

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И БЛИЖАЙШИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ БРАХИТЕРАПИИ В РЕЖИМЕ ГИПОФРАКЦИОНИРОВАНИЯ ДОЗЫ И ОДНОКРАТНОГО ОБЛУЧЕНИЯ ПРИ РАКЕ КОЖИ I-II СТАДИИ

¹Жмакина Е. Д. (ezhmakina@mail.ru), ²Крутилина Н. И. (n.krutilina@inbox.ru),
³Овчинников В. А. (luch.d.grgm@mail.ru)

¹УЗ «Гродненская областная клиническая больница», Гродно, Беларусь

²ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Минск, Беларусь

³УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

Цель: разработка эффективных нестандартных режимов фракционирования дозы при брахитерапии рака кожи I-II стадии, сокращение продолжительности лучевого лечения, снижение частоты и выраженности лучевых реакций кожи, достижение выраженного экономического эффекта.

Материал и методы. Материалом исследования послужили результаты обследования и лечения 120 пациентов, страдающих раком кожи I-II стадии. Пациенты были разделены на две группы: с брахитерапией в режиме гипофракционирования дозы и брахитерапией в режиме однократного облучения.

Результаты. На основе линейно-квадратичной модели (LQ-модель) клеточной выживаемости разработаны и внедрены в клинику режимы гипофракционирования дозы и однократного облучения при брахитерапии рака кожи I-II стадии.

Выводы. Применение брахитерапии в режиме гипофракционирования дозы и однократного облучения позволило существенно сократить время лечения, снизить частоту и степень выраженности острых лучевых реакций и поздних лучевых повреждений кожи; в 100% случаев достичь полной резорбции опухоли, обеспечить выраженный экономический эффект, получить отличный и хороший косметический результат.

Ключевые слова: радиобиологическое обоснование, гипофракционирование, однократное облучение, брахитерапия, рак кожи.

Введение

Рак кожи, включая базалиому, является одним из распространённых онкологических заболеваний с высокими показателями заболеваемости и выраженной тенденцией к их увеличению. В Республике Беларусь в 2015 г. рак кожи в общей структуре онкологической заболеваемости вышел на первое место у женщин, составляя 21,9%, и на третье место у мужчин – 13,6% [1]. В последние 10 лет заболеваемость злокачественными новообразованиями кожи выросла почти в 1,5 раза. Чаще рак кожи развивается в возрасте старше 50 лет, преимущественно у женщин, увеличиваясь примерно в 3 раза, достигает пика к периоду 80-84 года. Рак кожи может возникнуть на любом участке кожного покрова, но преимущественной локализацией является кожа лица.

Лучевая терапия – альтернативный метод лечения с такой же эффективностью, как и хирургическое вмешательство [2]. У пациентов, страдающих раком кожи I-II стадии, полный непосредственный эффект достигается практически в 100% при минимальной частоте рецидивов. Поэтому наибольшее значение приобретает достижение косметического эффекта. Однако при выборе метода лечения рака кожи необходимо учитывать и еще один фактор – экономический. В большинстве случаев назначенное лечение требует госпитализации пациента в стационар, что обусловлено не столько предполагаемой тяжестью планируемой терапии, сколько невозможностью проведения лечения в амбулаторных условиях из-за сопутствующей патологии у пожилых пациентов и отдаленного проживания их от онкологического учреждения. В связи с этим

стоимость лечения на 80% определяется затратами на пребывание пациента в стационаре, т. е. стоимостью койко-дня. Поэтому при лучевом лечении рака кожи, особенно у лиц старше 60 лет, важно избежать выраженных экономических затрат, связанных с длительностью пребывания пациентов на койке, что может быть достигнуто путем применения нестандартных режимов фракционирования дозы [3].

