

РАЗДЕЛ 3**НАУЧНЫЕ СТАТЬИ****Местные лучевые повреждения после лучевого и комбинированного лечения злокачественных новообразований области головы и шеи****Исаев П.А., Медведев В.С., Пасов В.В., Семин Д.Ю., Дербуггов Д.Н., Полькин В.В.**

ФГБУ МРНЦ Минздравсоцразвития России, Обнинск

Рассмотрены причины местных лучевых повреждений (ЛП), развивающихся после лучевого и комбинированного лечения злокачественных новообразований области головы и шеи. Все 1192 пациента были разделены на четыре клинические группы. 486 (40,8 %) больным первой группы была проведена дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) в режиме традиционного фракционирования по 1,8-2,3 Гр 5 раз в неделю до суммарной очаговой дозы (СОД) 60 Гр. 244 (20,5 %) больным второй группы лучевое лечение сочетали с локальной ультравысоко-частотной терапией-гипертермией (УВЧ-гипертермией), с регионарной внутриартериальной химиотерапией (ХТ), гипергликемией и последовательно проведенными сеансами регионарной внутриартериальной ХТ, гипергликемией и локальной УВЧ-гипертермией. 204 (17,1 %) больным третьей группы была проведена лучевая терапия (ЛТ) в режиме ускоренного суперфракционирования с неравномерным дроблением разовой очаговой дозы (РОД) 1 + 1,5/2 Гр до СОД 60 Гр и неоадьювантная полихимиотерапия (ПХТ): цисплатин (100 мг на 1 м² площади поверхности тела), 5-фторурацил (3000 мг непрерывно в течение 72 ч). Нейтроны в сочетанной ЛТ применялись 258 (21,6 %) больным четвертой группы: 36 (3 %) – проводилась дистанционная нейтронная терапия, 222 (18,6 %) – сочетанная гамма-нейтронная терапия источниками ²⁵²Cf. В 285 (23,9 %) случаях выявления у больных остаточной опухоли и 184 (15,4 %) с неполной регрессией регионарных метастазов прибегали к хирургическим вмешательствам. Среди факторов риска развития поздних осложнений наибольшее значение имели: локализация первичного очага; лучевая нагрузка; операция в составе комбинированного метода лечения. Общая частота поздних лучевых повреждений составила 252 (21,1 %) наблюдения. Максимальная частота осложнений отмечена у больных, которым проводили курс конвенциональной лучевой терапии – 115 (23,7 %) наблюдений; минимальная – 35 (15,7 %) – при использовании сочетанной нейтронной терапии источниками ²⁵²Cf, p=0,00963. Следовательно, внутритканевая брахитерапия – это наиболее щадящий и чрезвычайно эффективный метод лечения, позволяющий обеспечить равномерное облучение и вызывающий наименьшее число осложнений со стороны окружающих нормальных тканей в условиях реализации максимальной суммарной очаговой дозы в первичном очаге.

Ключевые слова: *злокачественные новообразования головы и шеи, местные лучевые повреждения.*

Широкое использование ЛТ при лечении злокачественных новообразований области головы и шеи чревато двумя потенциально возможными проблемами: неполной регрессией опухоли и существенными повреждениями окружающих здоровых тканей [4, 9]. Последнее, во многом, определяется отсутствием единого подхода к выбору оптимальных методов лечения, неоднократным изменением методик на протяжении последних десятилетий, анатомо-топографическими особенностями oro-фарингеальной области [3]. ЛП нередко нивелируют хо-

Исаев П.А.* – вед. научн. сотр., к.м.н.; Медведев В.С. – зав. отделением, д.м.н.; Пасов В.В. – зав. отделением, д.м.н.; Семин Д.Ю. – врач, к.м.н.; Дербуггов Д.Н. – врач; Полькин В.В. – аспирант. ФГБУ МРНЦ Минздравсоцразвития России.
*Контакты: 249036, Калужская обл., Обнинск, ул. Королева, 4. Тел.: (903) 8174194; (48439) 93201; факс: (48439) 93358; e-mail: isaev@mrrc.obninsk.ru.

рошие результаты лечения основного заболевания, отдаляют возможность проведения дальнейших этапов комбинированного лечения. Они существенно снижают качество жизни пациентов, могут стать причиной страданий, глубокой инвалидности и смерти больного [8]. Очевидно, что причины развития таких повреждений многообразны по формам и степени выраженности [7]. Однако, до сих пор, нет полного понимания и четкого представления о том, какова роль каждого из компонентов лучевого и комбинированного лечения в формировании комплекса функциональных и органических нарушений.

Материалы и методы

В данной работе проведен ретроспективный анализ частоты развития местных ЛП в когорте из 1192 пациентов, которые перенесли радикальное лечение по поводу злокачественных новообразований области головы и шеи, а также выяснены причины их развития в зависимости от метода операции и условий проведения лучевой терапии. Лучевая нагрузка оценивалась в единицах время-доза-фракция (ВДФ) с использованием таблиц, предложенных А.С. Павловым и соавторами [2].

В соответствии с проведенными методами лечения все больные были разделены на четыре клинические группы.

486 (40,8 %) больным первой группы была проведена ДЛТ в режиме традиционного фракционирования по 1,8-2,3 Гр 5 раз в неделю до СОД 60 Гр. Лечение осуществляли на гамма-терапевтических установках «РОКУС» и «АГАТ Р». Облучение в 441 (37 %) случае проводили с противоположащих полей размерами от 6×6 см до 10×12 см, с включением в облучаемый объем одновременно опухолевого очага и верхнего барьера регионарного лимфатического оттока. 98 (8,2 %) больным I группы ЛТ была проведена в комбинации с полихимиотерапией (ПХТ). Режим ПХТ включал два препарата – цисплатин и 5-фторурацил. В первый день лечения, одновременно с ЛТ, на фоне гипергидратации внутривенно вводили цисплатин из расчета 100 мг на 1 м² площади поверхности тела. Затем пациенту начинали внутривенное введение 5-фторурацила в дозе 3000 мг непрерывно в течение 72 ч при помощи инфузионного шприцевого насоса. Повторный цикл ПХТ повторяли на 21-28 день лечения.

