

Ульяновский
государственный
университет, кафедра
лучевой диагностики и
онкологии, ГУЗ областной
клинический
онкологический диспансер,
г.Ульяновск

ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Н.В. Деньгина, А.В. Жинов

Говоря о лучевой терапии в лечении мягкотканых сарком ..., можно сказать, что этот метод, без сомнения, играет определённую роль, прежде всего, в улучшении результатов локального контроля и занимает весьма прочные позиции в качестве адъюванта хирургического лечения.

Саркомы представляют собой весьма гетерогенную группу опухолей мезенхимального происхождения, встречающихся относительно редко, в пределах 1% от всех злокачественных новообразований у взрослых [1]. В настоящее время насчитывается около 50 различных гистологических подтипов сарком, которые традиционно подразделяются на две обширные группы: мягкотканые саркомы и остеосаркомы. 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]. Мягкотканые саркомы впервые проявляются в любом возрасте, но при этом, чаще встречаясь в более старших возрастных группах, они составляют 7-10% от всех злокачественных опухолей у детей, привнося солидный вклад в показатели смертности пациентов в возрасте 14-29 лет. Может быть, поэтому именно мягкотканым, а не остеосаркомам (встречающимся примерно в пять раз реже) уделяется повышенное внимание; кроме того, назвать хорошими результаты их лечения пока сложно.

Научная литература отнюдь не пестрит изобилием статей, посвященных роли лучевой терапии в лечении сарком. Стандартом лечения взрослых пациентов всегда был и остаётся хирургический метод, подразумевающий максимально радикальное удаление опухоли с хорошим запасом (не менее 1 см) в пределах здоровых тканей. Но зачастую в силу определённых анатомических особенностей локализации опухоли полное и радикальное удаление её без пожертвования критическими структурами (нервными стволами, крупными кровеносными сосудами и т.д.) оказывается невозможным. И вот, когда в зоне резекции остаётся некий незапланированный микроскопический, либо видимый объём опухоли, или изначально на момент диагностики опухоль оказывается вне пределов резектабельности, это подразумевает обязательное вмешательство в лечебный процесс других специалистов, способных повлиять на результаты лечения. В большинстве подобных ситуаций хирург обращается к радиотерапевту.

Однако перспектива облучения больных с мягкоткаными саркомами большого энтузиазма у радиотерапевта, как правило, не вызывает, ибо 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. Определённые представления о различиях в радиочувствительности опухолей уже существовали, и проведённые Fertile и Malaise в 1981 году 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 году 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 E, 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 краёв 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 мягкотканными саркомами высокой степени злокачественности заключалась в органосохраняющем оперативном лечении с последующей лучевой терапией. Согласно результатам систематизированного обзора литературы 2003 года (всего 39 научных исследований, включая 5 рандомизированных, 6 проспективных и 25 ретроспективных анализов, более 4,5 тысяч 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]. В любом случае, 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.

Попытки облучать изначально операбельные саркомы с предоперационной целью долгое время даже не предпринимались. Но всегда находились энтузиасты, у которых постулат о радиорезистентности сарком вызы-

вал 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, 10, 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 объёмы 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 отграничения 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 отёка;

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

5) при определённой чувствительности опухоли есть вероятность уменьшения её размеров и, следовательно, ограничения объёмов резекции.

Несмотря на известные минусы предоперационного облучения (отсрочивание операции, худшее заживление послеоперационного рубца, недостаточная информация об опухоли и её распространённости до хирургического вмешательства), подобный подход ряду 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 месяца, остаётся исследование O'Sullivan et al., опубликованное в журнале *Lancet* в 2002 году. 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, отёка, 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 неoadьювантного 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 года и впоследствии опубликован в «Красном журнале» ASTRO в 2011 году. Sampath et al. 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 гг. [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 неoadьювантного облучения: 79% против 74%, $p < 0,05$; кроме того, было отмечено снижение риска локальных рецидивов и отдалённых метастазов. Авторы сделали вывод, что полученные результаты должны явиться стимулом к проведению новых, причем проспективных, исследований с включением даже большего числа больных.

