

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ САРКОМАМИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ МЕТОДАМИ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ И ДИСТАНЦИОННОЙ ГАММА-ТЕРАПИИ

*Л.И. Мусабаева, Ю.И. Тюкалов, А.А. Жеравин, В.А. Лисин,
И.И. Анисеня, А.Н. Богоутдинова, Н.В. Васильев, Г.С. Жамгарян
Томский научно-исследовательский институт онкологии, Томск*

За последнее время в лучевой терапии злокачественных опухолей, в том числе сарком мягких тканей (СМТ), накоплен опыт проведения интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ) однократными дозами различной величины в сочетании со стандартным фракционированием дозы дистанционной гамма-терапии (ДГТ), как за рубежом, так и в России. В Томском институте онкологии клинические исследования смешанного облучения (ИОЛТ и ДГТ) проводятся с 1990 г. Накоплен большой клинический материал для онкологических больных с различными локализациями, которым проводилось комбинированное лечение с ИОЛТ и ДГТ.

Целью настоящего исследования явилась сравнительная характеристика эффективности воздействия комбинированного лечения больных СМТ с ИОЛТ и ДГТ на патологический очаг. Выявлены отдельные случаи лучевых повреждений у больных СМТ в отдаленном периоде, что явилось результатом превышения толерантности тканей. Учитывая разнообразие морфологических форм опухолей у больных СМТ, необходимо продолжить клинические исследования с использованием разработанной математической модели ВДФ с целью контроля по соблюдению толерантности нормальных тканей.

Ключевые слова: саркомы мягких тканей, интраоперационная лучевая терапия, дистанционная гамма-терапия, комбинированное лечение

Введение

Саркомы мягких тканей (СМТ) составляют 0,7–1,0 % всех злокачественных опухолей у взрослых. Ежегодно в России заболевают около 2400 человек. Повышенный интерес к саркомам мягких тканей различного генеза связан с особенностями инвазивного роста указанных злокачественных новообразований. Риск возникновения рецидива после самостоятельного хирургического лечения, несмотря на совершенствование хирургической тактики, остается очень высоким. С рецидивами поступают почти 80 % прооперированных пациентов саркомами мягких тканей, ввиду того, что основной биологической особенностью является склонность их к многократному и упорному рецидивированию, даже после обширных опера-

ций, что отличает их от других злокачественных новообразований [1].

Солидный опыт проведения интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ) при комбинированном лечении злокачественных новообразований различных локализаций, в том числе, сарком мягких тканей, накоплен в Японии, Франции и в других странах. В США, где интраоперационную лучевую терапию начали проводить с 1976 г., была предложена именно такая концепция её применения: высокая доза однократного излучения рассматривалась в качестве усиливающей при сочетании с дистанционной лучевой терапией [2]. Несмотря на значительный опыт применения ИОЛТ, её ценность в сравнении с другими методами пока не установлена. Обсуждаются показания к применению ИОЛТ в самостоятельном варианте и до-

полнительно к ДГТ в пред- или послеоперационном периоде. Сохраняется тенденция и к проведению органосохраняющих операций у больных СМТ.

В Томском институте онкологии клинические исследования с применением смешанного облучения ИОЛТ и ДГТ у больных с различными локализациями злокачественных новообразований проводятся с 1990 г. на малогабаритном импульсном бетатроне МИБ-6Э с выведенным пучком электронов с энергией 6 МэВ, созданного в Институте неразрушающего контроля Томского политехнического университета. Бетатрон укомплектован изготовленными из алюминия тубусами различных размеров, которые обеспечивают формирование полей облучения необходимой площади [3].

В настоящее время лучевая терапия принята стандартом в комбинированном лечении СМТ, но применение в пред- или послеоперационном периоде облучения различных морфологических форм СМТ остается нередко спорным. За последние годы при СМТ в большей степени, чем при других злокачественных опухолях, получил распространение метод комбинированного лечения с ИОЛТ и ДГТ. Однако, как по данным многих иностранных авторов, так и отечественных, отмечалась значительная вариабельность применяемых доз у больных СМТ на опухоли, на ложе опухоли и на зоны лимфооттока.

