

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
ФАКУЛТЕТ ПО ДЕНТАЛНА МЕДИЦИНА
КАТЕДРА „ДЕНТАЛНА ОРАЛНА И ЛИЦЕВО-ЧЕЛЮСТНА
ХИРУРГИЯ“**

Ръководител: проф. д-р Радомир Угринов, дмн

Д-р Любика Стефчева Виденова

**ЛЪЧЕВО-ИНДУЦИРАН ОРАЛЕН МУКОЗИТ,
КСЕРОСТОМИЯ И ОСТЕОРАДИОНЕКРОЗА – КЛИНИЧНА
ИЗЯВА, ДИНАМИКА НА РАЗВИТИЕ И ЛЕЧЕНИЕ**

**Дисертационен труд за придобиване на
образователната и научна степен „доктор“**

Научна специалност

Дентална, орална и лицево-челюстна хирургия

Научен ръководител

Доц. д-р Павел Станимиров, дм

София, 2019 г.

СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ.....	4
I. ВЪВЕДЕНИЕ	5
II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР	7
2.1. ВИДОВЕ ЛЪЧЕВИ РЕАКЦИИ И УСЛОЖНЕНИЯ.....	7
2.2. МЕТОДИ НА ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ.....	7
2.3. ПАТОГЕНЕЗА НА ЛЪЧЕВИТЕ РЕАКЦИИ И УСЛОЖНЕНИЯ	11
2.3.1. Увреждане на клетъчното ниво – апоптоза	12
2.3.2. Биологични маркери.....	13
2.3.3. Патогенеза на лъчевите реакции според вида на засегнатите органи и структури	14
2.4. РИСКОВИ ФАКТОРИ, СВЪРЗАНИ С РАЗВИТИЕТО НА ЛЪЧЕВИТЕ УСЛОЖНЕНИЯ	20
2.4.1. Фактори, свързани с пациента	20
2.4.2. Фактори, свързани с лечението	22
2.4.3. Анатомични фактори.....	24
2.5. КЛИНИЧНА ПАТОЛОГИЯ НА ЛЪЧЕВИТЕ РЕАКЦИИ	25
2.5.1. Дерматит	25
2.5.2. Дисфункция на слюнчените жлези	25
2.5.3. Орален мукозит.....	26
2.5.4. Вкусови нарушения и малнутриция	27
2.5.5. Остеорадионекроза	27
2.5.6. Лъчев кариес	30
2.5.7. Дисфункция на дъвкателната мускулатура и ТМС	30
2.6. ОЦЕНКА НА ЛЪЧЕВИТЕ РЕАКЦИИ ПО СТСАЕ	30
2.7. ВЛИЯНИЕ НА ОРАЛНИТЕ ЛЪЧЕВИ РЕАКЦИИ И УСЛОЖНЕНИЯ ВЪРХУ КАЧЕСТВОТО НА ЖИВОТ	31
2.8. ПРЕВЕНЦИЯ НА ЛЪЧЕВИТЕ РЕАКЦИИ	32
2.9. ЛЕЧЕНИЕ НА ЛЪЧЕВИТЕ РЕАКЦИИ.....	35
2.9.1. Препоръки за терапия на мукозит	35
2.9.2. Препоръки за лечение на остеорадионекроза	38
2.10. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	42
III. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ПРОУЧВАНЕТО	44
СОБСТВЕНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ	45
IV. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА	45
4.1. МАТЕРИАЛ ЗА ИЗСЛЕДВАНЕ И ЕДИНИЦИ НА НАБЛЮДЕНИЕ	45
4.2. МЕТОДИ.....	48
4.2.1. Клинични изследвания	48
4.2.2. Хирургично лечение.....	49
4.2.3. Консервативно лечение	49
4.2.4. Изследване на демографски, клинични, терапевтични и туморни характеристики	50
4.2.5. Микробиологично изследване.....	52
4.2.6. Изследване на слюнката	52

4.2.7. Изследване на зъбния, пародонтален, ендодонтски и хигиенен статус	55
4.2.8. Оценка на качеството на живот	56
4.2.9. Текущ контрол и наблюдение на болните	57
4.2.10. Статистически анализ	58
V. РЕЗУЛТАТИ	60
5.1. ПО ЗАДАЧА 1	60
Да се проучат и анализират болни с лъчеви реакции и усложнения относно: пола, възрастта, придружаващите заболявания, вида, стадия и локализацията на реакциите, както и техните клинични изяви. Да се изследва времето до появата на усложненията и динамиката в тяхната изява.	60
5.2. ПО ЗАДАЧА 2	79
Да се изследва количеството слюнка, рН, хигиенен индекс, наличието на патогенни микроорганизми и корелацията на тези показатели с тежестта на усложнението.	79
5.3. ПО ЗАДАЧА 3	87
Да се определи корелацията между субективното чувство за сухота в устата и обективно измереното количество слюнка при контролен преглед между 1 и 3 години след облъчването.	87
5.4. ПО ЗАДАЧА 4	89
Да се определи значението на туморната локализация, метода на лъчелечение, дозата и полето на облъчване върху развитието на ксеростомия, тежък мукозит и остеорадионекроза.	89
5.5. ПО ЗАДАЧА 5	97
Да се изследва влиянието на лъчевите реакции и усложнения върху качеството на живот на пациента.	97
VI. ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ	102
6.1. ПО ПЪРВА ЗАДАЧА	102
6.2. ПО ВТОРА ЗАДАЧА	115
6.3. ПО ТРЕТА ЗАДАЧА	123
6.4. ПО ЧЕТВЪРТА ЗАДАЧА	126
6.5. ПО ПЕТА ЗАДАЧА	133
VII. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	136
VIII. ИЗВОДИ	138
IX. ПРИНОСИ	140
X. БИБЛИОГРАФИЯ	141
XI. ПРИЛОЖЕНИЯ	163

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

АБ	Антибиотик
ИЛ	Ионизиращо лъчение
КЛР	Късни лъчеви реакции
КТ	Компютърна томография
ЛЛ	Лъчелечение
ЛР	Лъчеви реакции
ЛТ	Лъчетерапия
ЛЧО	Лицево-челюстна област
ОМ	Орален мукозит
ОРН	Остеорадионекроза
ПТФ	Пентоксифилин
РЛР	Ранни лъчеви реакции
СЗО	Световна здравна организация (WHO – World Health Organization)
ТГТ	Телегаматерапия
ТФ	Токоферол
ХБО	Хипербарна оксигенация
ЯМР	Ядрено-магнитен резонанс
3D CRT	Лъчетерапия с 3D планиране (3D CRT)
AP1	Активиращ протеин 1
Araf-1	Апоптозен протеазо активиращ фактор
c-JUN	Амино-терминална киназа
COX 2	Циклоксигеназа 2
СТС	Common Toxicity Criteria (Критерии за оценка на ранни странични реакции)
СТСАЕ	Common Terminology Criteria for Adverse Events (Критерии за оценка на последиците от лечението на рак)
EGF	Епидермален растежен фактор
EORTC	European Organization of Research and Treatment of Cancer (Европейска организация за изследване и лечение на рак)
IL	Интерлевкин
IMRT	Лъчетерапия с модулиране на интензитета (Intensity Modulated Radiation Therapy)
ISOO	The International Society for Oral Oncology (Международна общност по орална онкология)
KGF	Кератиноцитен растежен фактор
LENT/SOMA	The Late Effects Normal Tissue/Subjective Objective Management Analytical (Система за оценка на късните реакции и усложнения от лечението на рак)
MAPK	Митоген активираща протеин киназа
MASCC	Multinational Association of Supportive Care in Cancer (Мултинационална асоциация за поддържаща грижа на онкоболни)
MMP	Матрикс металопротеиназа
NCI-СТС	National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (Критерии за оценка на последиците от лечението на рак на Националния онкологичен институт на САЩ)
NF kappa b	Некротизиращ фактор kappa b
PAF	Тромбоцитен активиращ фактор
PBRT	Протонна лъчетерапия (Proton beam radiotherapy)
TNF	Туморнекротизиращ фактор

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Хирургичното лечение и лъчетерапията са най-често използваните методи за лечение на злокачествени тумори в лицево-челюстната област. Те намират приложение като самостоятелни терапевтични подходи или в комбинация с други модалности. Въпреки безспорните ползи от лъчетерапията, тя предизвиква множество реакции и усложнения, които протичат с различна степен на клинична изява. Варират от леки и бързопреходни локални реакции до тежки общосоматични състояния, които влошават значително качеството на живот на болните.

Високата заболяемост от онкологични болести предпоставя честата проява на лъчеви реакции и усложнения. Всяка година се диагностицират около 870 000 нови случая на малигнени процеси на горните дихателни пътища и храносмилателния тракт. Нововъзникналите случаи на рак на устната кухина са около 300 000 годишно [172]. Независимо от усилията, положени за предпазване на тъканите, лъчелечението предизвиква странични реакции и усложнения, като ксеростомия, орален мукозит и остеорадионекроза [211]. Те са резултат от директно увреждане на тъканите и клетъчна смърт, медиирани от серия молекулни процеси и каскадни реакции.

Ксеростомията и лъчево-индуцираният орален мукозит са болезнени и инвалидизиращи състояния. Прогресията им може да наложи прекъсване на лъчелечението, хоспитализация, парентерално хранене, прием на опиоидни аналгетици.

Остеорадионекрозата е едно от най-тежките усложнения след лъчелечение в областта на главата и шията. Силно влияние за развитието на некроза имат предразполагащи фактори, като остра и хронична травма в устната кухина, извършване на хирургични интервенции, включително и зъбни екстракции в предходно облъчена област [155]. Съществено значение имат денталният статус и оралната хигиена. В по-редки случаи тя може да възникне спонтанно, без травматични и бактериални фактори.

Ксеростомията, оралният мукозит и остеорадионекрозата имат пряко влияние върху влошаването на качеството на живот на болните. Поради дългосрочната инвалидизация, която предизвикват, лъчевите усложнения са обект на многобройни проучвания. Задълбоченото изследване на патофизиологията на лъчевите реакции и усложнения, пострадиационните промени в тъканите и клиничните изяви дават възможност за въвеждане на по-насочени методи на профилактика и лечение.

Това ни мотивира да направим настоящото научно проучване, насочено към анализиране на предразполагащите фактори и сравнително изучаване на тъканните и функционални промени след лъчелечение, защото сме убедени, че осъществяването на целите и решаването на поставените задачи в него, а именно – да анализираме лечението на болни с лъчеви реакции и усложнения и определим честотата и клиничните характеристики, имащи значение за тежестта и динамиката на тези усложнения, ще даде тласък в развитието на подходите за превенция, на ранната диагностика и на лечението. Ще подпомогне своевременното разпознаване на клиничните изяви и усложненията, давайки възможност за удачното им терапевтично повлияване, необходимо за намаляване на общата заболяемост и за създаване на най-благоприятни възможности за повишаване на качеството на живот на болните.

II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

2.1. ВИДОВЕ ЛЪЧЕВИ РЕАКЦИИ И УСЛОЖНЕНИЯ

Лъчевите реакции и усложнения се класифицират като ранни и късни [37, 63]. Ранните лъчеви реакции (РЛР) (орален мукозит, ранна ксеростомия, дисгеузия, дерматит) възникват по време на курса на лъчелечение (ЛЛ) и продължават няколко седмици след него. Дължат се на директно увреждане на бързопролифериращите клетки. Засягат кожата – с развитие на дерматит, мукозата – с изява на орален мукозит, вкусовата сетивност и секрецията на слюнчените жлези [15, 63]. При късните лъчеви реакции (КЛР) и усложнения са засегнати клетките с по-бавен цикъл на обновяване [37]. Клиничната им изява започва месеци, дори години след лъчетерапията (ЛТ) [62]. Изразява се с възникване на остеорадионекроза (ОРН), късна ксеростомия поради дегенеративни промени в слюнчените жлези, контрактури поради фиброза на мускулатурата и ТМС и генерализиран лъчев кариес [15, 37, 62, 85].

2.2. МЕТОДИ НА ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ

Лъчетерапията е метод за лечение на злокачествени тумори, като терапевтичният агент е йонизиращо лъчение (ЙЛ) [160]. То бива корпускулярно и електромагнетично [10, 119]. Корпускулярното облъчване е представено от протони, електрони и неутрони [10, 119]. Електромагнетичните излъчвания са наречени фотони, представени от *X* и *гама* лъчи [10, 119]. Фотонното лъчелечение намира най-често приложение в съвременната практика [160]. Напредъкът на технологиите в последните години дава възможност за много по-насочени и ефективни техники за ЛТ. Планирането на лечението с помощта на 3D образно изследване (3D CRT), лъчетерапията с регулиране на интензитета на облъчване (IMRT) и протонната лъчетерапия понижават честотата и тежестта на страничните ефекти [165]. Тези методи позволяват концентрирането на радиационната доза в полето на туморната инфилтрация и ограничават нейното разпространение в периферните здрави тъкани [165].

Видове лъчетерапевтични източници

– Телетерапия

Източникът на радиация е външен и лъчевата доза се администрира перкутанно от разстояние. Ползват се 6 до 18 MV, X – лъчи; 60 Co, гама лъчи или 6–20 MV облъчване с електрони или протони [10].

3D CRT

На базата на 3D образни техники, като компютърната томография (КТ) се извършва планиране на предстоящата ЛТ. Целта е по-прецизното насочване на лъчите и реализиране на по-голяма доза ЙЛ в границите на тумора. С този подход се ограничава облъчването на околните здрави тъкани [10, 119].

IMRT

Софтуерно планиране позволява компютърно контролиране на полето и дозата на облъчване [87]. ЛТ се реализира чрез йонизиращи лъчи, които описват поле с неправилна форма, отговарящо на туморната инвазия. Регулира се интензитетът на облъчването на всеки сегмент така, че се редуцира радиационното натоварване на околните тъкани. [10, 87].

PBRT

ЛТ посредством насочени протони е нова технология за лечение на злокачествени процеси, разположени в жизнено важни органи или в дълбочина (интракраниално). Протонните лъчи реализират най-голяма доза върху прицелното си поле, като свеждат до минимум облъчването на околните тъкани и радиационното кумулиране в тях. Подходящи са за терапия на тумори в близост до критични структури [132, 166].

– Близкофокусна лъчетерапия

Източникът на облъчване е в непосредствена близост до полето. Целта е най-голяма доза да се администрира в малко повърхностно поле с ограничаване на действието в дълбочина. Ползва се при кожни карциноми [10].

– Брахитерапия

Брахитерапията (БТ) се прилага за лечение на злокачествени заболявания с различна локализация (на простатата, на шийката на матката, в областта на главата и шията, гинекологични ракови заболявания и др.). При този вид лечение радиоактивният източник се поставя в целевия обект или в непосредствена близост [1, 10, 209]. БТ бива постоянна и временна. Постоянната брахитерапия се осъществява чрез имплантация на радиоактивни частици с малки размери в областта на тумора. Временната брахитерапия се извършва посредством катетър/апликатор, в който се поставят радиоактивните източници [10, 209]. Тя включва терапия с ниска доза (LDR) и брахитерапия с висока доза - HDR) [10, 209].

Видове брахитерапия:

Според продължителността на облъчването:

1.1. Постоянна, когато радиоактивните източници, радионуклиди, изотопи остават в прицелния орган, и временна, когато изотопите се въвеждат в тумора или в непосредствена близост до него, а след терапията се отстраняват.

Според позиционирането на радионуклидите:

2.1. Интерстициална брахитерапия: радиоактивните източници се разполагат във вътрешността на тумора.

2.2. Контактната брахитерапия е разделена на три вида: интралуминална, ендоваскуларна и повърхностна брахитерапия.

Според мощността на дозата:

3.1. Ниска доза (LDR): 0.4-2.0 Gy / h,

3.2. Импулсна доза (PDR): 0,5-1,0 Gy / h,

3.3. Средна доза (MDR): 2-12 Gy / h,

3.4. Висока доза (HDR):> 12 Gy / h,

3.5. Ултраниска доза (постоянни импланти): 0.01-0.3 Gy / h [209].

Интерстициалната брахитерапия е метод за лечение на злокачествени тумори на меките тъкани в устната кухина, устните, бузите, пода на устата, езика [19, 160], с високо ниво на локален контрол на заболяването и ниска токсичност спрямо околните здрави тъкани [164]. Чрез

него се прилага краткотрайна, висока радиационна доза, локализирана директно в туморните граници. По този начин се ограничава нежеланото лъчево излагане на здравите тъкани [26].

Интерстициалната брахитерапия с ниска доза (LDR-BT) е въведена в началото на миналия век. Лечението на злокачествени процеси в устната кухина с този метод показва добър контрол на тумора и повишаване на качеството на живот на болните, съизмерими с резултатите от оперативно лечение [94, 206]. Въпреки това този вид лъчелечение има редица недостатъци като необходимостта от оборудване на специални, защитени помещения, както и потенциалната опасност медицинския персонал, в контакт с пациента, да бъде изложен на радиация [209, 253]. В момента най-често използваните радиоактивни източници са иридий-192 (Ir^{192}) под формата на единични или двойни щифтове или капсули от злато-198 (Au^{198}) [209, 253]. Щифтовете се имплантират временно, като по време на лечението болният е изолиран в специално помещение в клинична обстановка [253]. В българската литература за имплантирането на радиоактивни източници се среща терминът „заигляне“ [1].

Имплантацията се извършва под локална или венозна анестезия. Манипулацията се осъществява посредством насочващи игли, въведени в дълбочина според предварително уточнени, точковидни маркировки на повърхността. Насочващите игли се отстраняват след поставяне на радиоактивните пинове през техния лумен [253].

В съвременната практика брахитерапията с ниска доза все по-често се заменя с брахитерапия с висока доза (HDR BT), която има редица предимства [252, 139]. Те са: липса на радиационно излагане на медицинския персонал, по-точно насочване на дозата, осигурено чрез стабилно фиксиране на гъвкавите канюли/апликатори, оптимална паралелност на източника чрез поставяне на двустранни бутони за фиксация, както и компютърен 3D контрол на работа [139, 252, 254].

При техниката на брахитерапия в таргетния орган се имплантират гъвкави, винилови канюли, които се разполагат до повърхността на засегнатия орган (език, под на устната кухина). Поставянето им изисква местна или обща анестезия. За тумори в устната кухина обикновено се

ползва субмандибуларен достъп. В тъканите се въвеждат игли/водачи в предварително обозначени повърхностни маркировки. След достигане на лигавичната повърхност на тяхно място се поставят гъвкавите апликатори, които се фиксират с винилови бутони поставени двустранно върху лигавичната и кожната повърхност. В следващия етап канюлите се свързват с апарат, насочващ радиоактивните частици. Отстоянието между апликаторите трябва да бъде 10мм и да се спазва строга паралелност чрез компютърен контрол [139, 252, 254].

Брахитерапията се извършва с определен дозов режим. Най-често той варира от 35 Gy / 10 фракции / седмица до 60 Gy / 10 фракции / седмица [209, 254]. Европейското дружество по брахитерапия (GEC) и Европейското дружество по лъчетерапия и онкология (ESTRO) препоръчват използването на доза от <3–4 Gy [152], а Американското дружество по брахитерапия (ABS) препоръча около 6 Gy на фракция [163]. Високо дозовата брахитерапия може да се прилага 2 пъти дневно за 3–4 дни, по 3–4 Gy с минимален интервал между фракциите от 6 часа [58, 59].

Общоприето е ЛТ да се извършва фракционирано, на малки дневни дози, за по-дълъг период [10, 22, 23]. Тази методика е базирана на разликата в биологичното поведение между туморните клетки и нормалните тъкани. Нормалните здрави клетки имат възможност за сублетална репарация на ДНК молекулата [22]. Поради по-слабата митотична активност те имат по-голям интервал от време за възстановяване преди репликацията [22]. Най-често се реализира доза 50–70 Gy за 5–7 седмици, 5 дни в седмицата, по 2 Gy на ден [10, 69, 234, 235].

2.3. ПАТОГЕНЕЗА НА ЛЪЧЕВИТЕ РЕАКЦИИ И УСЛОЖНЕНИЯ

Развитието на лъчевите реакции и усложнения е свързано с цитотоксичното действие на йонизиращото лъчение към клетките с висока митотична активност [15]. Увреждането им се осъществява по директен и индиректен начин [15]. Йонизиращите лъчи директно спират репликацията на ДНК молекулата или дисоциират водните молекули в свободни радикали (eaq^- , OH^- , O^{2-} , HO^{2-} , H_2O_2 , H_3O^+), като те атакуват ДНК спиралата [15, 177, 219]. Този индиректен вид реакция е от съществена важност поради високото водно съдържание на тъканите [159]. Резултатът от двата

механизма на радиационно действие е апоптоза на бързо пролифериращите клетки в полето на облъчване [15, 177, 219]. Засягат се базалният слой на обновяващия се епител в мукозата, кожата, каналчетата на слюнчените жлези и техните ацини, ендотелните клетки на кръвоносните съдове, фибробластите, остеобластите и остеокластите [15, 27, 219]. Процесът ангажира екстрацелуларния матрикс и всички негови елементи [177, 219].

2.3.1. Увреждане на клетъчното ниво – апоптоза

ЙЛ стимулира активацията на тумор супресорен протеин p53, който е основен фактор в механизма, водещ до апоптоза [169]. Протеинът p53 активира транскрипцията на гени, кодиращи синтеза на протеини от семейството на Bcl-2 (В клетъчен лимфома протеин) [169]. Тези молекули промотират и регулират освобождаването на cytochrom C и ендонуклеази, които се синтезират в митохондриите. Нарушената митохондриална структура и трансмембранен потенциал допринасят за преминаването им в цитоплазмата [64, 200]. Посредством свързващ протеин Аraf-1 (Апоптозен протеаза активиращ фактор), те отключват каскадна реакция, водеща до транслокация на клетъчното ядро, фрагментация на ДНК спиралата и хроматинова кондензация, колапс на цитоплазмата и апоптоза [137]. Тази каскадна реакция се нарича каспазна реакция (caspase reaction), именувана на протеините, които я осъществяват. Каспазите имат инициаторна, ефекторна, протеолитична, инфламаторна активност [41, 114]. Друг механизъм, водещ до апоптоза, е екстрацелуларното действие на TNF (Туморнекротизиращ фактор) [9]. Той участва в клетъчната сигнализация. С помощта на свързващи протеини се превръща в катализатор на финалната каспазна каскада (caspase cascade) [127].

В тъканите се откриват биологични маркери, представени от протеини, ензими, цитокини, сигнални молекули и други тъканни и клетъчни фактори, участващи в патогенезата на лъчевите реакции [55]. Някои от тях са отговорни за възникването им, а други влияят на оздравителния процес на тъканите [55].

2.3.2. Биологични маркери

Протеини и ензими, свързани с увреждането

– **NF карра В (Некротизиращ фактор карра В)**, наричан още ядрен транскрипционен фактор. В резултат от действието на ЙЛ, NF карра В участва в транскрипцията на над 200 гена, свързани със синтеза на проинфламаторни цитокини. Най-често се открива в ядрата на имунните клетки – Т и В лимфоцити, макрофаги, моноцити [215, 220].

– **AP1 (Активиращ протеин 1)**

AP1 е транскрипционен фактор в ядрото на клетките, който се активира от увреждане на ДНК спиралата и стимулира секрецията на матрикс металопротеиназа (MMP) [215, 220].

– **MMP (Матрикс металопротеиназа)**

MMP е ензим, който се натрупва в екстрацелуларния матрикс. Взима участие в неговото разграждане и апоптоза на фибробластите [215, 220].

– **МАРК (Митоген активиращи протеин кинази)**

МАРК са група ензими, участващи в клетъчното сигнализиране. Действието им се инициира от NF kB [48].

– **c-JUN (Амино-терминална киназа)** е ензим, който спада към групата протеинкиназите (МАРК). Представява сигнална молекула, важен регулатор на транскрипцията и синтеза на проинфламаторни цитокини. Свързан е с клетъчната апоптоза [48].

Цитокини, медиатори на възпалението: Тяхното количество се увеличава в тъканите преди клиничната изява на увреждането [17, 88, 221].

– **IL-b1, IL-6 (Интерлевкин b1, 6)** се секретират от макрофагите. Увеличеното им количество в тъканите се свързва с развитието на възпалителен процес [88, 221].

– **TNF (Тумор некротизиращ фактор)** се секретира от лимфоцитите и е мощен медиатор на възпалението [88, 221].

– **PAF (Тромбоцитен активиращ фактор)** е продукт на тромбоцитите и също се свързва с генезата на мукозита [215, 221]. Обект на проучване са

медикаментите, инхибиращи тромбоцитната агрегация и връзката им с намаляване на честотата и тежестта на лъчевите реакции (ЛР) [240].

Ензими и фактори на оздравителната фаза

– COX 2 (Циклоксигеназа 2)

Ензим, който се експресира от базалните епителни клетки, фибробластите и ендотелиума [217].

– **KGF (Кератиноцитен растежен фактор)** се отделя от ендотелните и Т-клетките [31].

– **EGF (Епидермален растежен фактор)** е растежен фактор в биологичните течности [118, 244].

Все още няма абсолютни маркери, с които да се предвидят последиците от лъчелечението [233].

2.3.3. Патогенеза на лъчевите реакции според вида на засегнатите органи и структури

2.3.3.1. Лъчеви промени в слюнчените жлези и слюнката

Слюнката е биологична среда на устната кухина и орофаринкса [184], която участва в регулирането на микрофлората и оралната имунна система, реминерализацията на зъбния емайл, оформянето на хапката, преглъщането и артикулацията [184]. При здрави индивиди нейното количество е 620–1000 мл на денонощие [120, 187].

Лъчелечението има силно влияние върху функцията на слюнчените жлези [15, 144]. В паренхима на жлезите настъпват прогресиращи дегенеративни изменения поради силната лъчева чувствителност на неговите компоненти [144]. Наблюдават се два вида увреждане на клетъчно ниво: апоптоза по време на интерфазата на клетъчния цикъл при малки дози на облъчване и некроза при големи дози [223].

По време на курса на лъчетерапия настъпва промяна в паренхима на жлезите в резултат от микроциркулаторни нарушения, тромбози, възпалителни промени и едем [43]. Наблюдава се намалена слюнчена секреция [15, 190]. Установяват се нарушения в електролитния баланс и съдържанието на имуноглобулини в слюнката. Увеличава се киселинността

в устната кухина, което благоприятства развитието на кариесогенна микрофлора [190]. Серозните ацини на жлезите са по-силно лъчечувствителни спрямо муцинозните, което води до увеличаване на вискозитета на слюнката [15, 190]. Сгъстената слюнка с високо съдържание на муцини се превръща в механична бариера, която възпрепятства достигането на хранителни молекули до вкусовите папили. Липсата на вкусова стимулация потиска вкусовия център в главния мозък, който по пътя на обратна връзка намалява слюнчената секреция. По този механизъм ксеростомията се задълбочава [204].

Освен косвеното механично блокиране на вкусовите луковици, йонизиращото лъчение води до директното им увреждане. Настъпва дисгеузия или агеузия [236].

2.3.3.2. Лъчеви промени в оралната лигавица

При развитие на орален мукозит (ОМ) се установява увреждане на мукозата в устната кухина, както и на всички субмукозни тъкани [15, 60]. Йонизиращото лъчение и апоптозата на епителните клетки водят до нарушаване в целостта на епитела и възпрепятстват неговите регенеративни свойства [25]. В резултат той изтънява и настъпва улцерация [177]. Увреждането на епитела се потенцира от атрофичните процеси в субепитела [60]. Наблюдават се морфологични промени и апоптоза на фибробластите и микроваскуларните ендотелни клетки [177, 219].

В патогенетичен аспект мукозитът се развива в 5 фази – инициация, първичен отговор, прогресивна фаза, улцерация и оздравителна фаза [219].

Фази на увреждане на мукозата

1. Инициация

Първата фаза е свързана с промени на молекулно ниво и не се наблюдават клинични изяви. Преминавайки през тъканите, йонизиращите лъчи преобразуват водните молекули в свободни радикали. Те увреждат ДНК спиралата на клетките, клетъчните мембрани и отключват каскада на биологични механизми [45, 216], разгръщащи картината на втората фаза.

2. Първичен отговор на увреждането

Под действието на ЙЛ и възникналите дефекти в ДНК молекулата, водещият ядрен транскрипционен фактор NFκB активира синтеза на

проинфламаторни цитокини и медиатори на възпалението (IL-1b, IL-6, TNF), както и на адхезионни молекули (MAPK) [212, 218]. Високата им доза в тъканите и периферната кръв корелира със стадия и тежестта на мукозита [15]. Активиране на транскрипционния фактор AP1 медира фибробластната апоптоза чрез стимулиран синтез на ензима матрикс металопротеиназа. В резултат от тези явления настъпва увреждане на епитела и субепителните структури, екстрацелуларния матрикс и фибробластите. Разрушава се връзката между епител и субмукоза в базалната мембрана [220]. В тази фаза започва клинична изява на афектираната орална лигавица, придружена със субективни оплаквания от страна на пациентите. Наблюдават се еритем и едем на цялата орална мукоза, хиперестезия или парестезия при хранене [178].

3. Прогресивна фаза

Медиаторите, продуцирани по време на първичното увреждане, усилват своя синтез чрез механизми на обратна връзка. Например NFκB активира експресията на ген отговорен за синтеза на TNF [215] и един представител от групата на MAPK – c-JUN (амино-терминална киназа) [48]. TNF от своя страна е активатор на NFκB [215]. C-JUN е сигнална молекула, която играе роля в регулацията на транскрипционния фактор AP1 и секрецията на MMP. Обратната връзка не само стимулира мукозното увреждане, но и удължава действието на радиацията [220]. При задълбочаване на процеса оплакванията се засилват, клиничната симптоматика прогресира. Епителът изтънява и улцерира, като мукозитът преминава в своята четвърта фаза [220].

