

Факторы, влияющие на частоту лучевых реакций у онкологических больных из когорты реки Теча и ВУРС

Е.Я. Мозерова¹, Г.А. Веремеева², Т.М. Шарабура³

¹ Челябинский окружной клинический онкологический диспансер, Челябинск

² Уральский научно-практический центр радиационной медицины, Челябинск

³ Челябинская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России, Челябинск

Для выявления основных факторов, определяющих частоту лучевых реакций и лучевых осложнений у онкологических больных, ранее подвергшихся хроническому аварийному облучению, связанному с деятельностью комбината «Маяк», проанализированы данные из историй болезни и технологических карт лучевой терапии 89 больных раком различных локализаций, получавших дистанционную лучевую терапию с 1995 по 2011 г. и имевших указание на хроническое радиационное воздействие в анамнезе. Проведена оценка показателей периферической крови, характера и тяжести лучевых реакций и осложнений. При статистической обработке данных установлено, что факторы, определяющие частоту и выраженность лучевых реакций, не отличаются особенностями у онкологических больных с хроническим радиационным воздействием в анамнезе. Величина поглощенной дозы не оказывает существенного влияния на частоту лучевых реакций.

Ключевые слова: река Теча, лучевая терапия, лучевая реакция.

Введение

Санкционированный сброс радиоактивных отходов комбинатом «Маяк» в реку Теча в 1949–1956 гг. стал причиной одной из первых серьезных экологических катастроф, последствия которой сохраняются до настоящего времени [2]. В результате загрязнения реки Теча люди, жившие на берегах этой реки, подвергались действию различных уровней радиации в течение продолжительного периода времени [9]. Взрыв в хранилище жидких радиоактивных отходов ПО «Маяк» в 1957 г. привел к формированию Восточно-Уральского радиоактивного следа (ВУРС) и облучению населения, проживающего на загрязненной территории. В ходе многолетних клинических и эпидемиологических исследований у людей облученной группы выявлен ряд отдаленных последствий облучения. По данным [12] установлено зависимое от дозы повышение частоты солидных раков в когорте реки Теча, повышение показателя онкологической смертности в когорте ВУРС [1]. Выявлен ряд изменений гематологических показателей: повышение частоты цитопений в ранний период облучения с возрастанием величины поглощенной дозы [5] и увеличение частоты гранулоцитопений у членов когорты реки Теча [7]. Снижение радиочувствительности и наличие адаптивного эффекта лимфоцитов [6] становится еще одной особенностью хронически облученных лиц. С учетом разнообразных данных, особенно важным является исследование, ставящее своей целью выявление на организменном уровне особенностей ответа на последующее острое облучение (в данном случае, лучевую терапию) у онкологических больных, ранее подвергшихся хроническому аварийному облучению, и определение факторов, которые могут оказать влияние на частоту и выраженность лучевых реакций.

Цель исследования – выявление основных факторов, определяющих частоту лучевых реакций и лучевых

осложнений у онкологических больных, ранее подвергшихся хроническому аварийному облучению, связанному с деятельностью комбината «Маяк».

Материалы и методы

Проанализированы данные из историй болезни и технологических карт лучевой терапии 89 больных раком различных локализаций, получавших дистанционную лучевую терапию в условиях 2-го радиологического отделения Челябинского окружного клинического онкологического диспансера или радиологического отделения ООД №3 в г. Копейске с 1995 по 2011 г., имевших указание на хроническое радиационное воздействие в анамнезе.

Для каждого из исследуемых пациентов были восстановлены поглощенные дозы на мягкие ткани и красный костный мозг, накопленные к моменту установления диагноза злокачественного новообразования. Реконструкция доз осуществлена с учетом дозиметрической системы TRDS-2009.

Средний возраст пациентов составил 62,33 года. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Отдельного внимания заслуживает характеристика поглощенных доз в исследуемой группе.