Метод предварительной оценки допустимых однократных доз при ИОЛТ предложен в работе [4]. Из сопоставления различных математических моделей автор установил, что наиболее щадящий режим облучения для клинической практики обеспечивает предложенная модифицированная математическая модель ВДФ, с помощью которой можно рассчитать дозовые нагрузки при сочетании ИОЛТ с наружным облучением – ДГТ в любой последовательности их применения [5]. При этом для расчета суммарной курсовой дозы ИОЛТ и ДГТ с целью контроля по соблюдению толерантности окружающих нормальных тканей показатель фактора ВДФ выражается количественно и составляет 100 усл. ед. Расчеты пространственного распределения дозы смешанного облучения выявили преимущество предложенной модели. При этом максимальному облучению подлежит патологический очаг с минимальной лучевой нагрузкой на окружающие органы и ткани. Так, применение смешанного облучения: ДГТ – 44 Гр с ИОЛТ – 10 Гр больше удовлетворяет задачам лучевой терапии, ввиду того, что градиент дозы имеет более крутой спад

фронт поперечного и продольного распределения дозы в сравнении с гамма-излучением в суммарной дозе – 54 Гр и отмечается меньшая величина интегральной дозы. Площадь облучаемого объема тканей при ДГТ на 20–50% превышает площадь мишени от ИОЛТ, что позволяет охватить зону предполагаемой опухолевой инвазии [6].

Целью данного исследования явилась сравнительная характеристика эффективности взаимодействия комбинированного лечения больных саркомами мягких тканей с применением ИОЛТ и ДГТ на патологический очаг в хронологически различные периоды клинического применения указанного метода.

Первый цикл исследований (1985–1997 гг.)

Комбинированное лечение проведено 85 больным саркомами мягких тканей различной локализации в НИИ онкологии в 1985–1997 гг. [7].

Средний возраст пациентов $45 \pm 1,3$ лет. Из них мужчин было 36, женщин 49 в возрасте от 14 до 70 лет. Рабдо- и фибросаркомы были у 41 больного, синовиальные – у 17. Реже встречались ангиосаркомы – у 10, лейо- и липосаркомы – 6, хондросаркомы мягких тканей – 5 и прочие гистологические формы – у 6 больных. Из 85 лишь у 45 пациентов опухоль была диагностирована первично, у 40 больных имели место рецидивы после операций, в ряде случаев неоднократных. Саркомы располагались на конечностях и туловище. Больным назначали органосохраняющие операции, и всем применялась лучевая терапия. Доза облучения ИОЛТ преимущественно составляла 20 Гр. В зависимости от характера выполненных операций и методики лучевой терапии больные СМТ распределялись на три группы.

1 группа – 34 пациента, которым выполнялись радикальные органосохраняющие операции с соблюдением онкологических принципов, зональности и футлярности и облучение ложа удаленной опухоли быстрыми электронами, средней энергией – 6 МэВ.

2 группа – 26 больных, которым выполняли органосохраняющие операции, но с отдельными отклонениями от принципов радикальности из-за распространенности процесса. Такие операции были названы условно радикальными. Больным проводили ИОЛТ на ложе опухоли и ДГТ в послеоперационном периоде.

3 группа – контрольная – 25 пациентов, которым выполнены органосохраняющие опе-

рации с ДГТ в стандартном режиме в послеоперационном периоде.

Прослежено 50 из 85 больных в течение двух лет после окончания комбинированного лечения. Все больные перенесли сеансы ИОЛТ удовлетворительно, без осложнений наркозного периода. Однако в течение послеоперационного периода, примерно в 20 % случаев у больных после операции с ИОЛТ в дозе 20 Гр в сроки до 5–7 сут отмечалась выраженная экссудативная реакция. Заживление послеоперационной раны вторичным натяжением закончилось у 11 (18 %) больных из 60 при следующих величинах дозы ИОЛТ: 10 Гр и 25 Гр – по одному случаю, 20 Гр – у девяти больных. В последующем тактика ведения послеоперационного периода была изменена. Применяли методику промывного дренирования послеоперационной раны у больных, получивших ИОЛТ и длительную – до 7 суток – иммобилизацию оперированных больных СМТ. Частота заживления вторичным натяжением послеоперационной раны снизилась до общеклинических показателей – 5 %.

У больных, которым во время операции была резецирована кость и проведена ИОЛТ, в течение послеоперационного периода не выявлено никаких особенностей в сравнении с остальными больными 1 и 2 группы. После окончания комбинированного лечения влияния ИОЛТ и ДГТ на функциональные показатели оперированной конечности не прослеживалось.

