

Интраоперационная лучевая терапия: вчера, сегодня, завтра (обзор литературы)

М. Д. Тер-Ованесов, д.м.н., проф., зав. кафедрой¹, зам. гл. врача по онкологии²

М. Ю. Кукош, к.м.н., доцент¹, врач радиологического отделения²

¹Кафедра онкологии и гематологии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

²ГБУЗ «Городская клиническая больница № 40» Департамента здравоохранения г. Москвы

Intraoperative radiation therapy: yesterday, today, future

M. D. Ter-Ovanesov, M. Yu. Kukosh

People's Friendship University of Russia, Municipal Clinical Hospital No. 40; Moscow, Russia

Резюме

В обзоре литературы дана историческая справка и представлены современные подходы к интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ) как высокоэффективному методу противоопухолевого лечения. Обобщен обширный опыт применения данного метода при различных злокачественных новообразованиях, оценены влияние на локо-региональный контроль, безрецидивную и общую выживаемость, качество жизни, токсичность и летальность. Описаны особенности дозиметрического планирования, визуализации мишени и перспективы ИОЛТ: стереоскопическая навигация и интеграция лапароскопических и прероботических хирургических техник с ИОЛТ.

Ключевые слова: лучевая терапия, интраоперационная лучевая терапия, линейные ускорители, хирургическая навигация, рак желудка, рак поджелудочной железы.

Summary

The article gives a review of the historical reference and presents the innovative approaches to intraoperative radiation therapy (IORT) procedures as effective method of oncology treatment. The authors summarize big experience to use this method in the different cancer diseases, estimate the influence on locoregional control, disease-free survival and overall survival, quality of life, toxicity, postoperative mortality. Also authors describe the features of dose planning, perspectives of IORT: stereotactic navigation, intraoperative imaging, and integration of laparoscopic and pre-robotic techniques with this method.

Key words: surgery, radiation oncology, intraoperative radiation therapy, intraoperative electron-beam radiation therapy, cytoreductive surgery, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, carcinoma of the stomach, pancreas.

Интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ) — метод лучевой терапии, при котором однократная высокая доза ионизирующего излучения подводится к мишени (PTV), представляющей собой ложе удаленной опухоли (или остаточную опухоль), а также зоны регионарного метастазирования непосредственно во время операции. Величина подводимой очаговой дозы лимитируется толерантностью окружающих здоровых тканей [4, 6, 37]. Непосредственная идентификация и визуализация облучаемого объема с минимизацией облучения критических органов за счет возможности их экранирования или смещения за пределы поля облучения в ходе операции являются важнейшим преимуществом ИОЛТ [23, 32, 37]. Радиотерапевты отлично знают свои слабые места: зачастую величины суммарных очаговых доз, подводимых к опухоли и лимитируемые толерантностью здоровых тканей, недостаточны для достижения локального контроля.

ИОЛТ позволяет максимально приблизиться к решению данной проблемы. При этом методе лучевой терапии в наибольшей степени реализуется радиобиологический эффект высокой однократной фракции облучения.

Первый опыт применения рентгеновских лучей в ходе операции был описан Comas и Prio в 1905 году при лечении рака эндометрия [14]. В России в 1913 году В. М. Зыков использовал радий при нерадикальных операциях на лимфопутях шеи. В последующем низкоэнергетическое рентгеновское излучение применялось при других локализациях злокачественных новообразований, включая брюшную полость, грудную клетку, голову и шею. Современную страницу в истории развития ИОЛТ в 60-х годах прошлого века открыл М. Abe из Университетской клиники города Киото (Япония) [6].

В настоящее время ИОЛТ проводится как рентгеновским облучением, так и при помощи электронного

облучения, генерируемого линейными ускорителями. При этом если рентгеновское облучение интраоперационно применяется главным образом при раке молочной железы, то возможности электронной ИОЛТ гораздо шире. Это определяется особенностью взаимодействия электронов со средой, в которую они попадают: глубина проникновения электронов пропорциональна их энергии и может регулироваться; максимум поглощенной дозы возможно сформировать на заданной глубине; распределение поглощенной дозы электронов имеет резкий спад дозы после достижения максимума и сводит к минимуму облучение здоровых тканей, располагающихся за патологическим очагом [6].

