

УДК:616-006.04

**Е.Д. Фоминых, А.А. Молоков,  
И.А. Орлов, О.А. Боровикова**КГБУЗ «Краевой клинический  
центр онкологии» Министерства  
здравоохранения Хабаровского края  
г. Хабаровск**БРАХИТЕРАПИЯ  
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ  
ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ  
ОБЛАСТИ. ПЯТИЛЕТНИЙ ОПЫТ  
ПРИМЕНЕНИЯ НА БАЗЕ КРАЕВОГО  
КЛИНИЧЕСКОГО ЦЕНТРА  
ОНКОЛОГИИ г. ХАБАРОВСКА**

По данным работы Каприна А.Д. и др. [1] в 2015 году в России зарегистрировано впервые в жизни установленных диагнозов злокачественных новообразований (ЗНО) губы 2561 случай (681 женщина, 1880 мужчин) и ЗНО полости рта 8961 случай (2693 женщины и 6268 мужчин). Динамика показателей заболеваемости населения России ЗНО губы и полости рта (стандартизированный показатель на 100 000 населения, мировой стандарт) за последние 10 лет представлены на рис. 1.

Из графиков видно, что показатель заболеваемости губы неуклонно снижается и за 10 лет снизился на 38,63%, в то время, как показатель заболеваемости полости рта вырос на 34,5% (среднегодовой темп роста 2,9%). На рис. 2 и 3, представлены показатели заболеваемости ЗНО языка и губы в Дальневосточном федеральном округе (ДВФО). Как видно из диаграмм, в 2015 году средние показатели по ДВФО были выше, чем аналогичные показатели по России, на данных диаграммах представлено распределение показателей заболеваемости по субъектам ДВФО. Самый высокий показатель заболеваемости ЗНО языка зарегистрирован в Камчатском крае – 2,62, самый низкий в Саха (Якутия) – 1,12 (для сравнения – средний показатель по России

составил 0,94). Самый высокий показатель заболеваемости ЗНО губы на территории ДВФО зарегистрирован в ЕАО – 2,3, самый низкий в Саха (Якутия) – 0,39. Ниже среднего показателя по России (0,94) в Хабаровском крае – 0,93 и Приморском крае – 0,92.

Несмотря на небольшой удельный вес злокачественных опухолей челюстно-лицевой области в структуре онкологической заболеваемости – 0,43% ЗНО губы и 1,52% ЗНО полости рта – лечение данной группы пациентов представляет собой сложную клиническую задачу. Это обусловлено анатомическим расположением данных опухолей, их активным и экспансивным ростом с выраженной инфильтрацией тканей, особенностью кровоснабжения, быстрым метастазированием.

Основными факторами риска для развития рака полости рта является табакокурение и злоупотребление алкоголем, поэтому мужчины болеют ЗНО полости рта чаще, чем женщины. Лейкоплакия слизистой полости рта озлокачивается в 4–18% случаев, эритроплакия – в 30% случаев [2].

**Сравнение различных методов лечения**

Основными методами лечения данной категории пациентов являются хирургическое лечение, химиотерапия (ХТ) и лучевая терапия (ЛТ), а также их комбинация. В настоящее время хирургический метод, как самостоятельный вид лечения, может быть рекомендован только при распространенности процесса T<sub>1</sub>, при местнораспространенном раке с прогностически неблагоприятным ответом на консервативные методы лечения (лучевую и химиотерапию), а также при рецидивах рака после лучевой терапии [3]. В самостоятельном варианте ХТ применяется только в паллиативных целях и позволяет получить частичный регресс опухоли.