116 (23,9 %) пациентам с неполной регрессией регионарных метастазов выполняли плановое иссечение лимфатических узлов через 4-6 недель после завершения лечения. В 91 (18,7 %) случае выявления у больных остаточной опухоли либо локального рецидива прибегали к хирургическим вмешательствам. Расширенная операция Крайля с иссечением обширных участков покровных тканей, денудацией общей или внутренней сонной артерии, резекцией наружной сонной артерии, иссечением блуждающего, подъязычного нервов, симпатического ствола выполнена нами в 31 (6,3 %) наблюдении, в 38 (7,8 %) – произведены расширенные и модифицированные варианты фасциально-футлярного иссечения клетчатки шеи. Для радикального удаления новообразований у 51 (5,3 %) пациента осуществлена электрорезекция языка, дна полости рта, щеки с резекцией или экзартикуляцией половины нижней челюсти, еще у 7 (0,6 %) – тотально или субтотально иссечены ткани нижней губы, подбородка, выполнена краевая или сегментарная резекция нижней челюсти.

Из 244 (20,5 %) больных второй группы у 97 (8,2 %) ЛТ сочетали с локальной УВЧ-гипертермией, у 62 (5,2 %) – с регионарной внутриартериальной ХТ, гипергликемией и у 85 (7,1 %) – с последовательно проведенными сеансами регионарной внутриартериальной ХТ, гипергликемии и локальной УВЧ-гипертермии.

Сеансы локальной УВЧ-гипертермии проводили в специально оборудованном кабинете, оснащенный всем необходимым для оказания неотложной медицинской помощи, расположенном в одном здании с гамма-терапевтическими установками. Локальное нагревание опухоли осуществляли с помощью гипертермического комплекса «Супертерм ЭП-40» (40,68 МГц) с помощью электродных устройств различных диаметров, которые позволяют выдерживать температурные режимы от 41,5 °С до 43 °С. Контроль за уровнем температуры осуществляли способом внутритканевой термометрии. Использовали прибор дистанционного измерения температуры с игольчатым термодатчиком, который вводили параллельно электродным пластинам со стороны, противоположной генератору. Сеансы гипертермии сочетались с укрупненными фракциями ЛТ по 5 Гр. Интервал между воздействиями при этом не превышал 5-10 минут. Всего проводили 4 сеанса терморрадиотерапии, 2 раза в неделю с интервалами между сеансами 3-4 дня. Остальную дозу ЛТ подводили в режиме традиционного фракционирования по 2 Гр 5 раз в неделю до СОД 56 Гр. 62 (5,2 %) больным ЛТ методом условно-динамического фракционирования сочетали с сеансами регионарной внутриартериальной химиотерапии и гипергликемии. Непосредственно перед инфузией раствора глюкозы внутриартериально капельно вводили 5 мг блеоцина, растворенного в 100 мл 0,9 % раствора хлорида натрия. После чего проводили инфузию 450 мл 10 % раствора глюкозы в течение 3 часов. Сеансы внутриартериальной ХТ и гипергликемии сочетали с облучением РОД 4 Гр и проводили сразу после лучевой терапии. Всего проводили 3 сеанса регионарных инфузий с перерывами между сеансами 2-3 дня. Далее проводились еще 2 сеанса облучения РОД 4 Гр с теми же интервалами до СОД 20 Гр. В последующем ЛТ проводили в традиционном режиме фракционирования по 2 Гр 5 раз в неделю до СОД 54 Гр. Лечение 85 (7,1 %) больных заключалось в сочетании ДЛТ, осуществляемой в режиме условно-динамического фракционирования дозы, с последовательно проведенными сеансами регионарной внутриартериальной ХТ, гипергликемии и локальной УВЧ-гипертермии по вышеописанным методикам.

70 (28,7 %) пациентам II группы с неполной регрессией регионарных метастазов выполняли плановую лимфодиссекцию через 5-6 недель после завершения ЛТ. В 52 (21,3 %) наблюдениях у больных выявлена остаточная опухоль либо локальный рецидив, что привело к хирургическим вмешательствам. При этом расширенные и модифицированные варианты иссечения клетчатки шеи выполнены нами у 36 (14,7 %) больных. Для радикального удаления новообразований 33 (13,5 %) пациентам выполнена резекция языка, дна полости рта с резекцией нижней челюсти, еще у 3 (1,2 %) тотально или субтотально иссечены ткани нижней губы, проведена сегментарная резекция нижней челюсти.

Все 204 (17,1 %) пациента третьей группы получили комбинированное лечение: неоадьювантную ПХТ и ЛТ в самостоятельном варианте. Использовался радикальный курс ДЛТ в режиме ускоренного суперфракционирования с неравномерным дроблением дневной дозы –

в 137 (11,5 %) наблюдениях в РОД 1 и 1,5 Гр, еще в 67 (5,6 %) наблюдениях в РОД 1 и 2 Гр с интервалом 4-6 часов до СОД 60 Гр. В схеме ПХТ применяли два препарата – цисплатин и 5-фторурацил. В первый день лечения, одновременно с ЛТ, на фоне гипергидратации внутривенно вводили цисплатин из расчета 100 мг на 1 м² площади поверхности тела. Затем пациенту начинали внутривенное введение 5-фторурацила в дозе 3000 мг непрерывно в течение 72 ч при помощи инфузионного шприцевого насоса. Повторный цикл ПХТ повторяли на 21-28 день лечения.