Согласно данным европейской группы Международного общества интраоперационной лучевой терапии (ISORT-Europe), объединившей результаты лечения ИОЛТ 7196 пациентов в 31 европейском центре с 1992-го по 2013 год, наиболее ча-

стыми нозологиями являлись: рак молочной железы (РМЖ) (78,7%), рак прямой кишки (8,9%), саркомы мягких тканей (3,6%), рак простаты (1,8%), рак поджелудочной железы (РПЖ) (1,2%), рак желудка (РЖ) (0,9%), рак пищевода (0,7%), рак шейки матки (0,6%) [22]. При этом большинство интраоперационных процедур выполнялись на мегавольтных линейных ускорителях и только менее 5% при помощи ортовольтной аппаратуры.

Наиболее прогрессивным подходом к технологическому обеспечению процесса ИОЛТ следует считать установку линейного ускорителя в операционной. Однако таким оснащением могут гордиться лишь несколько европейских онкологических центров, в том числе в Томске и Челябинске, где ИОЛТ осуществляется непосредственно на операционном столе благодаря малогабаритным бетатронам БМ-10Э (энергия пучка 10 МэВ) отечественного производства [2, 5].

В большинстве специализированных центров ИОЛТ применяется при ранних стадиях РМЖ в качестве адъювантной терапии, что позволяет сократить сроки лечения и улучшить качество жизни пациенток, а также значительно сократить лист ожидания в центрах лучевой терапии. ИОЛТ позволяет сделать интервал между хирургическим вмешательством и началом облучения наименьшим [34, 36]. Тот факт, что 85% местных рецидивов возникают в области послеоперационного шва после лампэктомии в течение ближайших пяти лет [29, 7], вызывает практический интерес к облучению ограниченного объема молочной железы с увеличением разовой дозы в области ложа удаленной опухоли (partial breast irradiation). Эффективность данной методики была доказана на тщательно отобранных группах [28, 30, 35], а также в двух мультицентровых исследованиях TARGIT и ELIOT с периодом наблюдения в пять лет [31, 33]. Критериями включения в эти исследования были возраст старше 45 лет; наличие единственного опухолевого очага не более 3 см в наибольшем изме-

рении; негативный край резекции (R0); радикальный отступ от опухоли (более 2 мм); наличие протокового рака; негативные лимфоузлы; положительный рецепторный статус опухоли.

В исследовании TARGIT сравнивалась частота местных рецидивов, показатели общей летальности и канцер-ассоциированной летальности в основной группе (1721 пациентка), которым проводилась ИОЛТ на рентгеновском аппарате Intrabeam (ортовольтное облучение), и в контрольной группе (1730 больных), где проводилась адъювантная дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) по общепринятой методике. При обнаружении неблагоприятных прогностических факторов в ходе окончательного патологоанатомического исследования удаленного препарата ИОЛТ дополнялась адъювантной ДЛТ (15,2% случаев). Риск локального рецидива после ИОЛТ составил 3,3 и 1,3% при ДЛТ ($p = 0,042$), канцер-ассоциированная пятилетняя летальность — 2,6 и 1,9% соответственно ($p = 0,56$). При этом обращает на себя внимание значительно меньшая летальность, не связанная с основным заболеванием (от сердечно-сосудистых заболеваний и других метастатических злокачественных опухолей) в основной группе (1,4%), против 3,5% в контрольной [31].

В клинической практике наиболее часто применяется разовая очаговая доза в 21 Гр, подобно исследованию ELIOT [34]. С целью обеспечения оптимального локального контроля ИОЛТ может применяться как самостоятельно, так и в сочетании с дистанционной лучевой терапией. Так, ИОЛТ в качестве boost при РМЖ в европейских центрах применяется у 47,8% пациенток [22]. Эксперты ISORT-Europe одобрили применение ИОЛТ в качестве boost, поскольку результаты последних исследований показали очень низкий показатель местных рецидивов [16].

ИОЛТ при колоректальном раке (КРР) продемонстрировала свою эффективность в улучшении локального контроля в группе пациентов

с высоким риском, а также при развитии местного рецидива [22]. Безусловно, наиболее значимым прогностическим фактором является R0. В тех клинических случаях, когда опухоль располагается очень близко к краю резекции, облучение позволяет эрадикаровать микроскопические опухолевые клетки в пределах нескольких миллиметров от края резекции, избегая при этом масштабного облучения тонкой кишки, мочеочечников и мочевого пузыря. По данным ISORT-Europe (1992–2013), ИОЛТ проведена 598 пациентам раком прямой кишки со стадиями от T1 до T4. ИОЛТ применяется главным образом при местнораспространенном раке и при рецидивах (16,3%) и является одной из модальностей мультидисциплинарного подхода, включающего в себя операцию, ДЛТ (в том числе радиохимию) и химиотерапию [22].