По данным исследования EORTC 22931 [4], 334 пациента с операбельным раком полости рта, ротоглотки, гортани и гортаноглотки III, IV стадий были рандомизированы на две группы: первая группа получала только послеоперационную дистанционную лучевую терапию в дозе 66 Гр за 33 фракции (2 Гр/фракция); во второй группе к лу-

**РЕЗЮМЕ**

Метод внутритканевой брахитерапии злокачественных опухолей полости рта и орофарингеальной области в последнее десятилетие получил новое развитие благодаря внедрению в клиническую практику современных гамма-терапевтических комплексов, основанных на автоматическом последовательном введении источника ионизирующего излучения с прецизионной точностью в целевой объем с использованием мультимодальных исследований КТ, МРТ, ПЭТ-КТ, УЗ. На сегодняшний день высокий градиент дозы (около 20% на 1 мм), создаваемый современными гамма-терапевтическими комплексами, позволяет создавать оптимальные дозы облучения в объеме опухоли, необходимые для ее разрушения, без выраженных лучевых реакций в окружающих органах и тканях. Целью данной статьи является обзор литературы о современных достижениях внутритканевой брахитерапии при злокачественных опухолях полости рта и представление результатов пятилетнего применения данной технологии в краевом клиническом центре онкологии г. Хабаровска.

**Ключевые слова:** брахитерапия злокачественных опухолей челюстно-лицевой области; соче-танная лучевая терапия. DOI 10.22448/amj.2017.17.44-49

чевому компоненту было добавлено введение цисплатина 100 мг/м<sup>2</sup> на 1-й, 22-й и 43-й дни. Химиолучевая терапия повысила 3–5-летнюю выживаемость I группа 41/36 → 59/47 II группа, 3–5-летнюю общую выживаемость I группа 49/40 → 65/53 II группа, при этом 5-летний локальный контроль роста опухоли во II группе составил 82%, а в I группе – 69%. Однако уровень токсичности III–IV степеней во второй группе был выше – 41%, в I группе – 21%.

В работе [5] Pignon J.P. и др. провел анализ 93 исследований III фазы с участием 17 346 пациентов. Авторы в своем исследовании отмечают, что при проведении химиолучевой терапии общая 5-летняя выживаемость увеличилась на 4,5%. Сочетанная химиолучевая терапия давала наилучшие результаты в сравнении с последовательной лучевой терапией и индукционной химиотерапией. Различий между моно- и полихимиотерапией в исследовании выявлено не было. Применение препаратов на основе платины давало определенные преимущества в сравнении с другими препаратами. Среди вариантов ЛТ необходимо отметить внутритканевую брахитерапию. Высокий градиент спада дозы облучения, получаемый на современных гамма-терапевтических комплексах, позволяет практически избежать лучевых повреждений IV, V степеней. Hideya Yamazaki с соавторами [6] в своем исследовании сравнивали брахитерапию высокой мощностью дозы (HDR – high dose rate) и брахитерапию низкой мощностью дозы (LDR – low dose rate): 5-летний местный контроль в группе LDR составил 84%, в группе HDR – 87%.

В этом же исследовании проводится сравнение HDR брахитерапии и ДЛТ с модулированной интенсивностью IMRT: 15 пациентов с раком языка, пролеченных брахитерапией HDR, были перепланированы на системе планирования для IMRT. Дозы на целевой объем были идентичными, дозы облучения критических структур во всех

случаях были ниже для HDR брахитерапии, время планирования меньше – для брахитерапии. Авторы пришли к выводу, что HDR брахитерапия является идеальным решением для доставки высоких доз в объем первичной опухоли, исключая при этом риск тяжелой ксеростомии и тризм.

Zhenxing Liu с соавторами в своем исследовании [7] провели мета-анализ лечения 607 пациентов брахитерапии HDR (160) и LDR (447). Локальный контроль и общая выживаемость не имели существенных статистических различий, осложнения G 3–4 были ниже при HDR брахитерапии. Авторы отмечают, что HDR брахитерапия предлагает многочисленные преимущества в сравнении с LDR брахитерапией, в том числе точность расчетов, более гомогенное распределение дозы, меньшую лучевую нагрузку на персонал. Брахитерапия показала хорошую эффективность лечения ранних стадий опухолей головы-шеи с меньшими повреждениями нормальных окружающих тканей и стала важной терапевтической альтернативой традиционной лучевой терапии рака полости рта в Японии.