Однако эти проспективные исследования не спешили 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 авторы Roberge et al. [14] 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 тща-

тельно изучались следующие патоморфологические образцы: жизнеспособная опухоль, некротизированная опухоль и фиброзированная или гиалинизированная строма. Такие морфологические изменения, как полное отсутствие опухолевых клеток вкупе 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 [15]. 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 объёма 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 неoadьювантное 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 неё. 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) применение альтернативных видов излучения: протонная, нейтронная лучевая терапия и облучение тяжёлыми ионами;
- 4) гипертермия.

Вот о них стоит рассказать немного подробнее.

Химиолучевое лечение

Неoadьювантное 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 опу-

холей, как рак легкого, рак прямой кишки, пищевода, шейки матки, мультимодальный подход не мог не быть опробован и в терапии столь «своенравной» 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 году увидело свет одно из наиболее цитируемых исследований по неoadьювантной химиолучевой терапии мягкотканых сарком – работа Eilber et al., опубликованная в *Journal of Clinical Oncology* [16]. Подразумеваемая все теоретические преимущества неoadьювантного 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 надёжный фактор оценки радио- и химиочувствительности опухоли, авторы проанализировали результаты лечения почти полсотни (496) больных мягкоткаными саркомами умеренной и высокой степени злокачественности. Больные получали неoadьювантное лечение с применением гипофракционированной (по 3,5 Гр за фракцию) лучевой терапии в различных дозах (от 17,5 до 35 Гр) и одного (доксорубин, как наиболее традиционный и эффективный в лечении сарком препарат), двух (доксорубин + цисплатин) или комбинации из трёх химиопрепаратов (доксорубин, цисплатин, ифосфамид). При этом сравнение проводилось преимущественно между последней (лучевая терапия + 3-компонентная схема химиотерапии) и всеми остальными схемами неoadьювантного 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 раз 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 неoadьювантном режиме и комбинации с облучением, подтвердили его достаточно высокую активность, но и немалую токсичность подобного лечения. Мультицентрическое исследование II фазы RTOG 9514 [17], изучавшее эффективность режима MAID (месна, адриамицин, ифосфамид, доксорубин) в комбинации с предоперационной лучевой терапией в лечении больных мягкотканы-

ми 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 из 64 (91%) 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 жизнееспособной 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 et al., относящийся к 2013 году, 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 отдалённых результатов лечения: общая выживаемость 86% и раково-специфическая выживаемость 89%. Токсичность III-IV степени была отмечена уже только у 52% больных [18].

Большинство авторов исследований первого десятилетия 21 века в качестве неoadьювантного 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 [19, 20]. 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 et al., опубликованного в текущем году [21], подобный режим неoadьювантного лечения (ифосфамид-содержащие схемы и лучевая терапия в дозе 50 Гр последовательно) позволили достичь сохранения конечности у 99% больных при 90% резекций с негативным краем, а при патоморфологическом исследовании у 42% больных зафиксирован высокий процент некроза опухоли ($\geq 95\%$). 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 доксорубина (12 мг/м² ежедневно) параллельно с лучевой терапией в течение 5 последова-

тельных дней, повторяя циклы каждые 2-3 недели [22]. 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 доксорубина с 12,5 до 20 мг/м², как это предприняли Pisters et al. [23], при хорошей переносимости обеспечило возможность удаления изначально нерезектабельных опухолей у подавляющего большинства больных (26 из 27), при этом у половины больных зафиксировано присутствие более 90% некрозов в опухоли, а у двоих – полный патоморфологический ответ. Однако использование доксорубина 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 et al. [24]. 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 определённые предположения на основании теоретических предпосылок, что подобная комбинация может возыметь эффект.

Предположение 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.

Предположение 2. Преклинические исследования показали эффективность ингибиторов матричной металлопротеиназы, секретируемой опухолью, в снижении инвазивной и метастатической способности опухоли [25]. Возможно, снижение экспрессии металлопротеиназы может привести и к снижению острой и отсроченной лучевой токсичности при облучении сарком в общепринятых дозах.