При наличии немалого количества работ, демонстрирующих преимущества ИОЛТ в осуществлении локального контроля при местнораспространенных формах и при рецидивах КРР [18, 24], на сегодняшний день имеется лишь одно рандомизированное исследование III фазы, сравнивающее группу комбинации предоперационной ДЛТ и операцией с группой, в которой хирургическое вмешательство сочеталось с ИОЛТ. Основную группу составили 142 пациента с местнораспространенным КРР, в том числе с метастазами в регионарные лимфоузлы. Предварительные результаты не показали преимуществ ИОЛТ по сравнению со стандартным комбинированным лечением. В то же время согласно обобщенным европейским данным (ИОЛТ у 605 пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки) местный рецидив опухоли возник только у 12% пациентов в группе крайне высокого риска [23]. Для такой прогностически неблагоприятной когорты больных оправдана более агрессивная тактика с применением гипертермической интраоперационной интраперитонеальной химиоперфузии в сочетании с циторедуктивной операцией. Y. L. Klaver с соавт. [21] приводят

свой опыт такого лечения у пяти пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки, осложненным канцероматозом брюшины. Ими были выполнены ИОЛТ, гипертермическая интраоперационная интраперитонеальная химиоперфузия после циторедуктивной операции. Нидерландские авторы отмечают, что такое обширное вмешательство является вполне выполнимым и удовлетворительно переносится. Виды осложнений, имевших место, были типичными для расширенных операций на малом тазе и не были специфичными для ИОЛТ или химиоперфузии, послеоперационной летальности не было. Один пациент умер через 11 месяцев от прогрессирования основного заболевания. Остальные четыре пациента живы, причем продолжительность жизни одного из них составила 38 месяцев. Перспективным направлением следует считать интеграцию лапароскопических хирургических техник и ИОЛТ, а именно: облучение ложа опухоли (пресакральной области) в качестве boost'a в ходе радикальной лапароскопической операции [11].

Комбинация ИОЛТ и ДЛТ в лечении сарком мягких тканей позволяет добиться высоких показателей локального контроля при сохранении функций конечностей. Мишень для облучения имеет четкие границы, а возможности идентификации периферических нервов при выполнении ИОЛТ практически сводят на нет риск развития нейропатии. В то же время проведение ИОЛТ при этой локализации сопряжено с техническими трудностями, обусловленными широким иссечением и образованием обширного ложа опухоли: требуется применение аппликатора большого диаметра с различными углами наклона [22]. Кроме того, во многих случаях необходимо применение многопольной методики, использование высокой энергии электронов (18 МэВ) и эскалации подводимой дозы до 25 Гр [13].

По данным ISORT-Europe, с 1992-го по 2013 год ИОЛТ проведена 221 пациенту, при этом ИОЛТ по поводу местного рецидива про-

водилась в 42,2% случаев. При наличии первичной опухоли радикального иссечения удавалось добиться в 86% случаев [22]. П. А. Отт с соавт. [2] проводили комбинированное лечение сарком мягких тканей с ИОЛТ в дозе 10–20 Гр на ложе опухоли с последующей ДЛТ в динамическом режиме фракционирования до СОД 60–65 Гр. Ими установлено, что ИОЛТ не приводит к статистически значимому увеличению частоты местных и общих послеоперационных осложнений и не влияет на их структуру. В Томском научном центре комбинированное лечение сарком мягких тканей с включением ИОЛТ дополняли послеоперационной дистанционной гамма-терапией до СОД в мишени 77–82 Гр. При этом показана высокая эффективность предложенной методики: пятилетняя безрецидивная выживаемость составила $67,3 \pm 9,6\%$ против $29,7 \pm 9,6\%$ в контрольной группе. Однако закономерно отмечено повышение частоты лучевых повреждений в виде фиброза мягких тканей, патологических переломов и невритов [1].

До недавнего времени РЖ оставался «мертвой зоной» для радиотерапевтов. Подводимые очаговые дозы ДЛТ даже с использованием конформного облучения ограничивались дозолимитирующими окружающими органами и тканями, неизбежно попадающими в РТВ. Логичным обоснованием применения ИОЛТ, с радиобиологической точки зрения, является следующий постулат: высокие одномоментно подведенные очаговые дозы способствуют преодолению относительной радиорезистентности, преобладающей в опухолях, склонных к рецидиву после хирургического лечения [4]. При этом возможно смещение за пределы поля облучения критических органов (двенадцатиперстной кишки, поперечной ободочной кишки, печени, почки).

