

О РОЛИ И ВОЗМОЖНОСТЯХ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ МЯГКОТКАННЫХ САРКОМ

Н.В. Деньгина

ГУЗ областной клинический онкологический диспансер, г. Ульяновск

Ключевые слова: мягкотканые саркомы, дистанционная лучевая терапия, интраоперационное облучение, брахитерапия

Постулат о радиорезистентности сарком существует уже несколько десятилетий. Но современные представления о гетерогенности этой группы опухолей позволяют усомниться в его абсолютности. Лучевая терапия традиционно применялась на послеоперационном этапе лечения для улучшения показателей локального контроля, практика адьювантного облучения после радикального удаления сарком размером более 5 см в диаметре и особенно после R1-резекции является стандартной в настоящее время и рекомендована многими известными онкологическими центрами. Однако и предоперационное облучение сарком имеет явные теоретические преимущества, в ряде случаев подкрепленные экспериментальными и клиническими данными. В настоящее время наиболее перспективными направлениями в радиотерапии мягкотканых сарком признаны следующие: комбинация с химиопрепаратами и таргетными агентами; современные технологии облучения: IMRT, интраоперационная лучевая терапия, брахитерапия; применение альтернативных видов излучения: протонная, нейтронная лучевая терапия и облучение тяжелыми ионами; гипертермия.

Гетерогенная группа опухолей мезенхимального происхождения в настоящее время насчитывает около 50 различных гистологических подтипов сарком, которые традиционно подразделяются на две обширные группы: мягкотканые саркомы и остеосаркомы. Встречаются они относительно редко, в пределах 1% от всех злокачественных новообразований у взрослых [1]. Возможно, по причине гетерогенности истинные показатели заболеваемости этими опухолями долгое время оставались неизвестными; зачастую саркомы органов головы и шеи, женских половых органов, GIST либо не учитывались с надлежащей точностью, либо вообще выпадали из данных раковых регистров [2].

Стандартом лечения взрослых пациентов всегда был и остается хирургический метод, причем только радикальная, зачастую калечащая операция позволяет добиться минимального риска локального рецидива (по данным разных авторов, 0–18%). Органосохраняющее оперативное лечение, подразумевающее максимально радикальное удаление опухоли с хорошим запасом (1 см и более) в пределах здоровых тканей, способствует сохранению качества

жизни больного, но риск локального рецидива в этом случае значительно выше (25–60%). Зачастую в силу определенных анатомических особенностей локализации опухоли полное и радикальное удаление ее без пожертвования критическими структурами (нервными стволами, крупными кровеносными сосудами и т. д.) оказывается невозможным. Если в зоне резекции остается некий незапланированный микроскопический либо видимый объем опухоли или изначально на момент диагностики опухоль оказывается вне пределов резектабельности, это подразумевает крайне высокий риск локального рецидива (42–93%). И в обеих ситуациях необходимым оказывается вмешательство в лечебный процесс других специалистов, способных повлиять на результаты локального контроля, прежде всего радиотерапевтов. В настоящее время основными показаниями к проведению послеоперационной лучевой терапии при саркомах мягких тканей являются следующие:

- 1) все случаи глубокого расположения опухолей;
- 2) все опухоли высокой степени злокачественности;
- 3) опухоли умеренной степени злокачественности размером более 5 см;
- 4) опухоли низкой степени злокачественности при:
 - позитивном или близком крае резекции (<1 см);

Адрес для корреспонденции

Деньгина Н.В.

E-mail: indigo171201@yahoo.com

— локальных рецидивах после широкого иссечения;

— «неудобная» локализация опухоли, подразумевающая, что повторное иссечение невозможно.

Наиболее спорным остается вопрос о целесообразности предоперационного облучения первичных опухолей, скажем, с целью уменьшения опухолевого объема в случае нерезектабельных опухолей или когда резекция ведет к значительным анатомо-функциональным потерям. В научной литературе статей, посвященных роли лучевой терапии в лечении сарком, не так много, а проспективные рандомизированные исследования являются единичными по причине редкой встречаемости этих опухолей и, следовательно, слишком долгого периода времени, необходимого для набора пациентов и получения отдаленных результатов. Многие поколения представителей этой специальности воспитаны на постулате о высокой радиорезистентности сарком. В монографии «Клиническая радиобиология», явившейся настольной книгой советских и впоследствии российских лучевых терапевтов, профессор С.П. Ярмоненко ссылается на радиобиологические исследования конца 1970-х — начала 1980-х годов, в которых впервые был использован критерий выживаемости клеток после облучения в дозе 2 Гр. Определенные представления о различиях в радиочувствительности опухолей уже существовали, и проведенные Fertile и Malaise в 1981 г. исследования лишь подтвердили существование корреляции выживаемости клеток с принятым в клинике делением опухолей по радиочувствительности [3]. При облучении в дозе 2 Гр двадцати пяти адаптированных к росту *in vitro* клеточных линий опухолей человека выживаемость варьировала 5-кратно и колебалась от 14 до 77%. Продолжив работы в этом направлении, в 1984 г. Deason и соавторы для удобства анализа распределили несколько типов опухолей человека в 5 групп в соответствии с их клинической радиочувствительностью, от наиболее «радиочувствительной» группы А, в которой оказались лимфомы, миеломы, нейробластомы, до наиболее «радиорезистентной» группы Е, в которую благополучно попали саркомы по соседству с меланомой, глиобластомой и гипернефроидным раком почки [4]. По-видимому, это распределение опухолей по группам исходной радиочувствительности, столь хорошо знакомое любому радиотерапевту, наряду с известным врачебным консерватизмом и явилось причиной солидной доли скепсиса в отношении роли лучевой терапии в лечении больных саркомами мягких тканей.

Тем не менее метод использовался достаточно регулярно, особенно на этапе адьювантного лечения. Более того, отдельные данные об эффективности действия ионизирующего излучения на очаги сарком, в том числе и метастатические, известны еще

с 60-х годов прошлого века. С наступлением эры мегавольтного излучения и электронных пучков оказалось возможным подводить большие дозы к очагу, появились конкретные рекомендации в отношении оптимальных суммарных доз при разных видах сарком, хотя сложно назвать оптимальной, к примеру, дозу 90 Гр, рекомендуемую Egan [5] для максимального воздействия на липосаркому: риск лучевых осложнений при этом высочайший, особенно при использовании «турникетной» техники облучения. Edland и соавторы отметили хорошие показатели локального контроля при проведении послеоперационной лучевой терапии в дозе 60 Гр в случае позитивных краев резекции [6]. Учитывая факт, что на тот период процент локальных рецидивов значительно превышал 50%, а лучевая терапия позволяла снизить его до 25–29%, авторы полагали, что адьювантное облучение должно стать рутинной процедурой.

