

DOI: 10.18027/2224-5057-2017-7-3s1-35-40

Цитирование: Новиков В. А., Васильев Р. В., Чойнзонов Е. Л., Лисин В. А., Мусабаева Л. И. и др. Интраоперационная лучевая терапия: реальность и перспектива // Злокачественные опухоли. – 2017. – Т. 7. – № 3, спецвыпуск 1. – С. 35–40.

Интраоперационная лучевая терапия: реальность и перспектива

В. А. Новиков, Р. В. Васильев, Е. Л. Чойнзонов, В. А. Лисин, Л. И. Мусабаева, О. В. Грибова, П. В. Суркова, В. И. Штин, А. И. Рябова

НИИ онкологии Томского Национального исследовательского медицинского центра РАН
Для корреспонденции: Новиков Валерий Александрович, E-mail: vnovi17@zoho.com

Резюме: Комбинированное лечение с использованием ИОЛТ (интраоперационная лучевая терапия) предполагает максимально радикальное удаление основного опухолевого процесса, а возможные микрофокусы рака в прилежащих тканях, оставшиеся микрометастазы девитализировать с помощью интраоперационного облучения, основной точкой приложения которого является область большего онкологического риска. Помимо этого, использование ИОЛТ позволяет сократить время лечения и значительно снизить лучевую нагрузку на кожу и критические органы при сочетании с наружным облучением. Ключевым моментом при планировании ИОЛТ является правильный выбор однократной дозы, кроме того, при сочетании с ДГТ (дистанционная гамма-терапия) необходимо решить вопрос об изозффективности их воздействия на нормальные ткани. Величина суммарной курсовой дозы смешанного облучения ИОЛТ и ДГТ не должна превышать 60–65 иГр, или в показателях фактора ВДФ 100–125 усл. ед. в очаге-мишени. В Томском НИИ онкологии разработана методика комбинированного лечения злокачественных опухолей полости носа и придаточных пазух с предоперационным курсом фотонной терапии в режиме среднего фракционирования дозы, последующим хирургическим вмешательством и ИОЛТ на ложе удаленной опухоли. Однократную дозу ИОЛТ определяли по формуле. Интраоперационная лучевая терапия проводилась на малогабаритном бетатроне МИБ-6Э с энергией 6 МэВ, разовая очаговая доза равнялась 10–12 Гр. Доказательства эффективности применения ИОЛТ получены при клинической апробации метода. Проведено лечение 115 больных раком полости носа Т3–4. Лечение удовлетворительно перенесли все больные. Анализ локализации рецидивов после комбинированного лечения с ИОЛТ и ДГТ показал, что дополнительное облучение зон «риска» в операционной полости позволяет снизить частоту рецидивов в этих зонах и существенно повлиять на показатели выживаемости больных. Показатели 5-летней безрецидивной выживаемости в основной и контрольной группах составили $66,2 \pm 8,8\%$ и $40 \pm 9,2\%$ соответственно. Накоплен собственный клинический опыт, осуществлена методологическая и методическая разработка проведения интраоперационного облучения. Проведенные исследования продемонстрировали безопасность доставки ИОЛТ при лечении пациентов с локально развитым раком головы и шеи в контексте агрессивной комбинированной терапии.

Ключевые слова: интраоперационная лучевая терапия, злокачественные опухоли

Введение

Злокачественные опухоли головы и шеи занимают восьмое место в структуре смертности от онкологических заболеваний. Заболеваемость при этом широко варьируется в зависимости от географического района и зависит от социально-экономического статуса: в развивающихся странах она значительно выше в связи с низкой доступностью медицинской помощи, а также более широким распространением алкоголизма и курения, которые являются основными факторами риска развития онкологии орофарингеальной области [3]. Злокачественные новообразования головы и шеи включают в себя опухоли различного гистогенетического происхождения и поражают различные анатомические области, тем не менее, в подавляющем большинстве случаев (более 90%) возникают плоскоклеточные карциномы [3].

Злокачественные опухоли головы и шеи нередко вызывают нарушения функций органов артикуляции речи и голосообразования, функции глотания, а их лечение зачастую приводит к разрушительным психологическим и финансовым последствиям для пострадавших лиц, потери трудоспособности, а также возлагает значительное экономическое бремя на систему здравоохранения. Несмотря на успехи хирургии, химиолучевой терапии, общая 5-летняя выживаемость остается в области 50% и в основном зависит от стадии заболевания [4, 5]. Случаи прогрессирования после комбинированного лечения связаны с рецидивом в области первичной опухоли или региональных лимфатических узлов, реже – с развитием второго очага или отдаленных метастазов.