4. Улцерация

Четвъртата фаза представлява улцерация на епитела и силно възпаление в субмукозата. Тази фаза е най-тежка, свързана е с болка и затруднено хранене [220]. Клинично се установява наличие на дълбоки улцери и некротични плаки, покрити с псевдомембранозен налеп върху еритемен терен. В този етап съществува риск от улеснена колонизация на грамположителни и грамтрицателни микроорганизми. Продукцията на ендо- и екзотоксини допълнително стимулира натрупването на инфламаторни цитокини в тъканите и прогресия на оралния мукозит [220].

5. Оздравителна фаза

От 2 до 3 седмици след преустановяване на облъчването започва бавен оздравителен процес [217]. Важно участие в тази фаза взимат субмукозните фактори циклоксигеназа 2 (COX 2), кератиноцитен растежен фактор (KGF) и епидермален растежен фактор (EGF).

COX 2 (Циклоксигеназа 2) се експресира от клетките в базалния слой на епидермиса, фибробластите и васкуларния ендотел и играе роля в тяхното възстановяване. Ензимът потенцира ангиогенезата, регенерацията на субмукозата и пролиферацията на епитела [217].

KGF (Кератиноцитен растежен фактор) е част от групата на фибробластни растежни фактори (FGF). Продуцира се от ендотелиалните клетки и Т клетките. KGF стимулира репарацията и заздравяването на раните, регулира функцията на детоксикиращите ензими [31]. Растежният фактор инхибира увреждането на ДНК спиралата по време на втората фаза от развитието на мукозит [31]. През прогресивната фаза осъществява супресивно действие към цитотоксичните проинфламаторни цитокини като тумор некротизиращ фактор (TNF) и потенцира секрецията на антиинфламаторните цитокини (IL-4, IL-3) [31].

EGF (Епидермален растежен фактор) е аминокиселинен полипептид, който се открива в биологичните течности, включително слюнката [244]. EGF стимулира пролиферацията на оралния епител [42, 222, 242, 244]. Наблюдава се корелация между концентрацията на EGF в стимулираната слюнка и стадия на мукозит през втората седмица от началото на облъчването. При по-голяма концентрация на растежния фактор се установява по-лека еритема и улцерация на лигавицата [118].

Постепенно структурите на субмукозата регенерират, а улцерите епителизират чрез пролиферация и миграция на клетки от периферните ръбове на раната. Процесът на възстановяване трае 3–6 месеца [79].

2.3.3.3. Лъчеви промени в костите

Първите данни за некроза на костите, свързана с лъчелечение, са получени от изследване на Regaud през 1922 г. [188]. При изясняване на

патофизиологията ОРН е описана като „радиационен остеомиелит“ [84, 232].

Първостепенно значение в патогенезата на ОРН заема увреждането на артериалната и артериолна стена, загубата на остеоцити и остеобласти и запълването на костните пространства с възпалителен инфилтрат. Този процес се потенцира от бактериалната колонизация в некротичния участък от костта [100]. ДНК хибридизацията потвърждава ролята на микроорганизмите в генезата на ОРН [225]. Установено е, че основен провокиращ фактор за възникване на ОРН е денталната екстракция или друга хирургична интервенция в облъчения участък. Нарушената цялост на тъканите улеснява инвазията на микроорганизми. Бактериалната етиология налага приложението на антибиотици за профилактика и лечение на ОРН [155].

Marx дефинира радионекрозата като радио-индуциран ендартерит, водещ до хипоксия, намалено клетъчно съдържание и хиповаскуларизация в костта [147]. В хистологичните препарати се установява облитерация на а. *alveolaris inferior*, което е основен фактор за възникване на ОРН на долната челюст [29]. Йонизиращото лъчение активира молекулярен отговор, увреждане на ендотелните клетки в микроциркулацията и освобождаване на вазоактивни цитокини. Локалното възпаление предизвиква отлагане на колаген и фибрин в тъканите [17, 88, 198]. Този процес, заедно с левкоцитната адхезия върху увредените ендотелни клетки водят до тромбоза на съдовете [38]. Съдовият лумен облитерира, което нарушава трофиката на костта, довежда до хипоксия и клетъчна смърт [17, 111]. Микрорадиографичен анализ показва 4 възможни механизма на костна резорбция:

1 – прогресивна резорбция от остеокластите, медирана от макрофаги;

2 – лизиране на костта от периоста;

3 – деминерализация от слюнката и бактериалните продукти;

4 – акцелериращ растеж на костта [47].

Продукцията на свободни радикали вследствие от йонизиращото лъчение играе важна роля за първоначалния стрес, увреждането и възпалителния отговор на тъканите водещи до фиброза [49, 50, 52].

2.3.3.3.1. Механизъм на атрофия и фиброза на костния матрикс

Някои автори изследват дисрегулацията на фибробластната активност в предходно облъчена област и смятат, че водещият механизъм на възникване и прогресия на ОРН е атрофията и фиброзата на костния матрикс [52, 53, 54, 111]. Ендотелните клетки на кръвоносните съдове в костите биват увредени директно от йонизиращите лъчи или индиректно посредством образуваните свободни радикали [47, 141, 193]. Веднъж атакувани те освобождават хемотактични цитокини, които предизвикват остър възпалителен отговор в съдовия лумен, тромбоза и некроза на съдовете [47, 141, 193]. Този механизъм генерира допълнително производство и екстрацелуларен депозит на проинфламаторни медиатори като туморнекротизиращ фактор (TNF- α), тромбоцитен растежен фактор, фибробластен растежен фактор- β , интерлевкини 1,4 и 6, трансформиращ растежен фактор β 1 (TGF- β 1) и съединително-тъканен растежен фактор [47, 141, 193]. Тяхното въздействие води до неконтролируема пролиферация на фибробласти в екстрацелуларния матрикс и костномозъчните пространства, както и до тяхната трансформация в миофибробласти [47, 141, 193]. Същите се характеризират с необичайно високи нива на пролиферация и секреция [53]. Настъпва дисбаланс между синтезата и резорбцията на костта [52, 54]. Комбинацията от апоптоза на ендотелни клетки, остеоласти, остеокласти, придружени със съдови тромбози и усилена пролиферация на миофибробласти, водят до редуция на костен матрикс и заместването му с фиброзни тъкани [38, 52, 54]. Този процес обуславя нарушения капацитет за костна репарация и ремоделиране [49, 52, 150]. При възникналите промени в тъканите, хирургична или хронична травма може да доведе до контаминация на микроорганизми, инфекция и некроза на костта [150].

Разграничават се три фази на костно увреждане:

– начална фаза преди възникване на фиброза на костта, в която доминират промените в ендотелните клетки и острият възпалителен отговор [53, 238];

– прогресивна фаза – абнормална фибробластна продукция и дезорганизация на екстрацелуларния матрикс [53, 238];

– фаза на атрофия и фиброза на костния матрикс – тъканите се ремоделират и формират неустойчиви фиброзни структури. Увеличава се рискът от късни възпалителни реакции вследствие от локални травми [53, 238].

Когато мускулите затварачи и ТМС попаднат в полето на облъчване в тях протичат същите процеси на апоптоза, васкуларна тромбоза, колагенова и фибринова депозиция и последваща фиброза [238].

2.4. РИСКОВИ ФАКТОРИ, СВЪРЗАНИ С РАЗВИТИЕТО НА ЛЪЧЕВИТЕ УСЛОЖНЕНИЯ

2.4.1. Фактори, свързани с пациента

Те включват придружаващи заболявания, остра или хронична травма в облъчвана област, лоша орална хигиена, дентални и пародонтални възпалителни процеси, както и някои вредни навици.

Придружаващи заболявания

Диабетът и артериалната хипертония предизвикват нарушение в периферното кръвоснабдяване поради повишено артериално налягане или диабетна ангиопатия. Промяната в тъканната перфузия увеличава риска за възникване на ОРН [37, 108].

Заболявания, свързани с генетични нарушения, създават условия за тежки лъчеви увреждания [44, 218].

Атаксия телеангиектазия е болест, при която е компрометирана репарацията на ДНК молекулата в ядрото на клетките. Поради тази причина лъчевите реакции на фона на това заболяване протичат с по-тежка клинична картина [44].

Адисоновата болест е заболяване на надбъбречните жлези, което предизвиква усилена апоптоза на епителните клетки. Болните с Адисонова болест, подложени на лъчелечение, развиват ОМ със 17% по-често и в по-

тежка степен. Това явление се дължи на синергично действащите механизми водещи до клетъчна смърт [219].

Псориазис е заболяване, което води до нарушение в програмираната клетъчна смърт на епителните клетки поради генетичен дефект. Пациентите с псориазис развиват ОМ със 77% по-рядко в сравнение със здрави индивиди [219].

Орална хигиена

Развитието на лъчеви реакции и усложнения е силно повлияно от лошата орална хигиена и образуването на бактериален биофилм [28, 38]. Увеличаването на микробното число в устната кухина води до колонизация на опортюнистични микроорганизми по оралните повърхности и прогресия на лъчевите реакции [28, 38]. При наличие на вторична инфекция лъчевите усложнения се развиват по-бурно с развитие на абсцеси и флегмони [1].

Дентални и периодонтални заболявания

Установена е пряка връзка между възникването на ОРН на челюстните кости и наличието на зъби с пародонтално заболяване, с остър или хроничен периодонтит. Рискът от развитие на некроза в тези случаи е три пъти по-голям в сравнение с обеззъбените челюсти [18, 23, 96, 125, 160, 161].

Остра и хронична травма

Основен рисков фактор за възникване на ОРН е острата травма при зъбна екстракция или друга хирургична операция в предходно облъчено поле [23, 38, 96, 161, 224].

Неудобни сменяеми протезни конструкции водят до хронична травма и предизвикват улцерирание на лигавицата и висок риск от възникване на ОРН [23, 96, 160]. Наблюдава се спонтанно възникваща остеорадионекроза при отсъствие на провокиращи фактори [38, 192].

Алкохол и тютюнопушене

Установена е увеличена честота на лъчевите реакции и усложнения при употреба на алкохол и тютюнопушене [125, 128]. Те са предпоставка за нарушена трофика на тъканите и възникване на локално възпаление [125]. 83% от пациентите с ОРН не преустановяват вредния навик [151].

2.4.2. Фактори, свързани с лечението

Рискът от възникване и от по-тежко клинично протичане на лъчевите реакции зависи от вида на лъчетерапията, полето и дозата на облъчване, както и от големината на фракциите [188].

Влияние на вида на лъчетерапията

При приложение на високоволтажна техника на лъчелечение в миналото се установяват случаи на остеорадионекроза при 10,31% от облъчените пациенти. След въвеждане на терапия с по-нисък волтаж се наблюдава намаляване на случаите на остеорадионекроза. В някои литературни източници се среща честота 6,28% [188, 191]. Най-репрезентативно е ретроспективното изследване с включени 830 пациенти, подложени на лъчетерапия. Инцидентите на радионекроза са 8.2% [192].

Терапевтичният източник оказва влияние върху възникването на ОРН. При приложение на конвенционална лъчетерапия случаите са 7.4%, при IMRT случаите са 5.2%, при брахитерапия те са 5.3% [179]. Използването на бързи неутрони, както и комбинацията лъче–химиотерапия предизвикват по-често тежки форми на ОРН [153, 227].

У нас са изследвани болни с ОРН за 10-годишен период (1980–1990 г.) и се установява, че разпределението на дозата в костните структури в съседство с облъчения тумор е съществен фактор за степента на увреждането [1]. Перкутанните методи водят до по-тежки поражения на костите поради засягането на по-голям обем от тях с доза, равна на канцерицидната, отколкото при брахитерапията. При нея лъчевата доза спада рязко с отдалечаването от радиоактивните източници и се обременява лъчево по-малка част от костта [1]. Интерстициалната брахитерапия е по-сигурна, когато туморите се намират далеч от костта и по-опасна, ако са в непосредствена близост до нея [1]. След брахитерапия се наблюдават предимно контактни увреждания на костта в съседство с източника. При перкутанно лъчелечение тези промени са по-разпространени и обхващат челюстта в цяла дебелина [1].

В клиничната практика се налагат все по-широко лъчетерапия с регулиране на интензитета (IMRT) [165] и хиперфракционирана лъчетерапия, CHART (Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy).

Те са нововъведения в лъчелечението, носещи по-малко рискове от пострадиационни последици [182].

Влияние на полето на облъчване

Установено е, че унилатералната лъчетерапия намалява слюноотделянето с 50–60%, а билатералната с 80% [115]. Когато големите слюнчени жлези попадат в полето на облъчване, ксеростомията се разгръща в 94–100% от случаите, като количеството слюнка става трудно измеримо [115]. Лъчелечението, насочено към тумори в назофаринкса, афектира 2-те паротидни жлези и цялата орална лигавица. Развива се тежък орален мукозит и перманентна, тежка ксеростомия [205]. По-благоприятно е лъчелечението на тумори в устната кухина. При него се засягат слюнчените жлези едностранно и слюноотделянето се компенсира частично от незасегнатите жлези [205].

Честотата на ОРН зависи както от големината на полето на облъчване, така и от дозата. Резултатите са идентични при по-малко поле, но по-голяма доза и при по-голямо поле на облъчване и по-малка доза. Ако полето обхваща две трети от дължината на мандибулата при доза 60 Gy, или една трета от нея при доза 65 Gy, в 5% от случаите се наблюдава възникване на остеорадионекроза [70]. При облъчване на една трета или две трети от мандибулата с доза 77 Gy, рискът е 50% [70].

Тежки форми на остеорадионекроза на долната челюст се развиват по-често и в по-кратки срокове при болни с напреднал стадий на онкологичната болест, с установени шийни лимфни метастази. В тези случаи лъчелечението включва обширно поле на облъчване, като обхваща по-големи зони от мандибулата [1, 47].

Влияние на тоталната доза на облъчване

Дозата на облъчване, която могат да кумулират тъканите, зависи от тяхната морфологична и функционална специфичност [38, 250]. С приложение на по-големи дози има по-голям риск от органични увреждания [38, 112, 250].

В някои изследвания се отбелязва директна връзка между времето до възникване на ОРН и приложената доза на радиация [100]. Установени са 0% случаи на остеорадионекроза при доза под 60 Gy, 1,8% при доза от 60

Gy до 70 Gy и 9% при доза над 70 Gy [18]. Най-рискови за възникване на ОРН са първите 2 години след лъчетерапията при приложени дози над 70 Gy или наличие на хирургическа травма [192].

Значително по-рядко дози под 60 Gy предизвикат възникване на ОРН [147, 251]. Новите тенденции в техниката на лъчелечение са в посока на понижаване на лъчевото натоварване [226].

Влияние на фракционираното облъчване

С фракционирано лъчелечение в съвременната практика се постига по-добър контрол на тумора и намаляване на честотата и тежестта на късните лъчеви реакции и усложнения. Приложението на повече на брой, но ниски дози на облъчване, не оказва съществено влияние върху ограничаването на ранните лъчеви реакции и тяхната клинична изява остава висока [10, 229].

Ксеростомията е по-слабо изразена по време на конвенционална лъчетерапия, но степента на изява се запазва след период от 1 до 3 години след облъчването [121]. При фракционирано лъчелечение сухотата в устната кухина е налична в 100% от случаите. Честотата и тежестта има тенденция да намалява с времето и след 2 години тя засяга 68% от случаите [121].

Сходни са резултатите при случаите на ОРН. След терапия с фракционирана техника те са 5.2%, а след конвенционална ЛТ честотата се увеличава на 7.4% [179].

Честотата на ОМ при фракционирано лъчелечение е 100%, при конвенционална лъчетерапия е 97% [80, 154, 249]. Тежките форми (3-ти и 4-ти стадий) се наблюдават по-често при фракционираното лечение (57%), сравнено с конвенционалната терапия (34%) [80, 154, 249].

2.4.3. Анатомични фактори

Анатомичната структура на долната челюст е предпоставка за по-голяма честота на ОРН в нея в сравнение с горната челюст и лицевите кости [38]. В мандибулата преобладава компактната кост с висока минерализация, съответно радиационната абсорбция е по-голяма [18, 23, 143]. Кръвоснабдяването на костта е ограничено и се обезпечава от а.

alveolaris inferior и клончета на a. facialis. Тяхната облитерация вследствие от лъчелечението води до нарушена трофика на челюстта и е основен фактор за възникване на ОРН [18, 30, 55]. Лъчевата некроза възниква най-често в областта на симфизата [18, 56], в моларните и ретромоларните зони поради директното попадане на тези участъци в полето на облъчване [32].

2.5. КЛИНИЧНА ПАТОЛОГИЯ НА ЛЪЧЕВИТЕ РЕАКЦИИ

2.5.1. Дерматит

При приложение на първите дози на облъчване се развива дерматит поради увреждане на бързо пролифериращите епителни клетки. Клиничните признаци включват пруритус, хиперчувствителност, болка, еритема, суха или влажна десквамация [11, 106]. Оздравителен процес може да започне към края на лечението като резултат от стимулирана пролиферация. По-често оздравяване настъпва седмици след края на ЛТ [11, 106,]. Късните лъчеви реакции и усложнения на кожата са алопеция, пигментация, телеангиектазия, атрофия, ретракция, фиброза, улцерация [106].

2.5.2. Дисфункция на слюнчените жлези

Лъчево-индуцираната ксеростомия е провокирана от намален слюнчен ток и увеличен вискозитет на слюнката [144]. Клинично тя се наблюдава при дози на лъчелечение от 4 до 6 Gy. Нейният пик настъпва при реализиране на доза от 30 Gy [67]. След края на лечението може да се очаква редуциране на ксеростомията поради хипертрофия на необлъчената част от слюнчените жлези [184]. По-често са наблюдава тежко и необратимо увреждане на жлезите. Късната ксеростомия [162] е придружена с количество на стимулиран слюнчен ток под 0,05 мл/мин, измерен в абсорбиращ памучен тупфер. Аналогичен диагностичен метод е колекция на слюнката в контейнер с количество под 0,7–1 мл/мин или 3,5 мл/5 мин [24, 228]. Клинично тежката сухота в устната кухина е съпроводена с болка, затруднена артикулация, дисфагия и общо понижаване на качеството на живот [43]. Съществува риск от развитие на зъбен кариес, вторична инфекция и прогресия на други лъчеви усложнения като орален мукозит [43].

2.5.3. Орален мукозит

Силна болка в устната кухина и орофаринкса и наличие на ксеростомия са водещите оплаквания, възникнали по време на курса на ЛЛ [196]. Затруднение в храненето изпитват 90% от пациентите, а загуба на тегло се установява при 85% от тях [211]. При улцерирание на епитела в устната кухина болните изпитват затруднение дори при говор. Мъчителните оплаквания понижават тонуса и нормалното ежедневно функциониране на организма [211]. Наблюденията сочат, че клиничните симптоми на ОМ започват с прилагането на първите дози от лъчелечението. Прогресията зависи от нейното кумулиране. Разгърнатата картина на орофарингеален мукозит се наблюдава 7–14 дни след началото на терапията, при кумулативна доза 10–20 Gy [78]. Пик на лъчевата реакция се установява при доза 30 Gy [78]. Болката може да бъде много силна и да пречи на нормалните функции – говор, хранене, преглъщане на храната, често се налага дори временно прекъсване на терапията. Наблюдават се силно изразен еритем на цялата лигавица в устната кухина и фаринкса и улцерации. Язвите са покрити от фибринов, псевдомембранозен налеп. При палпация често се установява кървене от улцерите [78]. Възможна е колонизацията на микроорганизми, бактерии, кандида, херпес вирус, което влошава оплакванията и забавя оздравителния процес. Пълното възстановяване на оралните тъкани отнема 3–6 месеца [78].

Световната здравна организация и NCI (Националният онкологичен институт в САЩ) разработват скала за определяне на стадия на оралния мукозит според тежестта на клиничната му изява.

Система за оценка на стадийното развитие на мукозит на Световната здравна организация (WHO mucositis scale) [247]

<u>Стадий</u>	<u>Клинична изява</u>
0	Няма мукозит
1	Сухота, еритема
2	Еритема, улцера, възможност за хранене и прием на течности
3	Улцери, затруднен прием на течности
4	Хранене – невъзможно

Система за стадиране на мукозит в следствие от лъчелечение на Националния онкологичен институт в САЩ (NCI-CTC – National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria) [168]

<u>Стадий</u>	<u>Мукозен отговор</u>
0	Няма мукозит, без клинични симптоми
1	Наличие на еритем, неболезнени улцери, слабо изразена сухота
2	Едем на мукозата, улцери, единични псевдомембрани, храненето и преглъщането е възможно
3	Едем, улцери, конфлуиращи псевдомембрани, затруднено хранене
4	Некроза или дълбоки улцерации, може да има спонтанно кървене, налагащо парентерално или ентерално хранене

2.5.4. Вкусови нарушения и малнутриция

Вследствие на директно увреждане на фунгиформените папили и вкусовите луковици оплакванията варират от променен вкус – дисгеузия, през частична загуба на вкус – хипогеузия, до пълна загуба – агеузия. Тези нарушения водят до затруднения в храненето и намаляване на апетита. Недохранването може да се усложни до кахексия [238].

2.5.5. Остеорадионекроза

Остеорадионекрозата се дефинира (Marx) [147] като поле, не по-малко от 1 см с открита костна повърхност в областта на облъчване, което не показва никакви симптоми на оздравителен процес за срок не по-малък от 6 месеца. При този вид некроза не се установява интерстициална инфекция, а само повърхностна контаминация на микроорганизми [147]. В практиката е позната и друга дефиниция за ОРН, според която заболяването представлява бавно оздравяваща, радиационно-индуцирана исхемична некроза на костта, придружена от некроза на меките тъкани от различен порядък, която не е свързана с разпад от първичния тумор, рецидив или метастаза [251].

Най-честите диагностични признаци на остеорадионекрозата са слаба до умерена болка в челюстта, която е била изложена на ЙЛ [1, 147] . Интраорално се наблюдава поле с проминираща кост над околната

лигавица, която е с променен цвят (от кафяв до сив) [1, 147]. Възможно е образуване на лигавични и кожни фистули, развитие на целулит, радиоостеомиелит и спонтанни фрактури [1, 147]. При прогресия пациентите се оплакват от тризмус, невропатична болка и постоянно изтичане на ексудати [7]. Обикновено ОРН настъпва през първите 6–12 месеца след края на лъчелечението, като с времето рискът намалява, но остава траен [39]. При 70–94% от болните ОРН се развива в първите няколко години [192]. Докладвани са късни случаи на некроза (45 год. след облъчването) [20].

Критерии за успешна методика на изследване и диагностика са:

- определяне на тежестта и разпространението на заболяването;
- предвиждане на рисковите фактори;
- определяне на обема на костната лезия с цел подбор на метод на хирургичната манипулация;
- изработване на алгоритъм на лечение [116].

Диагностика

– Ортопантомографията и другите интра- и екстраорални рентгенографии отчитат напредналите стадии на заболяването, в по-късен етап и по-обширни размери на костните лезии. Това се дължи на факта, че рентгенографското изображение зависи от минералното съдържимо на костта [82]. Дефектът става видим рентгенологично при 30% деминерализация на тъканите [12]. Поради тази причина често образът не корелира с клиничния стадий [82];

– Компютърна томография [116].

– Ядрено-магнитният резонанс (ЯМР) – отчита фиброзните промени в костта [93].

– Доплер, ултразвук.

– Радионуклеидно сканиране с галиев 67 цитрат. Методът е предназначен за точна локализация на границите на некрозата, чрез натрупване на изотопа в костния матрикс. Той се въвежда интравенозно и след 3 часа се извършват томографии. Този диагностичен подход може да

бъде полезен за диагностика както на инфламаторни, така и на туморни процеси [245].

Класификация на ОРН

Coffin [40] предлага ОРН да бъде разделена на *minor* и *major* форма. При *minor* формите се установява малък секвестър, който се сепарира спонтанно след няколко седмици или месеци, докато при *major* формата, некроза, обхваща костта в цяла дебелина. Тук влизат и случаите със спонтанна фрактура [40]. Cleynman [39] класифицира некрозата според това дали мукозата е интактна. Той използва термина *тип 1* за некроза, която лежи под интактна лигавица и *тип 2*, наречена радиационен остеомиелит, с тотална некроза на надлежащата мукоза. Некроза от първи тип се лекува консервативно, а втори тип – хирургично [39].

Стадиране на ОРН по Epstein [82]

I – излекувана

Ia – без патологична фрактура

Ib – с патологична фрактура

II – хронично, непрогресивно заболяване

IIa – без патологична фрактура

IIb – с патологична фрактура

III – активно, прогресивно заболяване

IIIa – без патологична фрактура

IIIb – с патологична фрактура [82]

Класификация на ОРН по Marx [147, 150, 151]

– **Първа степен ОРН:** първична или бързо прогресираща ОРН. Назначава се 30 дни хипербарна оксигенация (ХБО) и костен дебридмънт.

– **Втора степен ОРН:** некроза, която не отговаря на 30-дневна терапия с кислород и е необходим по-разширен костен дебридмънт. Налага се хирургична намеса в операционна зала и още 10-дневен курс на лечение с ХБО.

– **Трета степен ОРН:** въпреки лечението се наблюдават патологични фрактури, орокутанни фистули или литични промени до мандибуларния ръб. Налага се резекция и реконструкция, 20 дни лечение с кислород преди резекцията и 10 дни след нея.

По този протокол са лекувани 286 пациенти, като резултатът е 100% успешно лечение [147, 150, 151]

Класификация на ОРН по Schwarz, Kagan [203]

– **Първа степен:** малка улцера на лигавицата и засягане на малка част от кортикалиса на костта. Налага единствено консервативно лечение.

– **Втора степен:** обхваща кортикалиса и част от спонгиозата на костта, като 2а – малка улцера в лигавицата, 2б – орокутанни фистула и некроза на меките тъкани.

– **Трета степен:** обхваща костта в цяла дебелина [203].

2.5.6. Лъчев кариес

Промените в химическата композиция на слюнката, ксеростомията и наличието на кариесогенна микрофлора водят до бърза деминерализация на зъбния емайл. Агресивният лъчев кариес обхваща цялата коронка на зъба. Кариозните разрушени зъби внасят инфекцията директно в медулата на костта, като това може да стане причина за възникване на остеорадионекроза [30].

2.5.7. Дисфункция на дъвкателната мускулатура и ТМС

Мускулите затварачи и ТМС често попаднат в полето на облъчване и в тях протичат процеси на фиброза, което ограничава движението на долната челюст. Нарушеното отваряне на устата довежда до затруднено хранене и говор [238].

2.6. ОЦЕНКА НА ЛЪЧЕВИТЕ РЕАКЦИИ ПО СТСАЕ

Съвременна система за оценка на ранните и късни лъчеви реакции е СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events), разработена въз основа на две предходни системи за оценка – СТС за ранните реакции [227] и LENT/SOMA, отнасяща се до късните реакции [98, 171]. Тя измерва

ефективността на лечението, качеството на живот и служи за предотвратяване или намаляване на усложненията.

Скала за оценка на лъчевите реакции (CTCAE) [166]

1 – Асимптоматични лъчеви реакции или изява на минимални клинични симптоми. Не се препоръчва лечение, единствено наблюдение.

2 – Средна изява на симптомите с лимитирани инструментални ежедневни активности (Activities of Daily Living (ADL)): приготвяне на храна, пазаруване, боравене с телефон. Налага минимално, неинвазивно, консервативно лечение.

3 – Тежки лъчеви реакции, афектиращи нормалните ежедневни дейности (self caring ADL): тоалет, хранене, прием на медикаменти, обличане. Показано е хоспитализиране, агресивно лечение.

4 – Необратими функционални животозастрашаващи нарушения. Налага се максимална интервенция.

5 – смърт [166].

2.7. ВЛИЯНИЕ НА ОРАЛНИТЕ ЛЪЧЕВИ РЕАКЦИИ И УСЛОЖНЕНИЯ ВЪРХУ КАЧЕСТВОТО НА ЖИВОТ

Качеството на живот на индивида се определя от неговото физическо, емоционално, социално и функционално състояние [6, 91]. Физическият статус представлява функцията и дисфункцията на тялото и нивото на изява на техните симптоми [6]. Емоционалното състояние представлява позитивно настроение, чувство на надежда, радост или депресия [6]. Социалният аспект се изразява в успешно създаване на социални връзки, а функционалната активност е възможността за извършване на нормалните ежедневни дейности [6]. Оралните изяви на лъчевите реакции и усложнения влияят на качеството на живот на болния във всички сфери [91]. Широко разпространен е инструментът за определяне качеството на живот, създаден от Европейската организация за изследване и лечение на рак (EORTC QLQ-C30) [5, 138]. Той включва въпроси, свързани с общото състояние и основното онкологично заболяване. За неговото степенуване болните попълват въпросници, чрез които те сами определят нивото на изява на симптомите върху визуални скали с 4 степени на тежест, като

първата отговаря на най-слабата, а четвъртата на най-тежката степен на изява [5, 6, 138]. Разширеният EORTC инструмент QLQ N&H35 е предназначен за пациенти, подложени на лечение на онкологично заболяване на глава и шия [5, 25]. В този вариант той включва освен данни за общия статус, и такива за оралните ЛР: сухота в устата, дисгеузия, дисфагия, нарушен говор, затруднено ползване на протезни конструкции, увеличена честота на дентални заболявания, болка в устната кухина, нарушени ежедневни дейности, настроение, физическа и социална активност [5, 25, 138]. Болните отбелязват своите оплаквания, като ги степенуват – липсващи, слаба изява, средна изява, силна изява. На базата на тези скали е проведено изследване, което ясно доказва влиянието на оралните усложнения от лъчелечението върху качеството на живот на болния [25, 71]. Установява се корелация между честотата на ЛР спрямо обема на полето и дозата на облъчване [71]. Предлага се въвеждането в практиката на инструмента на EORTC с неговото допълнение като метод, подпомагащ насочената терапия и работата в посока на подобряване на качеството на живот [71].