На конечный результат лучевой терапии оказывают существенное влияние суммарная доза радиации, поглощенная в опухоли, величина дозы за фракцию и общее время облучения. Доза-временные соотношения традиционного курса облучения (2 Гр, 5 раз в неделю, 30 фракций) не всегда являются оптимальными. Достижение клеточной радиобиологии, теоретическое и клиническое обоснование эффекта уменьшения клеточной выживаемости с увеличением дозы за фракцию, а также возможность более быстрой остановки роста некоторых опухолей при повышенных разовых дозах стимулировали использование режима гипофракционирования дозы [4, 5]. При планировании лечения в режиме нетрадиционного фракционирования дозы необходимо учитывать биологически эквивалентные толерантные дозы для нормальных тканей по отношению к стандартному курсу лучевой терапии. Биологически эффективная доза (BED) является неотъемлемой частью линейно-квадратичной модели радиационных эффектов, полученной с помощью определенной комбинации дозы на фракцию и общей дозы в конкретной ткани. BED характеризуется определенным отношением α/β и рассчитывается уравнением:

$BED = N[1 + d(\alpha/\beta)]$, где N – число фракций; d – доза за фракцию; α/β – коэффициент радиочувствительности в дозе, при которой линейные и квадратичные коэффициенты равны: $ad = \beta d^2$, отсюда $d = \alpha/\beta$.

Цель исследования: разработки эффективных нестандартных режимов фракционирования дозы при брахитерапии рака кожи I-II стадии, сокращение продолжительности лучевого лечения, снижение частоты и выраженности лучевых реакций кожи, достижение выраженного экономического эффекта.

Материал и методы

Материалом исследования послужили результаты обследования и лечения 120 пациентов, страдающих раком кожи I-II стадии. У пациентов было получено информированное согласие на обследование и фотосъемку.

В зависимости от режима фракционирования дозы пациенты были разделены на две группы: в первую группу вошли 60 пациентов, брахитерапия которым проводилась в режиме гипофракционирования дозы; вторую группу составили 60 пациентов, которым брахитерапия выполнена в режиме однократного облучения.

Из 60 пациентов I группы 33 (55%) составляли женщины, 27 (45%) – мужчины в возрасте от 56 до 93 лет (средний возраст 77 лет). У 54 (90%) пациентов выявлено по одному опухолевому очагу, у 5 (8,3%) – по две локализации новообразования, у 1 пациентки (1,7%) – 3 локализации.

При морфологическом исследовании из 67 опухолевых очагов в 53 (79,10%) диагностирована базальноклеточная карцинома и в 14 (20,90%) – плоскоклеточный рак. Клинически 38 (56,71%) опухолевых образований по распространенности соответствовали I стадии (T1N0M0), средний диаметр пораженного участка составил 12 мм (от 5 до 20 мм). Клинически 29 (43,29%) опухолевых образований соответствовали II стадии (T2N0M0) заболевания, средний диаметр пораженного участка составил 28 мм (от 21 до 40 мм). Средний размер опухолевого образования (в общем) составил 17 мм (от 3 до 40 мм).

По локализации 43 (64,18%) опухолевых очага были расположены на коже лица, 16 (23,88%) поражений – на коже волосистой части головы, 4 очага (5,97%) располагались на коже шеи, 4 (5,97%) – на коже туловища и конечностях. Из опухолевых очагов, которые были локализованы на лице, 1 (2,33%) располагался на коже нижней губы, 14 (32,56%) поражений – на коже носа, 15 (34,88%) – на коже щеки, 8 (18,60%) – на коже века, 1 (2,33%) – на коже подбородка, 4 (9,30%) – на коже лба.

Из 60 пациентов II группы 45 (75%) составляли женщины и 15 (25%) – мужчины в возрасте от 56 до 91 года (средний возраст 74,2 года). У 51 (85%) пациента выявлено по одному опухолевому очагу, у 8 (13,4%) – по две локализации новообразования, у 1 (1,6%) пациента – 5 поражений.

