и дистанционной гамма-терапии при комбинированном лечении больных со злокачественными новообразованиями. Пособие для врачей. Томск: Изд-во НТЛ. 2004, 20 с.
- Статья поступила 22.05.2017 г., принята к печати 10.06.2017 г.
Рекомендована к публикации Г.И. Гафтоном

INTRAOPERATIVE RADIATION THERAPY IN COMBINED TREATMENT OF SOFT TISSUE SARCOMAS

Kurilchik A.A., Zubarev A.L., Starodubtsev A.L., Ivanov V.E., Gumenetskaya Yu.V., Zheravin A.A., Zhamgaryan G.S.

A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the Federal State Budget Institution «National Medical Radiological Research Center» of the Health Ministry of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation

Key words: soft tissue sarcomas, chemoradiotherapy, external beam gamma therapy, intraoperative radiation therapy (IORT), local control, course dose

Soft tissue sarcomas (STS) are an uncommon group of malignancies, notorious for a high propensity for recurrence and early, mainly hematogenous, metastasizing. Nowadays, combined modality therapy involving radical organ preservation surgery in conjunction with various chemoradiotherapy regimens is the treatment method of choice for STS. In order to improve the efficacy of organ preservation treatment, it is necessary to intensify local treatment of risk areas. Intraoperative radiation therapy (IORT) is one of the methods for intensifying local treatment. In our study, advantages and prospects of development of this approach to combination and concurrent treatment of STS are considered.