2.8. ПРЕВЕНЦИЯ НА ЛЪЧЕВИТЕ РЕАКЦИИ

Парентерално приложение на амифостин

Установено е намаляване на изявата на мукозит, езофагит и ксеростомия при приложението на амифостин по време на лъчелечение [197].

Орална хигиена

Оралната хигиена редуцира бактериалния биофилм и риска от възникването на тежък орален мукозит и остеорадионекроза. Болните трябва да бъдат насърчавани към стриктна хигиена по време на лечението [28].

Хранителен режим

– Препоръчва се прием на мека или течна кашава храна, която съдържа естествени лубриканти (банани, бамя) и голямо количество течности [197].

– Да се избягват подправки, кисели, пикантни, твърди и горещи храни, разтвори за иригации, съдържащи силни дразнещи съставки на билкова основа или алкохол [197].

– Прекратяване на тютюнопушенето и прием на алкохол [78].

– Употреба на заместители на слюнката. Те са овлажнители с пролонгирано действие и представляват палиативна грижа за пациенти със саливарна хипофункция. В САЩ се ползват разтвори, съдържащи карбоксиметилцелулоза или гел на основата на глицерат полимер. В Европа се предлагат натурални муцини – порцин стомашен муцин и бовин субмандибуларен муцин (Saliva Orthana, Luborant) [121].

– Препоръчителни са топикални апликации с флуор 1% гел за превенция на лъчев кариес [175].

Отстраняване на травматични и инфекциозни фактори

– Задължителна е профилактиката на устната кухина преди, по време на терапията и след нея. Всеки болен с открит злокачествен тумор в устната кухина и предстоящо лъчелечение подлежи на санация на устната кухина. Неравни повърхности, фрактурирани, разрушени зъби и калкулус трябва да се премахнат [3].

– Снимаеми протезни конструкции не трябва да се ползват. При налични такива е нужно те да се почистват и обработват с антимикробни разтвори [3].

– Екстрахиране на всички зъби в полето на облъчване. При перкутанно лечение се отстраняват металните конструкции и obturации и се подменят с безметални, изработва се оловна защитна пластинка с дебелина не по-малка от 3–4 мм при провеждане на интерстициална брахитерапия за карцином на езика и устния под. Целта е да се предпази долната челюст от излишно лъчево натоварване [3]. Прието е, че екстракциите трябва да бъдат придружени от профилактични мерки дори години след лъчетерапията [131]. Оптималното време за извършване на екстракция е минимум 21 дни преди облъчването. Този период е необходим за епителизация на гингивата и образуване на остеоид [74, 148].

– Зъби с пародонтални заболявания могат да абсорбират високи дози радиация, затова се екстрахират превантивно [17].

Рентгенологична класификация на зъбите с пародонтални заболявания за преценка на необходимостта от екстракция:

- минимална промяна на периодонталното пространство,
- умерено разширяване на периодонталното пространство,
- разширяване на пространството и остеолиза на ламина дура.

В трети стадий костта е контаминирана от микроорганизми, което е индикация за екстракцията на зъба [125].

Хипербарна оксигенация

Схемата на Marx [148] за профилактика на ОРН с хипербарна оксигенация при зъбна екстракция се е превърнала в стандарт. Преди екстракцията се осъществяват 20 процедури с налягане 2.5 атмосфери за 90 минути. След екстракцията се прилагат още 10 процедури. С тази схема случаите на ОРН при пациенти, преминали лъчелечение и извършена екстракция, намаляват от 29.9% на 5,4% [148]. Vudiniabola et al. отчитат сходен резултат, като случаите на ОРН намаляват от 14,3% на 3,4% с включване на ХБО [239]. В литературата е широко разпространена профилактиката на ОРН с хипербарна оксигенация, но се срещат вариации в протоколите на изпълнение [123, 124]. Някои учени смятат, че няма достатъчно доказателства за успешно профилактиране с този метод [144].

Антибактериална профилактика

Установена е необходимост от антибиотична (АБ) профилактика при извършване на екстракции на зъби на болни, преминали ЛЛ. Този подход се прилага в 86–89% от случаите на екстракция в полето на облъчване, но няма консенсус за времето на прием, дозата и вида на медикамента [124].

У нас е прието, че ако по време на лечението се налага екстракция на зъби, то интервенцията трябва да се извърши под антибиотична защита с остеотропни антибиотици (линкомицин, клиндамицин, ровамицин, родожил, азитромицин, тетрациклин) за срок не по-малък от 14 дни [3, 4].

Комбинация на полимиксин, тобрамицин, амфотерицин Б е докладвана като сполучлива за превенция на улцеративен мукозит. Има се предвид това, че тя предотвратява колонизация на грамотрицателни бактерии и развитие на вторична инфекция [174].

Употреба на антиинфламаторни и антикоагуланти

Рискът от развитие на ОРН при прием на стероидни противовъзпалителни средства намалява с 96%. Механизмът на въздействие не е изяснен [99].

Препоръки за планирана екстракция на зъби при болни, преминали лъчелечение [124]

- Орални изплаквания преди екстракция с 0.2% chlorhexidine.
- Антибиотична превенция с amoxicillin 3 g, p.o, 1 час преди екстракцията (при данни за алергия – 600 mg clindamycin).
- Постоперативен прием на amoxicillin 250 mg, 3x1 или metronidazole 200 mg, 3x1 за 3–5 дни.
- Стремеж към минимална травма.
- Отслювяване на минимално периостално ламбо и алвеолотомия, първично затваряне на раната.
- От значение е работа от опитен оператор.
- По възможност преоперативна ХБО за мандибуларни молари, изложени на висока доза ЙЛ.
- Преглед след 5 дни и ежеседмичен преглед до напълно оздравяване на раната [3].

Профилактични прегледи

Профилактичните прегледи трябва да се провеждат веднъж седмично по време на лъчелечението и един път месечно през първите 6 месеца след него.

2.9. ЛЕЧЕНИЕ НА ЛЪЧЕВИТЕ РЕАКЦИИ

2.9.1. Препоръки за терапия на мукозит

Разработени са различни протоколи за лечение и/или редуциране на честотата на орален мукозит, но никой от тях не е изведен като *златен*

стандарт [105]. Лечението на ОМ е палиативно [131]. Контролът може да се сведе до две групи действия. Първата включва управление на болката, оралното кървене и храненето, палиативно лечение на ксеростомията [126]. Втората група включва терапевтични интервенции, пряко насочени към оралния мукозит. ОМ в 3-ти и 4-ти стадий често налага хоспитализация, тъй като се овладява трудно и не може да се повлияе от перорални аналгетици [126]. Доказателствено базиран протокол за превенция и терапия на мукозит е публикуван през 2004 г. от Мултинационалната асоциация за поддържаща грижа на онкоболни (Multinational Association of Supportive Care in Cancer – MASCC) и Международната общност по орална онкология (The International Society for Oral Oncology – ISOO) [197].

Препоръчвана стратегия е 3D планиране на лъчелечението. Употребата на хлорхексидин не се предпочита. Той влияе на микробното число и предотвратява вторична инфекция, но дразни мукозата и предизвиква болка [197].

Медикаментозни средства

– Флуконазол (капсули от 150 мг) се препоръчва за лечение на доказана локална и системна кандидоза [207, 210]. Установено е, че употребата на антифунгицидни и антибактериални препарати възпрепятстват развитието на микроорганизми и влошаване на общото състояние, но нямат отношение към намаляване на симптомите и изневзвездата на орален мукозит [72].

– Топикални антиинфламаторни аналгетични средства. Бензидаминът е препарат с анти-TNF свойства [76, 77, 78]. В Европа и Америка е достъпен с името Тантум верде. MASCC протокол препоръчва, а NCCN не препоръчва бензидамин за превенция и лечение на мукозит [197]. Липсата на консенсус се дължи на факта, че той носи ползи при облъчване с дози до 50 Gy, но повечето болни получават дози над 60 Gy [171]. Според обширно проучване на Epstein et al. не са открити убедителни доказателства за ефекта на бензидамина, за да бъде включен в протокол на лечение [72].

– Топикална употреба на глутамин-аминоацид (L-glutamin, AES-14). Разтвор за изплакване на устната кухина се приготвя от 5 г глутамин и 75 мл

вода и се прилага 2 пъти дневно. Той редуцира проинфламаторните цитокини, които водят до апоптоза, участва в регенерацията на тъканите, успокоява болката, тъй като образува предпазен, бариерен слой върху улцерациите и намалява дискомфорта при хранене. Докладвано е облекчаване на симптомите на мукозит в трети стадий [178, 181].

– Насочено повлияване на възпалението. Стероидните и нестероидни противовъзпалителни са обект на много проучвания за превенция на мукозит. Няма убедителни доказателства за положителен ефект към радиоиндуцирания мукозит при прием на бетаметазон, преднизолон, простагландин E1 и E2 [76, 131].

– Бариерни агенти. Прилага се гел на основата на хидроксипропил, хидроксиетил целулоза (Zilactin, Gelclair), който създава механична бариера над улцерите, стимулира оздравителния процес и прекратява болката за 3–4 часа [16]. Може да бъде добавено активно вещество като локален анестетик (бензокаин) [135].

Сукралфат (Carafate) е суспензия на алуминиева сол, която адхерира към повърхността на улцерата. Прилага се 1–12 г/15 мл от 2 до 4 пъти дневно чрез изплакване на лигавицата [78, 83, 89, 91]. Няма достатъчно доказателства за ползи при превенция и лечение със сукралфат. До известна степен той обезболява, което се определя като положителен ефект [68].

– Управлението на болката е важна част от лечението. Повечето болни приемат системно и топикално аналгетици [78, 87]. Лидокаин гел 2% се ползва локално за временно облекчение на болката при хранене. Бензокаин гел 15% има ефект до 180 минути, което подобрява извършването на ежедневни активности, като хранене, говор [135].

Ползите от бариерните агенти, гелове и суспензии за лечението и облекчаването на симптомите на орален мукозит не са значителни. Няма убедителни аргументи за налагането им в употреба при лечението и облекчаването на симптомите на орален мукозит. Действието им е временно и единствено наличието на локален анестетик в тях може да допринесе за намаляване на болката по време на хранене [72].

– Инфуз от цвят от лайка (*Flos Chamomillae*). 3–10 г дрога се прибавя в 100 мл вода, загрева се на водна баня и след охлаждане се извършват орални иригации 3 пъти дневно. Етеричното масло на лайката съдържа хамазулен, а-бисаболол, бисаболол оксид, спироетери и флаваноиди с противовъзпалителни и епителизиращи свойства [78].

– Разтвор на натриев бикарбонат: 10 мл (1 супена лъжица) сода се разтваря в 250 мл вода. С разтвора се извършват орални иригации 2–3 пъти дневно. Сода бикарбонат алкализира слюнката, потиска развитието на микроорганизми, виреещи в кисела среда [78].

– Палифермин (Амген) е рекомбинантен човешки кератиноцитен растежен фактор (KGF), получен от *E.coli*. Той участва в оздравителната фаза на ОМ. Прилага се i.v. в доза 60 mcg/kg. За лечение на ОМ са необходими 6 дози [4, 31, 197].

– За възстановяване на вкусовия усет се препоръчва прием на цинкови препарати (220 мг, 2 или 3 пъти на ден) [194].

2.9.2. Препоръки за лечение на остеорадионекроза

Антисептици: изплаквания с разтвор на хлорхексидин 0.02% след хранене. Дебрисът трябва да бъде премахнат и да се намали микробното число в устната кухина [205].

2.9.2.1. Хипербарна оксигенация

Mainous et al. [143] за първи път предлагат употребата на ХБО за профилактика и лечение на късните лъчеви реакции [143]. Установява се намаляване на фиброзата на меките тъкани и ограничаване на мандибуларна некроза след курс на хипербарна оксигенация при болни, облъчвани по повод на рак на главата и шията [8, 86]. Marx [146] демонстрира ползата от ХБО. Той отчита увеличена васкуларизация и функционално активни клетки като сравнява препарати от болни преди и след процедурата [146].

ХБО се дефинира като кислород, който болните вдишват под налягане 1,5–2 атмосфери. Той насища хипоксичните тъкани, стимулира фибробластната пролиферация, ангиогенезата, колагеновото образуване, действа бактериостатично и бактерицидно [8, 146], стимулира фагоцитната

активност на левкоцитите [129]. Кислородът, наситил кръвта, се трансферира в тъканите чрез осмоза, която зависи от сатурацията. Тази реакция се осъществява, дори когато трофиката е компрометирана, но не и напълно преустановена [8, 142]. Прицелна точка не са некротичните тъкани, а компрометираните витални структури с метаболитни нарушения [122]. Облъчените тъкани имат 20–40% по-малка капилярна перфузия в сравнение с необлъчените [160]. ХБО не индуцира васкуларизация на нормалните тъкани и не може да се очаква ускорено заздравяване на тъкани с некомпрометиран оздравителен потенциал [8, 142]. Тя е допълнително, а не основно лечение. Използва се съвместно с хирургично отстраняване на секвестрите или успоредно с консервативно лечение и локална грижа за раната [122].

ХБО не може да бъде приложена постоперативно, ако хирургичната манипулация е неуспешна [142]. Целта е да подготви болния за дебридмънт или хирургичен графтинг. За да бъде ефективна, тя трябва да се прилага преди операцията [103].

Контраиндикациите за ХБО са нелекуван пневмоторакс, неврит, белодробни заболявания (ХОББ, емфизем и активни вирусни инфекции), конгениална сфероцитоза, хроничен синусит, епилепсия, клаустрофобия [98]. Абсолютни контраиндикации са неврит на п. orīcus и съществуваща неоплазия [146]. Странични ефекти са транзиторна миопия и пулмонална баротравма, която може да доведе до въздушна емболия. Задължителни претерапевтични изследвания са рентгенологичните и ЕКГ, УНГ и офталмологичният преглед [98].

2.9.2.2. Медикаментозна терапия

Тъканите след лъчелечение са с нарушена трофика, което лимитира действието на антимикробните препарати. За лечение на ОРН се препоръчва прием на тетрациклин и други остеотропни антибиотици за дълъг период – 3–4 месеца [4, 40, 186]. Метронидазол 250/500 мг два пъти на ден може да се включи при наличие на анаеробна инфекция [23, 149]. Morton, Simpson [156] препоръчват покритие на малки полета на открита кост и грануляционна тъкан с бисмут и йодоформ. Те запазват тъканта чиста и мека [156]. С прилагане на консервативно лечение е установен

успешен оздравителен процес в 77–96% от случаите [23, 82, 186]. Цялостно оздравяване се наблюдава при 31–48% [23, 82, 186, 251].

2.9.2.3. Хирургично лечение

Индикациите за хирургично лечение включват:

- наличие на секвестър;
- големи интраорални улцерации и фистули, които водят до болка и изтичане на ексудати [256];
- радиографски доказателства за остеолизис на долния мандибуларен ръб;
- патологична фрактура или орокутанна фистула [142].

Секвестърът се дефинира като част от костта, отделена от останалата, поради процес на некроза. Секвестрацията е отговор, при който грануляционна и съединителна тъкан обграждат инфектираната област. Некротичните тъкани пречат на заздравителния процес [147]. Докладвани са много случаи на спонтанно оздравяване на ОРН след отстраняване на секвестъра [147]. Според Wong et al. [251] не всички случаи се решават с този подход [251]. Препоръчва се секвестректомия, когато секвестърът се идентифицира рентгенологично [46].

Хирургичната процедура може да включва интра- и екстраорална ексцизия на фистулата и премахване на некротичната кост. Кървящата повърхност е ориентир за границите на некрозата [147]. Хирургичният способ може да се осъществи чрез премахване на малките секвестри, алвеолотомия с първично затваряне, затваряне на орокутанна фистула с ламба [156]. Ръбовете на резекцията се определят преоперативно с КТ, но дефинитивните граници стават видими интраоперативно [32].

2.9.2.4. Ултразвукова терапия

Тя носи терапевтични ползи в много насоки, включващи стимулация на тъканната регенерация [66], подобряване на кръвообращението на хронично исхемични тъкани [109], оздравяване на хронични варикозни улцери [66] и ангиогенезис [255].

2.9.2.5. Съвременни методи на лечение

Най-новите тенденции в превенцията и лечението на остеорадионекрозата включват терапия с пентоксифилин и α -токоферол за

период от 6 до 24 месеца [51, 81, 95]. Прескрипцията е 400 мг пентоксифилин и 500 IU α -токоферол 2 пъти дневно. Приемът започва една седмица преди хирургичната процедура и продължава 7 седмици след нея. При наличие на ОРН лечението трае още минимум 6 месеца. Ако няма подобрене, след 3 месеца се включва и медикаментът клодронат [49, 141].

Пентоксифилинът (ПТФ) е метилксантинов дериват, който действа като инхибитор на фибробластната пролиферация и продукцията на екстрацелуларен матрикс. Има анти-TNF свойства, вазодилатираща функция, увеличава еритроцитната флексибилност, инхибира инфламаторните реакции, увеличава колагеназната активност [21, 227]. Приложен самостоятелно не е ефективен в *in vivo* изследванията. В тези случаи той не проявява антифибробластния си ефект. За да бъде ефективен, дозата му трябва да бъде екстремно висока и токсична, съответно е неприложима [134].

Токоферол (витамин Е) има потискащо действие към реактивните свободни радикали, генерирани по време на лъчетерапията. Протектира клетъчните мембрани от пероксидация на фосфолипидите, има анти-TNF свойства и потиска експресията на проколагенови гени [227].

Комбинацията на двата медикамента проявява синергично действие към клетъчната регулация и екстрацелуларен матрикс, като се смята, че таргетът им е фенотипната реверсия на фибробластите [134].

Клодронатът е нова генерация бисфосфонат, който инхибира костната резорбция, като редуцира броя и активността на остеокластите и фибробластната пролиферация [199].

Обект на новите стратегии на лечение е радиоиндуцираната фиброза [52, 53]. Вече образувана, тя не регресира спонтанно, стабилизира се или се влошава с остри инфламаторни периоди. Нестероидните противовоспалителни, антиоксиданти, цинк, интерферон, вазодилататори, кортикостероиди потискат острия инфламаторен отговор, но не влияят на вече възникналата фиброза [133]. На базата на патофизиологичния механизъм е изготвено етиологично базирано лечение. Delanian et al. [53] правят проучвания на терапия с пентоксифилин и алфа токоферол,

комбинация, която е ефективна срещу процеса на фиброза на меките тъкани и костта [53]. В изследване на 53 пациенти за 4 месеца прием на витамин Е по 700 IU, линейна регресия на фиброзата е отчетена в 20% от случаите [14]. Резултатът показва, че медикаментите нямат голям ефект, ако се прилагат самостоятелно. Във втората част на изследването се комбинират, като за 6 месеца фиброзата регресира с 53%. При същия опит, проведен с експериментални прасета, се отчита по-добър резултат – регресията е с 56–79%. Той доказва психологическия фактор, влияещ на болните – участници в изследването, отсъстващ при експерименталните животни [53, 133].

При наблюденията се установяват облекчение на болката, редукция на тризмуса и затваряне на фистулите. Обещаващи са резултатите за болни, неотговорили на друго лечение [49, 53]. Delanian et al. [49, 52] описват завършено оздравяване на 12 болни след 3–5 месеца лечение с ПТФ и витамин Е на остеорадионекроза в малки участъци и подобрене с 89% на по-обширни зони на костната ектериоризация след 12 месеца [49, 52].

Отбелязва се необходимостта от по-дългосрочно изследване, тъй като лечението с пентоксифилин и витамин Е е прогресивно, продължително, бавно, с максимум ефект след 18–36 месеца [50].

2.10. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

От направения преглед на литературата става ясно, че лъчевите реакции и усложнения представляват проблем, както в диагностичен, така и в лечебен план. Те се характеризират с тежки функционални и психосоциални последици за болните и подчертано нарушаване на качеството на живот. Твърде много проучвания са направени за установяване на предразполагащите фактори и патогенетичните механизми, водещи до лъчеви реакции и до подобряване на терапевтичните подходи.

Локализацията на тумора и съответно полето на облъчване имат значение за изявата на тежките лъчеви последици. Големината на дозата и видът на лъчетерапията също предопределят тежестта им. Проучванията показват, че ранните лъчеви реакции не се повлияват осезаемо от

фракционирането на ЛЛ за разлика от късните. Отчетена е корелация между някои придружаващи заболявания, нивото на орална хигиена, вредните навици, наличието на локална травма или дентална екстракция и възникването на лъчевите реакции и усложнения.

Няма достатъчно данни за връзката между рН на слюнката, вида на патогените в нея и тяхното значение за изявата на оралния мукозит.

Липсата на актуални изследвания и на статистически данни през последните години у нас е основание за провеждане на настоящото проучване на честотата, тежестта, динамиката в клиничните изяви на лъчевите увреждания и тъканния отговор към облъчването, с цел подобряване на профилактиката, лечението и качеството на живот на болните.

III. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ПРОУЧВАНЕТО

Цел

Целта на настоящата работа е да се анализира лечението на болни с лъчеви реакции и усложнения, като се определи честотата и клиничните характеристики, имащи значение за тежестта и динамиката на тези усложнения.

Задачи

За постигането на поставената цел са формулирани следните **задачи**:

1. Да се проучат и анализират болни с лъчеви реакции и усложнения относно: пола, възрастта, придружаващите заболявания, вида, стадия и локализацията на реакциите, както и техните клинични прояви. Да се изследва времето до появата на усложненията и динамиката в тяхната изява.

2. Да се изследва количеството слюнка, рН, хигиенен индекс, наличието на патогенни микроорганизми и корелацията на тези показатели с тежестта на усложнението.

3. Да се определи корелацията между субективното чувство за сухота в устата и обективно измереното количество слюнка при контролен преглед между 1 и 3 години след облъчването.

4. Да се определи значението на туморната локализация, метода на лъчелечение, дозата и полето на облъчване върху развитието на ксеростомия, тежестта на мукозита и остеорадионекроза.

5. Да се определи влиянието на лъчевите реакции и усложнения върху качеството на живот на болните.

СОБСТВЕНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

IV. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

4.1. МАТЕРИАЛ ЗА ИЗСЛЕДВАНЕ И ЕДИНИЦИ НА НАБЛЮДЕНИЕ

Изследването обхваща период от 27 години – от 1990 до 2017 година.

За ретроспективен анализ информацията е получена от архива на Катедрата по орална и лицево-челюстна хирургия и Секцията по хистопатология към Факултет по дентална медицина – София и Клиника по лицево-челюстна хирургия към УМБАЛ „Св.Анна“ за период от 1990 до 2012 г. Проспективно информацията е събрана при лечението на пациенти на Клиниките по лицево-челюстна хирургия към УМБАЛ „Св.Анна“ и УМБАЛ „Александровска“ за период от 2012 г. до 2017 г.

Обект на клинично проучване и анализ са 162 болни с ранни или късни лъчеви реакции и усложнения, от които 129 са мъже и 33 – жени.

Участниците в изследването са разделени според вида на усложнението:

- ранни лъчеви реакции и усложнения – 30;
- орален мукозит и ранна ксеростомия – 30;
- късни лъчеви реакции и усложнения – 133;
- остеорадионекроза – 115;
- мекотъканни възпалителни процеси – 8;
- ксеростомия, при 10 е изследвана самостоятелно – 36.

Случаите, изследвани ретроспективно, са 97, включващи остеорадионекроза – 94, и късни възпалителни процеси – 3.

Болните, изследвани проспективно, са 65, а случаите са 66 поради наличие на един болен с 2 вида лъчеви усложнения. Те включват орален мукозит и ранна ксеростомия – 30; самостоятелно изследвана късна ксеростомия – 10; остеорадионекроза – 21; възпалителни процеси – 5. При последните 2 групи успоредно е изследвана и късната ксеростомия.

При всички случаи с остеорадионекроза е приложено хирургично лечение, като са ползвани методите на костен дебридмънт, алвеолотомия с първично зашиване на раната или резекция на костта при тежките некрози.

Авторът е участвал пряко в лечебния процес при 65 от проспективно проследените болни. При 24 са проведени оперативни интервенции по повод остеорадионекроза и супуративни възпаления. При 42 случая е проведено медикаментозно лечение по повод на орален мукозит и възпалителни процеси.

Наблюдавани показатели:

1. Показатели, свързани с болните

- разпределение по пол
- разпределение по възраст
- коморбидност – АХ, диабет

2. Показатели, свързани с усложнението

- вид на усложнението
- тежест
- локализация на усложнението
- време до поява на усложнението
- динамика на усложнението

3. Показатели, свързани с тумора

- локализация на тумора
- стадий

4. Показатели, свързани с лъчелечението

- вид на лъчелечението
- доза на облъчване

5. Показатели, свързани със слюнката

- количество, рН, буферен капацитет на слюнката

– наличие на патогени

– хигиенен индекс

6. Лечение на усложнението

– вид лечение

7. Влияние върху качеството на живот

Общата клинично-патологична характеристика е представена в таблица 1.

Табл. 1. Обща клинично-патологична характеристика на изследваните единици

Клинична характеристика	Брой	Процент (%)
Мъже	129	79,6
Жени	33	20,4
<40 години	12	7,4
>40 години	150	92,6
Орален мукозит	30	18,5
Ксеростомия	10	6,2
Мекотъканни възпалителни процеси	8	4,9
Остеорадионекроза	115	71,0
Туморна характеристика		
Под на устната кухина	38	23,5
Език	64	39,5
Тонзила	23	14,2
Буза и устна	12	7,4
Слюнчени жлези	8	4,9
Гингива на горна и долна челюст	30	18,6 %
Доза на лъчелечение		
<60 Gy	12	7,4
>60 Gy	150	92,6
Лечение и профилактика		
Медикаментозно	42	27
Хирургично+антибиотично	19	67,8
Хирургично+антибиотично+ антифибротично	7	5,2

Източници на информация

Информацията е попълнена в анкетни карти. Проспективно изследваните болни са проследени клинично и амбулаторно. За ретроспективен анализ, както и за данни относно онкологичното заболяване и проведеното лъчелечение, източникът на информация е историята на заболяването, медицински епикризи и патохистологичните формуляри.

4.2. МЕТОДИ

4.2.1. Клинични изследвания

След формулирането на целта на изследването са определени включващи и изключващи критерии за подбор на болните.

Включващи и изключващи критерии за подбор на болните

Подборът на наблюдаваните болни и техните параметри са дело на докторанта в тясно сътрудничество с научния ръководител.

За изследването е избрана група от 162 болни. От тях 65 са проспективно наблюдавани, като са диагностицирани чрез клиничен преглед и параклинични изследвания. Докторантът участва лично при хирургичното лечение на 21 случая на остеорадионекроза и при амбулаторното и клинично лечение на 45 случая на остеорадионекроза, орален мукозит, ксеростомия и други мекотъканни усложнения.

Обемът на хирургичната интервенция и терапевтичния подход са определени след обсъждане на лечебния екип с участието на докторанта.

Критерии за подбор

- болни от двата пола;
- случаи с остеорадионекроза;
- случаи с орален мукозит;
- случаи с ксеростомия;
- случаи с мекотъканни възпалителни процеси след лъчелечение;
- болни, които са провели или в момента на изследването провеждат лъчелечение.

Критерии за изключване

- случаи с рецидив на първичния тумор в зоната на остеорадионекрозата;
- болни, които провеждат бисфосфонатна терапия успоредно с лъчетерапията;
- болни, които провеждат лъчетерапия извън лицево-челюстната област;
- болни с недостатъчно данни.

4.2.2. Хирургично лечение

Хирургичният способ се осъществява при случаи на остеорадионекроза чрез:

- костен дебридмънт
- секвестректомия
- алвеолотомия с първично затваряне на раната
- ексцизия и затваряне на орокутанна фистула на себе си или с ламба
- резекция при патологична фрактура

Хирургични граници

При дебридман или секвестректомия подходът е максимално щадящ и възможно най-атравматичен, с минимално отслюяване на периост. Некротичната кост е премахната с цел здрави, витални граници, чийто белег е кървящата костна повърхност. Внимателно са отстранени всички секвестри и при необходимост е извършена алвеолотомия, намаляване на височината на алвеоларния гребен и плътното, първично затваряне на оперативната рана.

При патологична фрактура е извършена частична мандибулектомия чрез интраорален достъп с минимално отслюяване на периост и заглаждане на костните ръбове.

4.2.3. Консервативно лечение

1. При случаи на остеорадионекроза успоредно с хирургичното лечение е извършена и медикаментозна терапия.

– Антибиотично лечение: при индикации, след антибиограма или емпирично, при възможност антибиотици с остеотропна насоченост.

– Антифибротична терапия: при 5 от проспективно изследваните болни с ОРН е приложена антифибротична терапия с пентоксифилин 2x400 мг и витамин Е 3x200 мг за минимален период от 6 месеца. При двама от болните с късна ксеростомия е предписана профилактика по същата схема поради необходимост от санация на устната кухина.

2. При орален мукозит, ксеростомия и случаите на мекотъканни възпалителни процеси е назначена медикаментозна терапия.