Предположение 3. Учитывая достаточно высокий уровень TP53 мутаций в мягкотканых саркомах [26], 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 остаётся по-прежнему крайне актуальной. А уж если речь идёт об облучении первичной опухоли большого объёма, да еще в сочетании с токсичными схемами химиотерапии – и подавно. Технология **интенсивно-модулированной лучевой терапии (IMRT)**, широко внедрённая 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 3-D конформного облучения и IMRT. Hong et al. 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 отёка и вторичных опухолей [27]. 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 3-D 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», т.е. 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 её 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 её рациональному применению. Один из ранних опытов был, пожалуй, неудачным. В исследовании Shiu et al. (1984) 33 пациента получили брахитерапию в послеоперационном периоде по поводу первично удалённой либо рецидивной опухоли [28]. 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! Проведённый 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 позволил ученым центра несколько изменить как хирургическую, так и лучевую тактику ведения больных с мягкоткаными саркомами, что заметно снизило процент осложнений до минимума (табл.1).

Касательно сроков первого сеанса брахитерапии, Ormsby et al. было установлено, что выбор этого момента имеет решающее значение в развитии осложнений со стороны раны [30]. Если отсрочить момент первого облучения до 6 послеоперационного дня, то процент осложнений снижается с 44% до 14%. Видимо, эти первые дни заживления послеоперационной раны просто бесценны в плане предотвращения развития серьёзных 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 отдалённые результаты были проанализированы Pisters et al. [31] и Harrison et al. [32]. 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 отдалённых метастазов отмечено не было.

В случае наличия позитивных краёв резекции, как оказалось, одной брахитерапии недостаточно для обеспечения наилучших показателей локального контроля. Alekhteyar et al. из того же Memorial Sloan Kettering по-

Таблица 1.
Усовершенствования хирургических и брахитерапевтических аспектов лечения больных с мягкоткаными саркомами: разработка Memorial Sloan Kettering Cancer Center 1975 – 1996 гг. [29]

Хирургия	Брахитерапия
1. Тщательное закрытие раны лоскутом без натяжения	1. отсрочивание начала облучения до 6-го послеоперационного дня
2. Использование толстого, хорошо васкуляризированного лоскута для закрытия мягкотканых дефектов	2. дозиметрическое мониторингирование с ограничением дозы на коже до 20 Гр максимум
3. Использование ротационных лоскутов для закрытия дефектов	3. предпочтительно высокодозное облучение с применением источников высокой активности с малоэнергетическим фотонным компонентом (например, ^{125}I зерна)
	4. 3-D планирование брахитерапии

анализировали 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 серьёзного фактора риска локального рецидива только сочетание двух методов облучения должно стать адекватной стратегией [33].

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 местнораспространённый 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, т.е. 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 при этом избежание 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 большее количество 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 нейропатия, 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 et al., 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 месяца против 45 в группе ИОЛТ), хотя результаты не достигли статистической достоверности. Отдалённые 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 месяца по сравнению с 38 месяцами в контрольной группе, а появление рецидива в пределах облученного поля возникало еще позднее: в среднем через 127 месяцев после ИОЛТ против 38 месяцев в группе контроля [34]. Возможно, дальнейшее усовершенствование методик ИОЛТ и комбинация её 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.

Представления о мягкотканых саркомах как о радиорезистентных опухолях не могли не стимулировать проведение исследований по применению **альтернативных, нежели квантовые, видов ионизирующего излучения**. Основное отличительное свойство корпускулярных излучений – иные показатели линейной передачи энергии (ЛПЭ) частиц, характеризующей способность тех или иных излучений при своем пробеге в тканях вызывать процессы ионизации. Чем больше ионных пар образует частица или фотон на единицу пробега в тканях, тем более высокой ЛПЭ они обладают. Рентгеновское и гамма-излучение (фотонные), а также протоны и ионы гелия принято считать излучениями с низкой ЛПЭ, тогда как тяжёлые частицы (ионы неона, углерода) и быстрые нейтроны, как обладателей высокой ЛПЭ, называют плотноионизирующими излучениями. Радиобиологические преимущества их состоят в следующем: а) более низкая зависимость от степени оксигенации тканей; б) способность образовывать большее количество

двунитевых (летальных) разрывов нитей молекулы ДНК, при этом повреждения отличаются особой обширностью и не могут быть восстановлены системой репарации; в) способность вызывать клеточную гибель практически независимо от фазы клеточного цикла.