Накопленный за последние два десятилетия опыт применения ИОЛТ при РЖ показал, что данный метод лечения имеет право на существование в составе мультидисциплинарного подхода, в котором, безусловно,

главную роль отводят операции [1, 3, 9, 17]. Так, комбинация неоадьювантной химиотерапии, хирургического пособия в виде резекции желудка, ИОЛТ, дополненная ДЛТ, позволяет добиться улучшения локального контроля от 3 до 44%, по данным разных авторов, при приемлемой токсичности [15, 38]. По данным К. В. Пахоменко (2007), частота местного рецидива при применении ИОЛТ и без нее одинакова, однако в группе комбинированного лечения они развивались в более поздние сроки, при этом регионарный рецидив развивался значительно реже [3]. В то же время доказано, что ИОЛТ не увеличивает общей выживаемости [15, 38].

Профессор Фелипе Калво, являющийся одним из апологетов ИОЛТ, обобщил собственный опыт лечения РЖ и зоны пищевода-желудочного перехода в двух публикациях 2013-го и 2014 годов. Так, дизайн первого исследования объединил 53 пациента с местнораспространенным раком пищевода и аденокарциномой зоны пищевода-желудочного перехода с ИОЛТ и без нее [10]. Пациентам основной и контрольной групп проводилась неоадьювантная химиолучевая терапия в конкурентном режиме: конформная ДЛТ с суммарной дозой 50 Гр, химиотерапия цисплатином 75 мг/м^2 в сочетании с фторурацилом 1 г/м^2 . Через четыре недели после окончания неоадьювантной терапии выполнялась операция в объеме: левосторонняя торакотомия с резекцией диафрагмы и шестого ребра; комбинированная лапаротомия с правосторонней торакотомией и наложением внутригрудного или шейного анастомоза; транسخиатальная лапаротомия с моноблочной лимфодиссекцией и наложением шейного анастомоза. Все виды операций дополнялись лимфодиссекцией D2. В основном рукаве исследования перед реконструктивным этапом операции проводилась ИОЛТ аппликатором диаметром 6–9 см под углом 15–45 градусов со средней энергией 9 МэВ (выбор энергии облучения от 6 до 15 МэВ). Гомогенное изодозное распределение охватывало ложе опу-

холи на уровне средостения и зону лимфоузлов в области чревного ствола. РОД составляла от 10 до 15 Гр, в среднем 10 Гр. Послеоперационные осложнения были сопоставимы в группе с ИОЛТ (29,7 %) и без ИОЛТ (31,3 %). При этом послеоперационная летальность была значительно выше в группе ИОЛТ (16,2 против 0 %), но показатель статистически недостоверен. При оценке отдаленных результатов отмечалось значительное снижение локорегионарного рецидивирования при проведении ИОЛТ (5,4 против 37,5 %; $p = 0,04$). Однако ИОЛТ практически не влияла на общую и безрецидивную выживаемость. Так, пятилетняя общая выживаемость для обеих групп составила 48 %, безрецидивная — 36 % [10].

Во второе исследование были включены 32 пациента с аденокарциномой желудка II–III стадий, которые в первом этапе мультимодального лечения были оперированы. В зависимости от локализации опухоли у 28 % пациентов была выполнена гастрэктомия, у 72 % — резекция желудка в сочетании с D 2-лимфодиссекцией во всех случаях. Использовался лапаротомный или комбинированный торако-абдоминальный доступ. После удаления макропрепарата из раны и перед наложением дигестивного анастомоза в брюшную полость вводился цилиндрический кососкошенный коллиматор, размеры которого (от 5 до 9 см в диаметре) зависели от требуемого РТВ. РТВ охватывал ложе опухоли, а также в том случае, если при срочном гистологическом исследовании определялась инвазия опухоли в мышечный слой, и зоны лимфоузлов с высоким риском поражения: по ходу левой желудочной, селезеночной артерий, чревного ствола, парапанкреатической области. Предписанная доза по краю GTV составляла 1 000–1 500 Гр по 90 % изодозе. Энергия электронов была от 6 до 15 МэВ и зависела от диаметра конуса коллиматора и глубины воздействия. В большинстве случаев продолжительность процедуры ИОЛТ не превышала 30 минут. Всем пациентам проводилась