– Антибиотично лечение: след микробиологично изследване и антибиограма.

– Друга медикаментозна терапия – хигиенни, антисептични, противовъзпалителни средства, локални гелове с анестетик, хидратиращи средства и хранителен режим.

4.2.4. Изследване на демографски, клинични, терапевтични и туморни характеристики

4.2.4.1. Демографски характеристики – данни за пол, възраст

Възраст

Според възрастта на болните към момента на диагнозата са разпределени в следните групи:

1 група – от 31 до 40 години – 12 (7,4%) случая

2 група – от 41 до 50 години – 31 (19,1%) случая

3 група – от 51 до 60 години – 53 (32,7%) случая

4 група – от 61 до 70 години – 51 (31,5%) случая

5 група – от 71 до 80 години – 14 (8,6%) случая

6 група – от 81 до 90 години – 1 (0,6%) случая

Пол

Критерии за групиране по пол

Група мъже – 129 (79,6%) случая

Група жени – 33 (20,4%) случая

4.2.4.2. Клинични характеристики

Те включват:

- вид на усложнението
- локализация на усложнението
- стадий
- време до поява на усложнението
- наличие на симптоматика

Определяне на вид и локализация на лъчевата реакция

Използвани са методите на обективното изследване – оглед, палпация. При показания е назначена рентгенография. Според анатомичните структури локализациите са определени:

- лигавица на устната кухина
- слюнчени жлези
- горна челюст
- долна челюст

Определяне на стадий

Чрез клиничен преглед е стадирана остеорадионекрозата при първи клиничен преглед по класическата скала на Marx [147].

За определяне на тежестта на орален мукозит са ползвани критериите за оценка по скалата на NCI-CTC [168] на 7-ми, 14-ти, 21-ви ден от началото на лъчелечението. Окончателното стадиране е определено от най-тежкия стадий за този период.

Тежестта на ксеростомията е определена чрез тестове за стимулирана и нестимулирана слюнка.

Време до поява на усложнението

При наличие на остеорадионекроза е отбелязано времето от края на лъчелечението до нейната поява. При орален мукозит и ксеростомия е

отчетено времето от началото на лъчелечението до първите клинични симптоми.

Наличие на симптоматика

Отчетено е наличието на болка, нарушен вкус, сухота в устата, затруднение в храненето, преглъщане, артикулация, фетор, фистули, тризмус, патологична фрактура.

4.2.4.3. Терапевтични характеристики

- вид лъчелечение
- доза на лъчелечение

4.2.4.4. Туморни характеристики

- локализация
- стадий на тумора

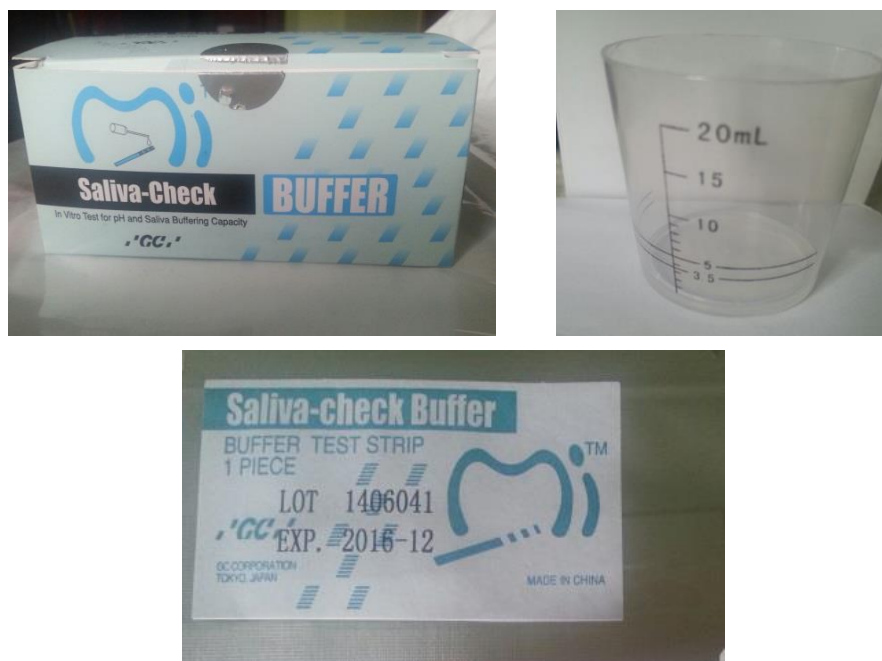
Информацията за терапевтичните и туморни характеристики е получена от медицинските епикризи на болните от хоспитализациите им по повод на лечение на онкологичното заболяване в лечебните заведения.

4.2.5. Микробиологично изследване

Проведено е микробиологично изследване в микробиологична лаборатория, като материалът е взет от раневата повърхност или от слюнката и е транспортиран с помощта на стерилна среда **Eurotubo на Dentalab**. При наличие на патогени е направена антибиограма.

4.2.6. Изследване на слюнката

Обективното изследване е извършено с помощта на сет на **GC, Saliva-Chek-Buffer**. Той съдържа индивидуални градуирани контейнери за събиране на стимулирана и нестимулирана слюнка, парафинови блокчета за стимулиране на слюнчения ток, лакмусни ленти за определяне на киселинността на слюнката и буферни ленти – за буферния капацитет (фигура 1).



Фиг. 1. Система за измерване на количествени и качествени характеристики на слюнката GS Saliva-Check Buffer:
А – измервателна система; **В** – контейнер за колекция на слюнка;
С – лакмусни ленти за киселинност и за буферен капацитет

Тест за нестимулирана слюнка

Първият визуален тест за оценка на слюноотделянето е извършен след екартиране на долната, подсушаване на лигавичната ѝ повърхност и изчакване до появата на малки капки слюнка. Ако това се случи до 60 секунди, означава, че слюнченият ток е в норма. Ако са изминали повече от 60 секунди, слюноотделянето е компрометирано.

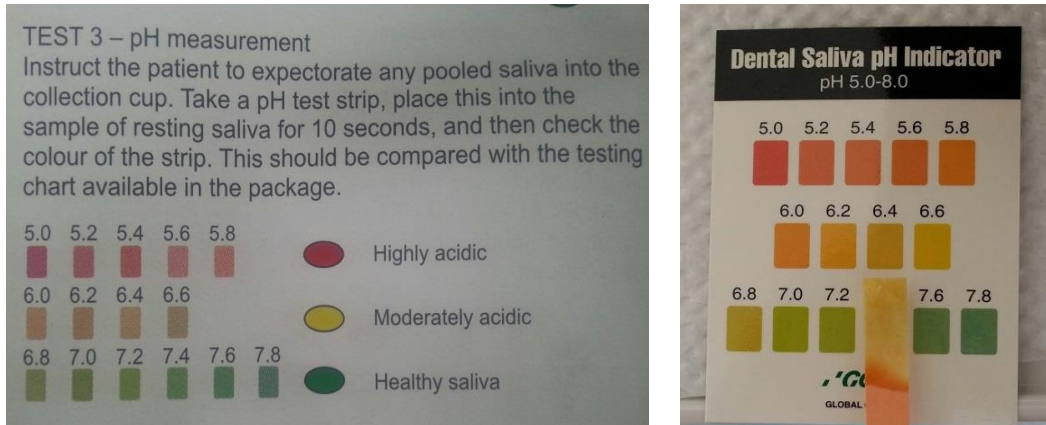
За определяне на количеството на стимулирана слюнка е необходимо пациентът да дъвче парафиново блокче за фиксиран период от време, обикновено 5 минути, без да преглъща слюнка. След този период тя се събира в индивидуален контейнер. В норма слюнката трябва да бъде над 5 мл. Между 3.5 и 5 мл има намален слюнчен ток, а количество под 3.5 мл означава силно смущение в слюноотделянето.

Състояние на слюнката

Чрез визуален метод се определя състоянието на слюнката, нейният вискозитет, цвят. Нормално тя трябва да е с ниска вискозност, прозрачна, еднородна, водниста. Когато се наблюдава разтеглива, лепкава слюнка, това говори за силно увеличен вискозитет и намалено слюноотделяне. Когато тя е пенеста, вискозитетът ѝ е увеличен. Направена е оценка с

помощта на маркиране на три цвята – червен (силно увеличен вискозитет), жълт (увеличен), зелен (норма).

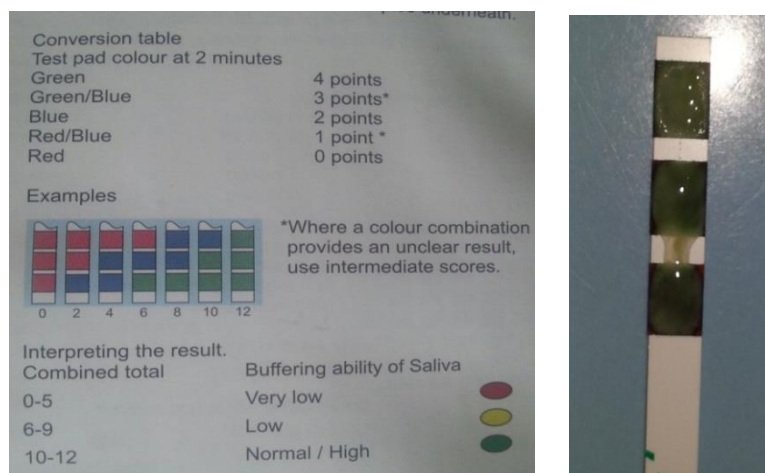
За изследване на рН на слюнката е необходимо потапяне на лакмусна лента в нея и след 10 секунди е възможно определяне на киселинността по стандартна скала (фигура 2).



Фиг. 2. А – скала за измерване на киселинност, **В** – метод за измерване на киселинност

Определяне на буферен капацитет

С капкомер се поставя слюнка върху три полета от тест лента. След 2 минути резултатът може да бъде отчетен. Промяната в цвета на полетата носи определен брой точки. Зеленото отговаря на: 4 точки, зелено/синьото – 3, синьото – 2, червено/синьо – 1, червено – на 0. Сборът на точките от трите полета трябва да бъде 10–12 при нормален буферен капацитет, 6–9 при нисък и 0–5 при екстремно нисък (фигура 3).



Фиг. 3. А – скала за измерване на буферен капацитет, **В** – метод за измерване на буферен капацитет

Субективно изследване на чувството за сухота в устата

Извършва се с помощта на субективна, визуална, аналогова скала (VAS) [176]. Усещането за трудност при говор и преглъщане поради сухота, количеството слюнка, степента на сухота в устата, гърлото, устните и езика, както и нивото на жажда се отразяват собственоръчно от пациента върху градуирани, хоризонтални скали с дължина 100 мм. Левият край на скалата сочи пълна липса на симптоми и носи 0 точки, а десният отчита екстремно големи стойности на оплакванията и отговаря на 100 точки. Сумата от точките за осемте въпроса показва субективната степен на ксеростомия – под 472 точки (под 59%) без симптоми или слаба симптоматика и над 472 точки (41%) – наличие на симптоми на ксеростомия. За индивидуалните въпроси съответно под/над 54%. При контролно изследване се отчита промяна в състоянието при разлика от минимум 25 точки за всеки въпрос [176].

4.2.7. Изследване на зъбния, пародонтален, ендодонтски и хигиенен статус

След клиничен преглед са отбелязани наличието на: зъби, зъбен кариес, пародонтално заболяване и ендодонтски лезии, като са използвани различни рентгенографии – дигитална ортопантомография и сегментни рентгенографии по Dick.

Изследване на хигиенен статус

Нивото на орална хигиена е определено с помощта на индекс на Green-Vermillion [102]. Зъбните повърхности се изследват, като се разделят на 6 сегмента. За всяка челюст по 3, два странични, обхващащи моларите и премоларите и един фронтален сегмент. Изследват се вестибуларната и лингвална повърхност на един зъб от всеки сегмент. Поставя се оценка по скалата от 0 до 3. Всички стойности се събират, като се разделят на броя изследвани зъби. Плаковият и калкулус индекс се изчисляват поотделно, като сборът им отразява общият хигиенен индекс.

Критерии за оценка на плаката

0 – няма плака

1 – наличие на плака в маргиналния ръб, до 1/3 от зъбната повърхност

2 – плака, покриваща до 2/3 от зъбната повърхност

3 – плака, покриваща над 2/3 от зъбната повърхност

Критерии за оценка на калкулус

0 – няма калкулус

1 – супрагингивален калкулус, покриващ не повече от 1/3 от зъбната повърхност

2 – супрагингивален калкулус покриващ не повече от 2/3 от зъбната повърхност или отделни острови субгингивален калкулус

3 – супрагингивален калкулус покриващ повече от 2/3 от зъбната повърхност или масивен субгингивален калкулус около цервикалната зона на зъба [102].

4.2.8. Оценка на качеството на живот

За определяне на влиянието на лъчевите реакции и усложнения върху качеството на живот на болните е използван стандартен въпросник на Европейската организация за изследване и терапия на рак (EORTC), инструментът EORTC QLQ C30 и допълнението към него, отнасящо се до болни, подложени на лечение на онкологично заболяване на глава и шия – QLQ N&H35. Той съдържа въпроси, чрез които болните сами определят степента на изява на промените в четирите направления, определящи качеството на живот – физическо, емоционално, социално и функционално състояние. Проведени са две анкети през период от 6 месеца. Отговорите от EORTC QLQ-C30 са сумирани в 3 обособени групи, които отразяват общия статус, функционалния статус и субективните симптоми. Отговорите от QLQ N&H35 формират 18 основни направления – интензивност на болката, затруднения в преглъщането, обонянето и вкуса, говора,

проблеми при обществено хранене, социалните контакти, сексуалността, проблеми със зъбите, нормалното отваряне на устата, ксеростомията, сгъстена слюнка, гадене, чувство на слабост, необходимостта от прием на аналгетици, хранителни добавки, нужда от сондово хранене, загуба или наддаване на тегло. Изчислението и групирането на отговорите в основните направления е извършено по методичното указание, публикувано от EORTC [5]. Извършен е сравнителен анализ между двете анкети, който определя промяната в качеството на живот с времето в позитивна или негативна посока. Според резултатите е отчетена промяната в качеството на живот и са определени необходимите действия за неговото подобряване.

4.2.9. Текущ контрол и наблюдение на болните

Методиката на проследяване на болните по време на и след дефинитивното лечение е извършено чрез клиничен преглед, образни методи и проследяване на състоянието на лигавицата, слюнката, устната кухина и челюстните кости.

При наличие на ранна лъчева реакция е отбелязана динамиката в развитието ѝ по време на лъчетерапията чрез контролен преглед на 7-ми, 14-ти, 21-ви ден, както и състоянието на оралната лигавица и слюнката между 1 и 3 месеца след края на лечението.

За оценка на късната ксеростомия е изследвана група пациенти 1–3–5 години след лъчелечението.

За случаите на остеорадионекроза са насрочени контролни прегледи през 6 месеца след хирургичната интервенция и/или антифибротичната терапия.

Информацията е отбелязана в анкетни карти.

Критерии за оценка на динамиката на лъчевите усложнения

– Промяна в стадия на оралния мукозит на 7-ми, 14-ти и 21-ви ден по време на лъчелечението и оздравителния процес след 1 до 3 месеца. Отчетено е количеството, рН и буферен капацитет на слюнката за определяне нивото на ранна ксеростомия.

– Оценка на слюнката 1–3–5 години след края на лъчелечението за изява на късната ксеростомия и отчитане на субективното чувство на сухота в устата по VAS скала.

– Промяна в клиничната изява на остеорадионекрозата – липса, стационариране или прогресия.

4.2.10. Статистически анализ

Статистическите обработки са направени с програмата SPSS 13.0.

Извършен е описателен анализ с помощта на групировки по един или няколко признака, обобщаващи показатели – относителен дял, средна аритметична, медиана, мода, квантили.

Проведен е диагностичен анализ, за да се оценят определени зависимости между променливи, които са измервани на силни скали. Тук са използвани корелационни коефициенти на Пирсън, както и рангова корелация на Спирман, а също така и множествена линейна регресия. Тествани многомерни връзки са анализирани с помощта на изградени логистични регресионни модели (Multinomial Logistic Regression).

Диагностичен анализ за връзки между променливи, мерени на слаби скали, е извършван с помощта на хи-квадрат анализа и коефициенти на Крамер. Също така са тествани и значими ефекти относно проявени относителни дялове, базирайки се на Clopper–Pearson модела.

При описание на количествени показатели е проведен тест за проверка на нормални величини на Колмогоров–Смирнов.

Извършен е анализ на разликата в средни величини, като статистическата значимост на проявените разлики са тествани с помощта на модели за тестване на средна разлика (ANOVA/t-test). Резултатите от тези модели са засичани с приложени непараметрични аналози (Wilcoxon/Mann–Whitney тестове), като целта е да се елиминира евентуално влияние от неспазване на изискванията на ANOVA моделите и в същото

време да се използва максимално силен параметричен статистически метод.

За изследване на свободния от заболяване период до появата на ОРН е извършен анализ и графично представяне на резултатите по метода на Kaplan–Maier.

За оценка на нивото на значимост на определени емпирични характеристики са използвани базираните на предположения относно разпределението на тестваните признаци нива. Като гранична стойност за равнището на значимост се приема $p=0.05$, освен ако не е изрично отбелязана друга стойност. Съответните оценки за значимостта на определена емпирична характеристика на гореописаните тестове се сравнява с тази гранична стойност от 0.05. Ако тя е по-малка от 0.05, тестваният ефект се приема за статистически значим, ако е по-голяма от 0.05, тестваният ефект се приема за статистически незначим.

V. РЕЗУЛТАТИ

5.1. ПО ЗАДАЧА 1.

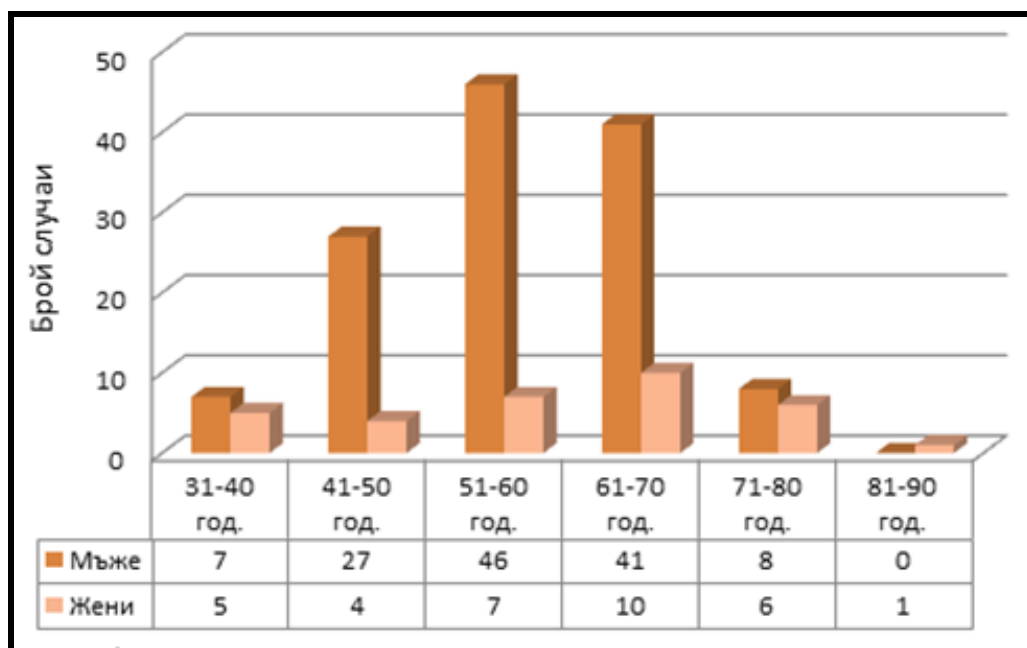
Да се проучат и анализират болни с лъчеви реакции и усложненията относно: пола, възрастта, придружаващите заболявания, вида, стадия и локализацията на реакциите, както и техните клинични прояви. Да се изследва времето до появата на усложненията и динамиката в тяхната изява.

Възраст на изследвания контингент

Разпределението на болните по възраст и пол е представено в таблица 2 и фигура 4.

Табл. 2. Разпределение на пациентите по пол и възраст

Възраст \ Пол	Общ брой (%)	Мъже Бр. (%)	Жени Бр. (%)
31–40 г.	12 (7,4)	7 (5,4)	5 (15,2)
41–50	31 (19,1)	27 (20,9)	4 (12,1)
51–60	53 (32,7)	46 (35,7)	7 (21,2)
61–70	51 (31,5)	41 (31,8)	10 (30,3)
71–80	14 (8,6)	8 (6,2)	6 (18,2)
81–90	1 (0,6)	0 (0)	1 (3)
Общо	162 (100)	129 (79,6)	33 (20,4)



Фиг. 4. Разпределение на пациентите по пол и възраст

От таблица 2 и фигура 4 се вижда, че лъчевите реакции и усложнения се срещат най-често във възрастта между 51–60 години. В тази възрастова група са 53 (32,7%) болни. Тенденцията се запазва и във възрастта между 61–70 години – 51 (31,5%) болни. Висока е честотата и в групата между 41–50 години (31/19,1%). В групата на 31–40-годишните са 12 (7,4%) случая, а в групата на 81–90-годишните – 1 болен (0,6%).

С нарастването на възрастта и при двата пола се наблюдава и увеличаване на честотата на лъчевите реакции и усложнения. При мъжете най-висока е във възрастта 51–60 години. При жените лъчевите реакции се изясняват най-често между 61–70 години.

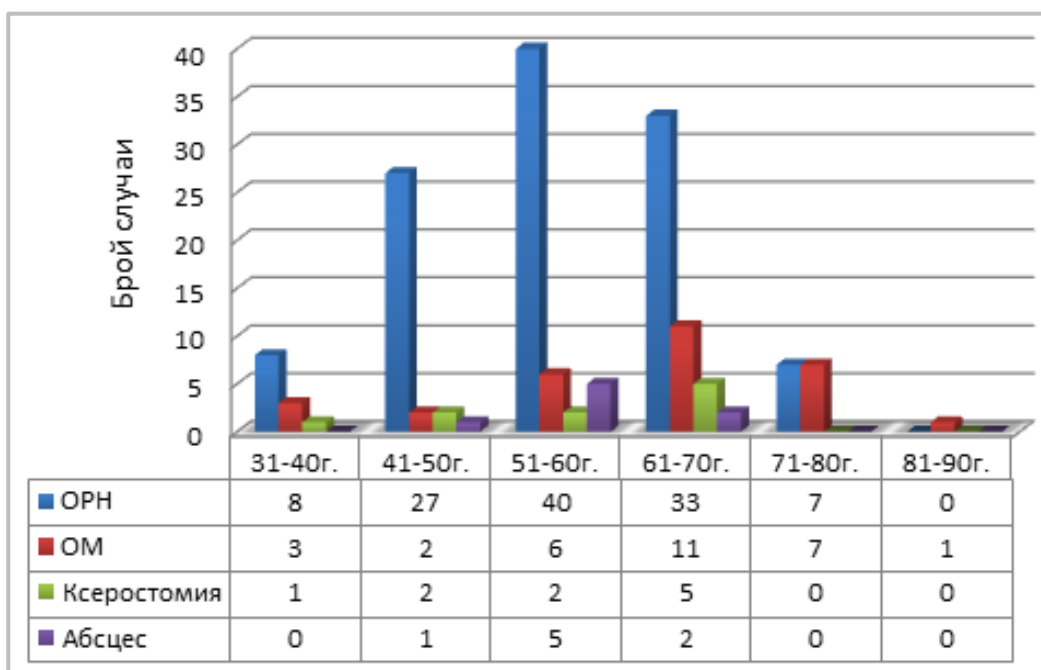
Възрастта на болните варира в диапазон между 34 и 84 години, като средната възраст е 57,20 години.

Установява се, че случаи на лъчеви реакции и усложнения в диапазона >40 години са 150 (92,6%), а в групата < 40 години са 12 случая (7,4%). В проучения материал не се установяват болни на възраст под 30 години.

Разпределението на болните по възрастови групи според вида на лъчевата реакция е представено в таблица 3 и фигура 5.

Табл. 3. Разпределение на случаите по вид на лъчевата реакция спрямо възрастта

Лъчева реакция	Възраст Бр. (%)					
	31–40 г.	41–50 г.	51–60 г.	61–70 г.	71–80 г.	81–90 г.
ОРН	8 (7)	27 (23,5)	40 (34,8)	33 (28,7)	7 (6,1)	0 (0)
ОМ	3 (10)	2 (6,7)	6 (20)	11 (36,7)	7 (23,3)	1 (3,3)
Ксеростомия	1 (10)	2 (20)	2 (20)	5 (50)	0 (0)	0 (0)
Абсцес	0 (0)	1 (12,5)	5 (62,5)	2 (25)	0 (0)	0 (0)
Общо	12 (7,4)	31 (19,1)	53 (32,7)	51 (31,5)	14	1 (0,6)



Фиг. 5. Разпределение на случаите по вида на лъчевата реакция или усложнение спрямо възрастта

Установява се увеличаване на броя на случаите на ОРН с възрастта, като пик се наблюдава в групата 51–60 години. По сходен начин са разпределени случаите на възпалителни процеси, докато най-големият брой случаи на орален мукозит и ксеростомия са в групата 61–70 години.

Приложена е логистична регресия (Multinomial Logistic Regression), за да се оцени влиянието на възрастта към лъчевите реакции и усложнения. Възрастта е третирана като променлива, която евентуално влияе върху резултата, което влияние искаме да проверим за статистическа значимост. Оценката на конкретното влияние на възрастта се изчислява чрез коефициенти, които дават шансове за промяна (odds-ratio) на една променлива спрямо друга. В случая са сравнени шансовете за промяна, като се търсени връзки между изследваните лъчеви усложнения.

Възрастта се потвърждава като статистически значим фактор за проявата на лъчеви усложнения в едно направление с емпирично ниво на статистическа значимост ($p=0,042$). Връзката се изразява в следното:

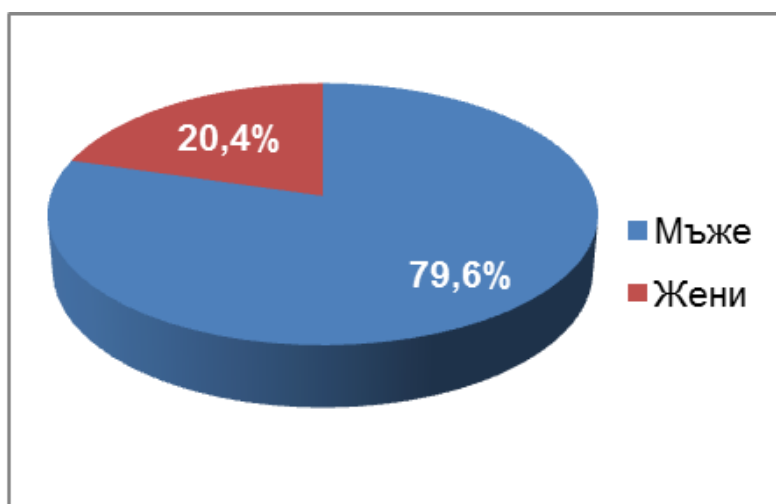
– При увеличение на възрастта с една година шансовете за проява на орален мукозит спрямо остеорадионекроза се увеличават 1,059 пъти.

В останалите случаи няма значим статистически ефект.

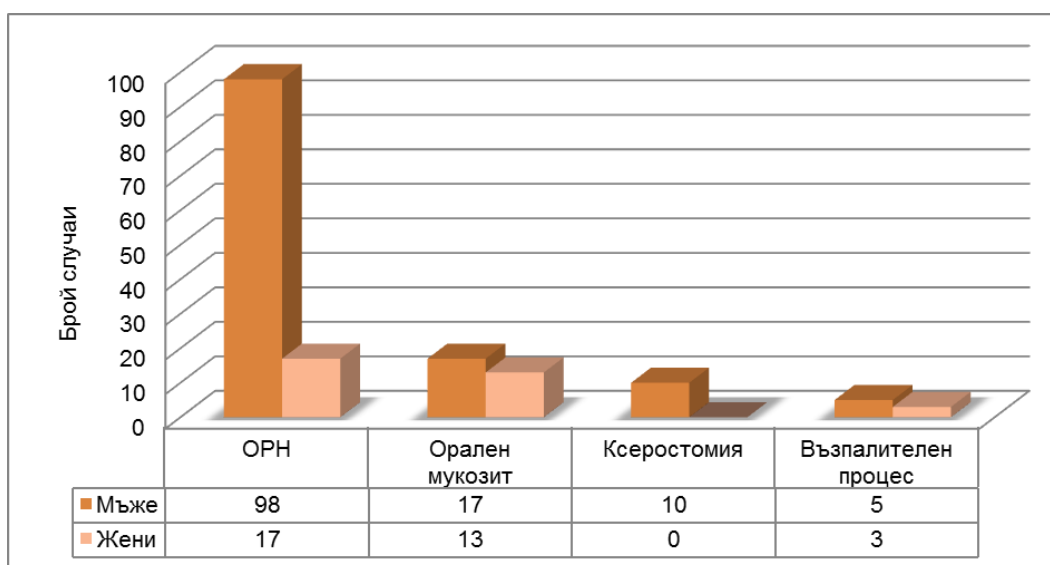
Разпределение по пол

Случаите на ЛР и усложнения при мъжете са 129 (79,6%) и 33 (20,4%) при жените (фигура 6).