52 (4,3 %) больным III группы при отсутствии объективных данных за резорбцию метастазов в лимфатических узлах шеи выполняли хирургическое вмешательство через 4-6 недель после окончания лечения. У 10 (0,8 %) человек при контрольном обследовании был выявлен продолженный рост или рецидив заболевания. Во всех этих наблюдениях прибегали к удалению опухоли с резекцией 1/2 нижней челюсти, тканей языка, дна полости рта, щеки, удалением шейной клетчатки.

Нейтроны в сочетанной гамма-нейтронной терапии применяли 258 (21,6 %) больным четвертой группы. У 36 (3 %) из них в начале курса лечения проводилась дистанционная нейтронная терапия РОД 1 Гр через день до СОД 3-4 Гр. Относительная биологическая эффективность (ОБЭ) нейтронов равнялась 4,0. В качестве источника быстрых нейтронов использовался пучок канала Б-3 исследовательского центра БР-10 ГНЦ РФ – Физико-энергетический институт, на котором был создан специальный медицинский блок. Далее проводилась ДЛТ по 2 Гр 5 раз в неделю до СОД, эквивалентной 60 Гр. Еще у 222 (18,6 %) больных при проведении сочетанной гамма-нейтронной терапии были использованы источники ²⁵²Cf. Суммарная масса радиоактивного вещества в них колебалась от 2,4 до 13,53 мкг при мощности дозы от 3,43 до 25,2 сГр/ч. СОД от внутритканевого этапа, при проведении сочетанной лучевой терапии по традиционной методике, составляла 4,0-6,0 Гр, при нетрадиционных – 3,5-5,0 Гр. Облучаемые объемы в своем сечении имели форму квадрата, прямоугольника или эллипса. Продолжительность внутритканевой терапии источниками ²⁵²Cf в зависимости от величины и мощности дозы колебалась от 24 до 120 часов.

В 64 (5,4 %) наблюдениях был проведен традиционный курс сочетанной ЛТ. На первом этапе – ДЛТ после соответствующей подготовки, полной топометрической информации о характере опухолевого процесса. На основании данных рентгенологического исследования всем больным изготавливали индивидуальные топометрические карты поперечного среза черепа с точным нанесением контуров опухолевого очага на уровне его центра и всех окружающих анатомических структур. Кроме этого, изготавливали топограмму на уровне середины шеи. Дозиметрическое планирование дистанционного облучения осуществляли с использованием систем планирования «Selectron» и «Teroplan». При этом опухоль и окружающие ее ткани на расстоянии 2-3 см получали максимальную поглощенную дозу. Поглощенные дозы в окружающих опухоль критических органах и тканях не превышали уровней толерантности. Размеры полей варьировали от 6×9 см до 8×10 см. Облучение проводили в режиме традиционного фракционирования РОД 2 Гр до СОД 40 Гр. Второй этап – внутритканевую нейтронную терапию – проводили через 2-3 дня после исчезновения лучевой реакции со стороны слизистой ротоглотки.

Лучевое лечение 44 (3,7 %) пациентам начинали с подведения двух крупных фракций, 5 Гр и 3 Гр, через день на первичный очаг и зоны первого барьера регионарного метастазирования. На следующий день после окончания первого этапа проводили внутритканевое облучение первичного очага.

Еще у 114 (9,6 %) больных на первом этапе лечения проводили внутритканевую терапию с использованием штырьковых источников ^{252}Cf , а на втором этапе – через 5-7 суток после нейтронного облучения – дистанционную лучевую терапию на первичный очаг и зоны регионарного лимфатического оттока в режиме стандартного фракционирования до СОД 40 Гр.

47 (18,2 %) пациентам с неполной регрессией регионарных метастазов выполняли плановую лимфодиссекцию через 5-6 недель после завершения ЛТ.

В 31 (12 %) наблюдении, в случае выявления остаточной опухоли, прибегали к хирургическим вмешательствам, при этом расширенные и модифицированные варианты иссечения клетчатки шеи выполнены нами у 14 (5,4 %) больных.

Для радикального удаления новообразований у 15 (5,8 %) пациентов выполнена резекция тканей полости рта, нижней губы с удалением надкостницы и резекцией нижней челюсти.

Выраженность лучевых повреждений нормальных тканей в зоне облучения оценивалась по классификатору RTOG [6]. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью компьютерной программы «STATISTICA for Windows» фирмы Stat Sofort, версия 6.0, статистически значимыми считались отличия $p < 0,05$. Вычислялся критерий соответствия χ^2 Пирсона, t-критерий Стьюдента.

Результаты

Местные лучевые повреждения были выявлены у 252 (21,1 %) из 1192 больных в сроки от 3 до 110 мес. (в среднем $22,7 \pm 6,4$ мес.). Распределение пациентов по группам в зависимости от сроков возникновения ЛП представлено в таблице 1.

Таблица 1

Распределение пациентов по группам в зависимости от сроков возникновения лучевых повреждений

Группа больных	Сроки возникновения лучевых повреждений, мес.			Всего
	< 12	12-24	> 24	
I, n=486	60 (52,2 %)	29 (25,2 %)	26 (22,6 %)	115 (23,7 %)
II, n=244	28 (51,9 %)	15 (27,7 %)	11 (20,4 %)	54 (22,1 %)
III, n=204	21 (55,3 %)	11 (29 %)	6 (15,7 %)	38 (18,6 %)
IV, n=258	20 (44,4 %)	17 (37,8 %)	8 (17,8 %)	45 (17,4 %)

n – число больных.

В таблице 1 видно, что у 129 (51,2 %) больных лучевые осложнения появились в первый год после окончания лечения, у 72 (28,6 %) они развились в течение 12-24 мес. и у 51 (20,2 %) – через 24 мес. Достоверных различий в сроках возникновения ЛП в зависимости от методики лечения выявлено не было, $p = 0,7523$. Необходимо подчеркнуть, что данная закономерность сохраняется также и во всех подгруппах. Таким образом, в нашем исследовании показано, что

используемые методики лучевого и комбинированного лечения злокачественных опухолей головы и шеи не оказывали существенного влияния на сроки возникновения ЛП.