При морфологическом исследовании из 72 опухолевых очагов в 61 диагностирована базальноклеточная карцинома, что составило 84,7%,

в 11 (15,3%) локализациях имел место плоскоклеточный рак. Клинически 67 (94,37%) опухолевых образований по распространенности соответствовали I стадии (T1N0M0). Средний диаметр очагового поражения составил 9,5 мм (от 3 до 20 мм). Второй стадии (T2N0M0) заболевания по распространенности соответствовали 5 (5,63%) опухолевых образований, средний диаметр пораженного участка составил 25 мм (от 20 до 30 мм).

На коже лица локализовались 44 (60,56%) опухолевых очага, 9 (12,67%) поражений располагались на коже волосистой части головы, 4 (5,64%) образования – на коже шеи и 15 (21,13%) образований на коже туловища и конечностей.

Пациенты двух групп получали контактную лучевую терапию (брахитерапию), которая в зависимости от способа введения радиоактивных источников подразделяется на аппликационную и интритканевую. Из 67 опухолевых очагов, установленных у пациентов I группы, 14 (20,8%) облучались с использованием аппликатора «Валенсия 2», лечение 53 (79,11%) локализаций проводилось с применением интритканевой гамма-терапии. Количество интритканевых гамма-терапий определялось в зависимости от размера опухолевого очага [6]. Интритканы располагались обычно в анатомически сложных зонах, таких как веки, угол глаза, спинка и крылья носа, а также при наличии факторов риска: глубина инвазии более 4 мм и диаметр опухолевого очага более 20 мм (рис. 1).



Рисунок 1. – Пациент Л. Диагноз: базалиома кожи щеки T2 N0 M0, II стадия. Постановка интритканев

У пациентов II группы 62 (85,9%) опухолевых очага облучались с применением аппликационного метода, при 10 (14,1%) локализациях опухоли применялась интритканевая брахитерапия.

Амбулаторно лучевую терапию получали 35 (58,5%) пациентов I группы и 50 (83,3%) – II группы; в стационарных условиях облучались 10 пациентов (16,7%) первой группы и 25 (42%) – второй.

На основе линейно-квадратичной модели рассчитаны нестандартные режимы фракционирования

вания дозы. При плоскоклеточном раке кожи ($\alpha/\beta=6,07$) биологически эквивалентная доза (BED) достигается при разовой очаговой дозе (РОД) 5,2 Гр, суммарной очаговой дозе (СОД) 41,6 Гр за 8 фракций и составляет 77,2 Гр. Для режима с однократным облучением – 17,5 Гр за одну фракцию – BED составляет 68 Гр. При базальноклеточном раке ($\alpha/\beta=10$) BED стандартной дозы относительно стандартного режима фракционирования дозы (РОД 2 Гр, 30 фракций, СОД 60 Гр) достигается при РОД 5,2 Гр, СОД 36,4 Гр за 7 фракций и составляет 55,3 Гр. Для режима однократного облучения 17,5 Гр за 1 фракцию ESD 48,1 Гр.

Пациенты обеих изучаемых групп облучались на брахитерапевтическом аппарате «Microselectron» HDR с зарядом ^{192}Ir .

Оценка ранних и поздних лучевых повреждений кожи осуществлялась по шкале EORTC/ RTOG (табл. 1, 2).

Косметические результаты были оценены по косметической рейтинговой шкале RTOG (табл. 3).

Для представления данных использовались методы описательной статистики. Данные представлены в виде медианы, среднего, стандартного отклонения, минимального и максимального значений.

Сравнение распределений показателя (степени лучевой реакции) производилось с помощью точного теста Фишера, который в данном случае заменял критерий однородности Пирсона.

Статистический анализ данных выполнен с помощью программ STATISTICA 6.0.

Результаты и обсуждение

В результате проведенной брахитерапии в режиме гипофракционирования дозы (I группа) и однократного облучения (II группа) у всех (100%) пациентов достигнута полная резорбция опухолю.

Степень тяжести острых лучевых реакций оценивалась с первого дня лучевой терапии до 90 дней после ее окончания.