Установява се, че ЛР преобладават във всяка възрастова група при мъжете (таблица 2, фигура 4). Те доминират по брой и при всяка група от изследваните лъчеви реакции и усложнения (фигура 7). Мъжете с диагностицирана ОРН са 98 (85,2%) спрямо жените, които са 17 (14,8%). Представителите от мъжки пол с ОМ са 17 (56,7%), а от женски са 13 (43,3%). В групата на болните, изследвани за късна ксеростомия, всички 10 са мъже, а възпалителните заболявания са разпределени 5 (62,5%)/3 (37,5%) в полза на мъжете.



Фиг. 6. Разпределение на случаите по пол



Фиг. 7. Разпределение на случаите по вид на усложнението спрямо пола

Хи-квадрат анализ е приложен, за да се анализира връзката между пола и заболяемостта. Потвърдена е значима връзка между пола и проявата на заболяемостта ($p=0,002$), която се проявява в следното:

– Мъжете значително по-често от жените страдат от остеорадионекроза.

– Жените значително по-често страдат от орален мукозит.

– При другите две заболявания разликите в проявата по пол не могат да се потвърдят като статистически значими.

Разпределение по придружаващи заболявания и вредни навици

От изследването на проспективно наблюдаваните болни се установява наличие на артериална хипертония при 22 (33,8%) случая и при 6 (9,2%) – на диабет, като придружаващи заболявания.

Отчетени са вредните навици, като тютюнопушене и прием на алкохол, и се установява, че броят на пушачите е 11 (16,9%), а на употребяващите редовно алкохол е 5 (7,7%).

Не се установява статистически значима връзка на гореспоменатите фактори и тежестта на изява на остеорадионекроза ($p=0,833$) и орален мукозит ($p=0,675$).

Няма достатъчно данни за определяне на коморбидността на ретроспективно изследваните болни.

Разпределение по вид и локализация на ЛР

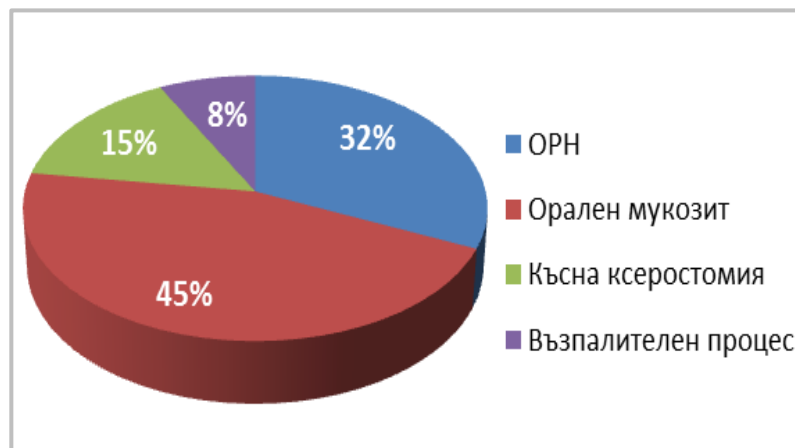
Засягането на челюстните кости от ОРН е налично при 115 (70,6%) от изследваните болни. Установява се, че значително по-голяма е честотата на развитие на усложнението в долната челюст – 109 (95,6%) спрямо 5 (4,4%) случая – на горната челюст.

От общо 97 ретроспективно изследвани болни се установяват 94 (96,9%) случая на ОРН и 3 – на възпалителни процеси.

Проспективно изследваните болни са 65 и 66 поради наличие на един пациент с проява на две лъчеви реакции и усложнения, в различен период от време. Наблюдават се 30 случая (45,4%) с РЛР. Всички са случаи на ОМ с ранна ксеростомия. Болните с КЛР са 36 (54,5%). ОРН се наблюдава при 21 (31,8%) от случаите, при 5 (7,6%) – късни възпалителни процеси. Секрецията на слюнчените жлези е изследвана самостоятелно при 10 (15,1%) болни с късни оплаквания от сухота в устната кухина. Освен тях при всички 65 проспективно наблюдавани болни се установява засягане на слюнчените жлези в различна степен.

Наблюдава се, че най-често срещаната лъчева реакция е ОМ, придружена с ксеростомия.

На фигура 8 е представено съотношението между лъчевите реакции и усложнения при проспективно изследваните болни.



Фиг. 8. Разпределение според вида на лъчевите последици

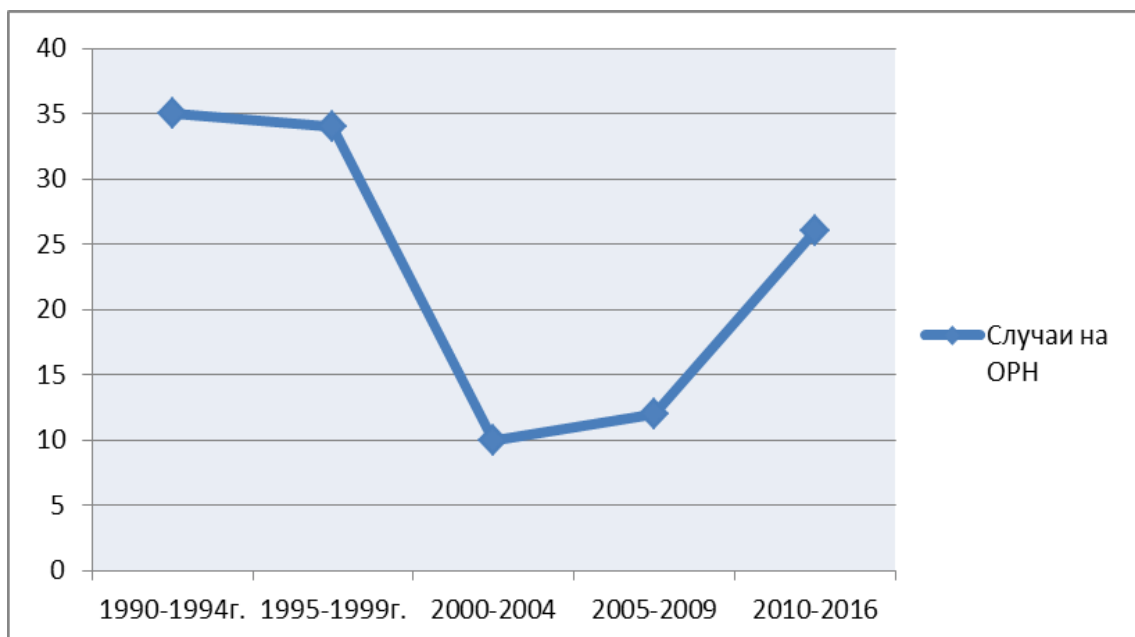
Разпределение на регистрираните случаи на ОРН по години

При изследване на регистрираните случаи на ОРН във времеви интервали през 5 години, между 1990 и 2017 г. се установява, че най-голям брой на диагностицирани болни има в периода 1990–1994 година (35 болни/29,9%). Тази тенденция се запазва и през 1995–1999 (34 болни/29,1%). Следва период на подчертано намаляване в броя на случаите между 2000–2004 (10 болни/8,5%) и 2005–2009 година (12 болни/10,3%). В последните години (2010–2017) отново се наблюдава възходяща градация в честотата (26 болни/22,2%).

Разпределение на случаите на ОРН по години е представена в таблица 4 и фигура 9.

Табл. 4. Разпределение на случаите на ОРН през период от 5 г.

Период	Брой (%) случаи на ОРН
1990–1994	35 (29,9%)
1995–1999	34 (29,1%)
2000–2004	10 (8,5%)
2005–2009	12 (10,3%)
2010–2017	26 (22,2%)
Общо	117 (100%)



Фиг. 9. Разпределение на случаите на ОРН според периода от време

Разпределение по тежест на лъчевите реакции

Разпределение по тежест на ранните лъчеви реакции

След стадиране по NCI-CTC се установява, че най-често е наблюдаван ОМ в трети стадий – 21 (70%). В групата на ОМ във втори стадий са 5 (16,6%) случая. Изследвани са 2 (6,6%) болни в четвърти стадий и 2 (6,6%) – в първи стадий.

Разгърнатата картина на орален мукозит се наблюдава след 7-мия ден от лъчетерапията. Пик на клиничната изява на лъчево-индуцирания мукозит е установен между 14-ти и 21-ви ден, при кумулативна доза над 30 Gy, като той се изразява с най-тежък стадий на заболяването.

При болните с развитие на трети и четвърти стадии (76,6%) е определено критично намаляване на количеството на стимулирана слюнка под 3,5 мл/5 мин, с тежка сухота в устната кухина. При пациентите в първи и втори стадии ксеростомията не е толкова силно изявена.

Изследване по тежест на късната ксеростомия

При изследване на стимулираната слюнка на група болни с късна ксеростомия между 6 месеца и 1 година след ЛТ, както и при болните с ОРН и късни възпалителни процеси се установява преобладаващ брой случаи (23/63,9%) с умерено намаляване на количеството слюнка от 3,5–5 мл/5 мин. При 3 (8,3%%) от случаите слюнката е в норма над 5 мл/5 мин, а критично количество слюнка под 3,5 мл/5 мин има в 10 от случаите (27,8%).

Установено е, че 6–12 месеца след лъчелечението силно понижено слюноотделяне се запазва при 27,8%. При 72,2% от случаите се наблюдава подобрене и увеличаване на слюнчения ток в сравнение с резултатите при ранната ксеростомия по време на лъчелечението.

Изследване на ОРН по тежестта

ОРН е диагностицирана и стадирана по системата на Маркс при първия преглед на проспективно изследваните болни. Най-голяма е честотата на ОРН в първи стадий. Установяват се 14 (66,6%) случая. Налични са 7 (33,3%) случая във втори стадии на ОРН. Прогресия на заболяването с времето се установява при 14 от болните (Резултати по първа задача, Динамика на ОРН).

От всички ретроспективно и проспективно изследвани болни данни за достигане на тежка степен на ОРН и възникване на патологични фрактури има при 18 (15,4%), а фистули са налични при 4 от пациентите (0,8%).

Разпределението на лъчевите реакции и усложнения по тежестта в момента на диагностицирането е представено в таблица 5.

Табл. 5. Разпределение на лъчевите реакции и усложнения според тежестта

Вид	Орален мукозит				Ранна ксеростомия		Късна ксеростомия		ОРН		
	1	2	3	4	<3,5 мл/ мин	3,5–5 мл/ мин	<3,5 мл/ мин	3,5–5 мл/ мин	1	2	3
Брой %	2 6,6	5 16,6	21 70,0	2 6,6	23 76,6	7 23,3	10 27,7	26 72,2	14 1,8	7 82,9	0 0

Разпределение според субективните оплаквания на пациентите, имащи връзка с вида и тежестта на лъчевите реакции и усложнения

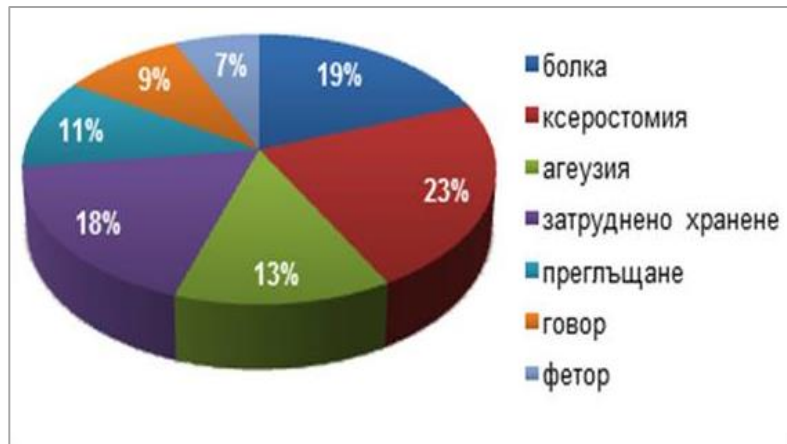
Изследвани са субективните оплаквания на всички проспективно изследвани болни, за да се определи дали те имат статистически значима връзка с вида и тежестта на лъчевите реакции. Включени са няколко групи оплаквания като променливи – болка, ксеростомия, агеузия, затруднение в храненето, преглъщането, говора, наличие на фетор в устната кухина. Отговорите превишават броя на случаите поради болни с наличие на повече от едно оплакване.

Прави впечатление, че най-честият симптом е ксеростомията (65/22,8%), налична при всички болни, следван от болката (55/19,3%). На трето място по честота се нарежда затрудненото хранене (51/17,9%), последвано от агеузия (37/13%), затруднено преглъщане (31/10,9%), говор (27/9,5%). На последно място остава наличието на фетор в устната кухина (19/6,7%).

Разпределението според оплакванията е представено на таблица 6 и фигура 10 (приложение 2 – фигура 35).

Табл. 6. Разпределение според клиничните симптоми

Симптоми	Количество	Брой	%
Болка		55	19,3
Ксеростомия		65	22,8
Агеузия		37	13,0
Затруднено хранене		51	17,9
Преглъщане		31	10,9
Говор		27	9,5
Фетор		19	6,7



Фиг. 10. Разпределение според клиничните симптоми

Разпределение според симптома болка

При изследването е установено, че има статистически значима връзка между болката и вида на лъчевото усложнение ($p=0,01$), която се изразява в следното:

– При изследваните болни с ксеростомия значително по-рядко е наличен болков симптом в сравнение с орален мукозит и остеорадионекроза.

От изследването става ясно, че стадият на остеорадионекрозата не влияе върху симптома болка. Търсената връзка няма статистическа значимост ($p=1,0$).

Открива се значима връзка при изследване на тежестта на орален мукозит и болката ($p=0,016$).

Установява се, че значително по-често в първи стадий на мукозит липсва болка в сравнение с останалите стадии на лъчевата реакция. Респективно значително по-рядко в първи стадии има болков симптом, сравнено с останалите стадии.

Разпределение според симптома ксеростомия

При изследване на връзката на ксеростомията като симптом с вида на лъчева реакция или усложнение, както и с тяхната тежест, не може да се установи значима връзка, тъй като всички изследвани болни имат проява на ксеростомия и тя не може да се сметне за променлива. Това означава, че видът и тежестта на лъчевите реакции нямат отношение към проявата на ксеростомия и вероятно тя се влияе от други фактори.

Разпределение според симптома агеузия

При изследване на влиянието на вида на лъчевото усложнение върху липсата на вкусово усещане – агеузия, е установена статистически значима връзка с ниво на статистическа достоверност $p=0,000$.

Агеузия се среща значително по-често при болни с орален мукозит, сравнено с ОРН и ксеростомия, и значително по-рядко при болни с ксеростомия в сравнение с ОРН и орален мукозит.

Не е установена статистически значима връзка между тежестта на ОРН и наличието на агеузия, т.е. прогресията на лъчевата некроза на костта не допринася за промяна във вкусовия усет (0,613).

Подобен е резултатът при изследване на взаимовръзката между тежестта на орален мукозит и наличието на агеузия. Не е открита статистически значима връзка ($p=0,276$).

Разпределение според симптома затруднено хранене

При изследване на връзката между симптома затруднено хранене и вида на лъчевото усложнение не се установява статистическа значимост с коефициент $p=0,188$.

При изследване на връзката между затрудненото хранене и тежестта на ОРН не се открива статистически значим ефект. Тежестта на ОРН и нейния стадий не допринасят значително за затрудненото хранене ($p=1,0$).

Връзката между същата променлива и тежестта на орален мукозит също няма статистическа значимост ($p=0,406$).

Разпределение според симптомите затруднено преглъщане, говор и наличие на фетор в устната кухина

При изследване на връзката между симптома затруднено преглъщане и вида на лъчевата реакция или усложнение е установено статистически значимо влияние. Коефициентът на статистическа значимост е $p=0,000$ и се изразява в следното:

– Затруднение в преглъщането се среща значително по-често при ОМ в сравнение с останалите лъчеви реакции и значително по-рядко при ОРН.

Установена е значима връзка и със затрудненията в говора с коефициент $p=0,000$, която се изразява в следното:

– Затруднение в говора се среща най-често при ОМ, следван от ксеростомия и значително по-рядко при ОРН.

Открита е връзка между вида на лъчевата реакция и наличието на фетор в устната кухина ($p=0,014$). Тя се изразява в това, че този клиничен симптом се среща значително по-често при ОМ в сравнение с останалите лъчеви усложнения.

При изследване на влиянието на тежестта на ОРН върху проявата на гореспоменатите симптоми не е установена значима връзка, като коефициентът при затруднено преглъщане е $p=1,0$, при затруднен говор е $p=0,574$, а при фетор в устната кухина е $p=1,0$. Клиничната проява на тези променливи не зависи от стадия заболяването.

Различна е взаимовръзката между тези субективни оплаквания и тежестта на орален мукозит. Тук не е открита статистически значима връзка само между стадия на мукозит и наличието на фетор ($p=0,757$).

Установена е връзка между степента на изява на орален мукозит и затруднено преглъщане ($p=0,020$), както и затруднен говор ($p=0,020$), която се изразява в следното:

– Значително по-често се среща затруднение в преглъщането и в говора, при орален мукозит в трети стадий в сравнение с другите нива на тежест.

– Значително по-рядко се среща затруднение в преглъщането и говора при орален мукозит в първи стадий в сравнение с другите нива на тежест.

Прогресията на лъчевата реакция оказва влияние върху затруднението в преглъщането и говора, като с напредване на стадия, честотата на тези оплаквания се увеличава.

Разпределение според наличието на фактори от зъбен произход, имащи връзка с тежестта на лъчевите реакции и усложнения

Изследвани са проспективно болните, като е отбелязано наличието на фактори от зъбен произход, които евентуално биха имали връзка с тежестта на лъчевите реакции поради кумулиране на лъчево натоварване или фокална инфекция.

Болните са разделени в няколко групи според това дали са частично обеззъбени, изцяло обеззъбени, болни с генерализиран лъчев кариес и болни с наличие на неснемаеми метални конструкции в устната кухина.

Резултатите превишават броя на случаите поради наличието на болни с повече от един фактор.

Разпределението е следното:

При болните с ОРН има 14 случая (42,4%) на частично обеззъбени, 4 случая (12,1%) на тотално обеззъбени, 11 случая (33,3%) с лъчев кариес и 4 случая (12,1%) с налични метални конструкции.

При болните с орален мукозит има 21 случая (70%) на частично обеззъбени, 6 случая (20%) на тотално обеззъбени, 2 случая (6,7%) с лъчев кариес и 1 случай (3,3%) с налични метални конструкции.

Разпределението на пациентите по факторите от зъбен произход са представени в таблица 7.

Табл. 7. Разпределение според факторите от зъбен произход

Лъчева последица Фактори от зъбен произход	ОРН Бр./%	Орален мукозит Бр./%	Общо Бр.
Частично обеззъбени	14/42,4	21/70,0	35
Изцяло обеззъбени	4/12,1	6/20,0	10
Лъчев кариес	11/33,3	2/6,7	13
Метална конструкция	4/12,1	1/3,3	5
Общо (брой)	33	30	63

При изследването не е установена статистически значима връзка между стадийното развитие на остеорадионекрозата и наличните фактори от зъбен произход. Не може да се потвърди влиянието на тези фактори към тежестта на некрозата ($p=0,118$).

При изследването на стадийното развитие на орален мукозит и наличните фактори от зъбен произход също не е установена статистически значима връзка. Не може да се потвърди влиянието на тези фактори към тежестта на мукозита ($p=0,310$).

Разпределение по време до възникването на лъчевите реакции

Време до възникването на орален мукозит

Установен е дебют на клинична симптоматика на ОМ с прилагането на кумулативна доза 10 Gy. При първия контролен преглед от началото на

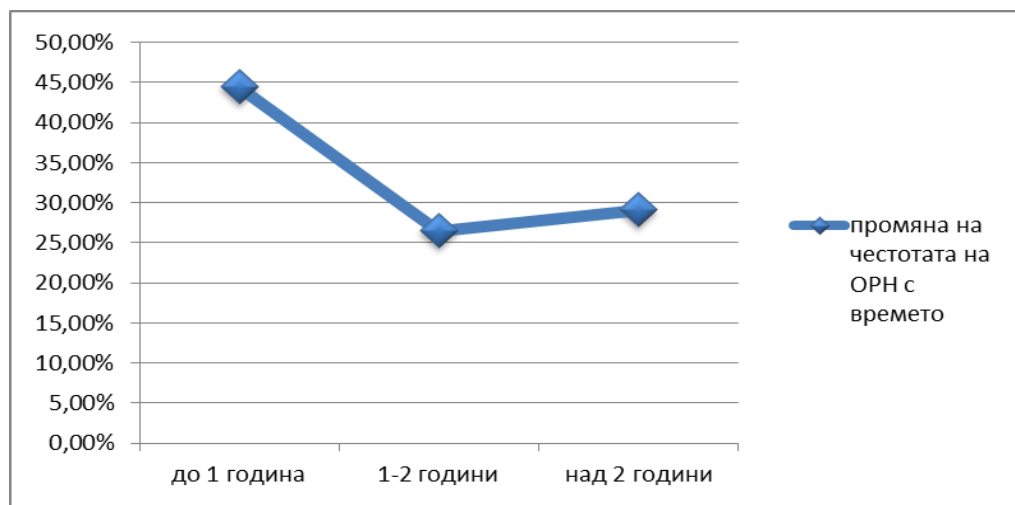
лъчетерапията на 7-мия ден се наблюдават болни в първи и втори стадий на мукозит. Установена е разгърната картина на ОМ при 100% от болните при втория контролен преглед на 14-тия ден и при доза 14–28 Gy.

Време до възникването на ксеростомия

С прилагането на първите дози на ЛТ се наблюдава оплакване от чувство за сухота в устата при 100% от болните.

Време до възникването на ОРН

Времето до появата на ОРН е разделено на 3 периода – до 1 година, между 1 и 2 години, над 2 години след края на лъчелечението. Установява се, че критична за появата на ОРН е първата година след облъчването. Болните са 54 (44,4%). Остава висока честотата между 1–2 години с леко понижение – 31 (26,5%). В периода след 2 години рискът не намалява и честотата се запазва висока – 34 (29,1%). Резултатите са илюстрирани на фигура 11.



Фиг. 11. Риск от възникване на ОРН с увеличаване на периода от време след лъчелечението

Извършено е изследване на разпределението на ОРН във времето по метода на Kaplan–Maier. То отразява преживяемостта на болните в проценти до появата на ОРН в месеци и онагледява резултатите. Според тях средната аритметична преживяемост на болните без проява на ОРН е 28,829 месеца, като долната и горната граници са съответно 21,643 месеца и 36,015 месеца. Прогнозата на заболяването показва, че преживяемостта на пациентите без заболяване до 30 месеца е 25%, до 12 месеца е 50%, а

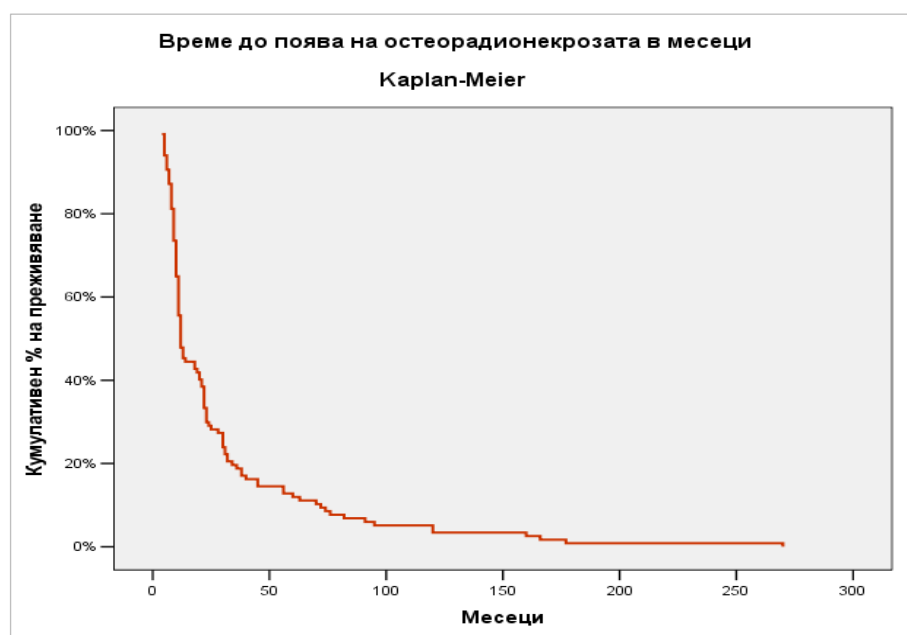
до 9 месеца е 75%. Резултатите са представени в таблици 8 и 9 и фигура 12.

Табл. 8. Средни аритметични стойности и мода на преживяемостта до проявата на ОРН в месеци

Средна аритметична стойност на преживяемостта без проява на ОРН в месеци				Мода на преживяемостта без проява на ОРН в месеци			
Прогноза	Std. Error	95% доверителен интервал		Прогноза	Std. Error	95% доверителен интервал	
		Горна граница	Долна граница			Горна граница	Долна граница
28,829	3,666	21,643	36,015	12,000	1,247	9,556	14,444

Табл. 9. Прогноза на преживяемостта до проявата на ОРН в месеци

25%		50%		75%	
Прогноза	Std. Error	Прогноза	Std. Error	Прогноза	Std. Error
30,000	3,461	12,000	1,247	9,000	0,502



Фиг. 12. Разпределение на преживяемостта до поява на ОРН по Kaplan-Meier

Изследвана е връзката между времето до поява на ОРН и няколко групи провокиращи фактори – травма в устната кухина, извършена дентална екстракция или друга хирургична интервенция ($p=0,819$), доза на облъчването ($p=0,743$) и вид на лъчелечението. Нито една от тестваните връзки не може да се потвърди като статистически значими.

Динамика на лъчевите реакции и усложнения

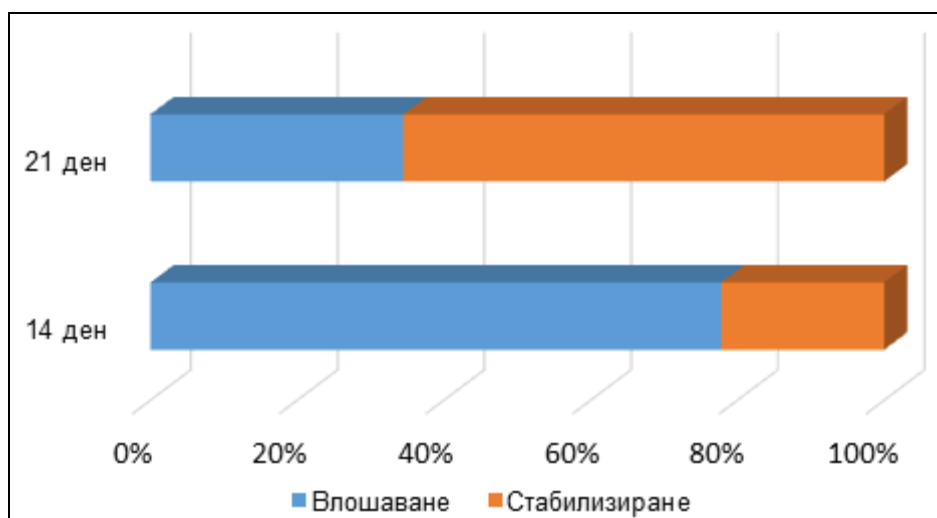
Динамика на оралния мукозит

Динамиката на ОМ е установена при клиничен преглед на 7-мия, 14-ия и 21-вия ден по време на лъчелечението, както и между 2–4 седмици след края му. На 7-мия ден при 12 (72,7%) от болните се наблюдава ОМ в първи стадий, а при 15 във втори стадий. В 3 (27,3%) случая все още няма клинична манифестация в този период. При тях симптоматиката се изяснява на 10–14-ия ден. При 100% от болните пик на заболяването се установява на 14–21-вия ден при кумулативна доза 28–35 Gy, както и ескалиращо оплакване от ксеростомия още с първите дози на ЛТ. При контрола на 14-ия ден случаите в първи стадий са 2, във втори и трети са налични равен брой случаи – 13, и 1 случай в четвърти стадий. На 21-вия ден от началото на лъчетерапията преобладават болните в трети стадий – 21, във втори стадий са 5, а в първи и четвърти стадий – по 2 случая във всяка група. При контролен преглед се установява начало на оздравителен процес на лигавицата от 2 до 3 седмици след приключване на терапията.

Резултатите от проведената проверка за разлика в изчислени дялове за проява на влошаване показват значима разлика на 21-вия ден спрямо 14-ия ден. Най-значима прогресия на ОМ се установява от 7-мия до 14-ия ден от началото на лъчетерапията. От 14-ия до 21-вия ден има значимо намаляване на проявата на влошаване ($p=0,0019$). Резултатите от разпределението според динамиката на ОМ са представени в таблица 10, фигура 13 (приложение 3 – таблица 18).

Табл. 10. Разпределение според динамиката на ОМ

Динамика \ Контролен преглед	14-и ден	21-ви ден
Влошаване	77,8%	34,5%
Стабилизиране	22,2%	65,5%
Подобрение	0,0%	0,0%



Фиг. 13. Динамика на ОМ до 21-вия ден от началото на ЛЛ

Динамика на ксеростомията

За изследване на динамиката на ксеростомията са включени всички проспективно наблюдавани болни, като са разделени според проявата на ранна или късна сухота в устата. Групата с проява на късна ксеростомия включва случаите с ОРН, с възпалителни процеси и самостоятелно изследваните за ксеростомия. Контролният преглед е извършен 1–3 години след края на ЛЛ.