Вот на этих позициях и оставалась радиационная онкология в течение долгого промежутка времени. К началу нового века наиболее популярная тактика ведения больных с резектабельными мягкоткаными саркомами высокой степени злокачественности заключалась в органосохраняющем оперативном лечении с последующей лучевой терапией. Согласно результатам систематизированного обзора литературы 2003 г. (всего 39 научных исследований, включая 5 рандомизированных, 6 проспективных и 25 ретроспективных анализов, более 4,5 тыс. больных), комбинированный подход позволил достичь 85–90% локального контроля за 5 лет и практически 70% пятилетней выживаемости [7]. По сравнению с результатами более радикального хирургического лечения, включающего ампутацию конечности, эти показатели оказались как минимум сравнимы, а то и более предпочтительны [8].

Попытки облучать изначально операбельные саркомы с предоперационной целью долгое время даже не предпринимались. Но всегда находились энтузиасты, у которых постулат о радиорезистентности сарком вызывал бурю негодования. В 1990-х годах появились результаты радиобиологических исследований, поставившие под большое сомнение ранее существовавшие убеждения в отношении этих опухолей. Фракция клеток, выживших после облучения в стандартной дозе 2 Гр (SF2), была принята за клинически подходящий показатель радиочувствительности. Ruka (1996), Mundt (1995) и Dahlberg (1993) оценили коэффициенты выживаемости SF2 для сарком, плоскоклеточных карцином и нормальных фибробластов, и оказалось, что этот показатель для сарком даже ниже, чем для плоскоклеточного рака, традиционно считающегося умеренно радиочувствительным вариантом опухоли! Кроме того, в эксперименте выяснилось, что доза, необходимая для эффективного контроля над аденокарциномой

молочной железы и плоскоклеточной карциномой после радикальной резекции, идентична таковой при мягкотканной саркоме [9–11]. Это позволило авторам сделать вывод о несостоятельности представлений о радиорезистентности сарком. Безусловно, данные, полученные в экспериментах *in vitro*, не гарантируют столь же явный клинический ответ, но тот факт, что дозы, считающиеся эффективными при раке молочной железы, практически такие же, что и для поддержания локального контроля над саркомами, не вызывает сомнения в настоящее время.

Исследования, касающиеся изучения эффективности облучения первичных мягкотканых сарком, с предоперационной ли целью или для самостоятельного воздействия на опухолевый очаг, обязаны были появиться на свет. Вообще предоперационное облучение теоретически и практически имеет ряд преимуществ:

1) в случае сарком меньшие объемы тканей включаются в поле облучения по сравнению с адьювантной лучевой терапией (только первичная опухоль; нет необходимости облучать весь рубец, участки гематом и экхимозов, как это принято на послеоперационном этапе);

2) предоперационное облучение способно стимулировать инкапсуляцию опухоли, облегчая тем самым последующую резекцию по причине ограничения от окружающих, в том числе и жизненно важных, структур;

3) облучая первичную опухоль, проще избежать переоблучения участка кожи и подкожной клетчатки над очагом, а следовательно, снизить риск отека, отдаленных фиброзов и т. д.;

4) дозы облучения на предоперационном этапе, как правило, ниже, поскольку фракция оксигенированных клеток больше до оперативного вмешательства;

5) при определенной чувствительности опухоли есть вероятность уменьшения ее размеров и, следовательно, ограничения объемов резекции.

Несмотря на известные минусы предоперационного облучения (отсрочивание операции, худшее заживление послеоперационного рубца, недостаточная информация об опухоли и ее распространенности до хирургического вмешательства), подобный подход ряда исследователей представлялся весьма логичным, хотя их оказалось не так много. До сих пор единственным рандомизированным исследованием, сравнившим результаты пред- и послеоперационной лучевой терапии мягкотканых сарком, причем основной целью было определение частоты осложнений со стороны раны за 4 мес, остается исследование O'Sullivan и соавторов, опубликованное в журнале *Lancet* в 2002 г. Как и ожидалось, процент ранних осложнений со стороны раны оказался действительно выше после предоперационного облучения (35% против 17%, $p=0,01$), но при этом поздние лучевые осложнения

в виде лучевого фиброза, тугоподвижности суставов, отека, столь негативно влияющие на качество жизни пациентов, встречались в полтора раза чаще после адьювантного курса лучевой терапии. Находкой исследования явилось пусть небольшое, но увеличение общей выживаемости в случае применения неоадьювантного подхода к облучению [12]. Однако впоследствии ученые умы ограничились лишь рядом ретроспективных анализов, в большинстве случаев подтвердивших небольшие преимущества предоперационного курса лучевой терапии.

Один из крупнейших анализов, пусть и ретроспективный, впервые был представлен на конгрессе ASTRO в ноябре 2009 г. и впоследствии опубликован в «Красном журнале» ASTRO в 2011 г. Sampath и соавторы на основании сведений американской Национальной онкологической базы данных провели анализ результатов лечения 821 больного мягкотканной саркомой, которые получали лучевую терапию на пред- или послеоперационном этапе за солидный промежуток времени — с 1984 по 2005 г. [13]. Мультивариантный анализ в отношении общей выживаемости показал, что последовательность облучения и операции является весьма значительным параметром: предоперационная лучевая терапия ассоциирована с лучшими показателями общей выживаемости по сравнению с послеоперационной (HR 0,76, 95% CI 0,6–0,95, $p<0,05$). Показатели раково-специфической выживаемости также отличались в пользу неоадьювантного облучения: 79% против 74%, $p<0,05$; кроме того, было отмечено снижение риска локальных рецидивов и отдаленных метастазов. Авторы сделали вывод, что полученные результаты должны явиться стимулом к проведению новых, причем проспективных, исследований с включением даже большего числа больных.

Одна из недавних ретроспективных публикаций по сравнению результатов предоперационного облучения с послеоперационным относится к сентябрю 2015 г. Bishop и соавторы [14] оценили частоту развития поздних осложнений у 121 больного с ретроперитонеальными саркомами, получившего 50 Гр до операции либо 55 Гр адьювантно, и показали, что 5% риск осложнений за 10 лет связан в основном именно с послеоперационным облучением ($p<0,001$) в дозах свыше 60 Гр ($p<0,001$).

Наконец, метаанализ 5 исследований по сравнению результатов предоперационной и послеоперационной лучевой терапии при изначально резектабельных саркомах мягких тканей у 1098 больных продемонстрировал следующие важные выводы [15]:

1) риск локального рецидива ниже в группе предоперационного облучения (HR=0,6);

2) средняя выживаемость выше в этой же группе (76% против 67%);

3) отсрочивание оперативного лечения по

причине предоперационной лучевой терапии не увеличивает риск метастазирования и не влияет на общую выживаемость.

Однако проспективные исследования не спешат появляться на свет, хотя тенденция проведения именно предоперационного облучения, наметившаяся в последнее десятилетие, год от году становится все более явной. Многие авторы показали, что саркома способна отвечать на лучевую терапию уменьшением опухолевого очага — но как часто и при каких морфологических вариантах сарком это происходит?