Дальнейший анализ частоты развития поздних осложнений показал, что наибольшее их количество было выявлено при традиционном фракционировании дозы – у 115 (23,7 %) из 486 больных. Причем у 99 (25,5 %) из 388 пациентов, получивших курс конвенциональной лучевой терапии в самостоятельном варианте, и у 16 (16,3 %) из 98 больных, где наряду с лучевой терапией использовалась адъювантная полихимиотерапия, $p=0,0626$. Очевидно, что последняя не влияла на прогноз заболевания.

Среди 244 больных с опухолями области головы и шеи, которым проводился радикальный курс ДЛТ в режиме условно-динамического фракционирования дозы, у 54 (22,1 %) были выявлены местные лучевые осложнения. При использовании терморрадиотерапии поздние повреждения развились у 21 (21,6 %) из 97 пациентов, при облучении с регионарной внутриартериальной гипергликемией и химиотерапией – у 14 (22,6 %) из 62 больных, при лучевом лечении с комплексной радиомодификацией – у 19 (22,4 %) из 85 человек. Различия не были значимыми как внутри этой группы ($p=1,0000$), так и в сравнении с группой, где применялась традиционная методика ($p=0,7100$). Следовательно, включение в схему комбинированного лечения средств, усиливающих биологическое действие ионизирующего излучения, в сроки от 3 мес. и более, не повышает риск развития ЛП.

Применение ДЛТ в режиме ускоренного суперфракционирования с неравномерным дроблением дневной дозы позволило снизить частоту ЛП на четверть. Так у 38 (18,6 %) из 204 больных сформировались осложнения в виде лучевых язв и остеорадионекрозов. При использовании методики неравномерного дробления дневной дозы на две фракции: 1+1,5 Гр и 1+2 Гр, лучевые повреждения развились соответственно в 17 (19,7 %) из 137 и в 11 (16,4 %) из 67 наблюдений, $p=0,5163$. Сравнительная оценка частоты развития поздних лучевых осложнений у пациентов при традиционном и нетрадиционном фракционировании дозы не продемонстрировала существенных межгрупповых различий, $p=0,2699$. Кроме того, имела место тенденция к существенному сокращению возникновения ЛП при суточном дроблении дозы и одновременного обеспечения адекватного терапевтического эффекта, который при использовании традиционных способов достигается радикальными дозами. Следовательно, методика двукратного дробления дневной дозы не снижает восстановительные способности облученных тканей и уменьшает отдаленную токсичность, вносимую лучевым компонентом.

При сочетанной гамма-нейтронной терапии больных опухолями головы и шеи частота поздних осложнений составляла 17,4 % (45 из 258 наблюдений). При более детальном изучении было выявлено, что лучевые повреждения чаще встречались после дистанционной гамма-нейтронной терапии, в 27,8 % (10 из 36), и в 15,7 % (35 из 222) наблюдений – после контактной нейтронной терапии источниками ^{252}Cf в сочетании с дистанционной лучевой терапией, $p=0,0963$.

Частота поздних ЛП при использовании разработанной в клинике МРНЦ методики сочетанной гамма-нейтронной терапии, включающей быстрые нейтроны реактора, не превышала

величин, наблюдаемых при реализации современных методик дистанционной гамма-терапии, $p=0,1026$. А при использовании внутритканевой нейтронной терапии источниками ^{252}Cf и вовсе приблизило их к минимальным показателям, $p=0,0290$. Таким образом, сочетанная внутритканевая нейтронная терапия источниками ^{252}Cf по сравнению с дистанционными методами облучения снижает риск возникновения лучевых повреждений в условиях сложной топографической анатомии и близкого расположения жизненно важных структур челюстно-лицевой области с 22,4 до 15,7 %.

Несомненный интерес представляют сведения о влиянии методики лечения на частоту возникновения различных форм ЛП. Данный анализ был проведен с целью определения общих тенденций при образовании отдаленных осложнений комплексного лечения злокачественных опухолей головы и шеи. Формирование фиброзных изменений тканей в границах полей облучения той или иной степени выраженности наблюдалось у всех пациентов, в сроки от 3 до 62 мес. (в среднем $16,3 \pm 1,7$ мес., таблица 2).

В таблице 2 видно, что большинство фиброзных изменений – 63,4 % – появились в течение первого года после облучения, а в течение последующего года – у 92,3 % больных. Сроки замещения нормальной ткани на фиброзную в I группе колебались от 3 до 62 мес. ($16,2 \pm 1,7$ мес.), во II – от 5 до 37 мес. ($13,1 \pm 2,2$ мес.), в III – от 3 до 21 мес. ($9,4 \pm 5,1$ мес.) и в IV – от 3 до 18 мес. ($9,7 \pm 4,8$ мес.).

Таблица 2

Частота проявлений местных лучевых повреждений в зависимости от продолжительности латентного периода

Вид лучевого повреждения	Продолжительность латентного периода, мес.					
	< 6	6-9	9-12	12-18	18-24	> 24
Фиброз	298 (25 %)	242 (20,3 %)	216 (18,1 %)	183 (15,4 %)	161 (13,5 %)	92 (7,7 %)
Язва	29 (14,2 %)	31 (15,2 %)	38 (18,6 %)	38 (18,6 %)	39 (19,1 %)	29 (14,2 %)
ОРН	-	14 (13,1 %)	17 (15,9 %)	26 (24,3 %)	28 (26,1 %)	22 (20,6 %)

ОРН – остеорадионекроз.