Дозы на красный костный мозг у 48 пациентов (54%), согласно определению Международной комиссии по радиационной защите (МКРЗ), находятся в диапазоне так называемых малых доз излучения – менее 0,1 Гр [7]. Дозы от 0,1 Гр до 1,0 Гр получены тридцатью (33,7%) пациентами. Более 1,0 Гр составили дозы на ККМ у 11 пациентов (12,3%). Дозу свыше 0,7 Гр, согласно А.К. Гуськовой [4], достаточную для формирования хронической лучевой болезни, получили 20 пациентов (22,5%).

Согласно дозиметрической системе TRDS-2009, средняя поглощенная доза для ККМ – 0,433 Гр, медиана значений – 0,274 Гр.

Таблица 1
Клиническая характеристика больных исследуемой группы

Показатель	Абсолютное число (%)
Пол:	
– мужской	67 (75,3)
– женский	22 (24,7)
Этническая принадлежность:	
– славянская группа	53 (61,5)
– тюркская группа	36 (40,4)
Локализация опухоли:	
– легкое	28 (31,5)
– голова – шея	38 (42,7)
– молочная железа	10 (11,3)
– пищевод	4 (4,5)
– желудок	2 (2,2)
– прямая кишка	2 (2,2)
– предстательная железа	2 (2,2)
– прочие	3 (3,4)
Гистологический вариант опухоли:	
– плоскоклеточный рак	44 (49,4)
– мелкоклеточный рак	5 (5,6)
– аденокарцинома	10 (11,2)
– рак, БДУ	10 (11,2)
– без верификации, комиссионно	11 (12,4)
– саркома	2 (2,3)
– инфильтрирующий протоковый рак	4 (4,5)
– инфильтрирующий дольковый рак	1 (1,1)
– переходо-клеточный рак	2 (2,3)
Степень дифференцировки опухоли:	
– высокодифференцированная	9 (10,1)
– умеренно дифференцированная	30 (33,7)
– низкодифференцированная	7 (7,9)
– не установлена	43 (48,3)
Стадия заболевания:	
– I	11 (12,4)
– II	18 (20,2)
– III	46 (51,7)
– IV (местная распространенность)	14 (15,7)
Курс лечения:	
– радикальный	77 (86,5)
– паллиативный	12 (13,5)
Курс лечения:	
– самостоятельная ЛТ	61 (68,5)
– послеоперационный / предоперационный курс ЛТ	28 (31,5)
Режим фракционирования:	
– традиционный	10 (11,2)
– динамический	73 (82)
– ускоренное гиперфракционирование	3 (3,4)
– гипофракционирование	3 (3,4)
Радиомодификация:	
– проводилась	5 (5,6)
– не проводилась	84 (94,4)

В исследуемой группе пациентов средняя поглощенная доза на ККМ составила 0,356 Гр, однако, с учетом характера распределения признака, использована медиана поглощенной дозы на ККМ, составившая 0,0576 Гр.

Дозы на мягкие ткани для большинства пациентов (89,9%) оказались в диапазоне «малых» доз (до 0,1 Гр). У 9 пациентов (10,1%) дозы на мягкие ткани превысили 0,1 Гр (от 0,1038 Гр до 0,6152 Гр), что соответствует средним дозам радиации.

По данным TRDS-2009, средняя поглощенная доза для желудка – 0,043 Гр, медиана значений – 0,012 Гр.

В исследуемой группе пациентов средняя поглощенная доза для мягких тканей составила 0,048 Гр, медиана – 0,0067 Гр.

Дистанционная гамма-терапия в конвенциональном варианте проводилась на гамма-терапевтических установках типа «Рокс», «Луч».

В объем облучения включалась опухоль, субклиническая зона и регионарные лимфоузлы с последующим локальным облучением опухоли. Часть пациентов получили послеоперационные курсы лучевой терапии. В этом случае облучались ложе опухоли и регионарные лимфоузлы. Объем облучения и суммарные очаговые дозы соответствовали принятым схемам лечения.

У больных исследуемой группы оценивалось изменение состава периферической крови, фиксировались характер, частота и тяжесть токсических реакций в процессе лучевой терапии. Для оценки тяжести реакций применялись критерии Национального института рака (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0. National Cancer Institute, 2009).

Результаты и обсуждение

Динамика показателей периферической крови и некоторые показатели результатов лечения приведены в таблицах 2 и 3.