Современный подход к лечению локально распространенных опухолей головы и шеи основан на мультимодальном подходе и включает в различной последовательности

лучевую терапию, радикальное хирургическое вмешательство и химиотерапию, в том числе и таргетную терапию (ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста) [5, 6].

Учитывая, что лишь у 15–30% пациентов заболевание выявляется на ранней стадии, в то время как от 60% до 80% пациентов имеют местнораспространенный процесс, одной из основных проблем лечения рака головы и шеи является предотвращение или ограничение локального рецидива, поскольку улучшение локорегионарного контроля непосредственно влияет на выживаемость пациентов [7–11].

Лечение рецидивов у больных, получивших лучевую терапию, включает, в первую очередь, хирургическое лечение (если возможно), а также химиолучевую терапию. Но из-за ограниченной толерантности ранее облученных тканей к повторному облучению могут возникать серьезные осложнения: некрозы слизистых оболочек, остео-некрозы и эрозии магистральных сосудов, приводящие к фатальным кровотечениям [12]. Несмотря на развитие радиационной медицины, появление новых режимов облучения, таких как модулированная по интенсивности лучевая терапия, стереотаксическая лучевая терапия, повторное облучение по-прежнему является серьезной проблемой для радиотерапевтов.

В настоящее время в лечении злокачественных опухолей различных локализаций достаточно широкое применение получил метод ИОЛТ, который позволяет подвести большую однократную дозу облучения непосредственно к опухоли или на «ложе» удаленной опухоли, а также путем регионарного метастазирования. ИОЛТ была впервые внедрена в 1960-х годах Abe M. и др. (Япония) для лечения желудочно-кишечных опухолей, затем в США и Европе в 1970-х годах, первоначально для абдоминальных и гинекологических злокачественных новообразований [13,14]. ИОЛТ осуществляется преимущественно пучком быстрых электронов различной энергии на ускорителях или бетатронах, генерирующих электронное излучение. К настоящему времени в ряде стран США, Италии, Германии создана специальная аппаратура для проведения ИОЛТ онкологическим больным [25].

Быстрые электроны применяются в клинической радиологии более полувека и имеют ряд важных преимуществ из-за физических характеристик электронного излучения:

- глубина проникновения электронов пропорциональна средней энергии и может регулироваться в зависимости от поставленной задачи;
- максимум поглощенной дозы находится на заданной глубине;
- резкое падение дозы быстрых электронов после достижения максимума, что значительно уменьшает облучение здоровых тканей, располагающихся за патологическим очагом.

Опубликованы результаты свыше двадцати рандомизированных исследований, в которых показано, что при-

менение ИОЛТ у пациентов со злокачественными новообразованиями различных локализаций в области головы и шеи приводит к улучшению локорегионарного контроля без повышения токсичности [15–24]. Авторы заключают, что ИОЛТ, используемый в дозах менее 20 Гр, безопасен при лечении рака головы и шеи даже у ранее облученных пациентов. Это может быть полезно в случаях прогрессирования, особенно у больных опухолями, поражающими основание черепа, где микроскопическая остаточная опухоль вероятна даже после «полной» хирургической резекции [15]. Тем не менее дальнейшие исследования необходимы для определения идеальной дозы и других факторов, способствующих минимизации частоты осложнений [23, 24].

В НИИ онкологии ТНИМЦ исследования по освоению комбинированного метода лечения злокачественных новообразований различных локализаций с применением ИОЛТ терапии начались с 1989 г. За период с 1990 по 2000 г. проводились пробные клинические испытания комбинированного лечения больных с ИОЛТ на ложе удаленной опухоли быстрыми электронами средней энергией 6 МэВ малогабаритного бетатрона МИБ 6Э. На первом этапе освоения нового метода лечения изучалась переносимость однократных доз ИОЛТ от 10 до 20 Гр у больных с опухолями в области головы и шеи, при раке желудка, легкого, саркомах мягких тканей как в самостоятельном варианте, так и в сочетании с ДГТ. В последующие годы дана клиническая оценка эффективности нового метода комбинированного лечения с ИОЛТ, а также с ИОЛТ и ДГТ при злокачественных новообразованиях различных локализаций, изучены лучевые повреждения нормальных тканей в отдаленный период наблюдения [26].