В тех случаях, когда ИОЛТ проводили на ложе опухоли, располагавшейся не в глубине тканей, а на поверхности суставов после окончания облучения в течение трёх и более месяцев наблюдали выраженную инфильтрацию подкожной клетчатки, повторяющую по размерам поле облучения быстрыми электронами, с последующим исходом в фиброз [8].

Рецидивы после комбинированного лечения СМТ в основном выявлялись в течение первого года наблюдения у пациентов всех трёх групп.

Из осложнений при комбинированном лечении с ИОЛТ и при смешанной лучевой терапии следует отметить невриты у трех из 25 (12 %) больных. В группе с ИОЛТ (доза 20 Гр) наблюдали один случай неврита межреберного нерва через 6 месяцев после лечения; при ИОЛТ и ДГТ у двух больных через 2 и 12 месяцев возникли невриты лучевого и малоберцового нервов. Однократная доза ИОЛТ в последних случаях составляла также 20 Гр, ДГТ – 22 Гр и

40 Гр. При облучении ложа удаленной опухоли у всех трех больных периферический нерв находился непосредственно в области радиационного поля, что явилось основной причиной возникновения неврита. У остальных больных, а также в контрольной группе подобных осложнений не наблюдалось.

Результаты: установлено преимущество комбинированного лечения СМТ с применением ИОЛТ и ДГТ.

Показатели двухлетней безрецидивной выживаемости в 1 группе (операция + ИОЛТ) у 15 больных составляла 73 ± 13 %, во второй группе (операция + ИОЛТ + ДГТ) – 10 больных – 90 ± 10 % и в контрольной III группе (операция + ДГТ) – 25 пациентов – 60 ± 10 %. Достоверность различия определялись для показателей 2 и 3 группы ($\chi^2=4,12$; $p<0,02$) [9].

Второй цикл исследований (1991–2011 гг.)

Комбинированное лечение с ИОЛТ и ДГТ проведено больным саркомами мягких тканей за период с 1991 по 2011 гг. [10].

В исследования включено 115 больных СМТ с локализацией на конечностях и туловище (возраст – $47,6 \pm 2,5$ года). Количество мужчин составляло 44 (38 %) человека, женщин – 71 (62 %). Первичные саркомы были у 79 (69 %) больных, рецидивные – у 36 (31 %). В исследование вошли пациенты с местно распространенной опухолью (II–III стадии) заболевания. Большая часть пациентов – 60 (52 %) больных имели III стадию заболевания. У 29 (25 %) больных диагностирована IIa, у 26 (23 %) – IIb стадия. По локализации преобладали саркомы конечностей у 108 больных, в 17 случаях опухоли локализовались на туловище.

В зависимости от метода лечения больные распределялись на три группы.

1 группа – 55 больных первичными и рецидивными СМТ, которым на первом этапе проводили предоперационную ДГТ в разовой дозе 3 Гр, 5 раз в неделю суммарной дозой 38–44 Гр. На втором этапе, примерно через 14 сут после окончания ДГТ выполняли операцию с ИОЛТ в дозе 10–15 Гр, курсовая доза смешанного облучения равнялась 60–65 Гр.

2 группа – 24 больных первичными и рецидивными СМТ, которым на первом этапе проводили хирургическое лечение с ИОЛТ в дозе 10–15 Гр, а в среднем через 22 сут – послеоперационный курс ДГТ: РОД – 2,0 Гр, 5 раз в неделю, СОД 38–44 Гр. Курсовая доза всего эта-

па лучевой терапии для больных второй группы составляла – 60–65 Гр по изоэффекту.

3 группа представляла группу сравнения и состояла из 36 пациентов с первичными и рецидивными СМТ, которым ранее на первом этапе выполняли ИОЛТ в однократной дозе 20 Гр (по изоэффекту – 72 изоГр). Через 28 сут проводился второй этап комбинированного лечения – послеоперационная ДГТ в режиме стандартного фракционирования дозы в суммарной дозе 20–25 Гр, курсовая доза составляла в среднем (86 ± 2) Гр.