#### Результаты

С 2010 года в Хабаровском крае реализуется программа оказания высокотехнологической

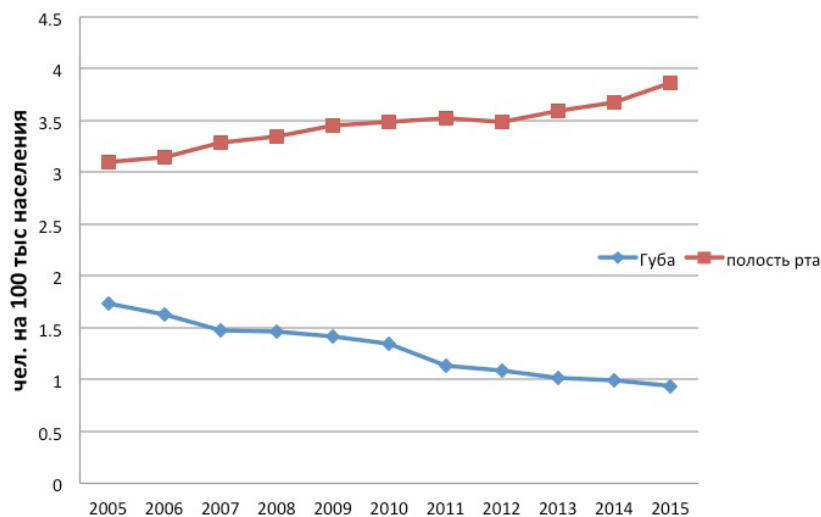


Рисунок 1. Динамика показателей заболеваемости населения России ЗНО губы и полости рта, стандартизированный показатель на 100 000 населения, мировой стандарт в 2005-2015 гг.

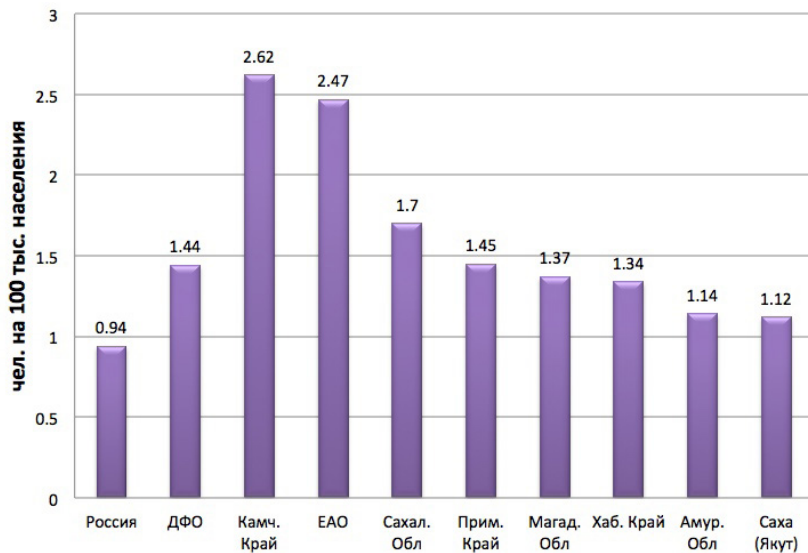
## BRACHYTHERAPY OF MALIGNANT TUMORS OF THE MAXILLOFACIAL REGION. FIVE-YEAR EXPERIENCE ON THE BASIS OF REGIONAL CLINICAL ONCOLOGY CENTER IN KHABAROVSK

E.D. Fomin, A.A. MoLokov, I.A. Orlov, O.A. Borovikova

### Abstract

The method of interstitial brachytherapy of malignant tumors of the oral cavity and oropharyngeal region received a new development in the last decade, thanks to the introduction of modern gamma-therapeutic complexes into clinical practice based on an automatic sequential administration of ionizing radiation source, with high precision into the target volume using multi modal studies CT, MRI, PET-CT, ultrasound. To date, a high dose gradient (about 20% per 1 mm), produced by modern gamma-therapeutic complexes, allows you to create the optimal radiation dose in the tumor volume necessary for its destruction, without the expressed radiation reactions in the surrounding organs and tissues. The purpose of this article is to review the literature on up-to-date achievements of interstitial brachytherapy for malignant tumors of the oral cavity and to present the results of five years of application of this technology in the regional clinical center of oncology.