Доклинические эксперименты с клеточными линиями опухолей, рассматриваемых как радиорезистентные, показали явные преимущества нейтронного излучения перед фотонами: выживаемость клеток, облученных нейтронами значительно ниже, чем при воздействии фотонами. В одном из наиболее приближенных к реальности экспериментов клетки DU145 облучали фотонами в режиме традиционного фракционирования, как это обычно делается в клинике, по 2 Гр за фракцию, и нейтронами, тоже фракционировано по 1,75 Гр (рис. 1). Эксперимент показал, что для достижения остаточной фракции выживших клеток в 0,001 от первоначальной необходима доза нейтронного излучения в 4 раза меньшая, нежели при облучении фотонами [35]!

Международные клинические исследования по применению быстрых нейтронов с большим энтузиазмом были инициированы в середине 1970-х годов, но к середине 1980-х практически полностью заглохли по той причине, что клиницисты обнаружили большое число неприемлемых осложнений лечения. Как выяснилось позднее, проблема была в недостаточной мощности генераторов нейтронных пучков, и последующие разработки позволили их усовершенствовать и вновь испытать на практике.

В 1987 году Международное Агентство по использованию атомной энергии организовало координированную исследовательскую программу по сбору данных, необходимых для проведения нейтронной терапии. Между 1987 г. и 1993 г. продолжался сбор сведений, и был подготовлен обзор, включающий оценку всех клинических исследований по применению быстрых нейтронов за указанный промежуток времени. Вот основное заключе-

ние, которое было сделано: нейтронное излучение более эффективно, чем фотонное, при лечении следующих опухолей:

- рак слюнных желёз (высокодифференцированные местнораспространенные опухоли);
- опухоли придаточных пазух носа (аденокарциномы, плоскоклеточный рак, мукоэпидермоидный рак, аденокистозный рак);
- плоскоклеточный рак других органов головы и шеи;
- **мягкотканые саркомы**, остеосаркомы, хондросаркомы;
- местнораспространённый рак простаты;
- меланома, неоперабельная либо рецидивная [36].

Так, сводные данные проспективных клинических исследований по лечению 346 больных с частично резецированными мягкоткаными саркомами с применением нейтронного либо фотонного излучений были представлены на симпозиуме по нейтронной лучевой терапии в 1995 году в Кейптауне [37]. Показатели 2-летнего локального контроля для первых оказались почти в полтора раза лучше (53% против 38%, $p=0,047$). Эти данные созвучны многим, большей частью ретроспективным, исследованиям по использованию нейтронного излучения. К сожалению, не так много публикаций по данной теме увидело свет за последнее десятилетие. Одно из них вышло из Медицинского центра Детройта в 2005 году [38]. Двадцать три пациента с мягкоткаными саркомами высокой степени злокачественности и без признаков отдалённых метастазов, с положительным краем резекции и не подходящие для брахитерапии по разным причинам, получали комбинированное фотонно-нейтронное облучение на послеоперационном этапе. Доза фотонного излучения составила 36-39 Гр, нейтронного – 6-10 НГр (ложе опухоли + 2 см в стороны). Осложнения III–IV степени были отмечены у 13% больных, в основном, со стороны раны, что считается приемлемым. Показатели локального контроля за 3 года – 91%, трёхлетняя безре-