Оперативное лечение всем больным СМТ выполнялось в объеме широкого иссечения опухоли с соблюдением принципов футлярности и зональности, принятых для сарком мягких тканей. По показаниям – высокая степень злокачественности опухоли – в адьювантном режиме больным проводилась полихимиотерапия по адриамицин-содержащим схемам. Дана оценка выраженности общих и местных лучевых реакций, установлено влияние пред- и интраоперационной лучевой терапии на частоту послеоперационных осложнений у пациентов. Оценивали качество жизни у больных по шкале Карновского до и после проведения курса лечения.

Больные первой группы предоперационную ДГТ в режиме среднего фракционирования дозы переносили вполне удовлетворительно, преимущественно наблюдались явления лучевых эпидермитов I–II степени у 50 % больных. В отдельных случаях при лучевых эпидермитах II–III степени, когда хирургическое вмешательство выполнялось в более поздние сроки – отмечали наглядное уменьшение размера опухоли. Установлен оптимальный интервал между этапами лечения до операции, который составлял 2,5–3 нед. В качестве критерия, отражающего эффективность предоперационного курса ДГТ, служила оценка терапевтического патоморфоза опухоли. Патоморфоз III степени выраженности установлен у 11 больных (20 %), II степени – у 19 (34,5 %) и I степени – в 25 случаях (46,5 %). Было отмечено, что указанные данные не всегда коррелировали с клиническим эффектом у больных при зарегистрированном уменьшении размеров опухоли.

Показатели терапевтического патоморфоза опухоли после предоперационной лучевой терапии были различны у больных первичными и рецидивными СМТ, что свидетельствовало о повышенной резистентности рецидивных сарком мягких тканей к проводимой лучевой терапии.

Выраженность терапевтического патоморфоза опухоли позволяло его использовать наряду с оценочной шкалой RECIST, как дополнительный критерий для характеристики режима фракционирования дозы проводимого курса предоперационной ЛТ.

Особенностью течения послеоперационного периода у большинства больных первой группы явилась длительная экссудация раневого отделяемого в мягких тканях. В трёх случаях (5,45 %) экссудация осложнилась нагноением. В единичных случаях наблюдался некроз кожных краев раны и заживление вторичным натяжением. Во второй группе – примерно те же самые осложнения.

В третьей группе, где однократная доза ИОЛТ составляла 20 Гр, появилось нагноение раны у двух больных и некроз кожных краев раны в 6 случаях (16,67 %). Острые и поздние лучевые повреждения наблюдали у больных в группе сравнения после операции и, в основном, только после дозы ИОЛТ 20 Гр, в случаях их сочетания с ДГТ – 20–25 Гр. Суммарная доза только применения ИОЛТ 20 Гр составляла 86 ± 2 Гр без дополнения ДГТ. При этом наблюдали такие повреждения, как лучевая язва, патологические переломы кости – в 8,3 % случаев.

Отдаленные результаты комбинированного лечения СМТ: показатели двухлетней безрецидивной выживаемости по группам составили: в первой группе – $76,2 \pm 7,5$ %, второй группе – $76,0 \pm 11,3$ % и в третьей группе – $88,8 \pm 5,9$ %. Достоверных различий между показателями групп не было выявлено. Общая выживаемость соответственно по группам равнялась: первая группа – $90,9 \pm 4,3$ %, вторая группа – $88,0 \pm 7,4$ % и третья группа – $86,1 \pm 6,7$ %. Средний срок появления рецидивов в первой группе составил – $8 \pm 1,5$ мес, во второй группе – $11 \pm 3,7$ мес, в третьей – $17 \pm 4,7$ мес.

При сравнении результатов первого цикла клинического исследования в группе саркомами мягких тканей – 50 больных, в контроле – 25 пациентов, лучевые повреждения нормальных тканей при комбинированном лечении с ИОЛТ и ДГТ наблюдались у 12 (24 %). При этом частота местных лучевых повреждений у больных СМТ достоверно возрастала с увеличением площади облучения от 82 до 312 см² [9].

Возникновение лучевых повреждений костей у отдельных больных после проведения комбинированного лечения с ИОЛТ и ДГТ отмечалось в ранние и поздние сроки. Выявленные случаи лучевых повреждений костной тка-

ни явились результатом проведения большой однократной дозы ИОЛТ – 20 Гр и дополнительного проведения ДГТ в СОД – 40–44 Гр на первом этапе освоения методики смешанной лучевой терапии.