В условиях проведения комбинированного лечения с ИОЛТ, когда радиационное поле располагается непосредственно в глубине тканей и приближается к сосудам, нервам и другим критическим структурам и, кроме того, дополняется определенной суммарной дозой от дистанционной гамма-терапии, актуален вопрос о планировании курса смешанного облучения (ИОЛТ и ДГТ).

Радиобиологическое планирование

Общая задача для всех видов лучевой терапии состоит в том, чтобы достичь поражения максимального числа опухолевых клеток при допустимой степени поражения нормальной ткани. На первом этапе решения этой задачи следует оценить предельные значения доз, не приводящих к серьезным лучевым осложнениям.

В традиционной лучевой терапии достижению такой цели служат различные математические и радиобиологические модели, позволяющие найти предельно допустимые дозы при различных режимах фракционирования. К таким моделям, прежде всего, следует отнести модель

«время – доза – фракционирование» (ВДФ), линейно-квадратичную модель (ЛКМ), модель Liversage W [27, 28].

Несмотря на то, что ИОЛТ приобрела к настоящему времени значительный клинический опыт, до сих пор отсутствует общепринятая методика оценки предельно допустимых однократных доз ИОЛТ. Клиническая практика, безусловно, нуждается в этом.

На первом этапе исследования выбор предельных однократных доз ИОЛТ не был в достаточной мере обоснован: их значения достигали 25 Гр и даже 30 Гр при площади облучения больше 80 см². В результате после проведения ИОЛТ указанными дозами отмечалась высокая (до 35%) частота лучевых осложнений [28], тогда как общепринятой толерантной дозой в условиях применения классического курса лучевой терапии считается величина, которая приводит к 5% частоте лучевых повреждений в течение 5-летнего периода наблюдения за больным [29].

Поэтому не случайно на V Международном симпозиуме по проблеме ИОЛТ в Лионе в 1994 г. в качестве максимальной дозы при ИОЛТ была рекомендована однократная доза 20 Гр. Однако при этом не были сделаны теоретические оценки допустимых значений предельных доз.

На основе нескольких известных математических моделей нами проведена сравнительная оценка допустимых однократных доз ИОЛТ и рассмотрены возможные способы сложения их от ИОЛТ и ДГТ. Исследования проведены для моделей ВДФ, ЛКМ, а также моделей, предложенных Strandqvist M., Liversage W.

В результате исследований установлено, что все четыре рассмотренные модели дают либо совпадающие, либо близкие значения предельно допустимой однократной дозы. По критерию ранних лучевых осложнений получены следующие значения предельных однократных доз при использовании указанных математических моделей: 18 Гр, 22 Гр, 18 Гр и 20 Гр соответственно.

По критерию поздних лучевых повреждений нормальных тканей результаты позволяют получить предельные значения по модели ВДФ – 13,3 Гр и по модели ЛКМ – 15 Гр. Поэтому все четыре модели могут быть применены для оценки допустимой однократной дозы при ИОЛТ по критерию ранних лучевых реакций. Для прогноза поздних лучевых осложнений и для планирования дозовых нагрузок при сочетании ИОЛТ с наружным облучением может быть использована модель ВДФ (время – доза – фракционирование) и ЛКМ (линейно-квадратичная модель). При этом следует иметь в виду, что наиболее щадящий режим облучения, как следует из сравнения полученных результатов, обеспечивает модель ВДФ. Вследствие этого планирование дозовых нагрузок при ИОЛТ в НИИ онкологии осуществляется на основе математической модели ВДФ.

Для применения высоких однократных доз при ИОЛТ после окончания предоперационного курса фотонной терапии в НИИ онкологии была разработана формула (рис. 1),

$$D_{\text{од}} = \left[1,4 \cdot D_{\text{с}} - \frac{7,3 \cdot N \cdot (N-1)^{0,169}}{T^{0,169} \cdot (T + \Delta T)^{0,11}} \right]^{0,165}$$

Рисунок 1. Формула для расчета дозы интраоперационной лучевой терапии

где Дод – однократная поглощенная доза ИОЛТ в Гр; Дс – выбранная в каждом конкретном случае суммарная изоэффективная курсовая доза в пределах 65–75 Гр; N и T – соответственно, число сеансов и длительность курса (сутки) предоперационной терапии; ΔT – перерыв в сутках между гамма-терапией и интраоперационной лучевой терапией, в которой использована модель ВДФ путем расширения области ее применения на дозы, большие 10 Гр. Приведенная формула получена нами на основе подхода, использующего расширение области применения известной модели ВДФ на однократные дозы до 20 Гр (Патент РФ № 2153906).

