

**А.Ю. Добродеев¹, В.А. Лисин¹, А.А. Завьялов², С.А. Тузиков¹,
Л.И. Мусабаяева¹, С.В. Миллер¹**

ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО III СТАДИИ: ПРЕДЕЛЬНО ДОПУСТИМАЯ ДОЗА ОДНОКРАТНОГО ОБЛУЧЕНИЯ, ЧАСТОТА ЛУЧЕВЫХ РЕАКЦИЙ И ОСЛОЖНЕНИЙ

**A.Yu. Dobrodeev¹, V.A. Lisin¹, A.A. Zavjalov², S.A. Tuzikov¹,
L.I. Musabayeva¹, S.V. Miller¹**

Intraoperative Radiation Therapy in Combined Modality Treatment for Stage III Non-Small Cell Lung Cancer: Maximum Single Dose and Incidence of Radiation Induced Reactions and Complications

РЕФЕРАТ

Цель: Оценка допустимого предела однократной дозы интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ) при комбинированном лечении немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) III стадии и анализ частоты лучевых реакций и осложнений.

Материал и методы: Оценку предельно допустимой однократной дозы ИОЛТ проводили на основе модифицированной математической модели «время—доза—фракционирование» (ВДФ) и линейно-квадратичной модели (ЛКМ). Результаты лечения изучены у 110 больных НМРЛ III стадии, которые были разделены на три группы. У первой и второй групп комбинированное лечение включало неoadъювантную химиотерапию (паклитаксел/карбоплатин, два курса с интервалом в три недели), операцию и ИОЛТ в дозе 15 Гр на фоне радиосенсибилизации гемзаром (первая группа, 32 больных) или ИОЛТ 10 Гр на фоне радиосенсибилизации цисплатином (вторая группа, 29 больных). 49 больных третьей (контрольной) группы проводили радикальная операция без облучения. ИОЛТ проводили малогабаритным импульсным бетатроном МИБ-6Э, генерирующим пучок быстрых моноэнергетических электронов с энергией 6 МэВ. Зоны облучения: при пульмонэктомии — трахео-бронхиальный угол, бифуркационная область, клетчатка средостения; при лобэктомии — прикорневая часть оставшейся доли с бронхо-пульмональными лимфоузлами, культя бронха, клетчатка средостения; при комбинированных операциях с резекцией перикарда, предсердий, магистральных сосудов, пищевода в зону ИОЛТ дополнительно включали прилежащие структуры. Площадь облучаемых тканей при коллиматоре с апертурой 4×7 см составила 28 см².

Результаты: Использование модели ВДФ и ЛКМ показало, что предельно допустимая однократная доза ИОЛТ у больных НМРЛ составляет ~ 15 Гр. При проведении ИОЛТ в дозе 15 Гр лучевой пневмонит развивался в 9,4±4,8 % случаях (в интервале от одного до двух месяцев), лучевой пневмофиброз — 6,2±4,2 % (период четыре—шесть месяцев). После комбинированных операций с резекцией предсердий и перикарда выявлен локальный лучевой миокардиосклероз в 9,3±5,1 % случаях и в 3,1±3,0 % — экссудативный перикардит (в интервале от полугода до года месяцев). При ИОЛТ в дозе 10 Гр через месяц после лечения развивался лучевой пневмонит в 3,4±3,3 % случаях, через семь месяцев выявлен локальный лучевой миокардиосклероз — 3,4±3,3 %, лучевых пневмофиброзов и перикардитов не было ($p < 0,05$).

Выводы: Полученные данные говорят о возможности применять при комбинированном лечении НМРЛ III стадии ИОЛТ в однократной дозе 10 Гр и 15 Гр при удовлетворительной переносимости проводимого лечения и допустимым уровнем лучевых реакций и осложнений, частота которых была снижена при снижении однократной дозы ИОЛТ с 15 Гр до 10 Гр.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, комбинированное лечение, интраоперационная лучевая терапия, лучевые реакции и осложнения

ABSTRACT

Purpose: To assess the maximum tolerated single dose of intraoperative radiation therapy (IORT) in combined modality treatment for stage III non-small cell lung cancer and to analyze the frequency of radiation induced reactions and damage.

Materials and methods: The maximum tolerated IORT dose was assessed using the modified mathematical model (time—dose—fractionation) and linear quadratic model. The results of combined modality treatment were studied in 110 patients with stage III non-small cell lung cancer, who were divided into 3 groups. The group I patients (32) received neoadjuvant chemotherapy with Paclitaxel/Carboplatin, surgery and 15 Gy IORT with Gemzar radiosensitization. The group II patients (29) received neoadjuvant chemotherapy with Paclitaxel/Carboplatin, surgery and 10 Gy IORT with Cisplatin radiosensitization. The control group (49 patients) underwent radical surgery without IORT. Intraoperative radiation therapy was performed using small-sized pulsed betatron generating 6 MeV fast electron beam. The radiation field included tracheal-bronchial corner, bifurcation area and mediastinal fat during pulmonectomy; peri-root part of the residual lobe with bronchial-pulmonary lymph nodes, bronchial stump and mediastinal fat during lobectomy and adjacent structures during surgery with resection of pericardium, auricle, great vessels and esophagus. The total area of irradiated tissues using 4×7 cm collimator was 28 cm².

Results: Based on the TDF and linear quadratic models, the maximum tolerated IORT dose for non-small cell lung cancer patients was shown to be 15 Gy. In patients who received the IORT dose of 15 Gy, radiation pneumonitis occurred in 9.4±4.8 % of cases (within 1–2 months of follow-up), radiation pneumofibrosis in 6.2±4.2 % of cases (4 to 6 months of follow-up), local radiation myocardiosclerosis in 9.3±5.1 % of patients who underwent resection of the auricle and pericardium, and exudative pericarditis in 3.1±3.0 % of cases (at a follow-up of 6 to 12 months). In patients who received the IORT dose of 10 Gy, radiation pneumonitis was observed in 3.4±3.3 % of cases 1 month after the treatment and local radiation induced myocardiosclerosis was observed in 3.4±3.3 % of cases 7 months after the treatment. No radiation pneumofibrosis and pericarditis were registered ($p < 0.05$).

Conclusion: The data obtained showed that the IORT doses of 10 Gy and 15 Gy were feasible and tolerable for patients with stage III non-small cell lung cancer. The frequency of radiation-induced damage was decreased with reduction in IORT dose from 15 Gy to 10 Gy.

Key words: non-small cell lung cancer, combined modality treatment, intraoperative radiation therapy, radiation induced reactions and complications