Канадские специалисты Roberge с соавторами [16] изучали объективный радиологический (посредством МРТ до и после облучения) и патоморфологический ответ на облучение мягкотканых сарком конечностей и туловища. Больные с рабдомиосаркомами, дерматофибросаркомами и кожными ангиосаркомами были исключены из исследования. Доза от предоперационной лучевой терапии составила 50 Гр за 25 фракций. В препарате наиболее тщательно изучались следующие патоморфологические образцы: жизнеспособная опухоль, некротизированная опухоль и фиброзированная или гиалинизированная строма. Такие морфологические изменения, как полное отсутствие опухолевых клеток вкуче с одним или несколькими находками типа стромального фиброза, фиброгистиоцитарной реакции, хронического воспалительного инфильтрата в гиалинизированной строме, депозитов макрофагов, нагруженных гемосидерином, фибромиксоидной стромы и кистозных изменений, рассматривались как признаки ответа на проводимое лечение, поскольку обычно в нелеченных саркоматозных очагах они не встречаются [17]. Полученные результаты выглядели подчас парадоксальными: при облучении сарком наиболее часто был отмечен полнейший диссонанс между клиническим ответом на облучение и патоморфологической картиной. Если по окончании курса по данным МРТ была зарегистрирована стабилизация либо дальнейшее прогрессирование процесса, после иссечения опухоли патоморфологическое исследование могло показать как полное отсутствие ответа на облучение, так и полный патоморфологический ответ! Лишь у 20% больных наблюдалась корреляция между клиническим и гистологическим изменением в опухоли. Исследование подтвердило растущие представления о высокой радиочувствительности миксоидных липосарком: при уменьшении объема на 27–89% к концу курса облучения полный патоморфологический ответ был отмечен в 65–100% случаев.

Эта же непредсказуемость поведения сарком была отмечена и рядом других исследователей. Есть мнение, что ФДГ-ПЭТ может стать более полезным методом в плане оценки ответа на неoadъювантное лечение, в том числе и на облучение. Но в целом

становится понятно: уповать на возможную эффективность только лучевой терапии при включении этого метода в лечение мягкотканых сарком в большинстве случаев нельзя. Необходимо получить более-менее ясное представление о биологии опухоли и комбинировать облучение с другими методами специфического либо универсального воздействия на нее. Поэтому в настоящее время наиболее перспективными направлениями в радиотерапии мягкотканых сарком признаны следующие:

- 1) комбинация с химиопрепаратами и таргетными агентами;
- 2) современные технологии облучения: IMRT, интраоперационная лучевая терапия, брахитерапия;
- 3) терморрадиотерапия;
- 4) применение альтернативных видов излучения (адронная терапия): протонная, нейтронная лучевая терапия и облучение тяжелыми ионами.

Поскольку в нашей стране адронная терапия находится практически в зачаточном состоянии, на этом пункте позвольте не останавливаться, а вот о предыдущих вариантах терапии стоит рассказать немного подробнее.

Химиолучевое лечение. Неoadъювантное облучение мягкотканых сарком, в том числе и в комбинации с химиотерапией, до сих пор вызывает немалое количество споров. Но тем не менее, прочно закрепившись в программах лечения таких опухолей, как рак легкого, рак прямой кишки, пищевода, шейки матки, мультимодальный подход не мог не быть опробован и в терапии столь «своеравной» опухоли, каковой является саркома. Логика данного подхода заключается еще и в том, что даже при достижении хорошего локального контроля в случае использования традиционной комбинации операция + лучевая терапия более половины из пролеченных больных погибли от диссеминации процесса, поэтому системное воздействие необходимо большинству пациентов.

В 2001 г. увидело свет одно из наиболее цитируемых исследований по неoadъювантной химиолучевой терапии мягкотканых сарком — работа Eilber и соавторов, опубликованная в *Journal of Clinical Oncology* [18]. Подразумевая все теоретические преимущества неoadъювантного химиолучевого лечения (более высокую оксигенацию опухолевых клеток до операции и, соответственно, большую чувствительность, возможность уменьшения размеров опухоли и воздействия на микрометастазы) и рассматривая патоморфологически определяемый некроз в опухоли как наиболее объективный и надежный фактор оценки радио- и химиочувствительности опухоли, авторы проанализировали результаты лечения 496 больных мягкоткаными саркомами умеренной и высокой степени злокачественности. Больные получали неoadъювантное лечение с применением гипофракционированной (по 3,5 Гр за фракцию) лу-

чевой терапии в различных дозах (от 17,5 до 35 Гр) и одного (доксорубицин как наиболее традиционный и эффективный в лечении сарком препарат), двух (доксорубицин + цисплатин) или комбинации из трех химиопрепаратов (доксорубицин, цисплатин, ифосфамид). При этом сравнение проводилось преимущественно между последней (лучевая терапия + 3-компонентная схема химиотерапии) и всеми остальными схемами неoadъювантного лечения. Оказалось, локальные рецидивы за 5 и 10 лет возникали значительно реже среди тех пациентов, у кого процент некроза в опухоли достигал 95 и более (6 и 11% по сравнению с 17 и 23% соответственно). Для этой же группы больных и показатели 5- и 10-летней выживаемости были много лучше: 80 и 71% по сравнению с 62 и 55% соответственно. Пациенты с более низким достигнутым уровнем некрозов в опухоли имели в 2,51 раза более высокий риск развития локального рецидива и в 1,86 раза более высокий риск смерти от их заболевания. А достичь более высокого уровня некрозов наиболее часто позволяла именно многокомпонентная схема с включением ифосфамида (48%) по сравнению со всеми другими протоколами (13%).

Последующие исследования с этим препаратом в неoadъювантном режиме и комбинации с облучением подтвердили его достаточно высокую активность, но и немалую токсичность подобного лечения. Исследование II фазы RTOG 9514 [19], изучавшее эффективность режима MAID (месна, адриамицин, ифосфамид, доксорубицин) в комбинации с предоперационной лучевой терапией в лечении больных мягкотканными саркомами конечностей и брюшной стенки большого размера (8 см и более), высокой степени злокачественности с высоким риском рецидива в течение 4 лет, показало, что у 58 (91%) из 64 больных удалось достичь R0-резекции. Частота частичной регрессии составила 22%, у 64% больных отмечена стабилизация и у 14% — прогрессирование, согласно критериям RECIST. Но, как было замечено ранее, патоморфологическая картина существенно отличалась от клинической: более чем у четверти пациентов не было обнаружено признаков жизнеспособной опухоли даже при отсутствии явного клинического эффекта. Однако и токсичность данной комбинации была также немалой, вплоть до 5% больных с развившимися фатальными осложнениями со стороны костного мозга. Заключение авторов сводилось к следующему: использовать многокомпонентные схемы химиолучевого лечения можно — но крайне осторожно. Более поздний анализ Look Hong и соавторов, относящийся к 2013 г., показал, что при условии более тщательного отбора пациентов интенсивные схемы химиолучевого лечения с применением режима MAID не приводят к летальным исходам и позволяют добиться отличных отдаленных результатов лечения: общая выживаемость

86% и раково-специфическая выживаемость 89%. Токсичность III–IV степени была отмечена уже только у 52% больных [20].