Материалы и методы

В Томском НИИ онкологии разработана методика комбинированного лечения злокачественных опухолей полости носа и околоносовых пазух с предоперационным курсом фотонной терапии в режиме среднего фракционирования дозы, последующим хирургическим вмешательством и ИОЛТ на ложе удаленной опухоли. Суммарная курсовая доза лучевой терапии в этой группе больных составляла 60–65 Гр, то есть соответствует дозе радикального курса. В соответствии с разработанной методикой, комбинированное лечение получили 115 пациентов с впервые выявленными злокачественными опухолями полости носа и околоносовых пазух. Комбинированное лечение проводилось по следующей программе: предоперационный курс дистанционной гамма-терапии проводился в режиме гипофракционирования дозы РОД = 3 Гр 1 раз в день, 5 фракций в неделю до суммарной очаговой дозы 36 Гр (44 иГр), через 5–10 дней после окончания предоперационного курса лучевой терапии выполнялось оперативное вмешательство в объеме различных модификаций резекции верхней челюсти с интраоперационной электронной терапией, однократную дозу которой определяли по предложенной формуле (рис. 2). Интраоперационная лучевая терапия проводилась на малогабаритном бетатроне МИБ-6Э с энергией 6 МэВ, разовая очаговая доза равнялась 10–12 Гр. После завершения операции выполняется установка аппарата над операционным столом, введение тубуса коллиматора в операционную рану с обеспечением хорошего прилегания тканей к коллиматору и исключением воздушных зазоров. Выбор коллиматора зависит от площади и формы послеоперационной раны. Нами использовались следующие типы коллиматоров: круглый

диаметром 4 см, овальный 8×4 см и овальный со скошенным краем 10×4 см. Во время облучения персонал покидает операционную, наблюдение за больным осуществляется дистанционно. Сразу за пределами стандартной операционной уровень радиации не превышает природного фона.

Результаты

Лечение удовлетворительно перенесли все больные. Заметного отрицательного влияния проведенного курса сочетанного облучения (предоперационная дистанционная гамма-терапия и ИОЛТ) на процесс заживления послеоперационных ран не выявлено, частота и выраженность местных осложнений существенно не отличались от таковых в контрольной группе. При динамическом наблюдении лучевых реакций со стороны головного мозга ни в ближайшем послеоперационном периоде, ни в отдаленные сроки отмечено не было. Анализ локализации рецидивов после комбинированного лечения с ИОЛТ и ДГТ показал, что дополнительное облучение зон «риска» в операционной полости позволяет снизить частоту рецидивов в этих зонах и существенно повлиять на показатели выживаемости больных. Показатели 5-летней безрецидивной выживаемости в основной и контрольной группах составили $66,2 \pm 8,8\%$ и $40 \pm 9,2\%$, соответственно.

Дискуссия

Лечение распространенного и рецидивирующего рака в области головы и шеи является серьезной и актуальной проблемой. Хирургическое лечение рецидивов, если это возможно, считается наилучшим вариантом для сохранения локорегионарного контроля [30]. Многие исследователи считают, что результаты операции можно улучшить с помощью дополнительной терапии, такой как ДГТ, ИОЛТ или химиотерапии. Послеоперационная ДГТ, по-видимому, улучшает локальный контроль, но не лишена существенного недостатка – повышенной токсичности, поскольку ткани, окружающие мишень, подвергались воздействию высоких доз облучения при первичном лечении. [31]

В этом контексте интраоперационная лучевая терапия является альтернативой не только для достижения локального контроля над распространенными или остаточными процессами, но также и в качестве адъювантной терапии в случае прогрессирования заболевания. Преимуществом ИОЛТ является уменьшенная вероятность «географического» промаха при облучении во время операции, повышенная биологическая эффективность на единицу дозы из-за облучения одной фракцией. При использовании ИОЛТ допускается эскалация дозы, поскольку считается, что одна высокая доза, получаемая при ИОЛТ, биологиче-

ски эквивалентна 2–3-кратной стандартной ДГТ [32, 33]. Облучение «зон риска» во время операции особенно важно при лечении рака головы и шеи, где время, прошедшее со дня операции до окончания лучевой терапии, имеет решающее значение для локального контроля. Кроме того, доставка большой дозы излучения могла бы, вероятно, преодолеть радиорезистентные опухолевые клоны, которые были резистентны к предыдущей ДГТ [32–34].