В I группе у пациентов после окончания лучевой терапии на коже полей облучения наблюдались яркая гиперемия и отек, которые уменьшались в преобладающем большинстве случаев через один месяц и полностью ликвидировались через 1,5 месяца. Острые лучевые повреждения не были отмечены (0 степень) в 5 (7.81%) локализациях при контрольном осмотре через 1 месяц. Острые лучевые повреждения 1 степени наблюдались в 53 (82.81%) очагах. В подавляющем большинстве случаев это была гиперемия легкой степени в зоне облучения, в одном случае имела эпилляция на коже теменной области головы и в одном – в зоне облучения через 1 месяц при контрольном осмотре наблюдались два белесоватых пятнышка.

В 5 (7.81%) очагах через 1 месяц отмечались лучевые повреждения 2 степени, которые выражались в появлении на коже околоушной области справа эрозивного образования неправильной формы, покрытого корками, 27×20 мм в диаметре; на облученном участке кожи до 10 мм отмечалась аллопеция, сохранялась влажная десквамация эпителия, покрытая коркой. В 3 случаях после облучения образований на коже века

Таблица 1. – Шкала оценки острых радиационных повреждений RTOG/EORTC

Ткань	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
Кожа	Атрофия слабая, изменение пигментации, выпадение волос	Атрофия умеренная, телеангиэктазии; полная потеря волос	Выраженная атрофия, телеангиэктазии	Образование язвы

Таблица 2. – Шкала оценки поздних лучевых повреждений RTOG/EORTC

Ткань	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
Кожа	Фолликулярная, слабая эритема / эпилляция / сухой шелушение / снижение потоотделения	Яркая эритема, пятнистая, влажная десквамация / умеренный отек	Сливной, влажный эпителиит, шелушение кроме кожных складок, коррозия отека	Язвы, кровоизлияние, некроз

Таблица 3. – Шкала оценки косметического эффекта

Оценка	Косметический эффект
Отличный результат	отсутствие постлучевых изменений кожи в виде: пигментации, повреждения кожи, поражения волосяного покрова, повреждения подкожной жировой клетчатки и наличие элементов воспаления кожи
Хороший результат	наличие незначительных изменений (менее 10% кожи) в виде незначительных атрофических изменений, умеренных телеангиэктазий, умеренного фиброза, поражения волосяного покрова; протекающих бессимптомно
Удовлетворительный результат	наличие изменений (более 10% кожи) в виде атрофических изменений, телеангиэктазий, фиброза, поражения подкожной жировой клетчатки
Неудовлетворительный результат	наличие язв и некроза тканей

через 1 месяц отмечалась гиперемия и отечность легкой степени. В 1 очаге (1.56%) при контрольном осмотре через 1 месяц наблюдалась реакция 3 степени по шкале RTOG/EORTC. У пациентки в зоне облучения визуализировался сливной, влажный эпителий до 20 мм в диаметре, но при назначении местной медикаментозной терапии через 2 недели на облученных участках кожи оставалось легкое покраснение и реже – шелушение (рис. 2).



Рисунок 2. – Пациентка М. Диагноз: базалиома кожи лица T2 N0 M0, II стадия.

Состояние после брахитерапии через 1,5 месяца

Во II группе острые лучевые реакции распределились следующим образом. Через один месяц после завершения лучевой терапии лучевых изменений на коже не наблюдалось в 21 (42%) очаге (0 степень), кожа зоны облучения визуально не отличалась от остального кожного покрова. В 27 (54%) локализациях через 1 месяц были лучевые повреждения 1 степени, которые проявлялись в виде гиперемии кожи легкой степени в зоне облучения, в двух случаях имело место шелушение кожи. В двух случаях на коже теменной области визуализировалась белесоватая зона. В 2 (4%) очагах наблюдались реакции 2 степени: на коже поясничной области имелась атрофическая зона на участке 20-30 мм в диаметре, местами с гиперемией; на коже правой голени отмечалась влажная десквамация эпителия до 20 мм в диаметре, покрытая коркой. При назначении местной медикаментозной терапии через 2 недели на облученных участках кожи оставалось легкое покраснение и реже – шелушение. Более выраженных лучевых изменений (3 и 4 степень) в данной группе пациентов не наблюдалось.