адьювантная химиолучевая терапия. ДЛТ проводилась на линейном ускорителе с энергией фотонов 15 МэВ по четырехпольной методике через четыре недели после операции. СТВ (клинический объем) включал ложе опухоли и зону лимфоузлов в области чревного ствола, а также по показаниям (позитивный край резекции, вовлечение определенных групп лимфоузлов) и зоны других регионарных лимфоузлов (паракардиальных, пилорических). Разовая очаговая доза составляла 1,8 Гр, суммарная — 45 Гр. Химиотерапия проводилась цисплатином в сочетании с 5ФТУ или лейковорином в сочетании с 5ФТУ. Медиана выживаемости составила 60 месяцев, пятилетняя выживаемость — 54,6 %, безрецидивная медиана — 42,4 месяца. Местный рецидив развился у пяти больных (15,5 %), причем в большинстве случаев он локализовался в воротах печени, т. е. в зоне, которая не входила в поля облучения при ИОЛТ и ДЛТ, в связи с чем, по мнению авторов, следует обсуждать показания для включения в РТВ данной зоны у пациентов с позитивными регионарными лимфоузлами. У 25 % пациентов в разные сроки после окончания лечения были диагностированы отдаленные метастазы, на основании чего авторы делают выводы о необходимости проведения более эффективной системной терапии [10].

А. А. Завьялов с соавт. (2004) на основании анализа результатов мультимодального лечения РЖ у 42 больных III стадии доказали улучшение трехлетней (в 2,3 раза) и пятилетней выживаемости (в 1,5 раза) при проведении ИОЛТ с очаговой дозой 15 Гр. Также авторами из Томского научного центра предложен вид местной сенсibilизации: ИОЛТ с предварительным введением в чревный ствол инфузии цисплатина в дозе 15 мг/м². Такой вид лечения проведен 35 больным, при этом не выявлено увеличения числа послеоперационных осложнений. Одногодичная выживаемость по сравнению с ИОЛТ достоверно увеличилась на 8,4 %, пятилетняя — на 12,4 % [1].

Дискутабельными вопросами при обсуждении целесообразности проведения ИОЛТ, в том числе и при РЖ, остаются частота послеоперационных осложнений, высокая токсичность проводимого лечения, риск радиоиндуцированных неоплазий. И в эксперименте, и в клинике установлено, что ИОЛТ не оказывает негативного влияния на структурные и (или) количественные изменения в органах, попадающих в поля облучения и не приводят к каким-либо осложнениям в отдаленные сроки [1, 3, 8, 27]. В клиническом исследовании Фелипе Калво (2012) осложнения в послеоперационном периоде имели место у 19 % пациентов (расхождение послеоперационного шва, потребовавшее релапаротомии, панкреатический свищ). Большинство (94 %) пациентов перенесли мультимодальное лечение с приемлемым уровнем токсичности [12].

В литературе имеются отдельные сообщения о случаях развития недифференцированного рака и саркомаподобных опухолей в отдаленные сроки после проведения ИОЛТ [20]. Однако относительно короткая медиана наблюдения (40 месяцев) не позволяет судить о риске первично множественных метакронных злокачественных новообразований.

Неоспоримо и то, что на сегодняшний день широкое применение ИОЛТ при РЖ ограничивается и техническими сложностями, так как для адекватного покрытия обширной мишени (ложе удаленной опухоли и путей лимфооттока) необходим коллиматор с большим диаметром конуса.

Лечение рака поджелудочной железы (РПЖ) до сих пор остается одной из наиболее сложных проблем клинической онкологии, результаты лечения нельзя признать удовлетворительными, пятилетняя выживаемость не превышает 5 % [19]. По данным ISORT-Europe (1992–2013 гг), ИОЛТ проведена 80 пациентам РПЖ I–IV стадий. В 25 % случаев ИОЛТ проводилась при нерезектабельных опухолях, в 75 % случаев вторым этапом выполнялась панкреатэктомия [22]. С технической точки зрения существуют проблемы,

закрывающиеся в необходимости использования аппликатора большого диаметра (8–9 см) и высокой энергии пучка излучения, а также высокой очаговой дозы (15–18 Гр) [32]. Результаты исследования, опубликованные Фелипе Калво в 2013 году, показали, что применение ИОЛТ в качестве boost'a при местнораспространенном РПЖ (T2–T4) как компонент мультидисциплинарного подхода, включающего и химиолучевую лечение, и радикальную операцию, значительно улучшает локорегиональный контроль [12].