Ключевым моментом при планировании ИОЛТ является правильный выбор однократной дозы, кроме того, при сочетании с ДГТ необходимо решить вопрос об изоэффективности их воздействия на нормальные ткани. Величина суммарной курсовой дозы смешанного облучения ИОЛТ и ДГТ не должна превышать 60–65 иГр, или в показателях фактора ВДФ 100–125 усл. ед. в очаге-мишени. Доказательства эффективности применения ИОЛТ получены при клинической апробации метода у больных со всеми включенными в протоколы исследований локализациями опухолевого процесса. Накоплен собственный клинический опыт, осуществлена методологическая и методическая разработка проведения интраоперационного облучения. Проведенные исследования продемонстрировали безопасность доставки ИОЛТ при лечении пациентов с локально развитым раком головы и шеи в контексте агрессивной комбинированной терапии. ИОЛТ обычно хорошо переносится без значительного увеличения уровня осложнений

Несмотря на это, делать четкие выводы относительно эффективности ИОЛТ затруднительно на основе опубликованных исследований, так как они в основном ретроспективны, включенные в исследования пациенты имеют различные гистологические диагнозы (а как показано в современных исследованиях, плоскоклеточные карциномы могут в значительной степени различаться по степени радиорезистентности в зависимости от степени дифференцировки и ряда других факторов), различные стадии заболевания и не могут сравниться напрямую.

Таким образом, требуются дальнейшие четко спланированные рандомизированные исследования по изучению эффективности комбинированного лечения с интраоперационной лучевой терапией злокачественных новообразований различных локализаций. Предстоит решить ещё многие задачи, связанные с определением показаний данного метода лечения. Однако уже на данном этапе ИОЛТ зарекомендовала себя как незаменимый компонент мультимодального подхода к лечению больных злокачественными опухолями головы и шеи.

Выводы

Применение ИОЛТ в комбинированном лечении опухолей головы и шеи различных локализаций позволяет снизить частоту рецидивов и увеличить продолжительность жизни больных. Сеанс ИОЛТ удлиняет оперативное вме-

шательство на 30 минут. Не выявлено патологических клинико-лабораторных реакций на проведение ИОЛТ в раннем послеоперационном периоде. Проведение процедуры возможно в различных операционных стандартного операционного блока, не требует применения специальных мер безопасности для пациента и персонала. ИОЛТ элек-

тронным пучком бетатрона МИБ-6Э позволяет избежать постлучевых реакций и позволяет увеличить 5-годовалую выживаемость. Возможно проведение сеансов ИОЛТ через минимальный разрез при проведении органосохраняющих оперативных вмешательств.