Большинство авторов исследований первого десятилетия XXI века в качестве неoadъювантного лечения использовали именно ифосфамид-содержащие схемы в комбинации с лучевой терапией, что позволяло добиться 95% и более некрозов в опухоли в 40–50% случаев, а сохранения конечности — примерно у 85% пациентов [21, 22]. В целях снижения токсичности лечения некоторые авторы старались рассредоточить во времени эти два вида воздействия, проводя химиотерапию и облучение последовательно. Так, согласно данным ретроспективного исследования Bedi и соавторов, опубликованного в 2013 г. [23], подобный режим неoadъювантного лечения (ифосфамид-содержащие схемы и лучевая терапия в дозе 50 Гр последовательно) позволил достичь сохранения конечности у 99% больных при 90% резекций с негативным краем, а при патоморфологическом исследовании у 42% больных зафиксирован высокий ($\geq 95\%$) процент некроза опухоли. При этом мультивариантный анализ показал, что возраст старше 70 лет явился негативным предиктором снижения общей выживаемости, что позволило авторам сделать вывод о наибольшей целесообразности проведения интенсивного химиолучевого лечения более молодым пациентам.

Если многокомпонентные схемы химиолучевого лечения мягкотканых сарком в силу своей токсичности подходят далеко не каждому пациенту, то вполне допустимо использовать те же препараты в монорежиме, причем в меньших дозах, в качестве радиомодифицирующих агентов. Авторами одного из первых подобных исследований было предложено использовать малые дозы доксорубицина (12 мг/м² ежедневно) параллельно с лучевой терапией в течение 5 последовательных дней, повторяя циклы каждые 2–3 нед [24]. Лечение оказалось весьма эффективным более чем у половины из 115 больных: у 56% из них зарегистрирован частичный ответ, а у 11% — полная регрессия опухоли. Переносимость была хорошей, не было зафиксировано ни одного случая токсичности III–IV степени. Повышение дозы доксорубицина с 12,5 до 20 мг/м², как это предприняли Pisters и соавторы [25], при хорошей переносимости обеспечило возможность удаления изначально нерезектабельных опухолей у подавляющего большинства (26 из 27) больных, при этом у половины больных зафиксировано присутствие более 90% некрозов в опухоли, а у двоих — полный патоморфологический ответ. Однако использование доксорубицина совместно с облучением не могло быть абсолютно безобидным: у четверти больных после операции отмечено развитие выраженных осложнений со стороны раны.

Ифосфамид в небольших дозах также был протестирован в качестве радиомодифицирующего агента в исследовании Cormier и соавторов [26]. Сорок три пациента, более половины из которых имели рабдомиосаркому и фиброзную гистиоцитому, получили 50,4 Гр предоперационного курса лучевой терапии на фоне ифосфамида 10,2 г/м² на цикл, всего 1–2 цикла. После оперативного лечения у 14% больных отмечен полный патоморфологический ответ, а у 43% — близкий к нему результат (более 90% некрозов в опухоли). Токсичность III–IV степени зарегистрирована у половины пролеченных пациентов.

В отношении комбинации лучевой терапии с таргетными препаратами к настоящему моменту времени онкологическая наука не успела сказать почти ничего. Есть лишь определенные предположения на основании теоретических предпосылок, что подобная комбинация может возыметь эффект.

1) Некоторые мягкотканые саркомы произрастают из эндотелия сосудов (например, ангиосаркома), поэтому логично было бы предположить, что антиангиогенные таргетные препараты способны не только воздействовать на фактор роста эндотелия сосудов, но и оказывать непосредственный противоопухолевый эффект, усиленный дополнительным локальным воздействием ионизирующей радиации.

2) Преклинические исследования показали эффективность ингибиторов матричной металлопротеиназы, секретируемой опухолью, в снижении инвазивной и метастатической способности опухоли [27]. Возможно, снижение экспрессии металлопротеиназы может привести и к снижению острой и отсроченной лучевой токсичности при облучении сарком в общепринятых дозах.

3) Учитывая достаточно высокий уровень TP53 мутаций в мягкотканых саркомах [28], одновременное применение препаратов, воздействующих на клеточный цикл и апоптоз, с лучевой терапией также может быть эффективно.

Современные технологии облучения

Несмотря на явные преимущества добавления лучевого воздействия в план лечения больных мягкотканой саркомой, в частности, на адьювантном этапе, как это уже было показано ранее, проблема ранних и отсроченных лучевых осложнений остается по-прежнему крайне актуальной. А уж если речь идет об облучении первичной опухоли большого объема, да еще в сочетании с токсичными схемами химиотерапии, — и подавно. Технология интенсивно-модулированной лучевой терапии (IMRT), широко внедренная в практику лучевого терапевта с начала текущего века, призвана обеспечить подведение больших доз излучения при избегании переоблучения окружающих опухоль здоровых тканей и критических органов. Наиболее часто IMRT используется при облучении опухолей головы и шеи,

в том числе и сарком. При облучении конечностей, в частности бедра, более компактное покрытие мишени и снижение дозы на бедренной кости также чрезвычайно важно во избежание такого грозного осложнения, как перелом, или с целью уменьшения массивного фиброза, ухудшающего функциональное состояние конечности. Ряд авторов сравнивали изодозные распределения в опухоли и окружающих тканях при использовании 3D-конформного облучения и IMRT. Hong и соавторы добились снижения дозы на бедренной кости на 57% при использовании методики IMRT, что теоретически резко снижает риск последующего перелома, однако интегральная доза на окружающих мягких тканях оказалась такова, что подразумевала достаточно высокий риск развития отека и вторичных опухолей [29]. Вероятно, этот факт не играет столь же значительной роли у пожилых пациентов, нежели у более молодых и тем более детей.

В большинстве российских центров наиболее широко используются технологии 3D-конформной лучевой терапии, что также позволяет более аккуратно подвести дозу к очагу, нежели при использовании более простых методик. Действительно ли технология IMRT имеет преимущества при облучении мягкотканых сарком, покажут последующие исследования, но ясно одно: овладеть искусством IMRT нужно в течение немалого промежутка времени и под контролем опытного обучающего персонала, только тогда теоретические преимущества этой методики могут быть воплощены на практике.