**Key words:** brachytherapy of malignant tumors of the maxillofacial region; combined radiotherapy.



**Рисунок 2. Стандартизированный показатель, мировой стандарт, заболеваемости населения ДВФО ЗНО языка на 100 000 населения в 2015 г.**

медицинской помощи больным со злокачественными новообразованиями. В связи с развитием и доступностью методов ранней диагностики, таких, как ПЭТ-КТ и МРТ, выявляемость больных данной категории на ранних стадиях стала довольно высокой. Для успешного исхода лечения требуется, как правило, мультидисциплинарный подход. Выбор стратегии лечения в основном осуществляется между хирургическим лечением, лучевой терапией и комбинированными методами. Хирургический метод наиболее оправдан при лечении опухолей I стадии, которые можно радикально удалить с хорошим функциональным исходом. При 2–3 стадиях применяется лечение чаще с преобладанием лучевой терапии либо комбинированное, но выполняются и расширенные резекции с выполнением реконструктивно-восстановительных операций. Подобные вмешательства, как показывает практика, часто приводят к стойкой инвалидизации пациента и

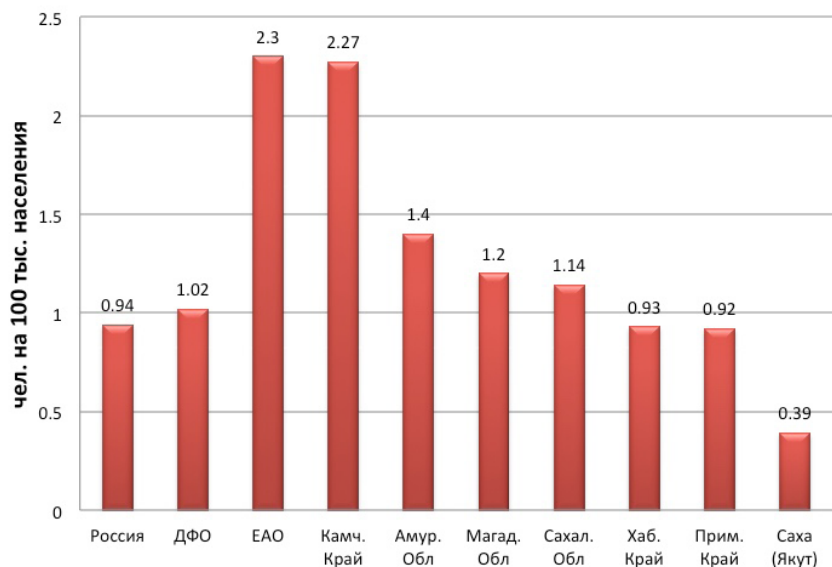
негативно отражаются на качестве жизни и психологическом состоянии больного. Поэтому продолжают поиски оптимального, результативного и наименее ухудшающего жизнь пациента лечения. В последние 5 лет брахитерапия высокой мощностью дозы становится все более популярной технологией благодаря развитию комплексов для брахитерапии. В краевом клиническом центре онкологии г. Хабаровска сеанс брахитерапии выполнялся на гамма-терапевтическом аппарате для контактной лучевой терапии MultiSource® HDR компании VEBIG (Германия) с источником ионизирующего излучения Собо, а с 2015 года – на отечественном комплексе для брахитерапии «Нуклетрим» (рис. 4).

Технологии брахитерапии, которые применяются на отечественном комплексе «Нуклетрим» полностью идентичны технологиям аппарата MultiSource® HDR и не требуют адаптации, позволяют использовать весь спектр аппликаторов производства Eckert & Ziegler VEBIG (Германия). Кроме этого, по сравнению с ранее использовавшимся оборудованием, появилась возможность использовать более 20 каналов (до 40), что позволяет более гомогенно подводить дозу облучения. Программное обеспечение комплекса «Нуклетрим» имеет русскоязычный интерфейс, что является безусловным плюсом для российского пользователя. Комплекс «Нуклетрим» успешно проходит клиническую апробацию на базе краевого клинического центра онкологии г. Хабаровска: за 2016 год на комплексе выполнено более 700 сеансов брахитерапии различных локализаций (гинекология, предстательная железа, пищевод, анальный канал, челюстно-лицевая область, молочная железа).