Дозиметрическое планирование ИОЛТ

Дозиметрическое планирование (ДП) является одним из наиболее сложных этапов технологии ИОЛТ. Так, дозиметрическое планирование ДЛТ происходит при помощи планирующей системы, где учитываются такие параметры, как позиция пациента, расположение источников излучения относительно различных органов, количество полей облучения, форма коллиматоров и энергия пучка излучения. Выбор этих параметров определяется двойной целью: покрытием, предписанным изодозным распределением мишени (PTV), и максимально возможным снижением облучения окружающих здоровых тканей. ДП при ИОЛТ преследует аналогичные цели, но ввиду сложности технической задачи до недавнего времени в арсенале лучевого терапевта не существовало программы заблаговременного ДП.

Главное различие ДЛТ и ИОЛТ состоит в том, что при ДЛТ пучок излучения генерируется извне, а при ИОЛТ необходимо использовать специальные аппликаторы, представляющие собой коллиматоры цилиндрической формы с различными косоугольными поверхностями, позволяющими формировать соответствующие поля облучения в ложе опухоли после удаления макрореферата. Поэтому планирующая система облучения при ИОЛТ должна включать в себя технические приспособления как для интраоперационной симуляции облучения, так и для клинической дозиметрии.

На современном этапе эта проблема может быть решена проведением симуляции позиции аппликатора при помощи предоперационного КТ- или МРТ-сканирования с последующей интерактивной 3D-визуализацией ложа опухоли и критических органов при помощи графического процессора. Затем планирующая система определяет операционное поле в режиме реального времени и оптимизирует параметры аппликатора (диаметр конуса, угол наклона, энергию излучения и разовую очаговую дозу). Также данная аппаратная платформа позволяет оптимизировать параметры облучения, оценить дозное распределение в мишени и в критических органах. Данную задачу решило внедрение в клиническую практику планирующей системы RADIANCE, разработанной и запатентованной специально для оптимальной реализации интраоперационного облучения. Предложенная технология позволяет радиотерапевту и хирургу симулировать ИОЛТ перед хирургическим вмешательством, различные варианты хода операции могут симулироваться неограниченное число раз. Немаловажное значение имеет и тот факт, что процедура может быть полностью задокументирована. Все это позволит перевести качество выполнения ИОЛТ на качественно новый уровень.

На сегодняшний день RADIANCE установлена и успешно функционирует в четырех испанских онкологических центрах, которые активно сотрудничают в создании и разработке новых стандартизированных протоколов для ИОЛТ, включающих симуляцию, планирование и телеуправляемую автоматизацию в хирургии (прероботические технологии) [25].

Перспективы

Несмотря на современные успехи в усовершенствовании методики выполнения ИОЛТ, одна важная ее часть остается до конца нерешенной: точное воспроизведение анатомических особенностей данного пациента и окончательное детальное положение всех элементов ИОЛТ

[Pascau, 2012]. Лучевые терапевты могут предварительно симулировать ИОЛТ процедуру, но как узнать, совпадет ли с ней реальная интраоперационная ситуация? Этот вопрос встает не только в ходе ИОЛТ, но и при других хирургических вмешательствах, где происходит комбинация информации об анатомических особенностях пациента и положения хирургических инструментов с визуализацией, получаемой хирургом в режиме реального времени (т.н. хирургическая навигация). Пионерами в создании концепции хирургической навигации (ХН) стали нейрохирургические оперативные вмешательства были [26]. Нейрохирурги применяют предоперационное МРТ у пациентов с анатомическими особенностями, чтобы затем в ходе операции сопоставить интраоперационные находки и цифровое изображение, полученное при помощи МРТ. Другой пример применения ХН — совмещение КТ- или МРТ-изображений с УЗ-данными, полученными в режиме реального времени при радиочастотной абляции печени. КТ или МРТ выполняется до оперативного вмешательства, потому что опухоль может быть легко определена, в то время как УЗИ в процессе операции позволяет обнаружить опухоль, которая должна подвергнуться абляции. Система навигации интегрирует КТ- или МРТ-изображение и УЗ-изображение и синхронно отображает их на экране, позволяя хирургу распознать мишени.

Безусловно, ИОЛТ должна рассматриваться в качестве одной из модальностей в мультидисциплинарном подходе к лечению злокачественных новообразований различных локализаций. ИОЛТ необходимо дополнять конформной дистанционной лучевой терапией, химиотерапией, радикальным хирургическим вмешательством. Применение данного вида лечения возможно исключительно в условиях крупного многопрофильного онкологического стационара.