Клинический пример

Случай позднего лучевого повреждения – некроза акромиального отростка лопатки и акромиального конца ключицы через 15 лет после комбинированного лечения костей плечевого пояса с ИОЛТ и ДГТ у больной синовиальной саркомой (СС) [11].

СС – это мезенхимальная веретенклеточная саркома с возможным присутствием тканевого компонента и эпителиальной дифференцировкой. При гистологическом исследовании – веретенклеточная ткань с железистоподобными структурами. Однако гистологическое строение СС отличается значительной вариабельностью, включая формирование железистых структур, а также наличие специфической хромосомной транслокации (X; p11 q11). Классификация ВОЗ подразделяет СС на два гистологических субтипа: монофазный веретенклеточный и бифазный. При этом бифазный гистологический субтип составляет до 2/3 всех случаев.

12.05.95 г. в области правого плечевого сустава у больной появилась малосмещаемая опухоль до 9 см в диаметре. В НИИ онкологии выполнено широкое иссечение опухоли и проведена ИОЛТ в однократной дозе 20 Гр (72 Гр) по изоэффекту стандартного курса фотонной терапии и курс дополнительной ДГТ в суммарной дозе 40 Гр на область ложа удаленной опухоли и послеоперационного рубца. Курсовая доза составила 82 Гр по изоэффекту с учётом перерыва в течение 26 сут после операции с ИОЛТ и до начала ДГТ. Показатели фактора ВДФ равнялся 136 усл. ед. В конце 2009 – начале 2010 гг. появились жалобы на сильные боли в плечевом и локтевом суставах и в зоне ключицы справа, нарушение движения в верхней конечности из-за резких болей. Болевой синдром по шкале ШВО составлял – 4 балла. Выявлена атрофия мышц в области плечевого сустава, дистрофические изменения со стороны кожи, при пальпации – деформация и отечность тканей в зоне правого плечевого сустава. При рентгенографии от 1.03.10 – в периферических отделах правой ключицы и акромиальном отростке правой лопатки структура костной ткани неравномерно

уплотнена за счет участков остеосклероза и постлучевого остеонекроза.

Заключение

Постлучевой остеонекроз акромиального конца правой ключицы и акромиального отростка правой лопатки. Назначенная магнито-лазерная терапия на область плеча и плечевого сустава оказала значительное снижение болевого синдрома.

Сравнительная характеристика клинических исследований, проведенная в различное время у больных СМТ, выявила определенные негативные последствия применения больших однократных доз при ИОЛТ – 20 Гр на ложе удаленной опухоли. В настоящее время планирование смешанной лучевой терапии ИОЛТ и ДГТ проводится по разработанному способу в пределах соблюдения толерантности нормальных тканей, что отражено в изданном пособии для врачей [8].

В настоящее время с учетом выявленных лучевых повреждений, рекомендуются следующие варианты смешанной лучевой терапии, которые отражены в выводах.

Выводы

1. Первичным больным СМТ рекомендуется назначать курс предоперационной дистанционной гамма-терапии разовой дозой 3 Гр, 5 раз в неделю, СОД на опухоль 34–44 Гр с последующей операцией и проведением ИОЛТ дозой 10–15 Гр на ложе удаленной опухоли до суммарной курсовой дозы на патологический очаг – 60–65 Гр. Этот режим является наиболее результативным и щадящим методом комбинированного лечения СМТ.
2. При рецидивах СМТ, учитывая установленную резистентность опухоли, на первом этапе рекомендуется выполнять операцию с ИОЛТ дозой 10–15 Гр, а в послеоперационном периоде назначается ДГТ в режиме стандартного фракционирования дозы.
3. Особое внимание в условиях проведения комбинированного лечения с ИОЛТ и ДГТ необходимо уделять больным при локализации СМТ на конечностях. В данных случаях проведение ИОЛТ в дозе 20 Гр на ложе удаленной опухоли не рекомендуется, вследствие опасности некроза кости, или её перелома в отдаленный период наблюдения.
4. При планировании курса смешанной лучевой терапии ИОЛТ и ДГТ необходимо пользо-

ваться на практике разработанной математической моделью ВДФ с целью контроля толерантности нормальных тканей.

5. Учитывая разнообразие морфологических форм у больных СМТ, необходимо продолжить клинические исследования по величине однократной эффективной и курсовой дозы ИОЛТ и ДГТ с целью их уточнения.