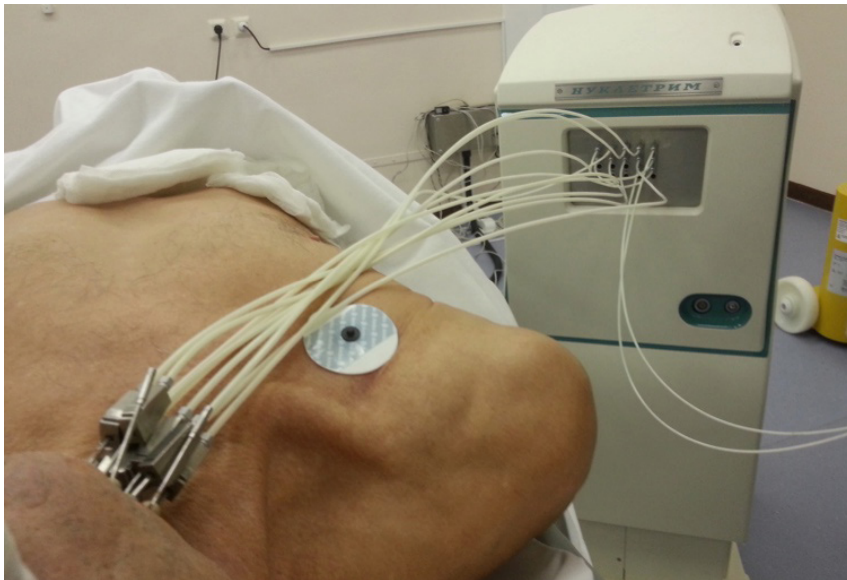
Установка игл-аппликаторов выполнялась под комбинированной анестезией в условиях операционной (рис. 5).

Необходимое количество игл-аппликаторов определялось в режиме реального времени в зависимости от покрытия целевого объема. Для визуализации целевого объема при планировании облучения применялись внутритканевые рентген-контрастные маркеры (рис. 6).

Планирование проводилось по компьютерным топограммам, которые выполнялись с шагом сканирования 1,25 мм на задержке дыхания. Благодаря маркированию области целевого объема есть возможность эскалации дозы излуче-



**Рисунок 3. Стандартизированный показатель, мировой стандарт, заболеваемости населения ДВФО ЗНО губы на 100 000 населения в 2015 г.**



**Рисунок 4.** Момент подключения игл-аппликаторов к гамма-терапевтическому комплексу «Нуклетрим».

ния в фокусе пораженных тканей (рис. 7).

Брахитерапия проводилась как в самостоятельном варианте, так и в сочетании с дистанционной лучевой терапией. Применение брахитерапии позволило провести органосохраняющее лечение и достигнуть хороших клинических результатов. Данный метод имеет ряд преимуществ в сравнении с другими методами: хорошая переносимость, небольшой период лечения, высокая прецизионность, что обеспечивает локальное подведение высоких разовых доз в небольшом объеме ткани, как самостоятельный метод более экономичен, чем проведение дистанционных методов.

В исследование вошли 179 пациентов, про-



**Рисунок 5.** Установка игл-аппликаторов в условиях операционной.

леченных в краевом клиническом центре онкологии г. Хабаровска с 2011 по 2016 год. 87 пациентов пролечено с использованием метода брахитерапии. Они составили первую группу наблюдения. Опухоли языка были у 43 пациентов, количество пациентов с I стадией – 17; II стадией – 19; III стадией – 5; IV стадией – 2. С диагнозом рак дна полости рта пролечено 44 человека: I стадия – 17, II стадия – 16, III стадия – 11 человек. Распределение по стадиям заболеваний представлено на рис. 8.

Первая группа наблюдения получила комбинированное лечение: ДЛТ (50 Гр за 25 фр.) в сочетании с монокимиотерапией цисплатином по 100 мг/м<sup>2</sup> в 1-й, 21-й, 42-й дни с последующей брахитерапией через 2 недели в дозе 10 Гр однократно.