Степень тяжести поздних лучевых повреждений оценивалась по шкале оценки поздних лучевых повреждений RTOG/EORTC – с 90 дня после начала лучевой терапии.

У пациентов, получивших брахитерапию в режиме гиподифракционирования дозы (I груп-

па) в преобладающем большинстве случаев, в 46 (71.88%) локализациях, поздние лучевые повреждения отсутствовали. В 17 (26.56%) очагах наблюдались лучевые повреждения 1 степени, в 7 из них имело место незначительное изменение пигментации облученной кожи в виде коричневых пятен или белесоватого рубчика; в 5 локализациях визуализировалась атрофия легкой степени и в 5 зонах облучения на коже волосистой части головы отмечалась алопеция. Вторая степень лучевых повреждений наблюдалась лишь в 1 (1.56%) случае и выражалась в виде умеренной атрофии кожи и телеангиоэктазии (рис. 3).



Рисунок 3. – Пациент М. Диагноз: базалиома кожи правой височной области T2 N0 M0, II стадия.

Состояние после брахитерапии через 6 месяцев

Во II группе пациентов после брахитерапии в режиме однократного облучения на коже локализаций бывших очагов поражения в преобладающем большинстве случаев (92.31%) поздних лучевых изменений не наблюдалось. Лишь в 4 (6.15%) очагах визуализировались незначительные изменения пигментации облученной кожи в виде коричневых пятен или белесоватого рубчика, очагов депигментации, что соответствует 1 степени. В 1 (1.54%) случае наблюдалась поздняя лучевая реакция 4 степени. Длительное время на коже верхней губы отмечался постлучевой рубец, покрытый коркой, затем сформировалась поздняя лучевая язва. При цитологическом исследовании отделяемого из язвы выявлены элементы воспаления, раковые клетки отсутствуют.

После окончания лечения в течение первого года пациенты наблюдались каждые 3 месяца, на втором году – 1 раз в 6 месяцев, затем 1 раз в год.

Косметические результаты оценены по косметической рейтинговой шкале RTOG/EORTC. В первой группе пациентов отличный косметический результат наблюдался в 58% поражений, хороший – в 39% и лишь в 3% случаях наблюдался удовлетворительный эффект.

Во второй группе пациентов отличный косметический эффект имел место в 68% поражений, хороший – в 32%.

Выводы

1. Разработаны и внедрены в клинику новые методы брахитерапии в режиме гиподифракционирования дозы и однократного облучения рака кожи I-II стадии, которые по биологической эффективности эквивалентны стандартному курсу брахитерапии.
2. Применение разработанных методов брахитерапии не сопровождается увеличением

частоты и степени тяжести острых лучевых реакций и поздних лучевых повреждений кожи, при этом в 100% случаев достигается полная резорбция опухоли, а также отмечается отличный и хороший косметический результат.

3. Методы позволяют существенно сократить общее время лечения и получить выраженный экономический эффект.

