

РЕЦИДИВЫ РАКА КОЖИ ПОСЛЕ БРАХИТЕРАПИИ В РЕЖИМЕ ГИПОФРАКЦИОНИРОВАНИЯ ДОЗЫ И ОДНОКРАТНОГО ОБЛУЧЕНИЯ

¹Жмакина Е. Д., ²Крутилина Н. И.

¹Гродненская областная клиническая больница, Гродно, Беларусь

²Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Цель работы. Изучить частоту и время развития рецидивов рака кожи после брахитерапии в режиме гипофракционирования дозы и однократного облучения.

Материал и методы. Материалом исследования послужили результаты обследования и лечения 118 пациентов, страдающих раком кожи I-II стадий, из них 60 пациентов получили брахитерапию в режиме гипофракционирования дозы (группа I), 58 – брахитерапию в режиме однократного облучения (группа II).

Результаты. В результате проведенного лучевого лечения у 100% пациентов обеих групп достигнута полная резорбция опухолей. У пациентов группы I в течение 5 лет зарегистрирован рецидив в 1 из 67 (1,5%) облучавшихся очагов поражения; у пациентов группы II в указанные сроки рецидивы рака выявлены в 2 из 70 (2,85%) очагов опухолевого роста.

Выводы. Благодаря имеющимся широким возможностям высокотехнологичной брахитерапии для индивидуального выбора дозо-временных соотношений с учетом анатомической локализации опухоли, формы и размеров ее, характера подлежащих тканей отмечается тенденция к снижению количества рецидивов в группах пациентов.

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

Для цитирования: Жмакина, Е. Д. Рецидивы рака кожи после брахитерапии в режиме гипофракционирования дозы и однократного облучения / Е. Д. Жмакина, Н. И. Крутилина // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2019. Т. 17, № 2. С. 171-175. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2019-17-2-171-175>

Введение

Рак кожи, включая базалиому, является одним из распространенных онкологических заболеваний с высокими показателями заболеваемости и выраженной тенденцией к их увеличению. В Республике Беларусь в 2017 г. рак кожи в общей структуре онкологической заболеваемости находился у женщин на первом месте, составляя 21,3%, у мужчин – на третьем (14%). За последние 10 лет заболеваемость злокачественными новообразованиями кожи увеличилась в 1,5 раза и составила в 2017 г. 94,8 на 100 тыс. населения (в 2008 г. – 65,9 на 100 тыс. населения) [1]. Чаще рак кожи развивается в возрасте старше 50 лет и достигает пика к периоду 80-85 лет. У преобладающего большинства пациентов (98,6%) рак кожи выявляется в I-II стадиях и локализуется преимущественно на коже лица, волосистой части головы, шеи [2, 3].

Основные методы лечения рака кожи в онкологии – хирургическое удаление и лучевая терапия.

Хирургическое лечение предусматривает широкое иссечение опухоли с отступом от ее краев при плоскоклеточном раке кожи 1,5 см, при базальноклеточном раке кожи – не менее 0,5 см и является методом выбора при I-II стадиях опухоли и расположении ее на коже конечностей и туловища [3, 4]. При вовлечении в опухолевый процесс подлежащих структур (фасции, мышцы, кости) последние резецируют. В этих случаях оперативное вмешательство часто носит рас-

ширенный, калечащий характер. Для закрытия больших дефектов кожи после хирургического лечения используют разные виды микрохирургической трансплантации, пластические операции [3, 5]. По литературным данным, частота развития рецидивов РК в сроки до 5 лет составляет 4-15% и увеличивается до 26-43% в случае неправильного определения границ опухоли [6].

Лучевая терапия является альтернативным методом лечения с такой же эффективностью, как и хирургическое вмешательство [2]. Согласно литературным данным, близкофокусная рентгенотерапия в 1,5-18% случаев сопровождается рецидивами, а при локализации новообразований на лице данная цифра может увеличиваться до 30%. При облучении электронным пучком поверхности с неровностями рельефа в ряде случаев нельзя достигнуть равномерного распределения поглощенной дозы в опухоли, что является причиной появления рецидивов в 3-15%.