Вторая группа наблюдения – 92 пациента с диагнозом рак языка: I стадия – 2, II стадия – 16; III стадия – 27, с диагнозом рак дна полости рта: I стадия – 5, II стадия – 25; III стадия – 17, которые получили ДЛТ (50 Гр за 25 фр.) в сочетании с монокимиотерапией цисплатином по 100 мг/м<sup>2</sup> в 1-й, 21-й, 42-й дни, затем локально на оставшуюся опухоль («буст») 22–24 Гр за 21–22 фракции.

Период наблюдения составил от 6 до 60 месяцев. За период наблюдения локальный контроль в первой группе при раке языка составил: I стадия – 100%; II стадия – 68,4%; III стадия – 20%, IV стадия – 0%. При раке дна полости рта: I стадия – 94,1%; II стадия – 62,5%; III стадия 81,8%.

Во второй группе наблюдения локальный контроль составил при раке языка: I стадия – 100% (но в этой группе всего 2 пациента); II стадия – 31,3%; III стадия – 0%. При раке дна полости рта I стадия – 40,0%; II стадия – 40,0%; III стадия – 35,0%. Сравнение данных локального контроля представлены в табл. 1.

Принимая во внимание неравномерность распределения по стадиям заболевания (рис. 8), объективному сравнению подлежат только пациенты со II стадией заболевания, хотя нельзя не отметить значительную разницу и в группе с III стадией заболевания.

#### **Поздняя токсичность**

В первой группе пациентов зарегистрировано 3 случая остеомиелита (3,4%), 1 случай ксеростомии (1,1%) и 4 случая лучевых язв (4,6%). Во второй группе остеомиелит выявлен у 35 пациентов (38,0%), в основном в группе с раком дна полости рта, где опухоль прилежала непосредственно к нижней челюсти, и пациентов с раком языка, где опухоль была локализована на передней-боковой и боковой поверхностях языка. Ксеростомия зарегистрирована у 23 пациентов (25,0%) и 5 случаев трофических повреждений (5,4%).

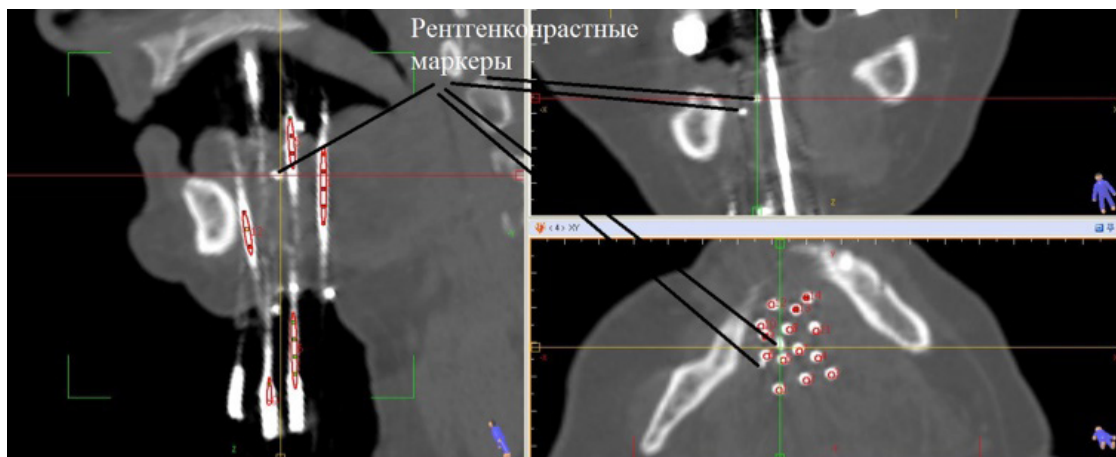


Рисунок 6. Линиями показано положение установленных рентгенконтрастных маркеров.