Если овладение техникой IMRT требует времени и немалых усилий персонала, то методики брахитерапии, которые во всем мире весьма широко применяются именно в лечении мягкотканых сарком, гораздо более доступны для освоения и практического внедрения, тем более что аппаратура для брахитерапии ныне наличествует в любом радиологическом отделении страны. Вообще древнегреческое brachus означает «короткий», то есть кратчайшее расстояние от источника до облучаемой области. Импланты для брахитерапии могут быть перманентными или временными; в лечении мягкотканых сарком наиболее часто принято внедрять временные импланты (катетеры) после широкого иссечения опухоли в ее ложе непосредственно во время операции. После закрытия раны и завершения хирургического вмешательства пациент получает несколько сеансов облучения при поступлении радиоактивных источников из хранилища аппарата непосредственно в импланты. Данный метод имеет ряд несомненных преимуществ. Во-первых, возможность сконцентрировать максимальную дозу именно в ложе опухоли, избегая переоблучения тканей, располагающихся за пределами 2–3 см от него. Во-вторых, лечение начинается непосредственно в раннем послеоперационном периоде, что

позволяет избежать развития хронической гипоксии оставшихся в ложе опухолевых клеток и снизить риск их дальнейшей пролиферации. В-третьих, учитывая тот факт, что брахитерапия подразумевает концентрированное облучение в течение довольно короткого промежутка времени, отпадает необходимость в проведении продолжительного курса дистанционной лучевой терапии.

Пожалуй, наибольший опыт по брахитерапии мягкотканых сарком сконцентрирован в Memorial Sloan Kettering Cancer Center, в котором этот метод используется на протяжении почти сорока лет. Солидный накопленный материал и немалое количество исследований по этой проблеме позволили обозначить наиболее уязвимые места брахитерапии, усовершенствовать методики и сформировать рекомендации по ее рациональному применению. Один из ранних опытов был, пожалуй, неудачным. В исследовании Shiu и соавторов (1984) 33 пациента получили брахитерапию в послеоперационном периоде по поводу первично удаленной либо рецидивной опухоли [30]. Была подведена доза 40 Гр в течение 4–5 последующих дней, а небольшое число больных в дальнейшем получили еще около 20–40 Гр дистанционно или химиотерапию. Несмотря на великолепные результаты локального контроля (100% у первичных больных и 65,5% у рецидивных), более чем треть пациентов впоследствии подверглись ампутации конечности, да не по причине прогрессирования процесса, а из-за выраженных лучевых осложнений! Проведенный анализ выявил ряд причин неудачи. Наиболее частыми факторами, приведшими к ампутации, явились: превышение дозы свыше 50 Гр в тех случаях, когда лучевая терапия проводилась ранее, и погрешности хирургической техники (закрытие раны с натяжением, применение плохо васкуляризированных лоскутов).

Своевременно проводимый анализ осложнений брахитерапии за солидный промежуток времени позволил ученым центра несколько изменить как хирургическую, так и лучевую тактику ведения больных с мягкоткаными саркомами, что заметно снизило процент осложнений до минимума [31]. Так, со стороны хирургических аспектов лечения авторы посчитали наиболее целесообразным:

- 1) тщательное закрытие раны лоскутом без натяжения;
- 2) использование толстого, хорошо васкуляризованного лоскута для закрытия мягкотканых дефектов;
- 3) использование ротационных лоскутов для закрытия дефектов.

В отношении аспектов брахитерапии:

- 1) отсрочивание начала облучения до 6-го послеоперационного дня;
- 2) дозиметрическое мониторирование с ограничением дозы на коже до 20 Гр максимум;

3) предпочтительно высокодозное облучение с применением источников высокой активности с малоэнергетическим фотонным компонентом (например, ^{125}I зерна);

4) 3D-планирование брахитерапии.

В отношении сроков первого сеанса брахитерапии Ormsby и соавторами было установлено, что выбор этого момента имеет решающее значение в развитии осложнений со стороны раны [32]. Если отсрочить момент первого облучения до 6-го послеоперационного дня, то процент осложнений снижается с 44 до 14%. Видимо, эти первые дни заживления послеоперационной раны просто бесценны в плане предотвращения развития серьезных осложнений, связанных с облучением.

Единственное рандомизированное исследование по сравнению результатов хирургического лечения мягкотканых сарком в изолированном варианте и в комбинации с брахитерапией вышло опять-таки из Memorial Sloan Kettering. Его отдаленные результаты были проанализированы Pisters и соавторами [33] и Harrison и соавторами [34]. Сто шестьдесят четыре пациента после удаления опухоли с сохранением конечности либо ограничивались только хирургическим лечением, либо получали методом брахитерапии в среднем 45 Гр на глубину 0,5 см от края ложа плюс по 2 см в продольных направлениях и по 1,5–2 см медиолатерально. Локальный контроль был достигнут у 83% больных в группе брахитерапии против 71% в хирургической группе, при этом разница была более очевидна в случае опухолей высокой степени злокачественности (89% против 66%). Пятилетняя безрецидивная выживаемость также выгодно отличалась в пользу адьювантного облучения: 82% против 69%, $p=0,04$. Однако никакого существенного влияния брахитерапии на раково-специфическую выживаемость или риск развития отдаленных метастазов отмечено не было.

В случае наличия позитивных краев резекции, как оказалось, одной брахитерапии недостаточно для обеспечения наилучших показателей локального контроля. Alekhteyar и соавторы из того же Memorial Sloan Kettering проанализировали результаты лечения 105 пациентов с применением только послеоперационной брахитерапии в дозе 45 Гр либо использованием этого метода в качестве локального концентрированного облучения (буста) в дозе 15–20 Гр с последующим дистанционным облучением (45–50 Гр). Среди пациентов с позитивным краем показатели локального контроля достигли 90% при использовании сочетанной лучевой терапии, тогда как в группе только брахитерапии этот показатель был значительно хуже. Исходя из этого, авторы сделали вывод, что в подобных ситуациях при наличии столь серьезного фактора риска локального рецидива только сочетание двух методов облучения должно стать адекватной стратегией [35].

Если метод брахитерапии в большей степени подходит для лечения больных с саркомами конечностей, то воздействовать на ретроперитонеальные опухоли либо их ложа более целесообразно с помощью интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ), хотя при опухолях конечностей он также может быть применен.

Вообще забрюшинные опухоли представляют собой уникальную проблему не только для хирурга, но и для радиотерапевта благодаря своим особым характеристикам:

1) подавляющее большинство на момент выявления представляют собой массивный местнораспространенный процесс;

2) опухолевый конгломерат чаще всего располагается в непосредственной близости от жизненно важных структур либо прорастает их;

3) очень часто отмечается диссеминация по брюшине;

4) толерантность окружающих опухоль тканей к облучению, как правило, резко ограничена. Самым важным фактором, определяющим результаты локального контроля и общую выживаемость при забрюшинных саркомах, считается полнота резекции, то есть статус края резекции. Но, как показывают многие авторы, даже при радикальном удалении опухоли частота локальных рецидивов достаточно высока и варьирует в широких пределах — от 34 до 80%.