Учитывая преимущественное поражение опухолевым процессом кожи лица, наибольшее значение приобретает равномерность в изодозном распределении, а также достижение благоприятного косметического эффекта. Кроме того, при выборе метода лечения рака кожи необходимо учитывать экономический фактор. 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 нередко отдаленного проживания их от онкологического учреждения. Поэтому при лучевом лечении рака кожи, особенно у пациентов старше 60 лет, важно избежать выраженных экономических затрат, связанных с длительным пребыванием пациентов на койке. Одним из современных и высокоэффективных методов лучевой терапии является брахитерапия, или контактная лучевая терапия, которая позволяет реализовать все вышеперечисленные требования.

На основании линейно-квадратичной модели клеточной выживаемости были разработаны два новых нестандартных метода брахитерапии, которые являются изоквивалентными относительно стандартного режима фракционирования [7]. Брахитерапия в режиме гипофракционирования дозы предполагает использование разовой очаговой дозы 5,2 Гр, 5 раз в неделю. Суммарная очаговая доза составляет 36,4 Гр за 7 фракций для базальноклеточного рака (биологическая эквивалентная доза 60 Гр); СОД 41,6 Гр за 8 фракций – для плоскоклеточного рака кожи (биологическая эквивалентная доза 70 Гр). Брахитерапия в режиме однократного облучения с разовой очаговой дозой 17,5 Гр за 1 фракцию для базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи.

Цель работы – изучить частоту и время рецидивов рака кожи после брахитерапии в режиме гипофракционирования дозы и однократного облучения.

Материал и методы

Материалом исследования послужили результаты обследования и лечения 118 пациентов, страдающих раком кожи I-II стадий. Все пациенты подписали информированное согласие на лечение и публикацию своих данных.

В зависимости от режима фракционирования дозы пациенты разделены на две группы: в 1-ю группу вошли 60 пациентов, брахитерапия которым проводилась в режиме гипофракционирования дозы; 2-ю группу составили 58 пациентов, которым брахитерапия выполнена в режиме однократного облучения.

Из 60 пациентов 1-й 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 (79,1%) диагностирована базальноклеточная карцинома и в 14 (20,9%) – 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 (минимальный – 21 мм, максимальный – 40 мм). Сред-

ний размер опухолевого образования в общем составил 17 мм (3-40 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 (18,6%) – на коже век, 1 (2,33%) – на коже подбородка, 4 (9,3%) – на коже лба.

Из 58 пациентов 2-й группы 43 (74%) составляли женщины и 15 (26%) – мужчины в возрасте от 56 до 91 года (средний возраст 74,2 года). У 49 (84,5%) пациентов выявлено по 1 опухолевому очагу, у 8 (13,8%) – по 2 локализации новообразования, у 1 (1,7%) пациента – 5 поражений.

При морфологическом исследовании из 70 опухолевых очагов в 59 диагностирована базальноклеточная карцинома, что составило 84,3%, в 11 (15,7%) локализациях имел место плоскоклеточный рак. Клинически все 70 (100%) опухолевых образований по распространенности соответствовали I стадии (T1N0M0). Средний диаметр очагового поражения составил 9,5 мм (от 3 до 20 мм).

На коже лица локализовались 44 (60,56%) опухолевых очага, 9 (12,86%) поражений располагались на коже волосистой части головы, 4 (5,71%) образования – на коже шеи и 13 (20,87%) – на коже туловища и конечностей.

В зависимости от условий облучения в 1-й и 2-й группах преобладали пациенты, получавшие лучевую терапию амбулаторно, что объясняется относительно коротким временем лечения. Средний койко-день пациентов в 1-й группе составлял 9,4 дня. В группе с однократным сеансом брахитерапии средний койко-день составлял 1,09 дня (в диапазоне от 1 до 3 дней).