### Клинический случай

Пациент З., 60 лет, наблюдается с 02.02.2012 г. с диагнозом: рак корня языка II стадия T2NoMo. Опухолевый процесс верифицирован морфологически как плоскоклеточный неороговевающий рак. Первично опухоль 1,5 см в диаметре локализовалась в проекции корня языка справа. По данным ультразвукового исследования и компьютерной томографии, данных о вовлечении регионарных лимфоузлов нет. Данному пациенту проведён I этап дистанционной лучевой терапии на аппарате ELEKTA AXESSE 50 Гр за 25 фракций на область опухоли и пути регионального лимфооттока. 12.03.2012 г. – регрессия опухоли оценена челюстно-лицевым хирургом на 50%. Затем проведено два сеанса брахитерапии с интервалом в две недели. К опухоли подведено двукратно разовая доза 10 Гр и 7 Гр. После двух сеансов, которые пациент перенес вполне удовлетворительно, при контрольном осмотре через три месяца на месте опухоли визуально определялся рубец. Проявления ранней токсичности: очаговый мукозит полости рта (2 балла) возник через четыре-пять дней и купировался через две недели после процедуры, что положительным образом сказалось на более быстром восстановлении

комфортных ощущений в полости рта и нормализации режима питания.

### Обсуждение

Таким образом, благодаря более широкому внедрению в повседневную практику брахитерапии, как компонента органосохраняющего лечения, в значительной мере улучшается прогноз у пациентов с опухолями полости рта. Максимально снижается риск развития лучевых осложнений благодаря высокой технологичности и оптимизации последовательных этапов данного метода. Так же повышается качество жизни и социальная адаптация пациентов после проведенной терапии.

### Заключение

На сегодняшний день высокий градиент дозы (около 20% на 1 мм), создаваемый современными гамма-терапевтическими комплексами, позволяет применять оптимальные дозы облучения в объеме опухоли, необходимые для ее разрушения, без выраженных лучевых реакций в окружающих органах и тканях. Благодаря более широкому внедрению методики внутритканевой брахитерапии, как одного из компонентов лечения злокачественных новообразований полости рта, становится возможным повысить показате-

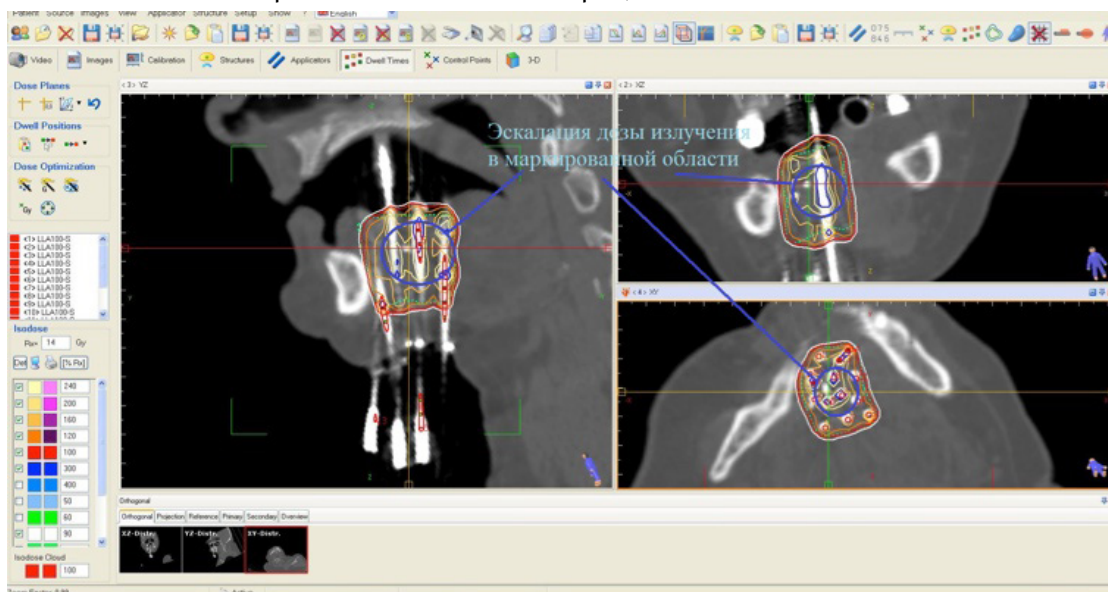
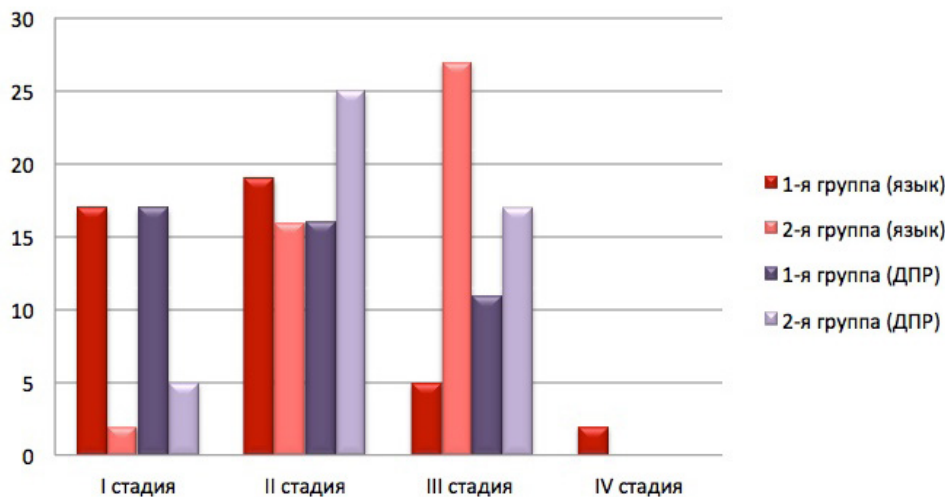