Литература • References

1. Abe M, Shibamoto Y, Ono K, et al. Intraoperative radiation therapy for carcinoma of the stomach and pancreas. *Front Radiat Ther Oncol* 1991;25:258–69. discussion 330–253.
2. Abe M, Takahashi M. Intraoperative radiotherapy: the Japanese experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981;7:863–8.
3. Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64:9–29.
4. Ang KK, Trotti A, Brown BW, et al. Randomized trial addressing risk features and time factors of surgery plus radiotherapy in advanced . *Int J Rad Onc Biol Phys* 2001;51(3):571–578.
5. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004;350:1937–44.
6. Bernier J, Dommenege C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1945–52.
7. Popovtzer A, Gluck I, Chepeha DB, et al. The pattern of failure after reirradiation of recurrent squamous cell head and neck cancer: implications for defining the targets. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:1342–7.
8. Perry DJ, Chan K, Wolden S, et al. High-dose-rate intraoperative radiation therapy for recurrent head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:1140–6.
9. Hanna E, Alexiou M, Morgan J, et al. Intensive chemoradiotherapy as a primary treatment for organ preservation in patients with advanced cancer of the head and neck: efficacy, toxic effects, and limitations. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:861–7.
10. Fu KK. Combined-modality therapy for head and neck cancer. *Oncology (Williston Park)* 1997;11:1781–90. 1796; discussion 1796, 1179.
11. Al-Sarraf M, Pajak TF, Byhardt RW, et al. Postoperative radiotherapy with concurrent cisplatin appears to improve locoregional control of advanced, resectable head and neck cancers: RTOG 88–24. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:777–82.
12. De Crevoisier R, Bourhis J, Dommenege C, et al. Full-dose reirradiation for unresectable head and neck carcinoma: experience at the GustaveRoussy Institute in a series of 169 patients. *J Clin Oncol* 1998;16:3556–62.
13. Abe M, Shibamoto Y, Ono K, et al. Intraoperative radiation therapy for carcinoma of the stomach and pancreas. *Front Radiat Ther Oncol* 1991;25:258–69. discussion 330–253.
14. Abe M, Takahashi M. Intraoperative radiotherapy: the Japanese experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981;7:863–8.
15. Pinheiro AD, Foote RL, McCaffrey TV, et al. Intraoperative radiotherapy for head and neck and skull base cancer. *Head Neck* 2003;25:217–25. discussion 225–216.
16. Nag S, Schuller DE, Martinez-Monge R, et al. Intraoperative electron beam radiotherapy for previously irradiated advanced head and neck malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:1085–9.
17. Grecula JC, Schuller DE, Smith R, et al. Long-term follow-up on an intensified treatment regimen for advanced resectable head and neck squamous cell carcinomas. *Cancer Invest* 2001;19:127–36.
18. Most MD, Allori AC, Hu K, et al. Feasibility of flap reconstruction in conjunction with intraoperative radiation therapy for advanced and recurrent head and neck cancer. *Laryngoscope* 2008;118:69–74.
19. Ozer E, Grecula JC, Agrawal A, et al. Long-term results of a multimodal intensification regimen for previously untreated advanced resectable squamous cell cancer of the oral cavity, oropharynx, or hypopharynx. *Laryngoscope* 2006;116:607–12.
20. Schuller DE, Ozer E, Agrawal A, et al. Multimodal intensification regimens for advanced, resectable, previously untreated squamous cell cancer of the oral cavity, oropharynx, or hypopharynx: a Kyrgias et al. *Medicine (2016)* 95:50 *Medicine* 1212-year experience. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 133:320–6.
21. Schuller DE, Grecula JC, Gahbauer RA, et al. Intensified regimen for advanced head and neck squamous cell carcinomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123:139–44.
22. Schuller DE, Grecula JC, Agrawal A, et al. Multimodal intensification therapy for previously untreated advanced resectable squamous cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx, or hypopharynx. *Cancer* 2002;94:3169–78.

23. Zeidan YH, Yeh A, Weed D, et al. Intraoperative radiation therapy for advanced cervical metastasis: a single institution experience. *Radiat Oncol* 2011;6:72.
24. Zeidan YH, Shiue K, Weed D, et al. Intraoperative radiotherapy for parotid cancer: a single-institution experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:1831–6.
25. Calvo FA, Hoekstra HJ, Lehnert T. IORT: 20 years of clinical experience, technological development and consolidation of results. *Eur. J-of Surg. Oncol.* 2000. Vol. 26. I Suppl. P. 3–7
26. Завьялов А. А., Мусабаева Л. И., Лисин В. А. и др. Пятнадцатилетний опыт применения интраоперационной лучевой терапии // Сибирский онкологический журнал. 2004. №2–3. URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/pyatnadtsatiletniy-opyt-primeneniya-intraoperatsionnoy-luchevoy-terapii>.
27. Calvo FA, Hoekstra HJ, Lehnert T. IORT: 20 years of clinical experience, technological development and consolidation of results. *Eur. J-of Surg. Oncol.* 2000. Vol. 26. I Suppl. P. 3–7.
28. Liversage W. E. A critical book at the ret. // *Brit. J. Radiol.*, 1971, №44, p. 91–100.
29. Kobayashi M., Araki K., Matsuura K., et al. Bone degeneration after IORT// JS IORT 98. *Revista de Medicina. Ist Congress of the international society of intraoperative radiation therapy. Pamplona, Spain. – 1998. – P. 24.*
30. Parsons JT, Mendenhall WM, Stringer SP, et al. Salvage surgery following radiation failure in squamous cell carcinoma of the supraglottic larynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32: 605–9.
31. Kasperts N, Slotman BJ, Leemans CR, et al. Results of postoperative reirradiation for recurrent or second primary head and neck carcinoma. *Cancer* 2006;106:1536–47.
32. Calvo FA, Meirino RM, Orecchia R. Intraoperative radiation therapy first part: rationale and techniques. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006; 59:106–15.
33. Willett CG, Czito BG, Tyler DS. Intraoperative radiation therapy. *J Clin Oncol* 2007;25:971–7.
34. Marucci L, Pichi B, Iaccarino G, et al. Intraoperative radiation therapy as an «early boost» in locally advanced head and neck cancer: preliminary results of a feasibility study. *Head Neck* 2008;30:701–8.