Так же как и метод брахитерапии, ИОЛТ позволяет подвести более высокие, нежели при дистанционном облучении, дозы лучевой терапии непосредственно к очагу. Это повышает возможность лучшего локального контроля и позволяет избежать переоблучения здоровых тканей, поскольку они (в данном случае кишечник, кожные лоскуты, нервные стволы и т. д.) отводятся в стороны от облучаемого объема. Наиболее эффективно проведение ИОЛТ с помощью специальных линейных ускорителей, позволяющих получить электронные пучки различных энергий. Преимущество электронного пучка состоит в том, что он может создать желаемую дозу на заданной (как правило, небольшой) глубине с резким падением дозы за пределами облучаемой области. В то же время по сравнению с методом брахитерапии интраоперационное облучение требует большего количества обученного персонала и специализированную технику.

Первые и, как правило, небольшие пилотные исследования по ИОЛТ забрюшинных сарком вышли из различных американских центров. Бросается в глаза тот факт, что, кроме получения весьма скромных результатов в отношении локального контроля и отсутствия какого-либо влияния на общую выживаемость, интраоперационное облучение способствовало развитию весьма разнообразных лучевых осложнений (гидронефроз, моторная ней-

ропатия, тонкокишечная непроходимость, тазовая плексопатия, осложнения со стороны раны). Явных преимуществ перед дистанционным пред- или послеоперационным облучением выявлено не было. Однако последующее и единственное проспективное рандомизированное исследование Sindelar и соавторов, представлявшее собой анализ результатов лечения 35 больных забрюшинной саркомой, которые получали либо высокодозное дистанционное облучение на послеоперационном этапе, либо ИОЛТ в дозе 15–20 Гр с последующей дистанционной лучевой терапией, оказалось немногим более оптимистичным. Средняя общая выживаемость оказалась выше в группе контроля (52 мес против 45 в группе ИОЛТ), хотя результаты не достигли статистической достоверности. Отдаленные метастазы и локорегионарные рецидивы (в пределах брюшной полости или забрюшинного пространства, включая диффузный саркоматоз брюшины) были отмечены в равной степени в обеих группах. Однако интраоперационное облучение оказало немалое влияние на продолжительность промежутка времени до развития локального рецидива. Медиана времени в группе ИОЛТ составила 63 мес по сравнению с 38 мес в контрольной группе, а появление рецидива в пределах облученного поля возникало еще позднее: в среднем через 127 мес после ИОЛТ против 38 мес в группе контроля [36]. Возможно, дальнейшее усовершенствование методик ИОЛТ и комбинация ее с лекарственными препаратами позволит улучшить результаты лечения, что будет отражено в последующих исследованиях, но пока этот метод, занимая весьма скромную нишу в терапии мягкотканых сарком, представляет собой лишь метод выбора в тех центрах, где он является доступным.

Наконец, следует молвить особое слово об одном из наиболее популярных методов физической радиомодификации, который в 2008 г. был включен Европейским обществом медицинской онкологии в стандарты лечения именно мягкотканых сарком. Речь идет о локальной гипертермии. Из всех методов, относящихся к физической радиомодификации, гипертермию принято считать наиболее перспективным. Это связано с тем, что гипертермия обладает многосторонним биологическим действием, позволяющим некоторым авторам рассматривать ее в качестве еще одного метода лечения опухолей наряду с хирургическим, лучевым и лекарственным. Конечно, самостоятельное использование гипертермии в лечении рака весьма ограничено, но в сочетании с другими видами терапии и особенно лучевым методом она может существенно повлиять на результаты локорегионального контроля, особенно при резистентных и местнораспространенных формах новообразований. Эффективность гипертермии как дополнения к лучевому методу лечения теоретически обусловле-

на несколькими обстоятельствами, среди которых следует указать следующие:

1) Гипертермия обладает собственным повреждающим действием на клеточном уровне, причем эффект зависит от температуры и продолжительности нагрева, что требует, как и для случаев применения ионизирующей радиации, возможности локализовать воздействие в объеме опухоли. При этом в действии гипертермии важна не сама температура, а «доза тепла», которая определяется как температурой, так и продолжительностью нагрева.

2) Гипертермия наряду с повреждающим действием характеризуется значительным радиосенсибилизирующим эффектом вследствие временного нарушения процессов репарации, что приводит к значительному повышению клеточной радиочувствительности. При относительно длительном нагреве до температуры 40–41⁰, не превышающем продолжительность клеточного цикла (порядка нескольких часов), наблюдается тепловая радиосенсибилизация. При переходе к температурам 42–43⁰ для многих клеток млекопитающих наблюдается ускорение тепловой гибели при дальнейшем повышении температуры всего на 1 градус по Цельсию.

3) В отличие от действия ионизирующей радиации при нагревании снижение концентрации кислорода в тканях не приводит к ослаблению повреждающего и радиосенсибилизирующего эффекта. Таким образом, гипертермия может позволить преодолеть радиорезистентность гипоксических опухолевых клеток. Это особенно ценно в лечении именно мягкотканых сарком, имеющих, как правило, значительные размеры опухолевого очага с массивными гипоксическими зонами.

4) Для гипертермии наблюдается другая зависимость чувствительности от стадии клеточного цикла, чем та, которая характерна для действия ионизирующей радиации. Так, наибольшей радиорезистентностью отличается период синтеза ДНК – а при нагревании он как раз более чувствителен. Поэтому гипертермия выступает как идеальный адъювант, сглаживающий колебания в выживаемости клеток опухоли в зависимости от стадии цикла.

Различают два вида гипертермии: общую и локальную. Наибольшую историю имеет аппаратура для проведения сеансов общей гипертермии, которая реализовывалась путем нагревания всего тела (кроме головы) больного водой, расплавленным парафином, инфракрасными лампами. В таких условиях можно повысить температуру тела, но до 41–41,5⁰ максимум. При этом лучевое лечение практически никогда не проводится, чаще подобные сеансы комбинируют с химиотерапией, с паллиативной целью, например, у больных с множественными метастатическими поражениями. Локальная же гипертермия, при которой нагревается лишь участок тела с опухолью, значительно легче

переносится больным, и, главное, это воздействие практически всегда можно сочетать с облучением.

Еще в 1980-х годах были продемонстрированы весьма неплохие результаты при использовании комбинации предоперационная лучевая терапия – гипертермия в лечении мягкотканых сарком. Oleson с соавторами удалось добиться отличного (90%) локального контроля над опухолью [37, 38]. Многочисленные исследования по измерению оксигенации в опухоли продемонстрировали, что гипертермия индуцирует процессы реоксигенации, повышая таким образом радиочувствительность клеток, что в конечном итоге отражается на результатах лечения. В последующем Brizel и соавторы (1996) показали, что применение даже небольших доз облучения (10–16 Гр) в комбинации с гипертермией на предоперационном этапе позволяло значительно увеличить процент массивных некрозов в опухоли, что коррелировало с лучшими показателями безрецидивной выживаемости [39].