Частота лучевых реакций в процессе лучевой терапии

Из лучевых реакций преобладали эпителииты II степени (30 пациентов – 33,7%), включая лучевой стоматит, ларингит, фарингит, эзофагит. Эпителииты I степени наблюдались у 6 (6,7%) пациентов. Дерматит I степени возник у 11 пациентов (12,4%). Заслуживает внимания случай пульмонита II степени (при подведении СОД=32 Гр) у одного больного раком легкого, имевшего в анамнезе поглощенную дозу 0,004 Гр на легкие и 0,19 Гр на красный костный мозг.

Основным фактором, определяющим частоту и выраженность лучевых реакций, явилась локализация первичной опухоли ($p=0,004$).

Статистически достоверной оказалась связь тяжести сопутствующей патологии ($p=0,01$), снижения содержания лимфоцитов в процессе лечения ($p=0,001$) с частотой реакций. Лучевые реакции развивались чаще и были более выраженными у больных с сопутствующей патологией и у больных, имевших снижение уровня лимфоцитов периферической крови в процессе ЛТ.

На количество незапланированных перерывов в процессе лечения существенно влияли наличие радиомодификации ($p=0,01$), реакции ($p=0,008$), гипертермия ($p<0,001$), выраженность сопутствующей патологии ($p=0,046$), уменьшение содержания гемоглобина ($p=0,026$) и лимфоцитов ($p=0,016$).

Не выявлено статистически значимого влияния на частоту лучевых реакций поглощенных доз на красный костный мозг ($p=0,534$) и мягкие ткани ($p=0,359$), однако близка к 5% уровню значимости зависимость между дозой на ККМ и уровнем лейкоцитов после проведенного лучевого лечения ($p=0,09$).

Возможное влияние на частоту развития гипертермии оказывала доза на ККМ ($p=0,052$).

Таблица 2

Динамика показателей крови в процессе лучевой терапии

Показатель	Значение
Среднее содержание эритроцитов в периферической крови до ЛТ, $\times 10^{12}/л$	4,09 (ДИ 95%: 3,94–4,24)
Среднее содержание эритроцитов в периферической крови после ЛТ, $\times 10^{12}/л$	3,09 (ДИ 95%: 3,96–4,22)
Среднее содержание гемоглобина в периферической крови до ЛТ, г/л	132,91 (ДИ 95%: 127,62–138,20)
Среднее содержание гемоглобина в периферической крови после ЛТ, г/л	131,35 (ДИ 95%: 126,38–136,32)
Среднее содержание лейкоцитов до ЛТ, $\times 10^9/л$	6,99 (ДИ 95%: 6,06–7,91)
Среднее содержание лейкоцитов после ЛТ, $\times 10^9/л$	6,39 (ДИ 95%: 5,60–7,18)
Среднее содержание лимфоцитов до ЛТ, %	28,47 (ДИ 95%: 25,10–31,83)
Среднее содержание лимфоцитов после ЛТ, %	19,31 (ДИ 95%: 15,50–23,13)
Динамика количества эритроцитов в процессе лучевой терапии	Снижение содержания на 1,2%
Динамика количества лейкоцитов в процессе лучевой терапии	Снижение содержания на 8,6%
Динамика количества лимфоцитов в процессе лучевой терапии	Снижение содержания на 32,2%

Таблица 3

Некоторые показатели результатов лучевого лечения

Показатель	Количество пациентов, (%)
<i>Завершенность лечения:</i>	
– лечение завершено	72 (80,9)
– лечение не завершено	17 (19,1)
<i>Перерывы:</i>	
– да	10 (11,2)
– нет	79 (88,8)
<i>Динамика:</i>	
– положительная	55 (61,8)
– отрицательная	5 (5,6)
– стабилизация	29 (32,6)
<i>Наличие реакций:</i>	
– да	55 (61,8)
– нет	44 (38,2)
<i>Гипертермия:</i>	
– да	10 (11,2)
– нет	79 (88,8)
<i>Сопутствующая патология:</i>	
– компенсирована	86 (96,6)
– декомпенсирована	3 (3,4)

Выводы

1. Основные факторы, влияющие на частоту лучевых реакций у онкологических больных с хроническим радиационным воздействием, не характеризуются существенными особенностями. Не установлено влияния поглощенных доз для ККМ и мягких тканей на частоту и тяжесть лучевых реакций.