Резултатите от теста при наличие за късна ксеростомия са: 3 случая с нормална слюнчена секреция (8,3%), 23 (63,8%) от болните секретират слюнка 3,5–5 мл/5 мин, а при 10 (27,%) количеството остава критично ниско (под 3,5 мл/5 мин).

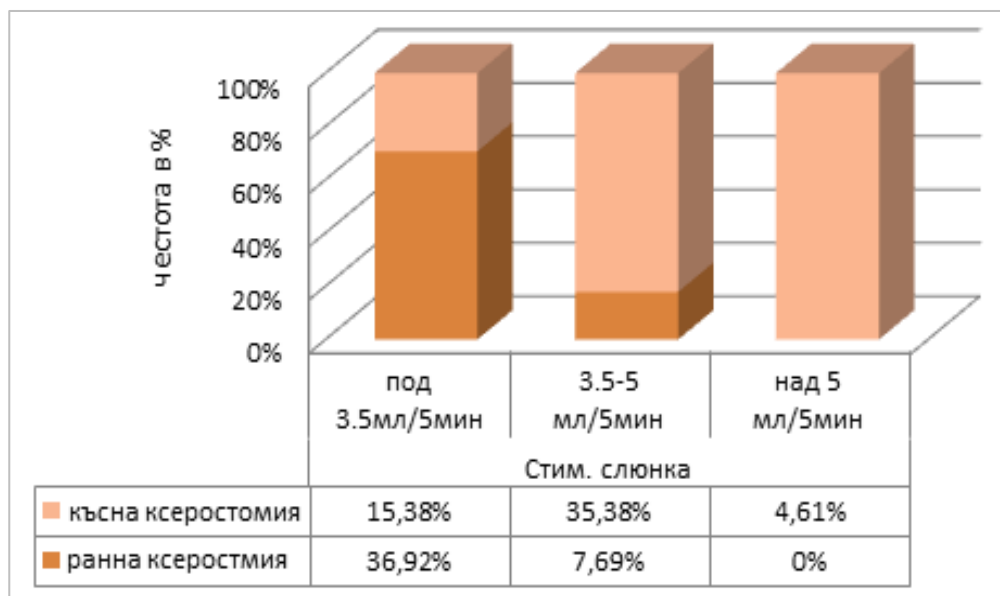
Групата на случаите с проява на ранна ксеростомия включва всички случаи на орален мукозит с налични данни за на сухота в устата по време на лъчелечението (29/82,8%). Резултатът е секреция на слюнка под 3,5 мл/5 мин при 24 случая и 5 (17,2%) случая със секреция 3,5–5 мл/5 мин.

За да се проследи динамиката на ксеростомията е потърсена връзка между нея и количеството на секретирана стимулирана слюнка и нейната промяна с времето.

Установена е статистически значима връзка между секрецията на слюнката в устната кухина и ранната и късна ксеростомия с коефициент на статистическа достоверност $p=0,000$, която се изразява в следното:

- При ранната ксеростомия значително по-често се измерва количеството на секретирана стимулирана слюнка под 3,5 мл/5 мин.
- При късната ксеростомия значително по-често се измерва количеството на стимулирана слюнка 3,5–5 мл/5 мин.

Тези резултати потвърждават, че с времето секрецията на слюнка в устната кухина се подобрява (фигура 14; приложение 3 – таблица 19).



Фиг. 14. Разпределение на количеството стимулирана слюнка спрямо вида на ксеростомията

Динамика на остеорадионекрозата

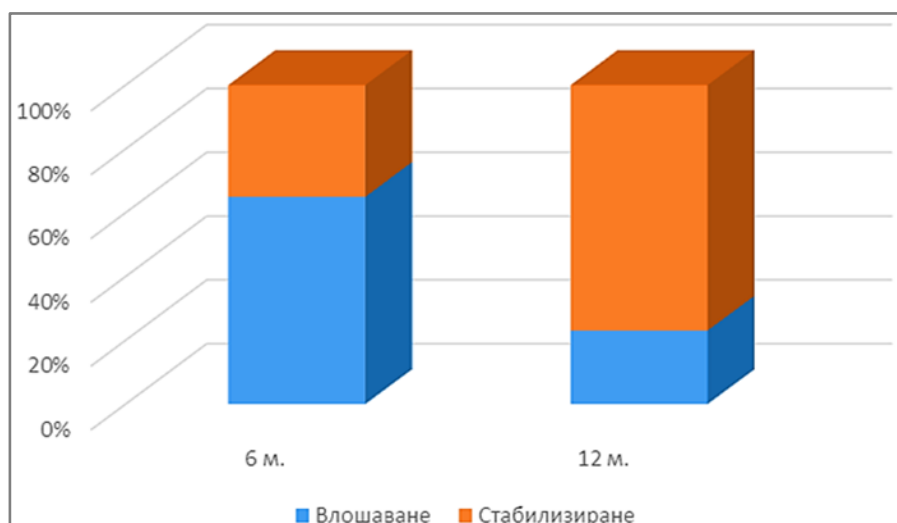
Динамиката в развитието на ОРН е проследена с наблюдение на проспективно изследваните случаи през период от 6 месеца. При 13 (65,0%) от 21 случая е установено влошаване на състоянието 6 месеца след диагнозата и началото на лечението на ОРН. Липса на динамика има при 7 (35%) случая. След 1 година се наблюдава прогресия при още 3 (23,1%) от случаите, а при 10 има стационаране на процеса (76,9%). След антиоксидантна терапия с ПТФ и витамин Е е установен 1 случай (5,9%) на завършен оздравителен процес на ОРН в трети стадий. След още 6 месеца следва нов пик на заболяването и възникване на патологична фрактура. На контролен преглед след 18 месеца е налична прогресия на още 3 случая на ОРН.

Прави впечатление каскадната прогресия на усложнението във времето. Периоди на ремисия и временно стационариране на процеса се редуват с нов тласък на влошаване и загуба на кост.

Данните от резултатите от проведената проверка за разлика в изчислени дялове за проява на влошаване показват значима разлика след 12 месеца спрямо първото измерване. Установява се, че най-значима прогресия на ОРН има до 6 месеца след възникването. От 6 месеца до една година има значимо намаляване на проявата на влошаване, като преобладават случаите на стационариране на процеса след проведеното лечение ($p=0,0248$). След 1 година се наблюдава нов тласък на влошаване на ОРН. Поради недостатъчен брой случаи за потвърждение на статистическа достоверност последният период не е включен в резултатите. Прави впечатление, че не е установен нито един случай на подобрение. На таблица 11 и фигура 15 (приложение 3 – таблица 20) е представено разпределението на случаите според динамиката на ОРН във времето.

Табл. 11. Разпределение според динамиката на ОРН до 18 месеца след възникването

Динамика \ Контролен преглед	6 мес.	12 мес.	18 мес.
Влошаване	65,0%	23,1%	66,7%
Стабилизиране	35,0%	76,9%	33,3%
Подобрение	0,0%	0,0%	0,0%



Фиг. 15. Разпределение според динамиката на ОРН до 1 година след възникването

5.2. ПО ЗАДАЧА 2.

Да се изследва количеството слюнка, рН, хигиенен индекс, наличието на патогенни микроорганизми и корелацията на тези показатели с тежестта на усложнението.

Резултати от изследване на количеството и рН на слюнката

Разпределение на случаите според нестимулиран слюнчен ток

При визуален метод за определяне на секрецията на слюнката е установено намалено слюноотделяне при 100% от проспективно наблюдаваните 30 болни с ОМ, 10 самостоятелно изследвани с късна ксеростомия и още 26 болни с ОРН и късни възпалителни процеси, които са включени към втората група.

При изследване на връзката между количеството на нестимулирания слюнчен ток и тежестта на оралния мукозит не е установено статистически значимо влияние поради липса на различни случаи в една от променливите (при всички случаи има намален нестимулиран слюнчен ток).

Разпределение на случаите според стимулирания слюнчен ток

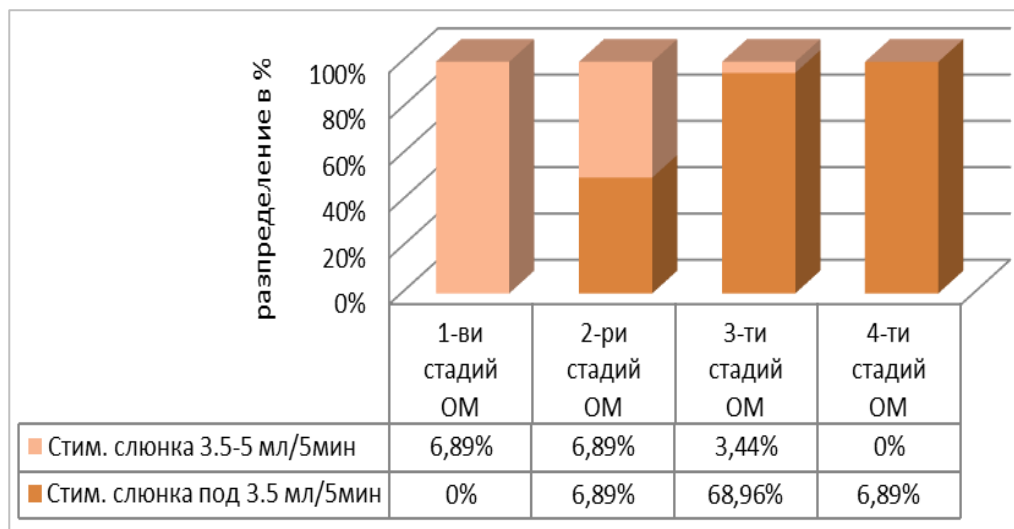
Данните от теста за стимулиран слюнчен ток при ОМ показват, че 25 болни (82,8%) са с количество слюнка под 3,5 мл/5 мин и 5 болни (17,2%) с количество 3,5–5 мл/5 мин. При 3-ма от болните слюнката е с критично количество.

При изследване на количеството на слюнчена секреция на 21-вия ден в пика на лъчевата реакция се наблюдават 2 случая в първи стадий на орален мукозит със слюнчен ток 3,5–5 мл/мин и нито един под 3,5 мл/мин. Във втори стадий са 5 случая – 2 с количество отделена слюнка 3,5–5 мл/мин и 3 с количество под 3,5 мл/5 мин. В трети стадий се откриват най-много болни – 21, като при 20 от тях количеството на слюнката е под 3,5 мл/5 мин и при 1 тя е 3,5–5 мл/5 мин. В групата на четвърти стадий са двама болни с критично количество слюнка.

При анализ на връзката между количеството секретирана слюнка и тежестта на орален мукозит може да се потвърди статистически значим ефект ($p=0.003$).

Установява се, че при болни с орален мукозит в първи стадий, значително по-често се наблюдава количество слюнка 3,5–5 мл/5 мин. Също така при болни в трети стадий на орален мукозит по-често се наблюдава количество слюнка под 3,5 мл/5 мин в сравнение с тези със слюнка над тези стойности. С други думи, прогресията в тежестта на мукозита оказва влияние върху намаляването на слюнчената секреция. Резултатът е представен на фигура 16, приложение 2 – фигура 36, приложение 3 – таблица 21.

Прави впечатление, че случаи със слюнка над 5 мл липсват, случаите с количество 3,5–5 мл намаляват с прогресия на стадия, докато тези с количество под 3,5 мл рязко се покачват. В четвърти стадий се наблюдава спад поради ограничения брой случаи в тази група.



Фиг. 16. Разпределение на количеството слюнка спрямо стадия на ОМ

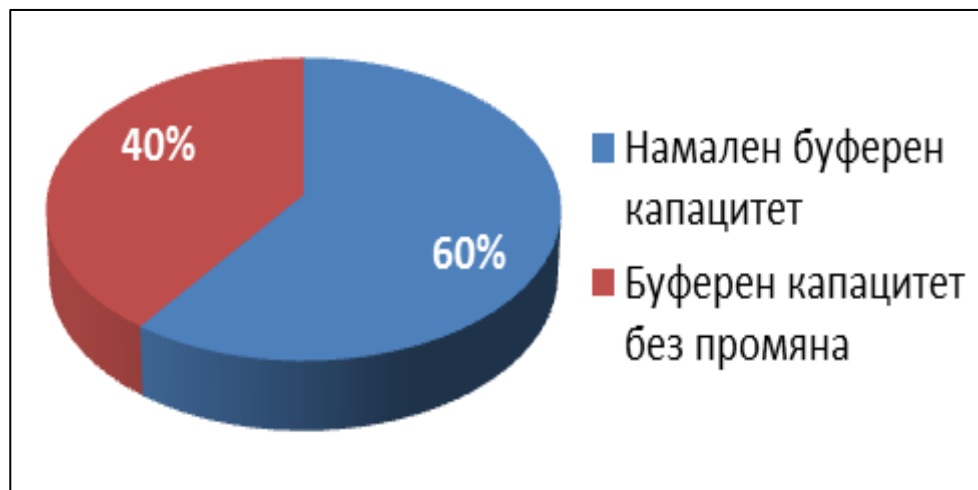
Резултатите от същия тест при наличие на късна ксеростомия са: 3 случая с нормална слюнчена секреция (8,3%), 23 (63,8%) от болните секретират слюнка 3,5–5 мл/5 мин, а при 10 (27,%) количеството остава критично ниско (под 3,5 мл/5 мин).

Установява се статистически значима връзка между стимулирания слюнчен ток при ранна или късна ксеростомия ($p=0,000$) (Резултати по първа задача, динамика на ксеростомията).

Резултати от изследването на буферния капацитет на слюнката

В изследването се установява, че от всички 65 проспективно изследвани болни има 39 случая на намален или критично намален

буферен капацитет на слюнката. В 26 от случаите той е без промяна. Резултатът е представен във фигура 17.



Фиг. 17. Разпределение според буферния капацитет

При изследване на връзката на буферния капацитет на слюнката с тежестта на оралния мукозит не може да се установи статистическа значимост ($p=0,122$). Не може да се потвърди влиянието на стадия на мукозит върху буферния капацитет, както и обратното.

Резултати от изследването на рН на слюнката

След рН тест на слюнката се установява, че при 63,3% от болните с ОМ се отчита понижаване на рН на слюнката. В 10,0% от случаите слюнката е неутрална, а при 23,3% се наблюдава алкална среда. Прави впечатление високата честота на случаите с алкално рН.

При късната ксеростомия се наблюдава малка разлика в киселинността на слюнката. Установяват се 8,3% случаи с $pH=7$, 55,5% с $pH<7$ и 36,1% с $pH>7$.

Приложена е и логистична регресия (Multinomial Logistic Regression), за да се оцени влиянието на рН върху стадия на орален мукозит, като киселинността е третирана като променлива, която евентуално влияе върху резултата, което трябва да се провери за статистическа значимост.

рН се потвърждава като статистически значим фактор за тежестта на мукозита с емпирично ниво на статистическа значимост ($p=0,007$).

При изследване на шансовете за промяна на стадията на мукозит в сравнение с най-тежкия 4-ти стадий се установява, че рН не допринася значимо за проява на някой от стадията, различен от 4-ти стадий. Разликите между резултат за 4-ти стадий и всеки от другите три, не могат да се обяснят с различията в рН на слюнката.

Значимата връзка в изследването се дължи на разликата между ОМ (2-ри и 3-ти стадий). При алкализиране на слюнката и повишение на рН с единица, шансовете за проява на 2-ри стадий спрямо 3-ти стадий на ОМ се повишават с близо 4 пъти (3,926). Констатира се по-честа проява на 2-ри стадий в сравнение с 3-ти стадий при алкализиране на слюнката.

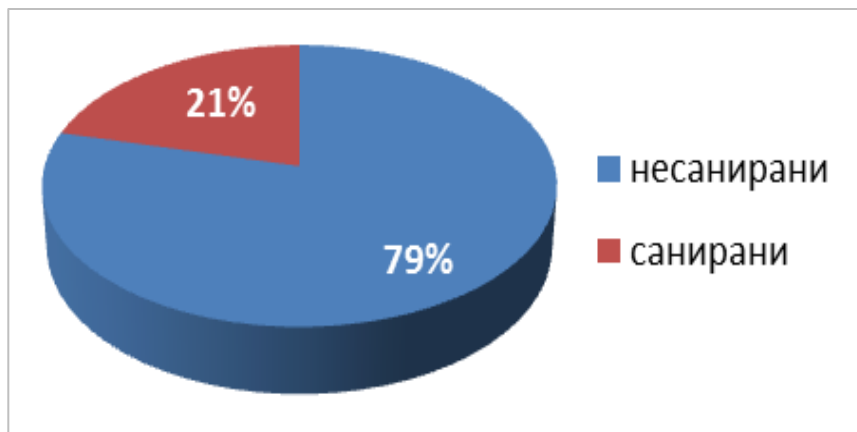
Разпределението на количеството и рН на стимулираната слюнка е представено в таблица 12.

Табл. 12. Разпределение на рН според количеството и киселинността на слюнката

Вид лъчева реакция	Количество стимулирана слюнка		рН	=7	<7	>7
	<3,5 мл/ 5 мин	3,5–5 мл/ 5 мин				
ОМ	24 (82,8%)	5 (17,2%)		3 (10,0%)	19 (63,3%)	7 (23,3%)
Късна ксеростомия	10 (27,8%)	23 (63,9%)		3 (8,3%)	20 (55,5%)	13 (36,1%)

Резултати от изследването на зъбния статус

Изследвани са наличните данни от проспективно наблюдаваните болни относно техния зъбен статус, като са разделени в 2 групи според това дали съзъбието е санирано или не и има ли този статус влияние върху тежестта на лъчевите реакции и усложнения. В групата на болните с остеорадионекроза има 18 болни, 15 болни с несанирано съзъбие и 3 случая на санирано съзъбие. В групата на орален мукозит има 25 болни, 19 несанирани и 6 санирани. Прави впечатление големият брой несанирани болни и в двете групи усложнения (фигура 18).



Фиг. 18. Разпределение на пациентите според зъбния статус

При изследването обаче не се установява статистически значима връзка между тежестта на ОРН ($p=0,172$), на оралния мукозит ($p=0,519$) и зъбния статус на болните.

Резултати от изследването на хигиенния индекс

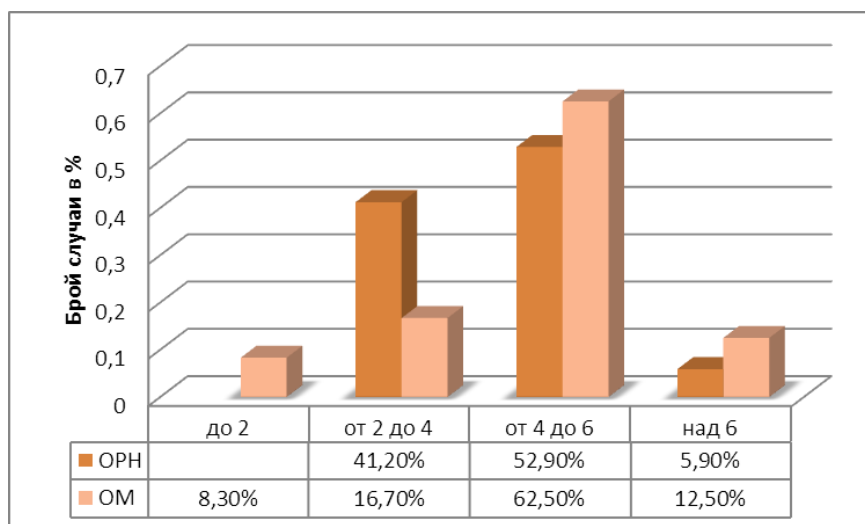
За изследване на хигиенния индекс и неговото влияние върху тежестта на лъчевите реакции и усложнения наличните проспективни данни според стойността на индекса са разделени, като са формирани 4 групи – до 2, от 2 до 4, от 4 до 6 и над 6.

В първата група се установяват 2 случая (8,3%) с орален мукозит. Във втората група има налични 4 случая (16,7%) с мукозит и 7 случая (41,2%) с ОРН. В третата група са 15 (62,5%) болни с мукозит и 9 (52,9%) с ОРН. В четвъртата група са 3 случаите (12,5%) с орален мукозит и 1 (5,9%) с остеорадионекроза. Резултатите са представени в таблица 13 и фигура 19.

Прави впечатление високата честота на болните в третата група с индекс 4–6 и съответно лошата орална хигиена на тези пациенти.

Табл. 13. Разпределение според хигиенен индекс

Хигиенен индекс \ Вид лъчево усложнение	ОРН	ОМ	Общо
До 2	0 (0%)	2 (8,3%)	2 (4,9%)
2–4	7 (41,2%)	4 (16,7%)	11 (26,8%)
4–6	9 (52,9%)	15 (62,5%)	24 (58,5%)
Над 6	1 (5,9%)	3 (12,5%)	4 (9,8%)
Общо	17 (100%)	24 (100%)	41 (100%)



Фиг. 19. Разпределение на хигиенния индекс спрямо вида на лъчевата последица

При анализите на връзката между хигиенния индекс с категорийните променливи, които представляват стadiите на орален мукозит и ОРН, се установява:

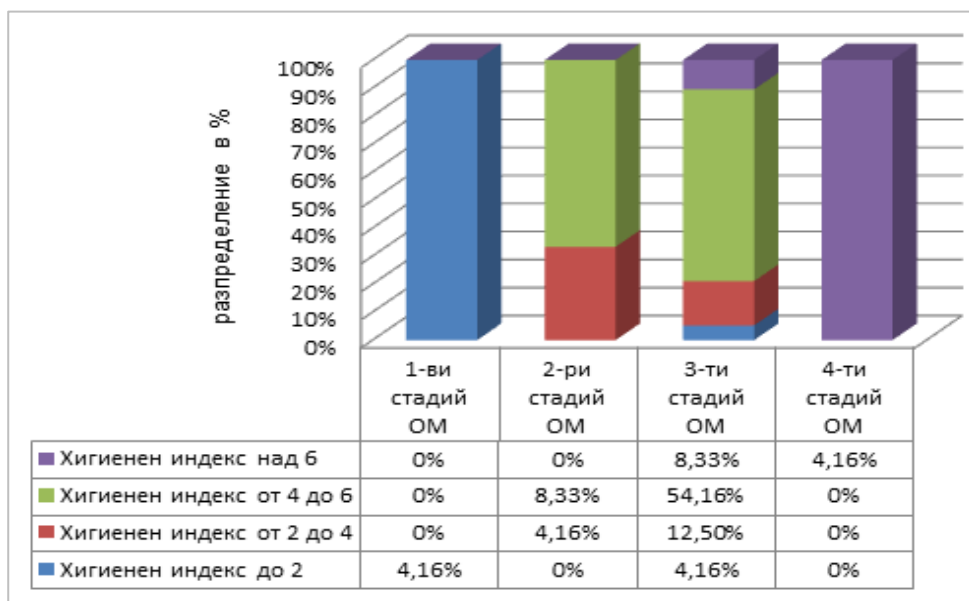
- Не може да се потвърди статистически значима връзка между стadiите на остеорадионекроза и стойността на хигиенния индекс ($p=0,303$). Т.е. ниското ниво на орална хигиена не влияе значително върху влошаването на лъчевата некроза.

- Хигиенният индекс има статистическа значимост за тежестта на орален мукозит. Ниво на статистическа достоверност $p=0,049$.

Открива се, че има връзка между хигиенния индекс и тежестта на ОМ. Тя се изразява в това, че значително по-често се среща стойност на индекса до 2 в първи стадий на орален мукозит в сравнение с останалите стadiи.

Установено е също, че хигиенен индекс над 6 се среща значително по-често в четвърти стадий на орален мукозит в сравнение с останалите стadiи.

Хигиенният индекс и респективно оралната хигиена имат влияние върху задълбочаването на оралния мукозит (фигура 20; приложение 3 – таблица 22).



Фиг. 20. Разпределение на хигиенния индекс спрямо тежестта на OM

Резултати от микробиологичното изследване

При всички проспективно изследвани болни без един (64 болни) е проведено микробиологично изследване. При 21 (32,8%) от тях се установява наличие на патогени – *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*. При останалите болни (42/65,6%) микрофлората в устната кухина е нормална. Прави силно впечатление, че се открива само един случай на инфекция с *Candida albicans* (1,6%). Резултатите са представени на фигура 21.

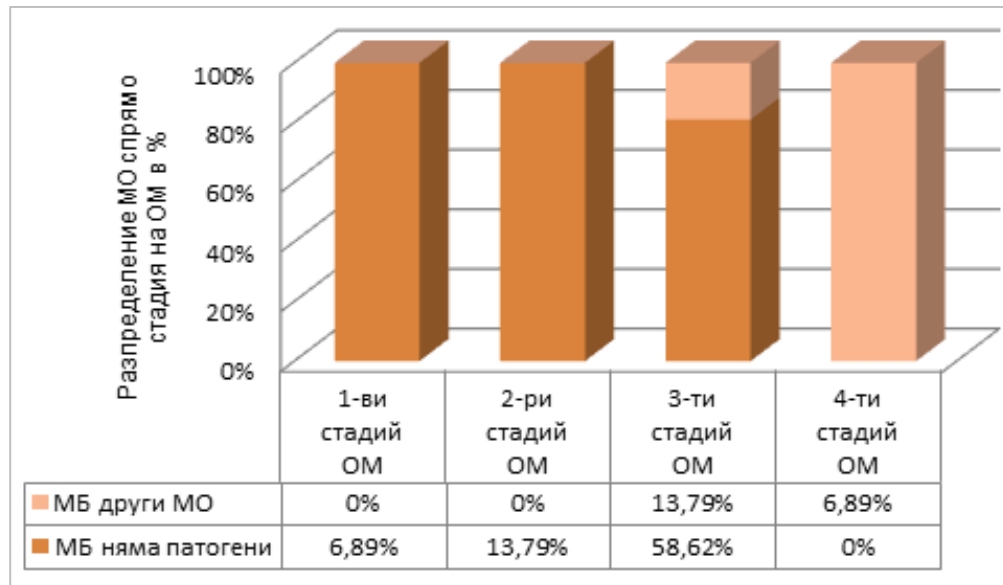


Фиг. 21. Разпределение според вида на патогенната флора

При анализа на връзката на микрофлората с категориите променливи, които представляват стадията на орален мукозит, за да се потвърди

значимост на наблюдаваната връзка, е използвана апроксимацията ($p=0.026$). Този метод се налага поради наличие на липсващи данни.

Връзката се изразява в това, че при орален мукозит в 4-ти стадий, значително по-често се наблюдават патогенни микроорганизми, различни от *candida albicans*, в сравнение с останалите стадии (фигура 22; приложение 3 – таблица 23).



Фиг. 22. Разпределение на патогенната флора спрямо стадия на ОМ

При изследване на връзките между патогенната микрофлора и количеството на стимулирана и нестимулирана слюнчена секреция не се установява статистически значим резултат. Това се обяснява с липса на статистически значимо влияние на слюнчената секреция върху развитието на патогенни микроорганизми ($p=0,778$). При изследването на нестимулираната слюнка резултатът се дължи на факта, че няма различни случаи в една от променливите (при всички случаи има намален слюнчен ток) и не може да се изчисли асоциацията.

При изследване на връзката между патогенните микроорганизми и промяната в буферния капацитет на слюнката не може да се установи статистическа значимост. Не може да се потвърди статистически значимо влияние между двете променливи ($p=0,329$).

За оценка на влиянието на рН върху наличието на кандида или на други микроорганизми е приложен логистичен модел. Резултатите са

такива, че не може да се потвърди статистически значимо влияние между двете променливи ($p=0,606$).

5.3. ПО ЗАДАЧА 3.

Да се определи корелацията между субективното чувство за сухота в устата и обективно измереното количество слюнка при контролен преглед между 1 и 3 години след облъчването.

Целта на настоящото изследване е да се установи доколко обективната лъчево-индуцирана ксеростомия с количествено понижение на слюноотделянето корелира със субективното усещане за сухота в устата на изследваните болни. Задачата е да се проследи дали има подобрене в състоянието и увеличаването на секрецията на слюнчените жлези с времето, като се сравнят резултатите при ранна и късна ксеростомия и как това се отразява на индивидуалното чувство за сухота. Важни въпроси са дали повишената слюнчена секреция води до понижаване на субективното чувство за ксеростомия, респективно дали това усещане намалява по адаптивен механизъм при липсата на истинско подобрене.

За извършване на изследването са използвани данните от всички проспективно наблюдавани болни, като са разделени в 2 групи. Първата група се формира от болните с орален мукозит и ранна ксеростомия, отчетена по време на лъчелечението. В нея са налични данните за 29 случая (44,6%). Във втората група са включени болните, изследвани по повод на късна ксеростомия, и случаите на ОРН и възпалителни процеси с налична такава. Общият брой случаи в групата е 36 (55,4%).

От предходните изследвания става ясно, че при измерването на количеството слюнка при ранна ксеростомия са отчетени 24 случая със слюнка под 3,5 мл/мин и 5 – със слюнка 3,5–5 мл/5 мин. Преобладава критичното понижаване в слюноотделянето.

При изследване на късната ксеростомия са установени 10 случая с количество слюнка под 3,5 мл/мин, 23 случая с 3,5–5 мл/5 мин и 3 случая с количество слюнка над 5 мл, което се счита за норма.

Установена е статистически значима връзка между секрецията на слюнка в устната кухина и ранната и късна ксеростомия, с коефициент на статистическа достоверност $p=0,000$, която се изразява в следното:

– При ранната ксеростомия значително по-често се установява количество на секретирана стимулирана слюнка под 3,5 мл/5 мин.