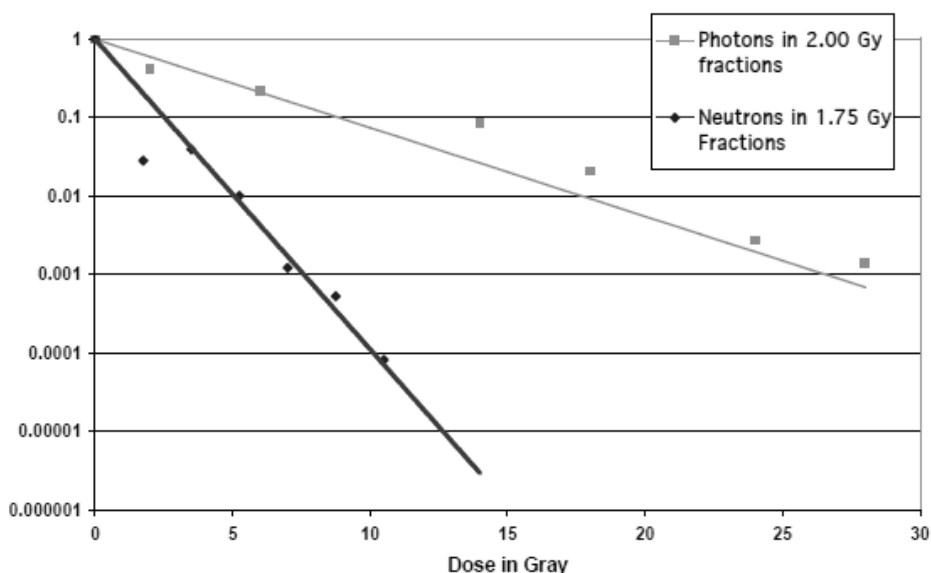


Рис.1. Выживаемость клоногенных DU145 клеток в зависимости от вида излучения (Forman DJ et al., 1997)

цидивная выживаемость – 78%, общая выживаемость за 3 года – 87%. Это исследование еще раз показывает, что выбор профессионалов падает именно на плотноионизирующие излучения в тех ситуациях, когда речь идет об облучении остаточной опухоли, либо паллиативной лучевой терапии сарком.

Наконец, следует молвить особое слово об одном из наиболее популярных методов физической радиомодификации, который в 2008 году был включен Европейским обществом медицинской онкологии в стандарты лечения именно мягкотканых сарком. Речь идёт 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 ещё 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 локо-регионального контроля, особенно при резистентных и местнораспространённых формах новообразований. Эффективность гипертермии как дополнения к лучевому методу лечения теоретически обусловлена несколькими обстоятельствами, среди которых следует указать следующие:

1) Гипертермия обладает собственным повреждающим действием на клеточном уровне, причём 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 40-41°, не превышающем продолжительность клеточного цикла (порядка нескольких часов) наблюдается тепловая радиосенсибилизация. При переходе к температурам 42-43° для многих клеток млекопитающих наблюдается ускорение тепловой гибели при дальнейшем повышении температуры всего на 1 градус С.

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 адьювант, 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 41-41,5° 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 [39, 40]. 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 et al. (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 [41].

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 месяца. В целом популяция больных была весьма гетерогенной, но группы сравнения сбалансированы достаточно хорошо. Пациенты получали 4 курса химиотерапии (этопозид, ифосфамид, доксорубин) на фоне локальной радиочастотной гипертермии в течение 3 недель 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 месяца 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 [42]. После того как результаты этого исследования увидели свет в 2007 году, гипертермия вошла в рекомендации ESMO по лечению больных мягкоткаными саркомами.

Говоря о лучевой терапии в лечении мягкотканых сарком в финале данного обзора, можно сказать, что этот метод, без сомнения, играет определённую 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 мягкотканой саркоме с применением лучевой терапии, что увидели свет за последние два-три десятилетия, на ум приходит одно: хотелось бы большего... Хотелось бы больше радиобиологических экспериментов по изучению радиочувстви-

тельности 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, отдалённом или не очень, радиотерапевт с большей долей энтузиазма сможет говорить о несомненной эффективности лучевого лечения мягкотканых сарком.