Список литературы

1. Алиев М.Д., Мехтиева Н.И., Бохан Б.Ю. Факторы прогноза сарком мягких тканей. // Вопросы онкологии, 2005, **51**, № 3, С. 288–289.
2. Канаев С.В. Возможности лучевой терапии сарком мягких тканей. // Практич. онкология, 2004, **5**, № 4, С. 256–263.
3. Зырянов Б.Н., Афанасьев С.Г., Завьялов А.А., Мусабаева Л.И. Интраоперационная лучевая терапия. – Томск: СТТ, 1999, 288 с.
4. Лисин В.А. Оценка предельно допустимой однократной дозы при интраоперационной лучевой терапии. // Мед. физика, 2006, № 4, С. 18–23.
5. Лисин В.А., Кондратъева А.Г. Особенности дозиметрического планирования интраоперационной лучевой терапии при её сочетании с дистанционной лучевой терапией. // Мед. физика, 2008, № 1, С. 9–14.
6. Лисин В.А. Расчет и анализ суммарного распределения дозы электронов и гамма-излучения при сочетании интраоперационной лучевой терапии с дистанционной гамма-терапией. // Мед. физика, 2012, № 4, С. 36–42.
7. Мусабаева Л.И., Тюкалов Ю.И., Ланцман Ю.В. и соавт. Комбинированное лечение сарком мягких тканей с применением интраоперационной лучевой терапии и дистанционной гамма-терапии. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 1997, № 2, С. 58–62.
8. Лисин В.А., Мусабаева Л.И., Нечитайло М.Н. Радиобиологические критерии планирования интраоперационной лучевой терапии и дистанционной гамма-терапии при комбинированном лечении больных со злокачественными новообразованиями. Пособие для врачей. – Томск; Изд-во НТЛ, 2004, 20 с.
9. Мусабаева Л.И., Нечитайло М.Н., Лисин В.А. Эффективность интраоперационной лучевой терапии в сочетании с дистанционной гамма-терапией при комбинированном лечении злокачественных новообразований. // Радиационная биология. Радиационная экология, 2005, **45**, № 6, С. 1,6.
10. Жамгарян Г.С., Мусабаева Л.И., Лисин В.А., Тюкалов Ю.И. Комбинированное лечение сарком мягких тканей с применением интраоперационной электронной и дистанционной гамма-терапии. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2015, **60**, № 1, С. 39–44.
11. Мусабаева Л.И., Тюкалов Ю.И., Богоутдинова А.В. и соавт. Случай позднего лучевого некроза костей плечевого пояса у больной синовиальной саркомой после комбинированного лечения с ИОЛТ и ДГТ. // Сиб. онкол. журнал. 2010, № 6(42), С. 71–73.

COMBINED MODALITY TREATMENT INCLUDING INTRAOPERATIVE RADIOTHERAPY AND EXTERNAL BEAM RADIOTHERAPY IN PATIENTS WITH SOFT TISSUE SARCOMAS

L.I. Musabaeva, Yu.I. Tyukalov, A.A. Zheravin, I.I. Anisenya,
V.A. Lisin, A.N. Bogoutdinova, N.V. Vasiliev, G.S. Zhamgaryan
Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk, Russia

In recent years, single dose intraoperative radiation therapy (IORT) combined with conventional external beam radiation therapy (EBRT) has been widely used for the treatment of various malignancies including soft tissue sarcoma. In Tomsk Cancer Research Institute, combined modality treatment including IORT and EBRT has been performing since 1990 using a small-size 6 MeV betatron. A significant variation in single doses or total doses delivered to the tumor or the bed of the removed tumor is observed in patients with soft tissue sarcoma.

The purpose of the study was to compare the efficacy of combined modality therapy including IORT and EBRT for patients with soft tissue sarcoma in various periods of clinical studies. In some cases, radiation-induced complications in long-term follow-up period were observed. Considering the variety of morphological tumor patterns in patients with soft tissue sarcoma, further clinical trials using the devised mathematical TDF model are needed to control the normal tissue tolerance.

Key words: *intraoperative radiation therapy, external beam radiation therapy, soft tissue sarcoma, combined modality treatment*

E-mail: MusabaevaLI@oncology.tomsk.ru