Наибольший опыт по применению гипертермии накоплен в Германии и Италии, где этот метод чрезвычайно популярен и используется весьма широко не только в комбинации с облучением и химиотерапией, но и в самостоятельном варианте. Не случайно и самое крупное проспективное исследование EORTC-ESHO 62931 по лечению сарком с использованием неоадьювантной химиотерапии и гипертермии вышло из двух крупных немецких центров Берлина и Мюнхена. Набор пациентов для включения в исследование проходил в течение 10 лет, поэтому анализ построен на результатах лечения 341 больного со средним периодом наблюдения 24 мес. В целом популяция больных была весьма гетерогенной, но группы сравнения сбалансированы достаточно хорошо. Пациенты получали 4 курса химиотерапии (этопозид, ифосфамид, доксорубицин) на фоне локальной радиочастотной гипертермии в течение 3 нед до и после резекции опухоли либо без оной. При этом 72% больных в обеих группах получали лучевую терапию. Положительный ответ на лечение в виде полных или частичных регрессий опухоли был получен вдвое чаще в группе гипертермии (28,7% против 12,6%). Средняя безрецидивная выживаемость оказалась также в два раза выше в исследуемой группе (45,3 мес против 25,7), при этом добавление гипертермии не приводило к увеличению токсичности лечения. Авторами было отмечено, что наилучшие показатели выживаемости наблюдались именно у тех пациентов, которые получали лучевую терапию на адьювантном этапе [40]. После того как результаты этого исследования увидели свет в 2007 г., гипертермия вошла в рекомендации ESMO по лечению больных мягкоткаными саркомами.

Говоря о лучевой терапии в лечении мягкотканых сарком в финале данного обзора, можно ска-

зять, что этот метод, без сомнения, играет определенную роль прежде всего в улучшении результатов локального контроля и занимает весьма прочные позиции в качестве адьюванта хирургического лечения. Но окидывая взором те не слишком многочисленные исследования по мягкотканной саркоме с применением лучевой терапии, что увидели свет за последние два-три десятилетия, на ум приходит следующее: во-первых, целесообразно более широкое использование этого метода на предоперационном этапе, даже в случае изначально резектабельных опухолей; во-вторых, хотелось бы большего... Хотелось бы больше радиобиологических экспериментов по изучению радиочувствительности сарком и поиску предикторов их ответа на лучевое лечение. Больше проспективных исследований, включающих более солидное, нежели двадцать-тридцать, количество больных. Хотелось бы больше новых данных о возможной эффективности химиолучевого лечения в различных комбинациях, в том числе с таргетными препаратами. Хотелось бы получить новые подтверждения полезности использования альтернативных видов излучений либо продвинутых методов лучевой терапии, различных режимов фракционирования дозы и т. д. К сожалению, абсолютно объективные причины (невысокая частота встречаемости сарком, пролонгированный вплоть до десятилетий набор пациентов, когда сама актуальность исследуемого метода может быть утрачена за этот промежуток времени) зачастую являются солидным препятствием на пути к научному прогрессу в данной области онкологии. Тем не менее большое количество неясностей не является поводом для пессимизма. Возможно, несмотря на достаточно скромные результаты нынешнего дня, в будущем, отдаленном или не очень, радиотерапевт с большей долей энтузиазма сможет говорить о несомненной эффективности лучевого лечения мягкотканых сарком.

ЛИТЕРАТУРА

- Jemal A., Siegel R., Ward E., Murray T., Xu J., Thun M.J. Cancer statistics, 2007. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2007, v. 57, No. 1, p. 43-66.
- Grimer R., Judson I., Peake D., Seddon B. Guidelines for the Management of Soft Tissue Sarcomas. Hindawi Publishing Corporation Sarcoma. Volume 2010, Article ID 506182, 15 p.
- Fertil B., Malaise E.P. Inherent radiosensitivity as a basic concept for human tumor radiotherapy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1981, v. 7, p. 621-629.
- Deacon J., Peckham M.J., Steel G.G. The radioresponsiveness of human tumors and the initial slope of the cell survival curve. Radiother. Oncol. 1984, v. 2 (4), p. 317-323.
- Friedman M., Egan J.W. Irradiation of liposarcoma. Acta radiol. 1960, v. 54, p. 225-239.
- Edland R. Liposarcoma: retrospective study of fifteen cases, review of literature and discussion of radiosensitivity. Am. J. Roentgenol. Rad. Therapy & Nuclear Med. 1968, v. 103, p. 778-791.
- Strander H., Turesson I., Cavallin-Ståhl E. A systematic overview of radiation therapy effects in soft tissue sarcomas. Acta Oncol. 2003, v. 42 (5-6), p. 516-531.
- 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. Ann. Surg. 1982, v. 196, p. 305-315.
- Ruka W., Taghian A., Gioioso D., Fletcher J.A., Preffer F., Suit H.D. Comparison between the *in vitro* intrinsic radiation sensitivity of human soft tissue sarcoma and breast cancer cell lines. J. Surg. Oncol. 1996, v. 61, p. 290-294.
- Mundt A.J., Awan A., Sibley G.S. et al. Conservative surgery and adjuvant radiation therapy in the management of adult soft tissue sarcoma of the extremities: clinical and radiobiological results. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1995, v. 32, p. 977-985.
- Dahlberg W.K., Little J.B., Fletcher J.A. et al. Radiosensitivity of human soft tissue sarcoma cell lines and skin fibroblasts derived from the same patients. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1993, v. 63, p. 191-198.
- O'Sullivan B., Davis A.M., Turcotte R. et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomized trial. Lancet. 2002, v. 359, p. 2235-2241.
- Sampath S., Schultheiss T.E., Hitchcock Y.J. et al. Preoperative Versus Postoperative Radiotherapy in Soft-Tissue Sarcoma: Multi-Institutional Analysis of 821 Patients. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2011, v. 81 (2), p. 498-505.
- Bishop A.J., Zagars G.K., Torres K.E. et al. Combined modality Management of retroperitoneal Sarcomas: a single-institution series of 121 patients. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2015, v. 93 (1), p. 158-165.
- Al-Absi E., Farrokhyar F., Sharma R. et al. A systematic review and meta-analysis of oncologic outcomes of pre- versus post-operative radiation in localized resectable soft-tissue sarcoma. Ann. Surg. Oncol. 2010, v. 17 (5), p. 1367-1374.
- Roberge D., Skamene T., Nahal A. et al. Radiological and pathological response following pre-operative radiotherapy for soft-tissue sarcoma. Radiother. Oncol. 2010, v. 97, p. 404-407.
- Stacchiotti S., Collini P., Messina A. et al. High-grade soft-tissue sarcomas: tumor response assessment-pilot study to assess the correlation between radiologic and pathologic response by using RECIST and Choi criteria. Radiology. 2009, v. 251, p. 447-456.
- Eilber C., Rosen G., Eckardt J. et al. Treatment-Induced Pathologic Necrosis: A Predictor of Local Recurrence and Survival in Patients Receiving Neoadjuvant Therapy for High-Grade Extremity Soft Tissue Sarcomas. J. Clin. Oncol. 2001, v. 19 (13), p. 3203-3209.
- Kraybill W.G., Harris J., Spiro I.J. et al. Phase II Study of Neoadjuvant Chemotherapy and Radiation Therapy in the Management of High-Risk, High-Grade, Soft Tissue Sarcomas of the Extremities and Body Wall: Radiation Therapy Oncology Group Trial 9514. J. Clin. Oncol. 2006, v. 24 (4), p. 619-625.
- Look Hong N.J., Hornicek F.J., Harmon D.C. et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for patients with high-risk extremity and truncal sarcomas: A 10-year single institution retrospective study. Eur. J. Cancer. 2013, v. 49 (4), p. 875-883.
- McDermed D., Miller L.M., Peabody T.D. et al. Primary Tumor Necrosis Predicts Distant Control in Locally Advanced Soft Tissue Sarcomas Following Preoperative Concurrent Chemoradiotherapy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2010, v. 15, 76 (4), p. 1147-1153.
- Ryan C.W., Montag A.G., Hosenpud J.R. et al. Histologic Response of Dose-intense Chemotherapy With Preoperative