Список литературы

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun M.J. Cancer statistics, 2007 // CA: A Cancer Journal for Clinicians. – 2007. – Vol.57, №1. – P.43-66.
2. 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.
3. Fertl B, Malaise E.P. Inherent radiosensitivity as a basic concept for human tumor radiotherapy // J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1981. – Vol.7. – P.621-629.
4. Deacon J, Peckham M.J, Steel G.G. The radioresponsiveness of human tumours and the initial slope of the cell survival curve // Radiother Oncol. – 1984. – Vol.2(4) . – P.317-323.
5. Friedman M, Egan J.W. Irradiation of liposarcoma // Acta radiol. – 1960. – Vol.54. – P.225-239.
6. Edland R. Liposarcoma: retrospective study of fifteen cases, review of literature and discussion of radiosensitivity // Amer. J. Roentgenol, Rad Therapy & Nuclear Med. – 196. – Vol.103. – P.778-791.
7. Strander H, Turesson I, Cavallin-Stebj E. A systematic overview of radiation therapy effects in soft tissue sarcomas // Acta Oncol. – 2003. – Vol.42(5-6) . – P.516-531.
8. Rosenberg SA, 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. – Vol.196. – P.305-315.
9. Ruka W, Taghian A, Gioioso D, Fletcher JA, 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. – Vol.61. – P.290-294.
10. Mundt AJ, Avan 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 // J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1995. – Vol.32. – P.977-985.
11. Dahlberg WK, Little JB, Fletcher JA. et al. Radiosensitivity of human soft tissue sarcoma cell lines and skin fibroblasts derived from the same patients // J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1993. – Vol.63. – P.191-198.
12. O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R. et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial // Lancet. – 2002. – Vol.359. – P.2235-2241.
13. Sampath S, Schultzeiss T.E., Hitchcock Y.J. et al. Preoperative Versus Postoperative Radiotherapy in Soft-Tissue Sarcoma: Multi-Institutional Analysis of 821 Patients // J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2011. – Vol.81(2) . – P.498-505.
14. Roberge D, Skamene T, Nabala A. et al. Radiological and pathological response following pre-operative radiotherapy for soft-tissue sarcoma // Radiother Oncol. – 2010. – Vol.97. – P.404-407.
15. 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. – Vol.251. – P.447-456.
16. 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. – Vol.19(13) . – P.3203-3209.

17. Kraybill W.G., Harris J., Spiro IJ. 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. – Vol.24(4) . – P.619-625
18. 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 // Europ. J. Cancer. – 2013. – Vol.49(4) . – P.875-883.
19. 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 // J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2010. – Vol.15; 76(4) . – P.1147-1153.
20. Ryan C.W., Montag A.G., Hosenpud J.R. et al. Histologic Response of Dose-intense Chemotherapy With Preoperative Hypofractionated Radiotherapy for Patients With High-risk Soft Tissue Sarcomas // CANCER. – 2008. – Vol.112(11) . – P.2432-2439.
21. 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. – Vol.8. – P.60.
22. 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. – Vol.10. – P.641-647.
23. 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. – Vol.22. – P.3375-3380.
24. 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. – Vol.92. – P.1550-1555.
25. 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. – Vol.278. – P.36537-36546.
26. 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. – Vol.2. – P.1391-1395.
27. Hong L., Alektiar K. M., Hunt M., Venkatraman E., Leibel S.A. Intensity-modulated radiotherapy for soft tissue sarcoma of the thigh // J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2004. – Vol.59(3) . – P.752-759.
28. Sbiu 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. – Vol.53. – P.1385-1392.
29. 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 MM and Sugarbaker PH). Kluwer Academic Publishers, 2001.
30. 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. – Vol.210. – P.93-99.
31. 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. – Vol.14. – P.859-868.
32. Harrison L.B., Franzse F., Gaynor J.J., Brennan M.F. Longterm 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. – Vol.27. – P.259-265.
33. 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 // J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1996. – Vol.36. – P.321-324.
34. 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. – Vol.128. – P.402-410.
35. Forman J.D., Kocheril P.G., Hart K., Chuba P., Washington T., Orton C., Porter A.T. Estimating the RBE for Pelvic Neutron Irradiation in the Patients Treated for Carcinoma of the Prostate // J. Brachytherapy Int'l. – 1997. – Vol.13. – P.29-34.
36. International Atomic Energy Agency, Nuclear data for neutron therapy: Status and future needs, (IAEA, Vienna, Austria, 1997).
37. Cohen L., presented at the Neutron Therapy Symposium in Cape Town, 1995, (unpublished).
38. Fontanesi J., Mott M.P., Kraut M.J. et al. A unique radiation scheme for the treatment of high-grade non-metastatic soft tissue sarcoma: The Detroit Medical Center experience // Sarcoma. – 2005. – Vol.9(3/4) . – P.141-145.
39. Oleson J.R. Preoperative hyperthermia and radiation for soft tissue sarcomas: Advantage of two versus one hyperthermia treatments per week // J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1989. – Vol.16. – P.107-115.
40. 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. – Vol.57. – P.143-151.
41. 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. – Vol.56. – P.5347-5350.
42. 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. – Vol.25(18 suppl). – 547s.