Пациенты двух групп получали контактную лучевую терапию (брахитерапию), которая в зависимости от способа введения радиоактивных источников подразделяется на аппликационную и интритканевую.

Внутритканевая брахитерапия показана при эпителиальных злокачественных новообразованиях кожи, локализующихся на коже лица, особенно в анатомически сложных зонах, а также при наличии факторов риска: глубина инвазии более 4 мм и диаметр опухолевого очага более 20 мм, и в случае агрессивной морфологической структуры опухолевого процесса.

Аппликационная брахитерапия показана для ЭЗНК с диаметром до 20 мм и глубиной инвазии до 4 мм.

Из 67 опухолевых очагов, установленных у пациентов 1-й группы, 14 (20,8%) облучались с использованием аппликатора Валенсия 2 см (VH2) и Валенсия 3 см (VH3); 53 (79,11%) локализаций лечились с применением внутритканевой гамма-терапии.

У пациентов 2-й группы 61 (87,1%) опухолевый очаг облучался с применением аппликаци-

онного метода, при 9 (12,9 %) локализациях опухоли применялась внутритканевая брахитерапия (табл.).

Результаты и обсуждение

У пациентов, получивших брахитерапию в режиме гипофракционирования дозы (1-я группа), в течение 5 лет наблюдения зарегистрирован рецидив в одном из 67 (1,5%) облучавшихся очагов поражения. При анализе причин развития рецидива установлено, что пациентке проведен курс внутритканевой брахитерапии РОД 5,2 Гр, ежедневно, 7 сеансов, СОД 36,4 Гр по поводу цитологически верифицированного базально-клеточного рака кожи щеки справа, T2N0M0 (II стадия). После завершения облучения констатирована полная резорбция опухоли (рис.).

Таблица – Распределение пациентов по методам лечения (n=118)

Table – The distribution of patients by treatment methods (n=118)

Метод лечения	Группа пациентов			
	1-я группа		2-я группа	
	абс. числа	%	абс. числа	%
Апплик.	14	20,89%	61	87,1%
В\тканевая	53	79,11%	9	12,9%
Всего	67	100%	70	100%



Рисунок – Пациентка Л. Диагноз: базалиома кожи щеки справа T2N0M0, 2 стадия. Состояние после внутритканевой брахитерапии

Figure – Patient L. Diagnosis: basal area of the skin of the right cheek T2N0M0, stage 2. Condition after interstitial brachytherapy

Через 3 месяца на коже в зоне облучения визуализировался постлучевой рубец с утолщенными краями. В области рубца имело место уплотнение тканей с участком деструкции и болезненностью при пальпации. Регионарные лимфатические узлы не определялись. При цитологическом исследовании материала, взятого с поверхности изъязвления, обнаружены клетки плоскоклеточного рака. Учитывая иную морфологическую структуру диагностированного

патологического процесса по сравнению с данными цитологического исследования перед облучением (среди элементов крови и воспаления встречались атипичные клетки, подозрительные по принадлежности к базалиоме) проведен повторный пересмотр всех микропрепаратов, что позволило установить окончательный морфологический диагноз. Таким образом, неправильная трактовка морфологической картины заболевания перед началом лечения повлекла за собой некорректное назначение суммарной очаговой дозы (36,4 Гр, изоквивалентной дозе 60 Гр в стандартном режиме при базалиоме вместо 41,6 Гр, биологически эквивалентной 70 Гр при плоскоклеточном раке), что, очевидно, стало причиной развития рецидива.

В группе пациентов, получивших брахитерапию в режиме однократного облучения, выявлены рецидивы рака в 2 из 70 (2,85%) очагов поражения. При анализе данных наблюдений установлено, что в одном случае после однократного облучения базалиомы кожи лба дозой 17,5 Гр с использованием аппликационной брахитерапии достигнут полный непосредственный результат, который регистрировался в течение полугода. Через 8 месяцев на коже ранее облученной базалиомы появилась язва до 10 мм в диаметре, покрытая коркой. После морфологического исследования верифицирован рецидив опухоли и выполнено ее хирургическое удаление.