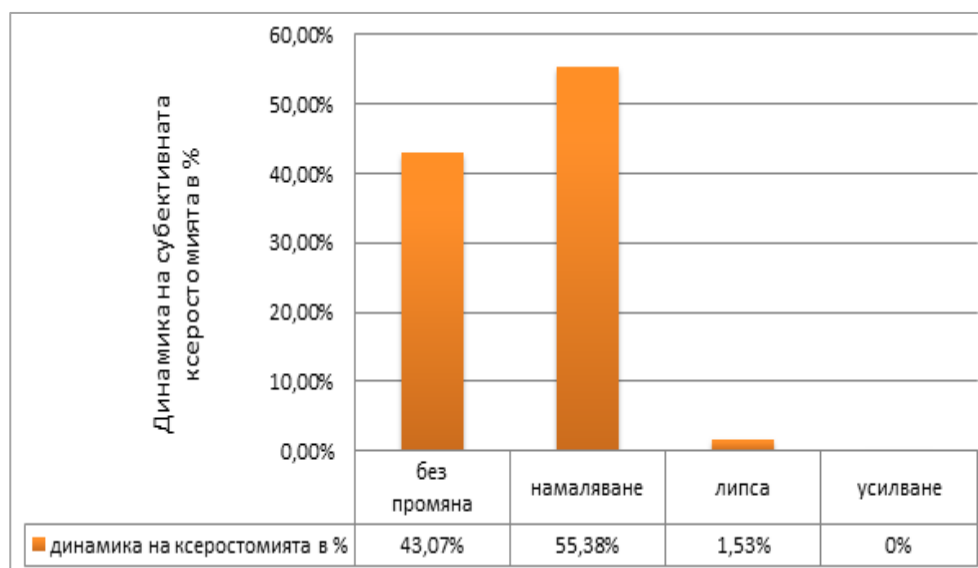
– При късната ксеростомия значително по-често се измерва количество на стимулирана слюнка 3,5–5 мл/5 мин.

Данните от тези резултати потвърждават, че с времето секрецията на слюнка в устната кухина при ранната ксеростомия обективно се повишава. При късната ксеростомия по-скоро не се наблюдава значителна динамика.

За изследване на субективното чувство за сухота в устата са проведени 2 анкети през 6 месеца, съдържащи въпроси, свързани с индивидуалното чувство за ксеростомия на всеки пациент. Отговорите се отчитат с определен брой точки. Сравнението на общия брой точки от двете анкети през определен период от време отразяват дали има подобрене, влошаване на субективното усещане за ксеростомия или не се наблюдава динамика (таблица 14 и фигура 23).

Табл. 14. Разпределение на динамиката на субективното чувство за ксеростомия

Ксеростомия	Брой	%
Без промяна	28	43,07
Намаляване	36	55,38
Липса	1	1,53
Total	65	100



Фиг. 23. Разпределение на динамиката на субективното чувство за ксеростомия

За сравнение на общия брой точки от първа и втора анкета е приложен параметричен тест за проверка на средни величини (Paired Samples t-test). Изводът е за значима разлика – първата анкета съдържа значимо повече точки.

Средно аритметичната стойност на точките от първата анкета е 527,5. От втората анкета тя е 449,9. Средно аритметичната разлика в точките от двете анкети е 77.6, като тя варира между 61.5 и 93.6 при отделните случаи.

Резултатът отчита съществено понижение на точките от втората анкета, което дава основание да се констатира подобрене в субективното чувство за сухота в устната кухина с увеличаване на времето от края на лъчелечението (таблица 22, фигура 25; приложение 3 – таблица 24, 25).

При изследване на проявата на субективното чувство за сухота в устата по визуалната аналогова скала при ранна и късна ксеростомия се установява значима връзка с коефициент $r=0,000$:

– Субективно намаляване на сухотата в устната кухина с времето се наблюдава значително по-често при ранна ксеростомия.

– Значително по-рядко пациентите с късна ксеростомия отчитат разлика в състоянието.

Прави впечатление сходството в резултатите на обективните и субективни изследвания на ксеростомията и се установява, че субективното чувство за сухота в устната кухина в голяма степен отговаря на резултатите от обективното изследване.

5.4. ПО ЗАДАЧА 4.

Да се определи значението на туморната локализация, метода на лъчелечение, дозата и полето на облъчване върху развитието на ксеростомия, тежък мукозит и остеорадионекроза.

Значение на туморния стадий и локализация за развитие на лъчеви реакции и усложнения

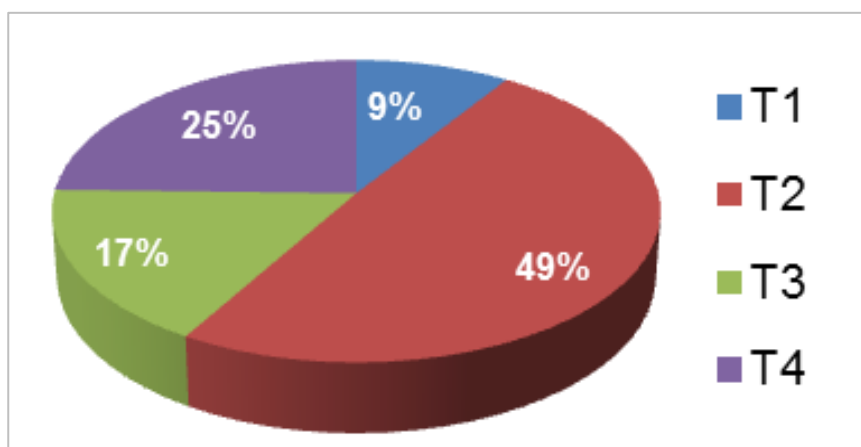
Разпределение според туморния стадий

При анализа на наличните данни от проспективно изследваните болни се вижда, че най-голям брой от пациентите, развили ОРН, са били

диагностицирани с онкологично заболяване и стадири по TNM системата с туморна категория T2 (32/49,2%). Резултатите са представени в таблица 15 и фигура 24.

Табл. 15. Разпределение според туморната категория

Туморна категория \ Случаи	Брой	%
T1	6	9,2
T2	32	49,2
T3	11	16,9
T4	16	24,6



Фиг. 24. Разпределение според туморната категория

Връзката между туморния стадий преди облъчването (T1, T2, T3, T4) със стадия на остеорадионекрозата или възникването на усложнение, като фрактура, фистула, абсцес, не може да се потвърди като статистически значима.

Приложен е хи-квадрат анализ за моделирането на връзката ($p=0,207$; $p=1.000$).

Разпределение според туморната локализация

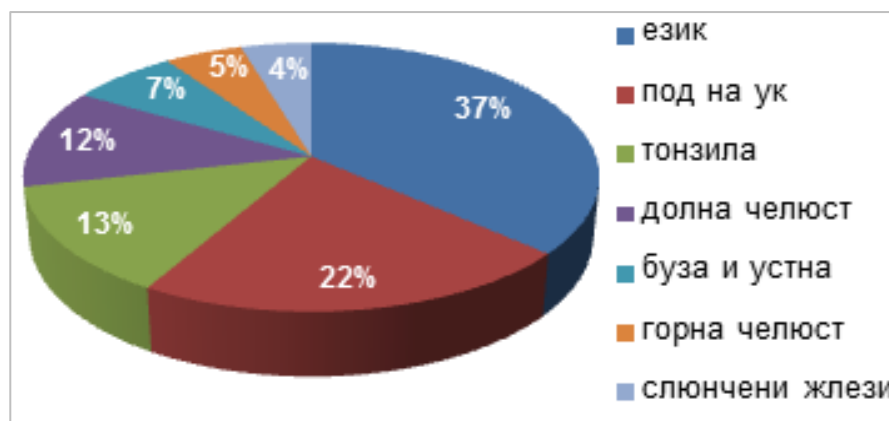
При изследване на туморната локализация на основното заболяване при болни с проявени лъчеви реакции и усложнения се установява, че водещо място заема ракът на езика (64/36.6%), следван от рак на пода на устната кухина (38/21.7%). Трето място по честота на туморна локализация заема ракът на тонзилата (23/13.1%) и долната челюст (21/12.0%). Следва ракът на бузата и на устната със значително по-малка честота (12/6.9%). На

последно място с много малка разлика помежду си остават ракът на горната челюст (9/5.1%) и на слюнчените жлези (8/4.6%).

Броят на локализациите надвишават броя на случаите поради наличие на пациенти с тумори на повече от една локализация. Резултатите са представени в таблица 16 и фигура 25.

Табл. 16. Разпределение на случаите според туморната локализация

Туморна локализация	Брой случаи	%
Език	64	36.6%
Под	38	21.7%
Буза и устна	12	6.9%
Тонзила	23	13.1%
Слюнчени жлези	8	4.6%
Горна челюст	9	5.1%
Долна челюст	21	12.0%



Фиг. 25. Разпределение на според туморната локализация

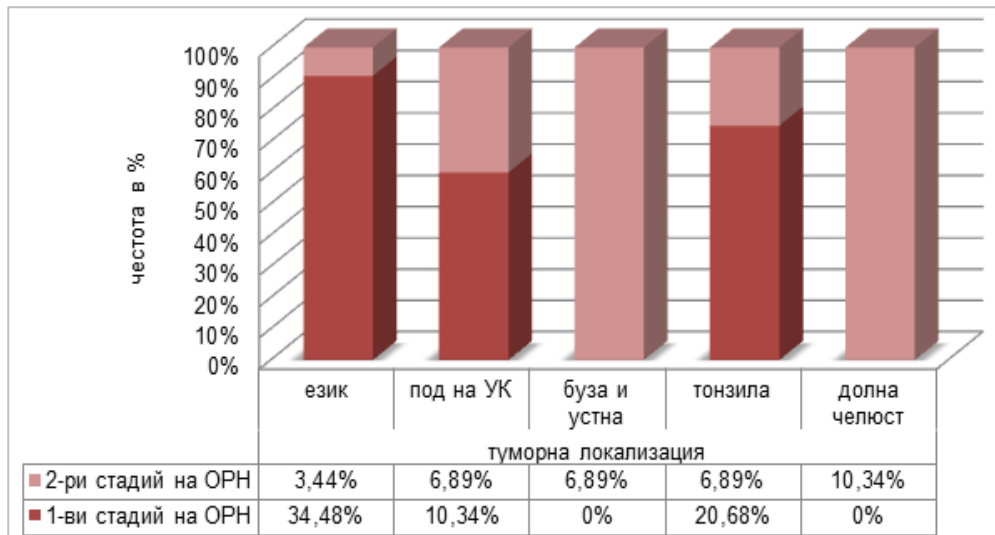
Установява се, че връзката на туморната локализация с вида на усложнението не може да се потвърди като статистически значима ($p=0,246$).

Връзката на туморната локализация със стадия на остеорадионекрозата е статистически значима ($p=0,006$). Тя се дължи на следните специфики:

– I стадий на ОРН се среща значително по-често спрямо II стадий при туморна локализация на езика.

– II стадий на ОРН се среща значително по-често спрямо I стадий при рак на бузата, устната и долната челюст (фигура 26; приложение 3 – таблица 26).

Другите наблюдавани разлики не допринасят за значимостта на установената връзка. Същото важи и за непредставените туморни локализации.



Фиг. 26. Разпределение на стадия на ОРН спрямо туморната локализация

Установена е също така и значима връзка с тежестта на оралния мукозит ($p=0,017$). На какво се дължи тази връзка може да се прецени, като се използва показателят Adj. Residual. Връзката се изразява в:

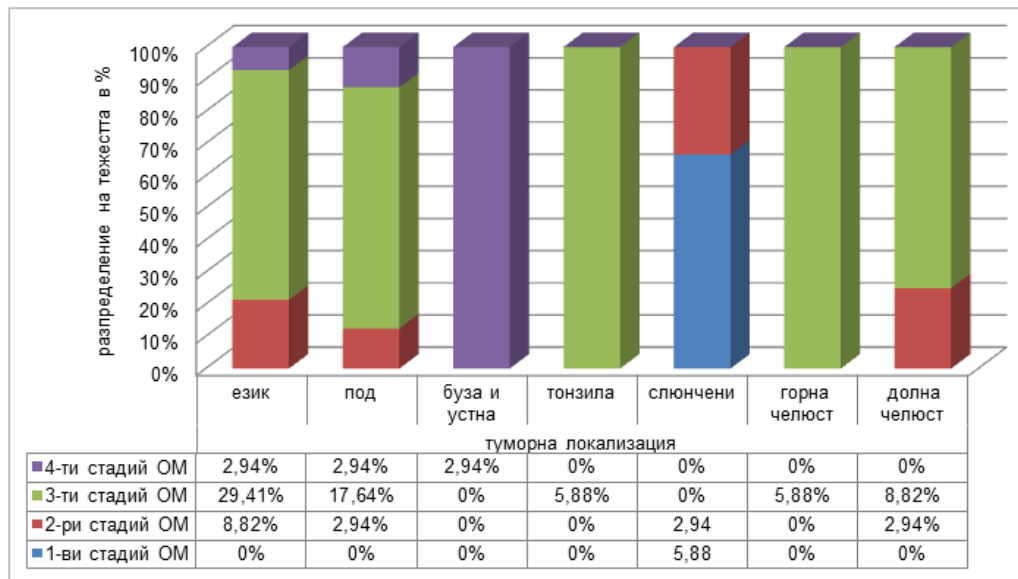
– При туморна локализация на бузата и устната ОМ в 4-ти стадий се среща значително по-често в сравнение с другите стадии на лъчевата реакция.

– При туморна локализация в големи слюнчени жлези ОМ в 1-ви стадий се среща значително по-често в сравнение с другите стадии на лъчевата реакция (фигура 27; приложение 3 – таблица 27).

За по-голяма прецизност е извършено окрупняване между близките локализации. Обединени са туморните локализации на езика и пода на устната кухина, както и на челюстните кости. При провеждане на изследването са установени идентични резултати, както преди групирането с коефициент на статистическа значимост $p=0,004$, което ги потвърждава. Констатирано е още, че при локализация на тумора на езика и пода на

устната кухина значително по-рядко се развива ОМ в първи стадий в сравнение с останалите по-тежки форми на усложнението. При тази локализация преобладава развитието на по-тежки форми на мукозит.

Последната тествана връзка между туморната локализация и възникването на усложнения, като патологична фрактура, фистула или абсцес, не може да се потвърди като статистически значима.



Фиг. 27. Разпределение на стадия на ОМ според туморната локализация

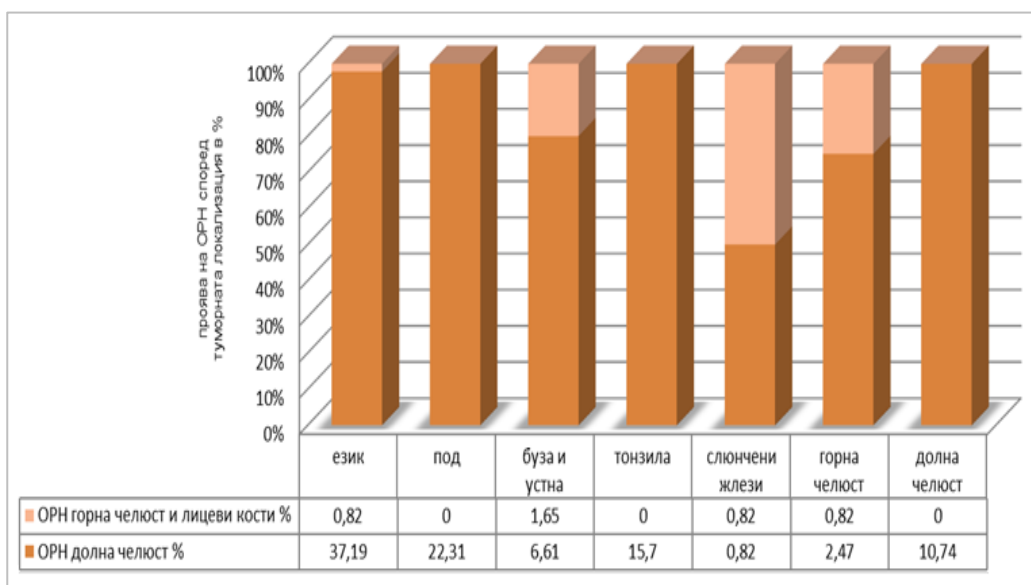
При изследване на връзката между туморната локализация и локализацията на ОРН в долната или горната челюст е установена статистическа значимост ($p=0,000$), която се изразява в следното:

– При първична локализация на облъчвания тумор на бузата и устната, слюнчените жлези, както и на горната челюст, ОРН се среща значително по-рядко в долната челюст.

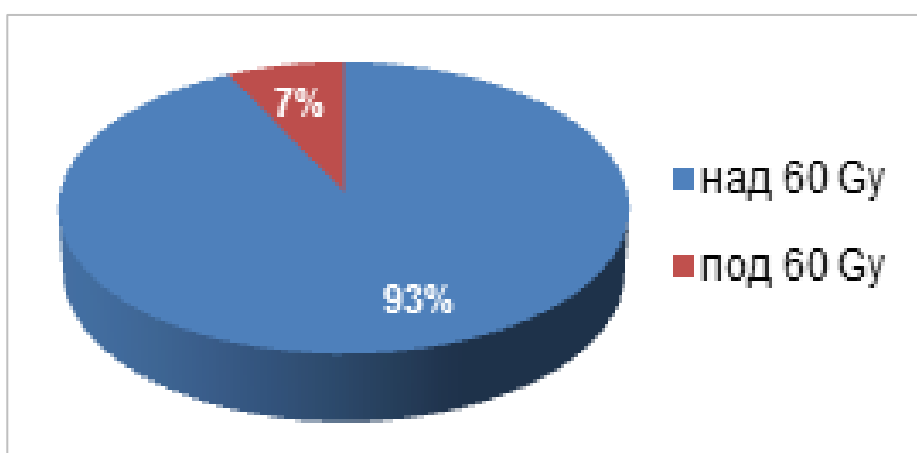
– При първична локализация на тумора с изброените локализации, ОРН се среща значително по-често в горната челюст (фигура 28; приложение 3 – таблица 28).

Доза на облъчване

При изследването на общата доза на лъчелечение се установява, че 150 (92,6%) болни от общо 162 са облъчени с доза над 60 Gy и 12 болни (7,4%) с доза до 60 Gy (фигура 29).



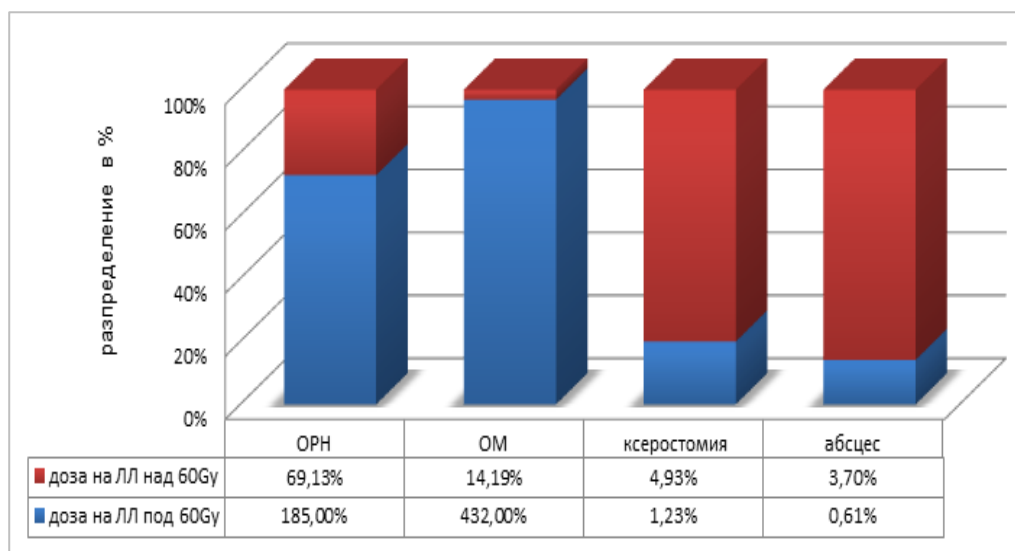
Фиг. 28. Разпределение на ОРН на горната и долната челюст спрямо туморната локализация



Фиг. 29. Разпределение според дозата на облъчването

При прилагане на хи-квадрат връзката на дозата с вида на усложнението е потвърдена като статистически значима ($p=0,003$). Тя се изразява в следното:

- При доза до 60 Gy орален мукозит се среща значително по-често спрямо останалите лъчеви реакции и усложнения.
- При доза над 60 Gy ОРН се среща значително по-често спрямо останалите лъчеви реакции и усложнения (фигура 30; приложение 3 – таблица 29).



Фиг. 30. Разпределение на вида на лъчевата последица спрямо дозата на лъчелечението

Не е установена статистически значима връзка между дозата и тежестта на ОРН ($p=1,0$), орален мукозит ($p=0,652$), както и възникването на усложненията, като патологична фрактура, фистули или абсцес ($p=4,0$).

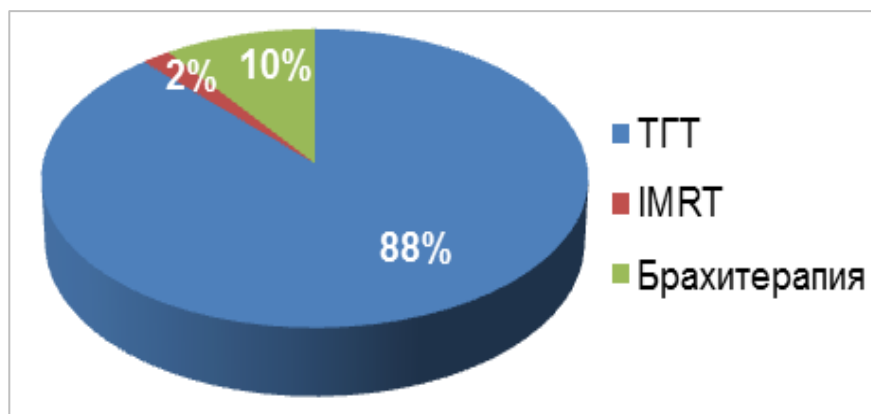
За по-задълбочено изследване на връзката между ксеростомията и дозата на лъчетерапия болните са разделени в 2 групи. Първата включва болните с ранна ксеростомия – 29 случая, а втората – болните с късна ксеростомия – 10 изследвани самостоятелно и 26 случая на ОРН и късни възпалителни процеси с ксеростомия.

Установява се наличие на 11 болни, облъчени с доза под 60 Gy (16,9%) и 54 болни с доза над 60Gy (83,1%).

От данните от изследването става ясно, че няма статистически значима връзка между дозата на облъчване и проявата на ранна или късна ксеростомия. Не може да се потвърди влиянието между двете променливи ($p=0,196$).

Метод на лъчетерапия и поле на облъчване

При изследване на вида на лъчелечението е установено, че най-често използваната техника е тази на ТГТ (142/88,2%). Случаите с приложена брахитерапия са 16 (9,9%), а на IMRT – 3 (1,9%) (фигура 31).

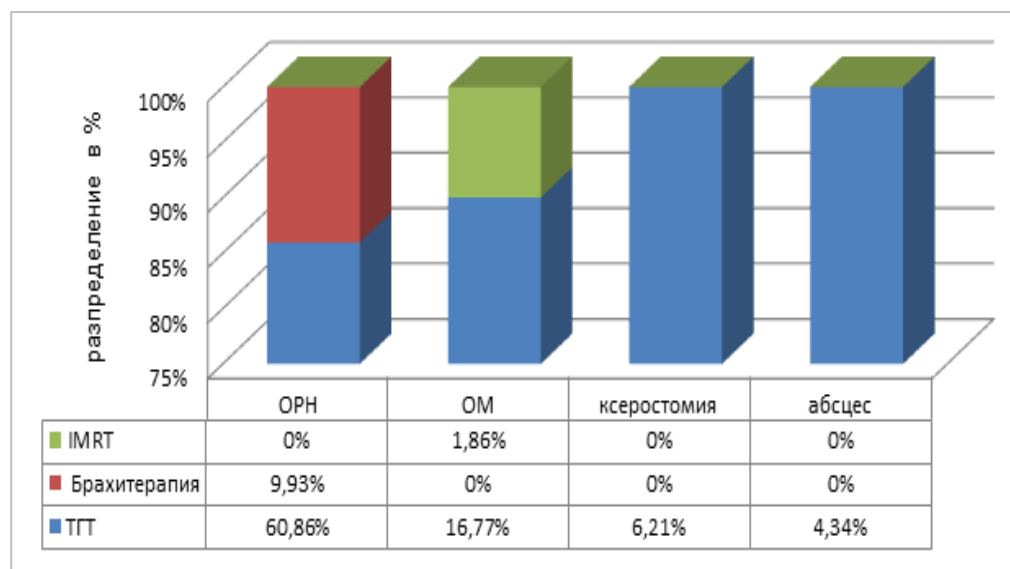


Фиг. 31. Разпределение според вида на лъчетерапията

Връзката с вида на усложнението е потвърдена като статистически значима ($p=0,019$) и се изразява в следното:

– При прилагане на брахитерапия случаите на ОРН се срещат значително по-често спрямо останалите усложнения.

– При приложение на IMRT случаите на орален мукозит се срещат значително по-често спрямо останалите усложнения (фигура 32; приложение 3 – таблица 30).



Фиг. 32. Разпределение на случаите според вида на лъчевата последица спрямо вида на лъчетерапията

Видът на лъчетерапия няма статистически значима връзка с тежестта на ОРН, орален мукозит ($p=1,0$), както и с възникването на усложнения, като патологична фрактура, фистули или абсцес ($p=0,669$).

За по-детайлно изследване на връзката между ксеростомията и вида на лъчелечение е използвано групирането на лъчевата реакция от предходната задача.

Установяваме, че ТГТ е приложена в 62 от случаите (95,4%), а при 3 случая вида на лъчелечение е с IMRT (4,6%).

За да може да се установи статистическа значима връзка между ранната и късната ксеростомия и вида на лъчелечението, е използван коефициент за апроксимация, който потвърждава такава ($p=0,048$) и се изразява в следното:

– При прилагане на ТГТ по-често се среща проява на късна ксеростомия.

– При прилагане на IMRT по-често се среща ранна ксеростомия.

5.5. ПО ЗАДАЧА 5.

Да се изследва влиянието на лъчевите реакции и усложнения върху качеството на живот на пациента.

За целта на изследването се формира група от 20 души от проспективно наблюдаваните болни.

Извършен е статистически анализ на разликата в средни величини, като значимостта на проявените разлики са тествани с помощта на модели за тестване на средна разлика (ANOVA/ t-test). Резултатите от тези модели са засичани с приложени непараметрични аналози (Wilcoxon/Mann–Whitney тестове), като целта е да се елиминира евентуално влияние от неспазване на изискванията на ANOVA моделите и в същото време да се използва максимално силен, параметричен статистически метод.

При провеждане на първата анкета, в пика на заболяването, се установява общо понижение на качеството на живот при всички изследвани пациенти.

Резултати от изследване на качеството на живот с инструмента EORTC QLQ-C30

Общ статус

Резултатите от изследването с EORTC QLQ-C30 показват средна стойност на точките, дефиниращи показателя за общ статус от 45,6 пункта, изчислени от първата анкета и средна стойност 60 пункта от втората анкета.

Установена е промяна в посока на повишаване със средно 14,4 точки. Това означава, че за период от 6 месеца има значително подобрене в общия статус. Коефициентът на статистическата значимост за тази промяна е $p=0,0137$.

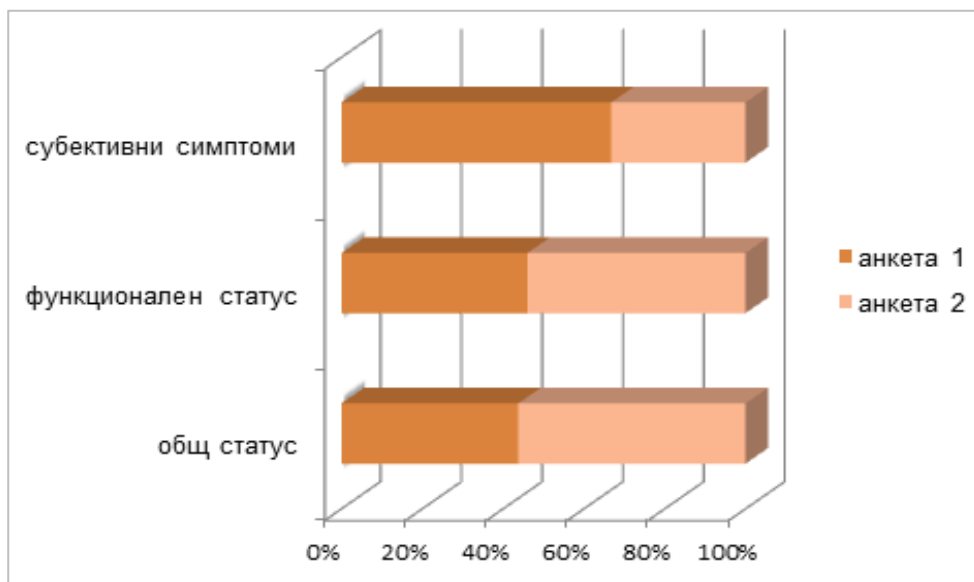
Функционален статус

Средната стойност на точките, определящи функционалния статус, са 71,2 при първата анкета и 83,4 при втората. Установяваме средна разлика от 12,2 точки. При статистическия анализ се вижда, че има значима разлика във функционалния статус 6 месеца след първото изследване ($p=0,0002$). Тази разлика се дължи на увеличението в отчетената стойност, което означава значително подобрене.