К сожалению, дефицит рандомизированных клинических исследований, обусловленный техническими

и организационными сложностями проведения ИОЛТ, зачастую преподносится как фактор, лимитирующий распространение ИОЛТ. Как представляется, с ростом числа европейских центров, проводящих ИОЛТ, качественных изменений в аппаратном обеспечении и внедрении новейших технологий это препятствие в скором времени будет успешно преодолено.

Список литературы

1. Завьялов А. А., Мусабаяева Л. И., Лисин В. А. Пятнадцатилетний опыт применения интраоперационной лучевой терапии // Сибирский онкологический журнал. — 2004. — № 2–3. — С. 75–84.
2. Отт П. А., Привалов А. В., Важеннин А. В., Е. А. Надвикова, и др. Непосредственные результаты комбинированного лечения интраоперационной лучевой терапией сарком мягких тканей // Вопросы онкологии. — 2013. — том 59, № 5. — С. 602–605.
3. Пахоменко К. В. Пред-, интраоперационная лучевая терапия, лимфодиссекция D2 в лечении рака желудка. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Обнинск, 2007.
4. Скоропад В. Ю., Бердов Б. А. История и современное состояние клинического использования интраоперационной лучевой терапии у больных раком желудка // Рос. онкол. журнал. — 1998. — № 5. — С. 55–58.
5. Чойнзонов Е. Л., Лисин В. А. Интраоперационная лучевая терапия в комбинированном лечении злокачественных новообразований. Материалы X Российского онкологического конгресса. М., 2006.
6. Abe M, Fukuda M, Yamano K., et al. Intraoperative irradiation in abdominal and cerebral tumours. *Acta Radiol.* 1971; 10, 408–416.
7. Baum M, Vaidya JS, Mitta I. Multicentricity and recurrence of breast cancer. *Lancet.* 1997; 349: 208.
8. Calvo F.A, Merino R.M, Orecchia R. Intraoperative radiation therapy first part: rationale and techniques. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2006; 59 (2): 106–15.
9. Calvo FA, Sole CV, Obregón R. Intraoperative radiotherapy for the resectable locally advanced gastric adenocarcinoma: topography of locoregional recurrences and long-term outcomes. *Clin. Transl. Oncol.* 10 Nov. 2012. doi: 10.1007/s12094-012-0949-1.
10. Calvo FA, Claudio V, Sole CV, Rosángela Obregón, Marina Gómez-Espí, Miguel A. Lozano, Luis González-Bayon MD, et al. Postchemoradiation resected locally advanced esophageal and gastroesophageal junction carcinoma: long-term outcome with or without intraoperative radiotherapy. *Thoracic Oncology.* 2012. — Vol. 20, Issue 6.
11. Calvo FA, Sole CV, Serrano J, et al. Postchemoradiation laparoscopic resection and intraoperative electron-beam radiation boost in locally advanced rectal cancer: long-term outcomes. *J. Cancer. Res. Clin. Oncol.* 2013; 139: 1825–33.
12. Calvo FA, Sole CV, Atahualpa F, et al. Chemoradiation for resected pancreatic adenocarcinoma with or without intraoperative radiation therapy boost: long-term outcomes. *Pancreatol.* 2013; 13: 576–82.
13. Calvo FA, Sole CV, Cambeiro M, et al. Prognostic value of external-beam radiation therapy in patients treated with surgical resection and intraoperative electron-beam radiation therapy for locally recurrent soft tissue sarcoma: a multicentric long-term outcome analysis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2014; 88 (1): 143–50.
14. Comas C, Prio A. Irradiation roentgen preventive intraabdominal, après l'intervention chirurgicale dans un cas de cancer de l'utérus. Presented at the Congress International d'Electrologie, Imprinta Francesca Badia, Barcelona 1906.
15. Debenham BJ, Hu KS, Harrison LB. Present status and future directions of intraoperative radiotherapy. *Lancet Oncol.* 2013; 14: e457–64.
16. Fastner G, Seldmayer F, Merz F, et al. IORT with electrons as boost strategy during breast conserving therapy in limited stage breast cancer: long term results of an ISORT pooled analysis. *Radiother. Oncol.* 2013; 108: 279–86.
17. Gunderson LL, Willer CG, Calvo FA, et al. Intraoperative irradiation techniques and results, 2nd ed. *Current clinical oncology.* New York, 2011.