Литература

1. Океанов, А. Е. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2002-2011 гг.) / А. Е. Океанов, П. И. Моисеев, Л. Ф. Левин. – Минск : РНПЦ ОМП им. Н.Н. Александрова. – 2012. – 333 с.
2. Souhami, R. Cancer and its management / R. Souhami, J. Tobias. – London : Blackwell Publishing, 2005. – 544 p.
3. Chan, S. Single fraction radiotherapy for small carcinoma of the skin / S. Chan, S. Dhadha R. Swindell // Clin. Oncol. – 2007. – Vol. 19, № 4. – P. 256-259. – doi: 10.1016/j.clon.2007.02.004.
4. Климанов, В. А. Радиобиологическое и дозиметрическое планирование лучевой терапии и радионуклидной терапии : учебное пособие : в 2 ч. / В. А. Климанов. – Москва : НИИУ МИФИ. – 2011. – Ч. 1. – 500 с.
5. Steel, G. G. Introduction: the significance of radiobiology for radiotherapy / G. G. Steel // Basic clinical radiobiology. – 2nd ed. – London, 2002. – P. 1-7.
6. Клеппер, Л. Я. Оптимальная и «парижская система» размещения источников в интерстициальной лучевой терапии злокачественных опухолей / Л. Я. Клеппер, В. Л. Ушкова // Медицинская физика. – 2008. – № 3. – С. 29-34.

References

1. Okeanov AE, Moiseev PI, Levin LF. Statistika onkologicheskikh zaboolevanij v Respublike Belarus (2002-2011) [Statistics of oncological diseases in the Republic of Belarus (2002-2011)]. Minsk: RNPC OMP im. N.N. Aleksandrova; 2012. 333 p. (Russian).
2. Souhami R, Tobias J. Cancer and its Management. London: Blackwell Publishing; 2005. 544 p.
3. Chan S, Dhadha AS, Swindell R. Single fraction radiotherapy for small carcinoma of the skin. *Clin. Oncol.* 2007;19(4):256-259. doi: 10.1016/j.clon.2007.02.004.
4. Klimanov VA. Radiobiologicheskoe i dozimetricheskoe planirovanie luchevoj terapii i radionuklidnoj terapii [Radiobiological and dosimetric planning of radiotherapy and radionuclide therapy]. Pt. 1. Moskva: NNIU MIFI; 2011. 500 p. (Russian).
5. Steel G. Introduction: the significance of radiobiology for radiotherapy. In: Basic clinical radiobiology. 3rd ed. London, 2002. p. 1-7.
6. Klepper LY, Ushkova VL. Optimalnaja i «parizhszkaja sistema» razmeshhenija istochnikov v intersticialnoj luchevoj terapii zlokachestvennyh opuholej [Optimal and the "Paris system" of placing sources in interstitial radiation therapy of malignant tumors]. *Medicinskaja fizika.* 2008;3:29-34. (Russian).

DIRECT AND NEAREST RESULTS OF BRACHYTHERAPY IN DOSE HYPOFRACTIONATION MODE AND SINGLE IRRADIATION IN STAGE I-II SKIN CANCER

Zhmakina E. D., Krutilina N. I., Ovchinnikov V. A.

Healthcare Institution "Grodno Regional Clinical Hospital", Grodno, Belarus
State Educational Institution "Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education",
Minsk, Belarus

Educational Institution "Grodno State Medical University", Grodno, Belarus

The aim of the work was to shorten the duration of radiation treatment, reduce the frequency and severity of skin radiations and achieve a pronounced economic and cosmetic effect while maintaining the effectiveness of treatment by developing non-standard dose fractionation regimens for brachytherapy of stage I-II skin cancer.

Material and methods. The material of the study was the results of examination and treatment of 120 patients suffering from stage I-II skin cancer. The patients were divided into two groups: those with brachytherapy in the mode of dose hypofractionation and those with brachytherapy in a single exposure mode.

Results. Based on the linear-quadratic model (LQ model) of cellular survival, the modes of dose hypofractionation and single irradiation for brachytherapy of stage I-II skin cancer were developed and introduced into clinical practice.

Conclusions. The use of brachytherapy in the modes of dose hypofractionation and single exposure allowed us to shorten significantly the treatment time, reduce the frequency and severity of acute radiation reactions and late radiation damage to the skin, achieve complete resorption of the tumor in 100% of cases, provide a pronounced economic effect as well as obtain excellent and good cosmetic results.

Keywords: radiobiological substantiation, hypofractionation, single irradiation, brachytherapy, skin cancer.

Поступила: 14.06.2018

Отрецензирована: 28.06.2018