23. Hypofractionated Radiotherapy for Patients With High-risk Soft Tissue Sarcomas. *Cancer*. 2008, v. 112 (11), p. 2432-2439.
23. Bedi M., King D.M., Shivakoti M. et al. Prognostic variables in patients with primary soft tissue sarcoma of the extremity and trunk treated with neoadjuvant radiotherapy or neoadjuvant sequential chemoradiotherapy. *Radiation Oncology*. 2013, v. 8, p. 60.
24. Toma S., Canavese G., Grimaldi A. et al. Concomitant chemo-radiotherapy in the treatment of locally advanced and/or metastatic soft tissue sarcomas: Experience of the National Cancer Institute of Genoa. *Oncol. Rep.* 2003, v. 10, p. 641-647.
25. Pisters P.W.T., Patel S.R., Prieto V.G. et al. Phase I trial of preoperative doxorubicin-based concurrent chemoradiation and surgical resection for localized extremity and body wall soft tissue sarcomas. *J. Clin. Oncol.* 2004, v. 22, p. 3375-3380.
26. Cormier J.N., Patel S.R., Herzog C.E. et al. Concurrent ifosfamide-based chemotherapy and irradiation. Analysis of treatment-related toxicity in 43 patients with sarcoma. *Cancer*. 2001, v. 92, p. 1550-1555.
27. Sanceau J., Truchet S., Bauvois B. Matrix metalloproteinase-9 silencing by RNA interference triggers the migratory adhesive switch in Ewing's sarcoma cells. *J. Biol. Chem.* 2003, v. 278, p. 36537-36546.
28. Hieken T.J., Das Gupta T.K. Mutant p53 expression: a marker of diminished survival in well-differentiated soft tissue sarcoma. *Clin. Cancer Res.* 1996, v. 2, p. 1391-1395.
29. Hong L., Alekhtyar K.M., Hunt M., Venkatraman E., Leibel S.A. Intensity-modulated radiotherapy for soft tissue sarcoma of the thigh. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004, v. 59 (3), p. 752-759.
30. Shiu M.H., Turnbull A.D., Nori D., Hajdu S., Hilaris B. Control of locally advanced extremity soft tissue sarcomas by function-saving resection and brachytherapy. *Cancer*. 1984, v. 53, p. 1385-1392.
31. Fuller B.G. The Role of Radiotherapy in the Treatment of Bone and Soft-tissue Sarcomas. Chapter 5 in *Musculoskeletal Cancer Surgery Treatment of Sarcomas and Allied Diseases* (by Malawer M.M. and Sugarbaker P.H.). Kluwer Academic Publishers. 2001.
32. Ormsby M.V., Hilaris B.S., Nori D., Brennan M.F. Wound complications of adjuvant radiation therapy in patients with soft-tissue sarcomas. *Ann. Surg.* 1989, v. 210, p. 93-99.
33. Pisters P.W.T., Harrison L.B., Leung D.H.Y., Woodruff J.M., Casper E.S., Brennan M.F. Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma. *J. Clin. Oncol.* 1996, v. 14, p. 859-868.
34. Harrison L.B., Franzse F., Gaynor J.J., Brennan M.F. 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. *Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1993, v. 27, p. 259-265.
35. Alekhteyar K.M., Leung D.H., Brennan M.F., Harrison L.B. The effect of combined external beam radiotherapy and brachytherapy on local control and wound complications in patients with high-grade soft tissue sarcomas of the extremity with positive microscopic margin. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1996, v. 36, p. 321-324.
36. Sindelar W.F., Kinsella T.J., Chen P.W. et al. Intraoperative radiotherapy in retroperitoneal sarcomas: final results of a prospective, randomized, clinical trial. *Arch. Surg.* 1993, v. 128, p. 402-410.
37. Oleson J.R. Preoperative hyperthermia and radiation for soft tissue sarcomas: Advantage of two versus one hyperthermia treatments per week. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1989, v. 16, p. 107-115.
38. Scully S.P., Oleson J.R., Leopold K.A. et al. Clinical outcome after neoadjuvant thermoradiotherapy in high grade soft tissue sarcomas. *J. Surg. Oncol.* 1994, v. 57, p. 143-151.
39. Brizel D.M., Scully S.P., Harrelson J.M. et al. Radiation Therapy and Hyperthermia Improve the Oxygenation of Human Soft Tissue Sarcomas. *Cancer Research*. 1996, v. 56, p. 5347-5350.
40. Issels R.D., Lindner L.H., Wust P. et al. Regional hyperthermia (RHT) improves response and survival when combined with systemic chemotherapy in the management of locally advanced, high grade soft tissue sarcomas (STS) of the extremities, the body wall and the abdomen: A phase III randomized prospective trial (EORTC-ESHO intergroup trial). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2007, v. 25 (18 suppl.), p. 547.

Статья поступила 19.09.2015 г., принята к печати 25.09.2015 г.
Рекомендована к публикации Э.Р. Мусаевым

IMPLICATIONS AND OPPORTUNITIES FOR RADIOTHERAPY IN SOFT TISSUE SARCOMAS TREATMENT

Dengina N.V.

SHI regional clinical oncological dispensary, Ulyanovsk

Key words: soft tissue sarcomas, external beam radiotherapy, intraoperative radiotherapy, brachytherapy

The belief about radioresistance of soft tissue sarcomas remained unchanged within several decades; however, recent data on heterogeneity of these tumors and radiotherapy effectiveness doubted that. Radiation therapy has been traditionally applied in the postoperative setting after R0 and, especially, R1 resection of tumors more than 5 cm in diameter, mostly for local control improvement. Such approach appears to be standard and recommended by many oncological centers. However, preoperative irradiation of sarcomas may have firm theoretical advantages supported by experimental and clinical data. Currently, the most promising therapeutic options with external beam radiotherapy are: combination with chemotherapy and targeted treatment; modern radiotherapy technique such as IMRT, intraoperative radiotherapy, brachytherapy; hadron therapy (protons, neutrons, heavy ions); combination with local hyperthermia.