Длительность латентного периода постлучевого фиброза в исследуемых группах существенно не различалась, $p=0,0668$. Вместе с тем, имеет место тенденция к сокращению сроков фиброзной трансформации облученных тканей при нетрадиционных режимах фракционирования, дозы ДЛТ и брахитерапии.

В группе больных, страдающих местными лучевыми повреждениями, фиброзные изменения, как правило, предшествовали развитию патологических проявлений со стороны мягких тканей и костных структур челюстно-лицевой области и шеи. В частности, поздние лучевые язвы и ОРН нижней челюсти во всех наблюдениях сформировались на фоне имеющихся фиброзных изменений кожи и слизистых оболочек. Лучевые язвы образовались в сроки от 5 до 110 мес. ($19,7 \pm 2,1$ мес.):

- в I группе – от 6 до 92 мес. ($21,9 \pm 2,8$ мес.);
- во II – от 5 до 110 мес. ($18,9 \pm 1,9$ мес.);
- в III – от 6 до 62 мес. ($17,9 \pm 2,4$ мес.);
- в IV – от 5 до 60 мес. ($16,9 \pm 2,2$ мес.), $p=0,7546$.

В течение первых 6 месяцев ни у одного больного не было отмечено каких-либо осложнений со стороны костных структур области головы и шеи. ОРН нижней челюсти развился в сроки от 6 до 102 мес. ($23,6 \pm 1,2$ мес.):

- в I группе – от 6 до 102 мес. ($26,3 \pm 3,5$ мес.);
- во II – от 7 до 62 мес. ($23,1 \pm 2,7$ мес.);
- в III – от 6 до 96 мес. ($23,2 \pm 2,8$ мес.);
- в IV – от 7 до 68 мес. ($19,4 \pm 3,5$ мес.), $p=0,9514$.

На основе рассчитанных доверительных интервалов можно утверждать, что фиброз, как первичный элемент, является причиной развития других местных лучевых повреждений, $p=0,0119$. То есть на момент формирования фиброзных изменений кожи и подкожной клетчатки можно прогнозировать появление других местных лучевых повреждений в будущем. В частности, на фоне фиброза челюстно-лицевой области и шеи в будущем развитие лучевой язвы, ОРН нижней челюсти и их сочетание можно ожидать в 12,2; 4 и 4,9 % случаев соответственно, таблица 3.

Таблица 3

Частота развития поздних лучевых повреждений в зависимости от методики облучения

Группа больных	Вид лучевого повреждения		
	Лучевая язва	ОРН	Лучевая язва+ОРН
I, n=486	69 (14,2 %)	20 (4,1 %)	26 (5,3 %)
II, n=244	32 (13,1 %)	11 (4,5 %)	11 (4,5 %)
III, n=204	23 (11,3 %)	7 (3,4 %)	8 (3,9 %)
IV, n=258	21 (8,1 %)	10 (3,9 %)	14 (5,4 %)
Всего, n=1192	145 (12,2 %)	48 (4 %)	59 (4,9 %)

Прослеживается приблизительно одинаковая частота возникновения в изучаемых группах таких осложнений как лучевая язва, ОРН и комбинация язвы и ОРН. Наряду с этим отсутствует достоверная зависимость между различными ЛП и методикой проведенного лечения, $p=0,0579$.

В нашей работе мы попытались определить вероятность развития различных форм лучевых повреждений в зависимости от методики облучения и локализации опухоли. Так, из 252 больных поздние осложнения развились у 78 (28,8 %) пациентов после лучевого или комбинированного лечения рака дна полости рта, 64 (19,2 %) – ротоглотки, 41 (17,9 %) – языка, 32 (17,3 %) – мягких тканей головы и шеи, 21 (20,4 %) – нижней губы, 9 (26,4 %) – десны, 7 (18,4 %) – щеки. Эти данные представлены в таблице 4.

В таблице 4 видно, что риск возникновения ЛП у больных с локализацией опухоли в области дна полости рта и десны оказался выше, чем у пациентов, страдающих злокачественными новообразованиями нижней губы, щеки, языка, ротоглотки и мягких тканей головы и шеи.

Эти показатели представлены на рисунке 1, на котором отражено процентное соотношение частоты возникновения осложнений в зависимости от локализации опухоли и их распределение в группах.

Таблица 4
Частота лучевых повреждений в зависимости от локализации опухоли и методики облучения

Группа больных	Локализация опухоли						
	нижняя губа	десна	дно полости рта	язык	щека	ротоглотка	мягкие ткани головы и шеи
I, n=486	11/43 (25,5 %)	4/14 (28,6 %)	30/92 (32,6 %)	13/56 (23,2 %)	4/18 (22,2 %)	30/143 (20,9 %)	23/120 (19,2 %)
II, n=244	1/5 (20 %)	2/8 (25 %)	17/60 (28,3 %)	9/44 (20,5 %)	1/5 (20 %)	19/94 (20,2 %)	5/28 (17,9 %)
III, n=204	1/6 (16,7 %)	2/8 (25 %)	12/45 (26,7 %)	8/50 (16 %)	1/6 (16,7 %)	12/73 (16,4 %)	2/16 (12,5 %)
IV, n=258	8/49 (16,3 %)	1/4 (25 %)	16/61 (26,2 %)	11/78 (14,1 %)	1/8 (12,5 %)	6/37 (16,2 %)	2/21 (9,5 %)
Всего, n=1192	21/103 (20,4 %)	9/34 (26,4 %)	75/258 (29,1 %)	41/228 (17,9 %)	7/37 (18,9 %)	67/347 (19,3 %)	32/185 (17,3 %)

Примечание: в числителе – абсолютное число осложнений, в знаменателе – абсолютное число леченых больных.