2. Особый интерес представляют различия в частоте и выраженности лучевых реакций в сравнении с контрольной группой, что, возможно, позволит отследить изменения радиочувствительности.

Литература

- Крестинина, Л.Ю. Онкологическая смертность при хроническом воздействии «малых» и «средних» доз облучения в когорте лиц, облученных на ВУРС / Л.Ю. Крестинина, А.В. Аклеев // Бюллетень сибирской медицины. – 2005. – № 2. – С. 36–45.
- Медико-биологические и экологические последствия радиоактивного загрязнения реки Теча / под ред. А.В. Аклеева, М.Ф. Киселева. – М.: Медбиоэкстрем, 2001. – 531 с.
- Бардычев, М.С. Местные лучевые повреждения / М.С. Бардычев, А.Ф. Цыб. – М.: Медицина, 1985. – 240 с.
- Радиационная медицина: руководство для врачей-исследователей и организаторов здравоохранения. Т. II. Радиационные поражения человека / В.М. Абдуллаева [и др.] ; под ред. А.К. Гуськовой и Г.Д. Селидовкина ; под общей редакцией Л.А. Ильина. – М.: ИздАТ, 2001. – 432 с.
- Akleyev, A.V. Early hematopoietic effects of chronic radiation exposure in humans / A.V. Akleyev [et al.] // Health Phys. – 2010. – V. 99, № 3. – P. 330–336.
- Akleyev, A.V. Adaptive Capacities of Lymphocytes in Techa Riverside Residents Chronically Exposed to Radiation / A.V. Akleyev [et al.] // Jpn. J. Health Phys. – 2004. – V. 39, № 4. – P. 375–381.
- Akleyev, A.V. Dynamics of Blood Cell Composition in Residents of the Techa Riverside Villages / A.V. Akleyev, T.A. Varfolomeyeva // Acta Med Nagasaki. – 2007. – № 52. – P. 19–28.
- Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0. National Cancer Institute. 2009.
- Degteva, M.O. Dose Reconstruction System for the Exposed Population Living Along the Techa River / M.O. Degteva [et al.] // Health Physics. – 2000. – V. 78. – P. 542–554.

10. ICRP Publication 103. Pergamon Press, Oxford, UK, 2007.
11. Krestinina, L.Yu. Protracted Radiation Exposure and Cancer Mortality in the Techa River Cohort / L.Yu. Krestinina // Radiation Research. – 2005. – V. 164. – P. 602–611.
12. Krestinina, L.Yu. Solid cancer incidence and low-dose-rate radiation exposures in the Techa River cohort: 1956–2002 / L.Yu. Krestinina // Int. J. Epidemiol. – 2007. – V. 36, № 5. – P. 1038–1046.

E.Ya. Mozerova¹, G.A. Veremeeva², T.M. Sharabura³

Factors affecting the frequency of radiation reactions in cancer patients of the Techa river cohort and EURT

¹ Chelyabinsk Regional Clinical Oncological Centre, Chelyabinsk

² Ural Scientific and Practice Center of Radiation Medicine, Chelyabinsk

³ Chelyabinsk State Medical Academy, Chelyabinsk

Abstract. For revealing the main factors determining the frequency of radiation reactions and radiation complications in cancer patients previously exposed to chronic accidental exposure associated with the activity of the plant «Mayak», the data from medical records of 89 patients, treated with external beam radiotherapy from 1995 to 2011, and had reference to chronic radiation exposure history are analyzed. The assessment of peripheral blood, the nature and severity of radiation reactions and complications was performed. Statistical processing of the data revealed that the factors determining the frequency and severity of radiation reactions did not differ in features in cancer patients with chronic radiation exposure history. The value of absorbed dose has no significant effect on the frequency of radiation reactions.

Key words: Techa river, radiation therapy, radiation reaction.

Е.Я. Мозерова
e-mail: katerina_mozerov@mail.ru
тел. 8-922-232-13-34

Поступила: 17.03.2012 г.