Во втором случае пациент получал амбулаторно аппликационную брахитерапию в режиме однократного облучения дозой 17,5 Гр по поводу базальноклеточного рака кожи носа, T1N0M0 (I стадия). Через 1 месяц на коже спинки носа визуально опухоль не определялась. Кожа зоны облучения не отличалась от остального кожного покрова. Через 3 месяца на этом участке кожи наблюдалась депигментация в виде слегка белесоватой зоны до 5 мм в диаметре, что соответствует I степени поздних постлучевых повреждений кожи по шкале ERTOG/EORTC. Через 8 месяцев появилось изъязвление в зоне облучения – 10×3 мм. Гистологическое исследование удаленного материала позволило констатировать рецидив базалиомы.

Развитие данного рецидива можно объяснить неблагоприятным расположением опухолевого процесса в анатомически сложной зоне с близким прилеганием костных, хрящевых структур и неровной поверхностью, что, возможно, привело к деформации дозового поля. Ретроспективный анализ данного наблюдения позволяет констатировать, что применение внутритканевой брахитерапии могло бы обеспечить абластичность лечения, но, учитывая старческий возраст и ослабленное состояние пациента из-за наличия тяжелых сопутствующих заболеваний, изначально предпочтение было отдано аппликационной брахитерапии как неинвазивному методу лечения.

Выводы

- Анализ причин развития рецидивов рака кожи после лучевой терапии свидетельствует о

решающей роли правильной морфологической диагностики опухоли, адекватности выбранного вида излучения, метода подведения дозы радиации (аппликационный, внутритканевой), величины суммарной очаговой дозы и режима ее фракционирования.

• Благодаря имеющимся широким возможностям высокотехнологичной брахитерапии для

индивидуального выбора дозо-временных соотношений с учетом анатомической локализации опухоли, ее формы и размеров, характера подлежащих тканей создается возможность для получения максимального (100%) непосредственного эффекта при низком проценте рецидивов (2,85%).

Литература

1. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2008-2017) / А. Е. Океанов [и др.] ; под ред. О. Г. Суконко. – Минск : РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова, 2018. – 284 с.
2. Cancer statistics / A. Jemal [et al.] // *CA Cancer J. Clin.* – 2005. – Vol. 55, № 1. – P. 10-30.
3. Дубенский, В. В. Современные аспекты эпидемиологии, патогенеза, клиники и лечения базально-клеточного рака кожи / В. В. Дубенский, А. А. Гармонов // *Вестник дерматологии и венерологии.* – 2004. – № 6. – С. 7-12.
4. Дарьялова, С. Л. Диагностика и лечение злокачественных опухолей / С. Л. Дарьялова, В. И. Чиссов. – Москва : Медицина, 1993. – 256 с.
5. Анищенко, И. С. Варианты хирургического лечения рака кожи конечностей / И. С. Анищенко // *Новые технологии в медицине : труды науч. конф., Трехгорный, 13-17 мая 1996 г. / Петровская академия наук и искусств ; редкол.: В. В. Турыгин [и др.]. – Трехгорный, 1996. – С. 56-57.*
6. Silverman, M. K. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 4: X-ray therapy / M. K. Silverman [et al.] // *J. Dermatol. Surg. Oncol.* – 1992. – Vol. 18, № 7. – P. 549-554. – doi.org/10.1111/j.1524-4725.1992.tb03508.x
7. 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.