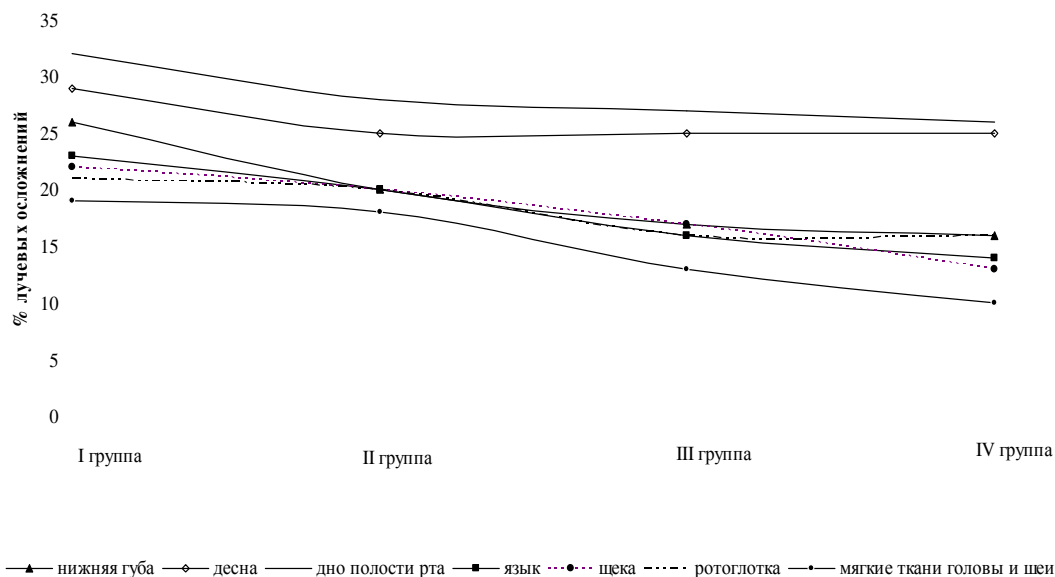


Рис. 1. Процентное соотношение частоты возникновения осложнений в зависимости от локализации опухоли и их распределение в группах.

При более детальном анализе частоты возникновения поздних осложнений в зависимости от локализации опухоли и методики облучения отмечены некоторые особенности. Например, лучевые повреждения у больных, получивших сочетанную внутритканевую нейтронную терапию с использованием источников ²⁵²Cf, при раке дна полости рта возникали чаще (25,5 %), чем при раке языка (14,1 %). Вероятно, это связано с травмой слизистой оболочки альвеолярного отростка нижней челюсти направляющей пластиной. Кроме того, кровоснабжение тканей

дна полости рта значительно уступает хорошо оксигенированным тканям языка. Проведение комплексной оценки формы ЛП в зависимости от применяемых методик гамма-нейтронной терапии не представляется целесообразным ввиду малочисленности данных. ЛП при раке дна полости рта и раке десны возникали чаще (28,5 %), чем при раке нижней губы, щеки, языка, ротоглотки и мягких тканей головы и шеи (18,6 %), $p=0,0003$. Такое значимое различие можно объяснить, прежде всего, близостью расположения опухоли к нижнечелюстной кости и существенной лучевой нагрузкой на последнюю.

На рисунке 1 видно, что частота возникновения осложнений у больных раком дна полости рта и десны во всех группах превышает таковые при других локализациях опухоли. Тем не менее, наибольшее сближение кривых во II группе говорит о нивелировании этого различия у больных злокачественными новообразованиями вышеперечисленных локализаций при использовании локальной УВЧ-гипертермии, регионарной внутриартериальной химиотерапии и гипергликемии. Следовательно, включение в схему лучевого лечения радиомодификаторов приводит к некоторому повышению частоты осложнений среди больных раком нижней губы, щеки, языка, ротоглотки и мягких тканей головы и шеи.

Анализ частоты развития местных повреждений в зависимости от лучевой нагрузки показал, что в группах больных, которым была проведена дистанционная гамма-терапия, при ВДФ менее 75 ед. осложнения развивались в 52 (33,3 %) наблюдениях. Радикальный курс ДГТ и сочетанной гамма-нейтронной терапии с лучевой нагрузкой до 100 ед. ВДФ явился причиной поздних осложнений у 133 (15,4 %) пациентов, а более 100 ед. – у 67 (38,1 %) больных (таблица 5).

Таблица 5

Частота развития местных лучевых повреждений в изучаемых группах в зависимости от показателя ВДФ

Группа больных	Показатель ВДФ, ед.		
	< 75	75-100	> 100
I, n=486	34/109 (31,2 %)	35/251 (14 %)	46/126 (36,5 %)
II, n=244	15/37 (40,5 %)	32/191 (16,8 %)	7/16 (43,8 %)
III, n=204	3/10 (30 %)	27/175 (15,4 %)	8/19 (42,1 %)
IV, n=258	-	39/243 (16 %)	6/15 (40 %)
Всего, n=1192	52/156 (33,3 %)	133/860 (15,4 %)	67/176 (38,1 %)

Примечание: в числителе – абсолютное число осложнений, в знаменателе – абсолютное число леченых больных.

В таблице 5 видно, что при ВДФ до 75 ед. поздние осложнения ЛТ в виде язв и ОРН развивались через $31,2 \pm 15,4$ мес. (15-110 мес.), а при суммарной дозе, превышающей 100 ед. ВДФ, – через $10,7 \pm 2,8$ мес. (6-14 мес.), $p=0,0029$.

Таким образом, применение радикального курса ЛТ в самостоятельном или сочетанном варианте, при показателях ВДФ, не превышающих 100 ед., вызывает развитие местных ЛП реже, чем в наблюдениях, где лучевая нагрузка превышает показатель ВДФ 100 ед., $p < 0,0001$.