Рисунок 7. Эскалация дозы в маркированной области.



**Рисунок 8. Распределение пациентов по локализациям и стадиям.**

**Таблица 1. Сравнение данных локального контроля.**

Стадия заболевания	Локальный контроль			
	Рак языка I группа	Рак языка II группа	Рак дна полости рта I группа	Рак дна полости рта II группа
	I	100%	100%	94,1%
II	68,4%	31,3%	62,5%	40%
III	20%	0%	81,8%	35%

ли локального контроля, а также снизить выраженность поздней токсичности. Метод является более экономичным, сокращает длительность пребывания пациента в стационаре, минимально влияет на качество жизни пациента.

### Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 году. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М.: 2017. С. 14, 17, 46-49, 52, 53.
2. Эрик К. Хансен, Мэк Роач III. Лучевая терапия в онкологии. М.: издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2014. С. 190.
3. Пачес А.И. Опухоли головы шеи. М.: Практическая медицина, 2013, с 132.
4. Bernier J., Cooper J.S., Pajak T.F. et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (#9501) // Head Neck. 2005. Vol. 51. P. 843-50.
5. Pignon J.P., le Maitre A., Maillard E. et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomized trials and 17,346 patients // Radiother. Oncol. 2009. Vol. 92. P. 4-14.
6. Hideya Yamazaki, Ken Yoshida, Yasuo Yoshioka и др. High dose rate brachytherapy for oral cancer. Journal of Radiation Research, 2013. Vol. 54. P. 1-17.
7. Zhenxing Liu, Shengyun Huang, Dongsheng Zhang. High Dose Rate versus Low Dose Rate Brachytherapy for Oral Cancer – A Meta-Analysis of Clinical Trials. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0065423> 2013.

Статья поступила в редакцию 18.02.2017

### Координаты для связи

Фоминых Елизавета Деновна, врач-радиолог, КГБУЗ «Краевой клинический центр онкологии» Министерства здравоохранения Хабаровского края. E-mail: lew198of@gmail.com

Молоков Алексей Анатольевич, заведующий отделом медицинской физики, КГБУЗ «Краевой клинический центр онкологии» Министерства здравоохранения Хабаровского края. E-mail: aleksejmol@rambler.ru,

Орлов Игорь Александрович, врач-радиолог, КГБУЗ «Краевой клинический центр онкологии» Министерства здравоохранения Хабаровского края. E-mail: orlovkkco53@gmail.com.

Боровикова Ольга Александровна, врач челюстно-лицевой хирург, КГБУЗ «Краевой клинический центр онкологии» Министерства здравоохранения Хабаровского края. E-mail: olga707b@mail.ru

Почтовый адрес КГБУЗ «Краевой клинический центр онкологии» Министерства здравоохранения Хабаровского края: 680042 г. Хабаровск, Воронежское шоссе, 164.