References

1. Okeanov AE, Moiseev AA, Evmenenko AA, Levin LF; Sukonko OG, editor. *Statistika onkologicheskikh zaboolevanij v Respublike Belarus (2008-2017)* [Statistics of cancer diseases in the republic of Belarus (2008-2017)]. Minsk: GU RNMB; 2018. 284 p. (Russian).
2. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, Feuer EJ, Thun MJ. *Cancer statistics. CA Cancer J. Clin.* 2005;55(1):10-30.
3. Dubenskij VV, Garmonov AA. *Sovremennye aspekty jepidemiologii, patogenez, kliniki i lechenija bazalno-kletochnogo raka kozhi. Vestnik dermatologii i venerologii.* 2004;6:7-12. (Russian).
4. Darjalova SL, Chissov VI. *Diagnostika i lechenie zlokachestvennyh opuholej.* Moscow: Medicina; 1993. 256 p. (Russian).
5. Anishhenko IS. *Varianty hirurgicheskogo lechenija raka kozhi konechnostej.* In: VV Turygin, editor. *Novye tehnologii v medicine. Trudy nauchnoj konferencii; 1996 Maj 13-17; Trekhgorny; 1996. p. 56-57.* (Russian).
6. Silverman MK, Kopf AW, Gladstein AH, Bart RS, Grin CM, Levenstein MJ. *Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 4: X-ray therapy. J. Dermatol. Surg. Oncol.* 1992;18(7):549-554. doi.org/10.1111/j.1524-4725.1992.tb03508.x
7. Klimanov VA. *Radiobiologicheskoe i dozimetricheskoe planirovanie luchevoj terapii i radionuklidnoj terapii [Radiobiological and dosimetric planning of radiotherapy and radionuclide therapy]. Pt. 1.* Moscow: NNIU MIFI; 2011. 500 p. (Russian).

RECURRENT SKIN CANCER AFTER BRACHYTHERAPY IN THE MODE OF DOSE HYPOFRACTIONATION AND SINGLE IRRADIATION

¹Zhmakina E. D., ²Krutilina N. I.

¹Grodno Regional Clinical Hospital, Grodno, Belarus

²Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Objective: to study the frequency and time of development of recurrent skin cancer after brachytherapy in the mode of dose hypofractionation and single irradiation.

Material and Methods: We analysed the results of the examination and treatment of 118 patients with skin cancer stage I-II, of which 60 patients received brachytherapy in the dose hypofractionation mode (group I) and 58 - brachytherapy in a single irradiation mode (group II).

Results. As a result of radiation treatment, complete tumor resorption was achieved in 100% of patients in both groups. Within 5 years a relapse was registered in 1 out of 67 (1.5%) exposed lesions in patients from group I; in patients from group II, cancer recurrences were detected in 2 out of 70 (2.85%) tumor foci.

Conclusions. Due to the high potential of high-tech brachytherapy for individual choice of dose-time ratio with regard to the anatomical localization of the tumor, its shape and size as well as the nature of the underlying tissues, there is a tendency towards reduction in the number of relapses in patient groups.

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

For citation: Zhmakina ED, Krutilina NI. *Recurrent skin cancer after brachytherapy in the mode of hypofractionation and single irradiation. Journal of the Grodno State Medical University.* 2019;17(2):171-175. <https://doi.org/10.2598/2221-8785-2019-17-2-171-175>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Соответствие принципам этики. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Conformity with the principles of ethics. Patients gave written informed consent to the publication of their data.

Об авторах / About the authors

*Жмакина Екатерина Дмитриевна / Zhmakina Ekaterina, e-mail: ezhmakina@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1477-1602
 Крутилина Нина Ивановна / Krutilina Nina, e-mail: n.krutilina@inbox.ru

* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 07.02.2019

Принята к публикации / Accepted for publication 22.03.2019



Снитко, Валентина Николаевна.

Основы первой помощи : пособие для студентов медико-диагностического (специальность 1-79 01 04 "Медико-диагностическое дело") и медико-психологического (специальность 1-79 01 05 "Медико-психологическое дело") факультетов / В. Н. Снитко, Т. Г. Лакотко, Е. В. Шульга ; Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Учреждение образования "Гродненский государственный медицинский университет", 2-я кафедра внутренних болезней. – Гродно : ГрГМУ, 2019. – 187 с. : рис. – Библиогр.: с. 185-187. – ISBN 978-985-595-052-4.

Материал пособия изложен в соответствии с учебной программой по данному предмету и предназначен для студентов 1 курса медико-психологического и медико-диагностического факультетов.