В случаях, когда показатель ВДФ не превышал 75 ед., развитие патологических изменений было выше, нежели в наблюдениях, где очаговая доза была эквивалентна 75-100 ед. ВДФ, $p < 0,0001$. Вероятно, такое положение обусловлено фактором оперативного вмешательства и объемом облученных тканей, а также особенностями индивидуальной чувствительности к ионизирующему излучению и погрешностями при проведении лучевой терапии.

В составе комбинированного метода лечения в 184 (15,4 %) случаях продолженного роста первичной опухоли и в 285 (18,5 %) наблюдениях неполной регрессии регионарных метастазов применяли хирургические вмешательства.

В послеоперационном периоде, при расширенных и модифицированных вмешательствах на боковом лимфоколлекторе шеи, случаев развития ОРН отмечено не было.

Воспалительные изменения нижней челюсти и окружающих мягких тканей с выраженным болевым синдромом, расхождением краев операционной раны и образованием на коже язв, свищей с гнойным отделяемым отмечены у 64 (34,8 %) больных в сроки от 5 до 19 мес. ($10,5 \pm 4,3$ мес.). В то время, как местные повреждения у 188 (22,1 %) из 851 пациента были выявлены после ЛТ, если хирургическое лечение не проводилось, в сроки от 6 до 102 мес. ($28,7 \pm 6,5$ мес.). Различия статистически достоверны как по частоте ($p = 0,0004$), так и по срокам ($p = 0,0002$) возникновения поздних осложнений. Таким образом, операция в составе комбинированного метода лечения в случаях неполной регрессии первичной опухоли является предрасполагающим фактором в развитии поздних ЛП.

На фоне применяемого местного антифлогистического и антибактериального лечения явления воспаления постепенно стихали. Уменьшалась, а затем и прекращалась пиорея, рана постепенно заполнялась грануляционной тканью и эпителизовалась, как правило, после отхождения секвестров. В результате продолжающегося рассасывания костной ткани возникал перелом нижней челюсти и формирование ложного сустава.

Анализ частоты развития ЛП нижней челюсти в зависимости от объема оперативного лечения выявил следующие особенности.

При комбинированных операциях с иссечением обширных участков кожи околоушно-жевательной области, электрорезекцией языка, дна полости рта, щеки, тотальном или субтотальном удалении нижней губы без вмешательства на нижней челюсти остеорадионекроз диагностирован в 10 (15,3 %) из 65 наблюдений. При комбинированных операциях с удалением надкостницы и резекцией нижней челюсти – в 54 (45,4 %) из 119 наблюдений, $p < 0,0001$, таблица 6.

Таблица 6

Частота развития остеорадионекроза нижней челюсти в зависимости от объема оперативного лечения и дозы лучевой терапии

Объем оперативного вмешательства	Доза лучевой терапии	
	до 40 Гр	более 40 Гр
Комбинированные операции без вмешательства на нижней челюсти	1/25 (4 %)	9/40 (22,5 %)
Комбинированные операции с вмешательством на нижней челюсти	15/56 (26,8 %)	39/63 (61,9 %)
Всего	16/81 (19,8 %)	48/103 (46,6 %)

Примечание: в числителе – абсолютное число осложнений, в знаменателе – абсолютное число леченых больных.

В таблице 6 видно, что при увеличении лучевой нагрузки отмечается повышение частоты ОРН нижней челюсти с 19,7 % при очаговой дозе 40 Гр и менее до 46,6 % при очаговой дозе более 40 Гр, $p=0,0002$. Следовательно, лучевая терапия СОД более 40 Гр и последовавшая за ней операция, сопровождающаяся удалением надкостницы и резекцией окружающих мягких тканей, частично нижней челюсти в послеоперационном периоде приводили к нарушению питания костной ткани и как следствие к ее некрозу.

Заключение

Современные методики фотонной терапии больных опухолями головы и шеи характеризуются высокой агрессивностью, так как используются высокие суммарные очаговые дозы, измененные режимы фракционирования в сочетании с различными радиомодификаторами [1, 9]. При этом частота местных осложнений достигает 85 % [5]. Сравнительный анализ данных, полученных в нашем исследовании, во многом согласуется с данными мировой литературы. Местные осложнения после лучевого и комбинированного лечения выявлены у 252 (21,1 %) пациентов в сроки от 3 до 110 мес. Средняя частота проявления местных ЛП при ВДФ менее 75 ед. составляет 33,3 %, а при ВДФ от 75 до 100 ед. – 15,4 %. Учитывая существенные различия в показателях ВДФ и статистическую достоверность полученных результатов, такое положение можно объяснить фактором оперативного вмешательства и объемом облученных тканей, а также особенностями индивидуальной чувствительности к ионизирующему излучению и погрешностями при проведении лучевой терапии.

В результате ретроспективного анализа нами было выяснено, что независимо от метода комбинированного лечения и лучевой нагрузки чаще всего проявляются фиброзные изменения мягких тканей в самостоятельном варианте или в сочетании с другими местными осложнениями. На основании рассчитанных доверительных интервалов с достаточно высокой степенью вероятности можно утверждать, что фиброз, как первичный элемент, осложняется или является причиной развития других поздних ЛП. На момент формирования фиброзных изменений кожи и подкожной клетчатки с определенной достоверностью можно прогнозировать появление других местных повреждений в будущем. В частности, на фоне фиброза челюстно-лицевой области и

шеи в будущем развитие лучевой язвы, ОРН нижней челюсти и их сочетания можно ожидать в 12,2; 4 и 4,9 % случаях соответственно. Достоверных различий в сроках возникновения поздних осложнений в зависимости от методики лечения выявлено не было, $p=0,7523$. Следовательно, комбинированное и комплексное лечение в сравнении с лучевой терапией в самостоятельном варианте не усугубляет восстановление окружающих опухоль нормальных тканей и позволяет добиться сходной реабилитации больных. Установлено, что риск возникновения лучевых повреждений у больных с распространением опухоли в области дна полости рта и десны оказался выше, чем при локализации первичного очага на нижней губе, щеке, языке, ротоглотке, мягких тканях головы и шеи, $p=0,0003$. Данное обстоятельство можно объяснить, главным образом, близостью расположения опухоли к нижней челюсти и существенной лучевой нагрузкой на последнюю.