18. Haddock MG, Miller CR, Nelson H, et al. Combined modality therapy including intraoperative electron radiation for locally recurrent colorectal cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011; 79: 143–150.
19. Hassan MM, Bondy MJ, Wolff RA, et al. Risk factors for pancreatic cancer: case-control study. *Am. J. Gastroenterol.* 2007; 102 (12): 2696–2707.
20. Johnstone PA, Sindelar WF, Kinsella TJ. Experimental and clinical studies of intraoperative radiation therapy. *Curr. Problem. Cancer.* 1994; 18: 249–290.
21. Klaver YL, Lemmens VE, Nienhuijs SW, et al. Intraoperative radiotherapy and cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. Five consecutive case reports of locally advanced rectal cancer with synchronous peritoneal carcinomatosis. *Strahlenther. Oncol.* 2013 Mar; 189 (3): 256–60. doi: 10.1007/s00066-012-0282-1. Epub 2013 Jan 19.
22. Krengli M, Sedlmayer F, Calvo F.A, Sole C.V, et al. ISORT pooled analysis 2013 update: clinical and technical characteristics of intraoperative radiotherapy. *Transl. Cancer. Res.* 2014; 3 (1): 48–58.
23. Kusters M, Valentini V, Calvo F.A, et al. Results of European pooled analyses of IORT-containing multimodality treatment for locally advanced rectal cancer: adjuvant chemotherapy prevents local recurrence rather than distant metastases. *Ann. Oncol.* 2010; 21: 1279–1284.
24. Mathis KL, Nelson H, Pemberton JH, et al. Unresectable colorectal cancer can be cured with multimodality therapy. *Ann. Surg.* 2008; 248: 592–598.
25. Pascau J, Santos Miranda JA, Calvo FA, et al. An innovative tool for intraoperative electron beam radiotherapy simulation and planning: description and initial evaluation by radiation oncologists. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012; 83 (2): 287–95.
26. Peters T.M. Image-guidance for surgical procedures. *Phys. Med. Biol.* 2006; 51 (14): 505–40.
27. Schulz-Hector S., Brechenmacher P., Dorr W, et al. Complications of combined intraoperative radiation and external radiation of the upper abdomen: as experimental model. *Radiother. Oncol.* 1996; 38: 205–214.
28. Sperk E, Welzel G, Keller A, et al. Late radiation toxicity after intraoperative radiotherapy (IORT) for breast cancer: results from the randomized phase III trial TARGIT A. *Breast Cancer Res Treat.* 2012; 135: 253–260.
29. Vaidya JS, Vyas JJ, Chinoy RF, et al. Multicentricity of breast cancer: whole-organ analysis and clinical implication. *Br. J. Cancer.* 1996; 74: 820–824.
30. Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS, et al. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomized, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet.* 2010; 376: 91–102.
31. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M., et al. Latest research on TARGIT IORT with intrabeam: Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet.* 2014; 383: 602–13.
32. Valentini V, Calvo F., Reni M, et al. Intraoperative radiotherapy (IORT) in pancreatic cancer: joint analysis of the ISORT-Europe experience. *Radiother. Oncol.* 2009; 9: 54–9.
33. Veronesi U, Orecchia R, Luini A, et al. Intraoperative radiotherapy during breast conserving surgery: a study on 1822 cases treated with electrons. *Breast. Cancer. Res. Treat.* 2010; 124: 141–151.
34. Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomized controlled equivalence trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14: 1269–77.
35. Warenczak-Florczak Z, Roszak A, Bratos K, et al. Intraoperative radiation therapy as part of breast conserving therapy of early breast cancer—results of one-year follow-up. *Rep. Pract. Oncol. Radiother.* 2013; 18: 107–11.
36. Williams NR, Pigott KH, Keshtgar MRS. Intraoperative radiotherapy in the treatment of breast cancer: a review of the evidence. *Int. J. Breast. Cancer.* 2011; 2011: 375170.
37. Willich N. Technical and methodical developments of radiation oncology from a physician's point of view. *Strahlenther. Oncol.* 2012; 188 Suppl 3: 253–62.
38. Zhang Q, Tey J, Peng L, et al. Adjuvant chemoradiotherapy with or without intraoperative radiotherapy for the treatment of resectable locally advanced gastric adenocarcinoma. *Radiother. Oncol.* 2012; 102: 51–5.