Максимальная частота лучевых осложнений отмечена у больных, которым проводили курс конвенциональный лучевой терапии – 115 (23,7 %) наблюдений. Причем включение в схему лечения терморадиотерапии, регионарной внутриартериальной гипергликемии, химиотерапии через отдаленные сроки не повышает риск развития ЛП, $p=0,71000$. Минимальное количество ЛП установлено в группе пациентов, где использовалась сочетанная нейтронная терапия источниками ^{252}Cf – 35 (15,7 %), $p=0,00963$. Следовательно, внутритканевая брахитерапия – это наиболее щадящий и чрезвычайно эффективный метод лечения, позволяющий обеспечить равномерное облучение и вызывающий наименьшее число осложнений со стороны окружающих нормальных тканей в условиях реализации максимальной суммарной очаговой дозы в первичном очаге.

Литература

1. **Гулидов И.А., Мардынский Ю.С., Цыб А.Ф., Сысоев А.С.** Нейтроны ядерных реакторов в лечении злокачественных новообразований. Обнинск: МРНЦ РАМН, 2001. С. 31-45.
2. **Павлов А.С., Фадеева М.А., Костромина К.Н. и др.** Факторы время-доза-фракционирование и их использование в лучевой терапии злокачественных опухолей: метод. рекомендации. Москва, 1990. 36 с.
3. **Семин Д.Ю.** Комбинированное лечение рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки (внутри-тканевая нейтронная терапия, дистанционная лучевая терапия, полихимиотерапия): дис. ... канд. мед. наук. Обнинск, 2003. 135 с.
4. **Хосева Е.Н.** Клинические варианты, особенности течения и дифференцированная терапия ранних лучевых реакций и повреждений кожи: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург, 2006. 21 с.
5. **Bhandare N., Monroe A.T., Morris C.G. et al.** Does altered fractionation influence the risk of radiation-induced optic neuropathy? //Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2005. V. 62. P.1070-1077.
6. **Cox J.D., Stetz J., Pajak T.F.** Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) [Editorial] //Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1995. V. 31. P. 1341-1346.
7. **Mendenhall W.M., Riggs C.E., Amdur R.J. et al.** Altered fractionation and/or adjuvant chemotherapy in definitive irradiation of squamous cell carcinoma of the head and neck //Laryngoscope. 2003. V. 113. P. 546-551.
8. **Scully C., Epstein J., Sonis S.** Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy and radiochemotherapy. Part 2: Diagnosis and management of mucositis //Head & Neck. 2004. V. 1. P. 77-84.
9. **Trotti A., Bellm L.A., Epstein J.B. et al.** Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systemic literature review //RT&O. 2003. V. 66. P. 253-263.

Local radiation-induced injuries after radiation therapy and combined treatment of head and neck cancer

Isaev P.A., Medvedev V.S., Pasov V.V., Siomin D.Yu., Derbugov D.N., Polkin V.V.

Medical Radiological Research Center of the Russian Ministry of Health
and Social Development, Obninsk

Causes of local radiation-induced injuries after radiation therapy and combined treatment of head and neck cancer in 1192 patients are reported. The cohort of study subjects was divided in 4 groups in accordance with the used plan of treatment of a disease. Patients of group 1 (486; 40.8 %) were treated with external beam radiation therapy (EBRT) using conventional fractionation of 1.8-2.3 Gy, 5 times a week, total focal dose was 60 Gy. Patients of group 2 (244; 20.5 %) underwent combined treatment: RF hyperthermia, chemotherapy and hyperglycemia. Patients of group 3 (204; 17.1 %) underwent accelerated fractionation radiation therapy, altered regimen, one-time focal dose 1+1.5/2 Gy to total focal dose 60 Gy in combination with non-adjuvant polychemotherapy: cisplatin (100 mg/m² of a body surface), 5 Fluorouracil (5-FU, 72 hour continuous infusion of 3000 mg). Neutron beam therapy combined with radiation therapy was delivered to 258 (21.6 %) patients of the group 4; 36 (3.0 %) patients underwent neutron beam therapy and 222 (18.6 %) underwent combined gamma-neutron therapy with ²⁵²Cf. In 285 (23.9 %) cases with detected residual tumors and in 184 (15.4 %) patients with incomplete regression of regional metastases surgery interventions were made. The main factors of risk of delayed complications are tumor site, radiation dose, surgery as a part of combined treatment. Delayed radiation-induced injuries were detected in 252 (21.1 %) cases. The most part of complications was detected in patients (115; 23.7 %) undergone conventional EBRT. The least frequency of complications (35; 15.7 %, p=0.00963) was found in patients undergone brachytherapy with ²⁵²Cf. So, brachytherapy is the sparing treatment with homogeneous irradiation of a target. This modality causes the least damage to surrounding normal tissue and allows to escalate a total focal dose to maximum dose to a primary tumor site.

Key words: *head & neck cancer, local radiation-induced injuries.*

Isaev P.A.* – Lead. Researcher, Cand. Sc., Med.; Medvedev V.S. – Head of Department, MD; Pasov V.V. – Head of Department, MD; Siomin D.Y. – Physician, Cand. Sc., Med.; Derbugov D.N. – Physician; Polkin V.V. – Postgraduate Student. MRRC.
*Contacts: 4 Korolyov str., Obninsk, Kaluga region, Russia, 249036. Tel.: (903) 817-41-94; (48439) 9-32-01, fax: (48439) 9-33-58; e-mail: isaev@mrrc.obninsk.ru.