Субективна симптоматика

На субективните симптоми отговаря средната стойност 23,2 от първата анкета и 11,55 от втората. Установено е намаляване на средната стойност с 11,65. Това означава, че за период от 6 месеца има значително подобрене в субективните симптоми, като те намаляват. Коефициентът на статистическата значимост е $p=0,000$.

Динамиката в качеството на живот е представена във фигура 33.



Фиг. 33. Разпределение според средните стойности от изследването на качеството на живот от първа и втора анкета

От таблица 17 се виждат общият брой точки, средните, най-ниските и най-високите стойности в трите направления.

Табл. 17. Данни за точките, получени от първа и втора анкета на изследването за качеството на живот на пациентите с EORTC QLQ C30

Направление Брой точки	Функционален статус анкета 1	Функционален статус анкета 2	Общ статус анкета 1	Общ статус анкета 2	Субективни симптоми анкета 1	Субективни симптоми анкета 2
Обща сума от точки	1424	1669	912	1174	464	231
Средна стойност	71,2	83,45	45,6	58,7	23,2	11,55
Минимална стойност	42	62	16	33	12	2
Максимална стойност	91	91	66	83	46	25
Разлика в средна стойност		Увеличение с 12,2		Увеличение с 14,4		Намаляване с 11,65

Резултати от изследване на качеството на живот с инструмента

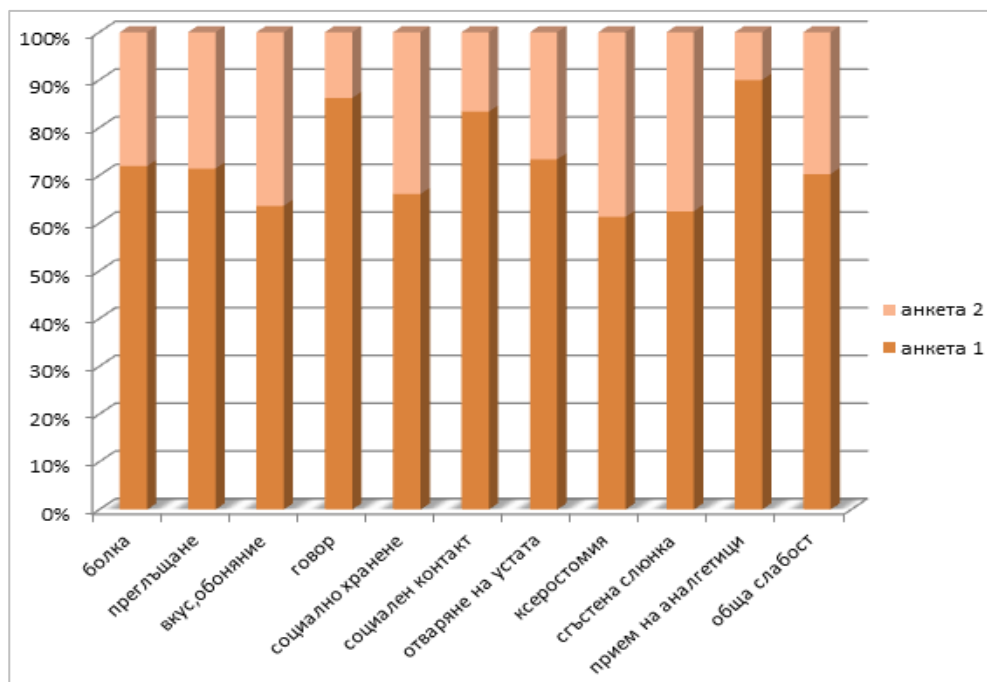
QLQ N&H35

При изследване на качеството на живот, свързано с последиците от лъчелечението в лицево-челюстна област с инструмента QLQ N&H35, са изключени 3 групи със симптоми поради липса на позитивни отговори в някои от анкетите. Щом няма нито един случай с тези оплаквания, не може да се отчете промяната в състоянието. Те са свързани с нуждата от сондово хранене, наличие на гадене и повишаване на теллото.

Отчита се статистически значима разлика в двете анкети при групите интензитет на болката ($p=0,000012$), затруднение при: преглъщане ($p=0,000006$), намалено обоняние и вкус ($p=0,000122$), затруднение в говора ($p=0,003906$), проблеми при обществено хранене ($p=0,000127$) и социални контакти ($p=0,004883$), затруднение при отваряне на устата ($p=0,01562$), наличие на ксеростомия ($p=0,002808$), сгъстена слюнка ($p=0,000244$), общо чувство на слабост ($p=0,001953$), нужда от прием на аналгетици ($p=0,000061$). Тази разлика е в посока на намаляване на средния брой точки в групите, което означава намаляване на интензитета на симптомите и съответно подобрене на състоянието с времето. Най-отчетлива е промяната при болката със средна разлика от 30 точки, приемът на аналгетици – 80 точки, преглъщането – средна разлика от 25 точки, чувството на обща слабост – средно с 25 точки, социалните контакти и говора.

Не е установена значима разлика в сексуалността, проблемите от зъбен произход, загубата на телло и приема на хранителни добавки. След период от 6 месеца тези фактори остават непроменени или с незначителна промяна.

На фигура 34 е представено разпределението според интензитета на симптомите от първата и втората анкета.



Фиг. 34. Сравнително разпределение на клиничните оплаквания от проведените анкети

Резултатите показват кои от симптомите имат значима разлика в интензитета си по време на заболяването и 6 месеца след него, съответно кои влияят най-значително върху качеството на живот на болните. Получените отговори са прогностични относно очакваните последици от лъчелечението и насочват усилията към превенция или елиминиране на факторите, водещи към инвалидизиране на болните, подложени на лъчетерапия.

VI. ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ

Констатации след анализа на данните от резултатите по първа задача:

6.1. ПО ПЪРВА ЗАДАЧА

Възраст и пол на изследвания контингент

1. Нашите проучвания показват, че лъчевите реакции и усложнения се наблюдават най-често във възрастта между 51 и 60 години, средностатистически 57,20 години.

2. С възрастта честотата на лъчевите реакции и усложнения се увеличава.

3. Усложненията се срещат по-често при мъжете, като съотношението мъже:жени е 3,9:1.

Възрастта на изследваните болни варира в диапазона между 34 и 84 години, като средната възраст е 57,20 години. Тези резултати се доближават до най-често срещаните в литературните източници. В някои от тях се среща средна възраст 57,9 [97], в други – 59 години, в диапазон между 38 и 88 години [101].

Установихме, че лъчевите реакции се срещат най-често във възрастта между 51–60 години. Тенденцията се запазва и във възрастта между 61–70 години.

В групата на 81–90-годишните откриваме 1 пациент. Това най-вероятно се дължи на генетични особености или фактори, свързани със стила на живота и придружаващата коморбидност [2].

В настоящото проучване установихме, че при увеличение на възрастта с една година шансовете за проява на орален мукозит спрямо остеорадионекрозата се увеличават 1,059 пъти. Прави впечатление, че с възрастта честотата на всички изследвани лъчеви реакции и усложнения нараства, но на първо място се нарежда развитието на орален мукозит. Пик в честотата на ОРН и възпалителни процеси се наблюдава в групата 51–60

години, а най-голям брой случаи на орален мукозит и ксеростомия са в групата 61–70 години. По литературни данни средна възраст на развитие на ОРН е между 57,9 и 59 години, а за орален мукозит 61,3 години [237], което е близко до нашия резултат.

Наблюдава се увеличаване на честотата на лъчевите реакции с възрастта и при двата пола. При мъжете се срещат най-често във възрастта 51–60 години. Честотата на лъчевите реакции е висока и във възрастта 61–70 години. При жените лъчевите реакции се извяват най-често между 61–70 години.

Мъжкият пол доминира по брой случаи и при всяка група от изследваните лъчеви реакции и усложнения (фигура 4). Процентното им съотношение е 79,6%:20,4%. За ОРН то е 85,2%:14,8%. За орален мукозит е 56,7%:43,3%. В литературата се среща подобно съотношение. В някои източници то е 80%:20% [13, 237], в други разликата в съотношението се увеличава – 92,4%:7,6% в полза на мъжете [97].

Данните от изследването показват, че мъжете значително по-често от жените страдат от остеорадионекроза и значително по-рядко жените страдат от орален мукозит.

Разпределението на пациентите с лъчеви реакции и усложнения по пол и възраст съвпада с описаните в българската литература случаи на развитие на плоскоклетъчен карцином в устната кухина [2]. Сходството се дължи на това, че лъчелечението е широко разпространен метод на лечение на злокачествените заболявания и обект на изследването е сходен контингент [177].

Коморбидност и вредни навици на изследвания контингент

Констатации след анализа на данните от резултатите:

1. Най-честото придружаващо заболяване е артериалната хипертония.
2. Най-честият вреден навик е тютюнопушенето.

3. Придружаващите заболявания и вредните навици не оказват статистически значимо влияние върху проявата на лъчеви реакции и усложнения.

От изследването на проспективно наблюдаваните болни установихме, че артериалната хипертония е най-често срещаното придружаващо заболяване. Документирана е при 22 случая. Пациентите боледуват от диабет в 6 от случаите. Не се потвърждава връзка между коморбидните фактори и възникването и тежестта на лъчевите реакции и усложнения. В литературата е описано влиянието на коморбидността към оралните тъкани и челюстните кости. Рискът от възникване на ОРН се увеличава поради нарушения в кръвоснабдяването при диабет или при артериална хипертония [37, 108]. В настоящото изследване не е отчетена такава зависимост.

Изследвахме вредните навици на проспективно проучваните болни, като тютюнопушене и прием на алкохол и установихме, че пушачите са 11 (16,9%), а употребяващите редовно алкохол са 5 (7,7%). Прави впечатление по-малката честота на тази зависимост от очакваното. В някои описани в литературата изследвания тя е значително по-висока – от порядъка на 78,6% за пушачите и 64,3% за употребяващите алкохол [97].

Механизмът, по който цигарите и алкохолът влияят на възникването и влошаването на лъчевите усложнения, не е напълно изяснен. Смята се, че действат синергично с други фактори, като лошата орална хигиена [125, 128].

В настоящото изследване не е установена статистически значима връзка на гореспоменатите фактори с тежестта на изявата на остеорадионекроза ($p=0,833$) и орален мукозит ($p=0,675$). В научните изследвания се срещат подобни резултати, въпреки че е отчетена по-висока честота на вредните навици [97].

Разпределение по вид и локализация на лъчевите реакции и усложнения

Констатации след анализа на данните от резултатите:

1. Най-често срещаната лъчева реакция е ОМ, придружена от ранна ксеростомия.

2. Значително по-голяма е честотата на развитие на ОРН в долната челюст спрямо горната.

Установихме, че най-често срещаната лъчева реакция сред изследвания контингент е ОМ, придружена от ранна ксеростомия. Прави впечатление големия брой случаи на ОРН, която се среща значително по-рядко от ОМ.

В литературата е описана честотата на развитие на орален мукозит, като е регистриран при 97–100% от случаите на болни подложени на лъчелечение [180, 213, 220], а възникването на остеорадионекроза се среща в 6,28% [188] – 8,3% [192] от случаите. Честотата на орален мукозит значително превалява над останалите лъчеви последици. Тези данни съвпадат с резултатите от нашето изследване.

Значително по-голяма честота на развитие на ОРН е установена в долната челюст (89,2%) спрямо (10,8%) горната. Резултатът потвърждава констатациите и в други изследвания, в които съотношението също е в полза на долната челюст [101].

Анатомичната структура на долната челюст е предпоставка за по-голяма честота на ОРН в нея в сравнение с горната челюст и лицевите кости [38]. В мандибулата преобладава компактната кост с висока минерализация, съответно радиационната абсорбция е по-голяма [18, 23, 143]. Кръвоснабдяването на костта е ограничено и се обезпечават от а. *alveolaris inferior* и клончетата на а. *facialis*. Тяхната облитерация вследствие на лъчелечението води до нарушена трофика на челюстта и е основен фактор за възникване на ОРН [18, 30, 56].

Разпределение на случаите на ОРН по години

Констатации след анализа на данните от резултатите:

1. Най-голям брой на диагностицирани болни с ОРН има в периода 1990–1999 година.

2. След 2000 година регистрираните случаи на ОРН значително намаляват.

В изследването установихме, че най-голям брой на диагностицирани болни има в периода 1990–1999 година – 69 случая. Следва период на драстично намаляване на регистрираните случаи между 2000–2009 (22 случая). В последните години (2010–2017 г.) отново се наблюдава известна възходяща градация в броя на констатираните случаи (26 случая).

Смятаме, че резултатът в нашето изследване произтича от липсата на единна база данни и система на диспансерно наблюдение на болните, подложени на лъчетерапия, а не на истинско намаляване в заболяемостта.

Резултатът може да има връзка и с въвеждането на по-съвременни методи на лъчетерапия, по-нисковолтажни техники и фракционирание на дозите на лъчелечение [10, 119, 165].

В литературата също има описани случаи на понижаване в честотата на ОРН с прилагане на осъвременени техники на лъчелечение. Ретроспективни изследвания документират понижаване на честотата на инцидентите на ОРН от 10,31% на 6,28% след 1968 година [191]. За пръв път Клаупа поставя този период като граничен, тъй като до този момент преобладава прилагането на мегаволтажната техника на облъчване [39]. В мултицентрично рандомизирано проспективно изследване от 1990 година е установено, че въвеждането на CHART в лъчелечението води до по-малко лъчеви промени в тъканите и по-малко инциденти на ОРН поради ниската доза на фракциите [182].

Разпределение на лъчевите реакции според тежестта

Разпределение според тежестта на РЛР

Констатации след анализа на данните от резултатите:

1. Най-често се наблюдава орален мукозит в 3-ти стадий.
2. Измереното количество слюнка при ранната ксеростомия е критично понижено.

След стадиране по NCI-CTC установихме, че ОМ в трети стадий е наблюдаван в 70% от случаите. В групата на ОМ във втори стадии са 16,6% от случаите. В първи и четвърти стадий са по равно – 6,6%. В трети и четвърти стадий (76,6%) количеството секретирана слюнка е силно понижена под 3,5 мл/5 мин.

Според някои литературни източници най-голям е делът на развитие на орален мукозит, стадиран в 3-ти/4-ти стадий – 25–45% [180]. Установено е, че ранните лъчеви реакции са по-малко чувствителни към промени в дозата на фракциите в сравнение с късните. Затова тенденцията тежките форми на орален мукозит и ранна ксеростомия да имат висока честота се запазва независимо от техниката на лъчелечение [228].

Разпределение според тежестта на късната ксеростомия

Констатации след анализа на данните от резултатите:

1. С времето тежестта на ксеростомията намалява.

6–12 месеца след лъчелечението, силно понижено слюноотделяне се запазва при 27,8% от случаите. При 72,2% от болните се наблюдава подобрене и увеличаване на слюнчения ток в сравнение с резултатите при ранната ксеростомия по време на лъчелечението.

В литературата е отчетен подобен резултат и се констатира, че при фракционираната техника ксеростомията е налична в 100% от случаите по време на ЛТ, но има тенденция да намалява с времето. След 2-годишен период се наблюдава подобрене, което достига до 68% от случаите [121].

Разпределение според тежестта на ОРН

Констатации след анализа на данните от резултатите:

1. При първичен преглед най-често се наблюдава ОРН в първи стадий.
2. Въпреки лечението, при част от случаите се наблюдава влошаване и достигане до трети стадий на ОРН.

В нашето изследване установихме, че най-голяма е честотата при ОРН в първи стадий. Наблюдават се 14 (66,6%) случая. Налични са 7

(33,3%) случая във втори стадий на ОРН. Прогресия на заболяването с времето е установена при 14 от болните. От всички ретроспективно и проспективно изследвани болни данни за достигане на тежка степен на ОРН и възникване на патологични фрактури има при 15,4%, а фистули са налични при 0,8% от пациентите.

Много автори описват дългото лечение на ОРН, продължаващо години наред [155]. То започва с повтаряща се антибиотична терапия и лек дебридман [155] и достига до резекция на челюстта при обширна некроза на костта [92]. Тези данни дават представа за прогресивния характер на заболяването от начален първи стадий до тежка форма, придружена с патологична фрактура или орокутанни фистули.

Разпределение според субективните оплаквания на пациентите, свързани с вида и тежестта на лъчевите реакции и усложнения

Констатации след анализа на данните от резултатите:

1. При болни с клинична изява на ксеростомия най-често болковият синдром отсъства, а при тези с орален мукозит болката е налична във всички стадии на усложнението, като се среща най-рядко в първи стадий.

2. Симптомите на ксеростомия са налични при всички изследвани болни.

3. Агеузия се среща по-често при развитие на орален мукозит в сравнение с ОРН и ксеростомия и значително по-рядко при самостоятелна изява на ксеростомия, но няма значима връзка с тежестта на усложненията.

4. Затруднения в храненето има по-често при болни с ксеростомия в сравнение с тези с ОРН и орален мукозит, но няма значима връзка с тежестта на усложненията.

5. Затрудненото преглъщане и говор имат значима връзка с тежестта на орален мукозит. Изявата на ОРН и ксеростомия няма влияние върху тези оплаквания.

Най-честото оплакване на болните с лъчеви реакции и усложнения е свързано с ксеростомията (22,8%), която е налична при всички пациенти. На второ място се нарежда симптомът болка (19,3%). Третото място по честота

заема затрудненото хранене (17,9%), следвано от агеузия (13%), затруднено преглъщане (10,9%) и говор (9,5%). На последно място остава наличието на фетор в устната кухина (6,7%).

При изследваните болни с ксеростомия значително по-рядко пациентите имат оплакване от болка в сравнение с пациентите с орален мукозит и остеорадионекроза. При тях болката заема водещо място в клиничната симптоматика.

От изследването става ясно, че стадият на остеорадионекрозата не влияе върху проявата на болка. Според литературните изследвания в 60% от случаите болните с ОРН имат оплакване от болка, с различен интензитет, от слаби усещания до мъчителни състояния, които не се повлияват от аналгетици. Въпреки това болката не се свързва с обема на некрозата и нейното разпространение [231].

При случаите на орален мукозит в първи стадий установихме значително по-рядко оплакване от болка, сравнено с останалите по-тежки стадии на усложнението. В литературата са описани множество изследвания, в които се констатира, че болката при тежък орален мукозит е силно изразена и налага приложението на опиоидни аналгетици и дори временно преустановяване на лъчетерапията. Възможно е развитието на вторична инфекция на улцерирания некротичен епител и влошаване на клиничните симптоми. Тези болни страдат от недохранване и дехидратация поради силната болка и невъзможността за дъвчене, преглъщане и прием на течности. Характерно е дори затруднение в говора [78, 207, 214, 237].

В проучването не установихме видът и тежестта на лъчевите реакции да имат отношение към проявата на ксеростомия, която вероятно се влияе от други фактори, като обща доза и поле на облъчване, както и вид и фракционираност на метода на лъчелечение. В литературата тези патогенетични механизми са подробно описани. Ранната ксеростомия се дължи на директното увреждане на бързопролифериращите клетки. Засягат се вкусовата сетивност и секрецията на слюнчените жлези [15, 63]. При късната ксеростомия са засегнати клетките с по-бавен цикъл на обновяване

[28]. Изразява се с дегенеративни промени в слюнчените жлези вследствие на директното влияние на йонизиращото лъчение [15, 37, 62, 85].

Агеузия се среща значително по-често при болни с орален мукозит, сравнено с тези с ОРН и ксеростомия, и значително по-рядко при болни с ксеростомия, в сравнение с ОРН и орален мукозит.

Не установихме статистически значима връзка между тежестта на ОРН и орален мукозит и наличието на агеузия. Прогресията на мукозното увреждане и лъчевата некроза на костта не допринасят за промяна във вкусовия усет.

Резултатите съвпадат с класическото схващане за развитие на пострадиационната агеузия. Йонизиращото лъчение директно уврежда вкусовите луковици, което довежда до намаляване или липса на вкусово усещане [238]. От друга страна, поради увреждане на слюнчените жлези се увеличава вискозитетът на слюнката [15, 189]. Муцините стават бариера за хранителна, термична и механическа стимулация на вкусовите папили [204]. При развитието на орален мукозит блокирането на вкусовите рецептори прогресира вследствие на възпалението. Периодът на развитие на агеузия съвпада с времето на проява на ранна ксеростомия и орален мукозит, а именно след прилагане на доза на облъчване 2–4 Gy и пик на заболяването при доза 28–30 [67, 78]. Това явление обяснява по-голямата честота на агеузия при болни с лъчев мукозит.

При изследване на връзката между затрудненото хранене и вида и тежестта на лъчевите усложнения не се открива статистическа значимост. Стадият на ОРН и мукозит не допринася значително за затрудненията в храненето. Тези резултати противоречат на известните литературни данни за функциите на слюнката, както и за тежкия локален статус в устната кухина при ОРН и мукозит в трети стадий. Слюнката е биологична среда на устната кухина и орофаринкса [165]. Тя участва в модулирането на микробната флора и осъществяването на мукозната имунна система, в реминерализацията на зъбния емайл, в оформянето на хапката, преглъщането и артикулацията [183].

Причината за този резултат е, че затруднения в храненето се срещат във всички стадии на лъчевите усложнения. Съпътстващата ксеростомия е налична при всички изследвани болни, която се установява още с прилагането на първите дози на лъчелечението.

Изследването на връзката между симптомите затруднено преглъщане и говор, наличие на фетор в устната кухина и вида и тежестта на лъчевото усложнение показва статистическа значимост.

Затруднение в преглъщането се среща значително по-често при ОМ в сравнение с останалите лъчеви реакции и значително по-рядко при ОРН. Трудност при говор се среща най-често при ОМ, следван от ксеростомия и значително по-рядко при ОРН.

При орален мукозит в трети стадий значително по-често се среща затруднение в преглъщането и в говора в сравнение с другите стадии на мукозит. Прогресията на лъчевата реакция оказва влияние върху тези оплаквания, като с напредване на стадия тяхната честота се увеличава. Според литературните източници болните с напреднал мукозит страдат от недохранване и дехидратация поради прогресираща невъзможност за дъвчене, преглъщане и прием на течности. Характерно е дори затруднение в говора [65, 174, 179, 200].

Редица автори описват случаи с ксеростомия след лъчелечение, която има дългосрочно отражение върху важни функции, като говор, дъвчене и преглъщане [43, 90, 104, 145]. Остеорадионекрозата също може да е свързана със затруднения в храненето, дъвченето, преглъщането и говора, както и с наличието на фетор в устната кухина, които да доведат до развитие на усложнения, като възникване на вторични възпалителни процеси, абсцеси, едем на околните тъкани, патологична фрактура, супуриращи фистули [231].

Разпределение според наличието на фактори от зъбен произход, имащи връзка с тежестта на лъчевите реакции и усложнения

Констатации след анализа на данните от резултатите:

1. Факторите, свързани със зъбния статус, нямат връзка с тежестта на лъчевите усложнения.

В нашето изследване болните с ОРН са частично обеззъбени в 42,4% от случаите, 12,1% са тотално обеззъбени, 33,3% са с наличие на лъчев кариес и 12,1% – с налични метални конструкции в устната кухина.

Болните с орален мукозит са частично обеззъбени в 70% от случаите, 20% са тотално обеззъбени, 6,7% са с лъчев кариес и 3,3% са с налични метални конструкции.

Няма статистически значима връзка между стадийното развитие на остеорадионекрозата и лъчевия орален мукозит и наличните фактори от зъбен произход. Въпреки известните литературни факти, не може да се потвърди влиянието на тези фактори към възникването и тежестта на лъчевите усложнения.

Нашите проучвания не съвпадат с тези описани в литературата по отношение на асоциациите между кариозните и периодонтално компрометираните зъби с развитието на ОРН [77, 202]. Лъчелечението директно засяга здравите тъкани – зъбите, гингивата, периодонциума и костта [195]. Периодонталният лигамент губи своята организация и еластичност, настъпва редукция в броя и проходимостта на кръвоносните съдове, както и в броя и функцията на остеобластите и цементобластите в костта [208]. Тези явления предразполагат допълнително натрупване на зъбна плака и токсини, продукти на контаминирани микроорганизми и довеждат до развитие на хронични пародонтални заболявания и ОРН [96]. Открива се съществена връзка на денталния статус и възникването на ОРН, но не и такава с нейната прогресия [160]. По този въпрос има противоречиви мнения след установяването на случаи на спонтанна остеорадионекроза, без въздействие на фактори от зъбен произход и без наличие на остра травма от екзодонтия или друга хирургична манипулация [18, 74, 150].

Обсъждане на времето до появата на лъчевите реакции и усложнения

Констатации след анализа на данните от резултатите:

1. Първата година след лъчелечението е критична за възникване на ОРН.

2. Рискът от възникване на ОРН остава висок две години след облъчването.

Критична за появата на ОРН е първата година след облъчването. Болните са 54 (44,4%). Честотата остава висока между първата и втората години с леко понижение – 31 (26,5%). В периода след 2 години рискът не намалява и се запазва висок – 34 (29,1%).

В литературата са описани случаи на ОРН, като повечето възникват в период между 4 месеца и 3 години [39, 100, 148, 231]. В обширно проучване на Epstein et al. са документирани инциденти на ОРН, като са разделени в три групи. Установява се, че лъчево-индуцираните некрози на челюстите, свързани с хирургическа травма или екстракция на зъби, възникват 4,5 месеца след лъчетерапията. Спонтанно възникващите некрози се развиват най-често след период от 6 месеца, но 50% от тях могат да се наблюдават дори след 13 години [74].

Смята се, че рискът за ОРН е най-висок в първите няколко години, но травмата или екстракцията на зъби могат да индуцират некроза на челюстите неограничен брой години след лъчелечението [148, 231]. Berger, Symington документират два много късни случая на ОРН. В единия случай тя се е развила 38 години след облъчването, а в другия – 45 години след него [20]. Установените резултати потвърждават, че възникването на ОРН не е зависимо от времето и може да се наблюдава много години след радиационното натоварване [192].

Обсъждане на динамиката в развитието на лъчевите реакции и усложнения

Констатации след анализа на данните от резултатите:

1. Остеорадионекрозата има прогресивен характер, като най-голямо влошаване е отчетено през първите 6 месеца от диагностицирането.

2. Първите клинични прояви на орален мукозит започват при доза 2 Gy, а пик на лъчевата реакция се наблюдава при доза 28–30 Gy. Най-голяма прогресия е установена до 14-тия ден след началото на лъчетерапията и доза 28 Gy. От 14-тия до 21-вия ден темповете на влошаване намаляват.

3. Наблюдава се подобрене на болните с късна ксеростомия с течение на времето.

В изследването прави впечатление каскадната прогресия на ОРН във времето. Периоди на ремисия и временно стационаране на процеса се редуват с нов тласък, влошаване и нова загуба на кост.

Резултатите от проведената проверка за разлика в изчислени дялове и за проява на влошаване, показват значима разлика при контролен преглед 12 месеца след възникването на остеорадионекрозата спрямо първото измерване при контролен преглед 6 месеца след възникването. Установяваме, че най-значима прогресия на ОРН има до 6 месеца след диагностицирането. От 6 месеца до 1 година има значимо намаляване на проявата на влошаване, като преобладават случаите на стационаране на процеса след проведеното лечение ($p=0,0248$). След 1 година наблюдаваме нов тласък на влошаване на ОРН. Не е установен нито един случай на подобрене. На фигура 15 и таблица 11 са представени случаите според динамиката на ОРН във времето.

Поради прогресивния си характер остеорадионекрозата има най-голямо значение за дългосрочната инвалидизация на пациентите [37, 63]. Много автори описват дългото и продължително лечение на ОРН [155]. То включва повтаряща се антибиотична терапия, костен дебридмънт, секвестрехтомия на налични секвестри и ексцизия на орокутанни фистули [155]. Може да се стигне до резекция на челюстта при обширна некроза [92].

Установихме статистически значима връзка между секрецията на слюнка в устната кухина и ранната и късна ксеростомия. Този анализ ни дава яснота как се променя слюнченият ток с времето от приключване на лъчетерапията.

При ранната ксеростомия значително по-често се установява количеството на секретирана стимулирана слюнка под 3,5 мл/5 мин. При късна ксеростомия значително по-често се измерва количество на стимулирана слюнка 3,5–5 мл/5 мин.

Резултатите потвърждават, че с времето секрецията на слюнка в устната кухина се подобрява. В литературата също е установено, че клинично ксеростомията се наблюдава при малки дози от 2 до 6 Gy. Нейният пик настъпва при реализиране на доза от 30 Gy [67]. Функцията на жлезите може да се подобри след края на лечението поради хипертрофия на необлъчената част от жлезите [184]. По-често настъпва тежко увреждане и необратима късна ксеростомия [24, 162, 228].

Резултатите от проведената проверка за разлика в изчислени дялове и за проява на влошаване на ОМ показват, че най-значима прогресия на ОМ е установена от 7-мия до 14-ия ден от началото на лъчетерапията. От 14-ия до 21-вия ден има значимо намаляване на проявата на влошаване ($p=0,0019$). Резултатите от разпределението според динамиката на ОМ са представени в таблица 10 и фигура 13. Констатираните резултати отговарят на известните, описани в литературата.

Наблюденията сочат, че клиничните симптоми на ОМ започват с прилагането на първите дози от лъчелечението. Прогресията зависи от нейното кумулиране. Тъй като еднократната огнищна доза обикновено е 2 Gy, разгърнатата картина на орофарингеален мукозит се наблюдава 7–14 дни след започването на терапията при кумулативна доза 10–20 Gy [78]. Пик на заболяването се установява при доза 30 Gy [78].

6.2. ПО ВТОРА ЗАДАЧА

Обсъждане на измерването на количеството слюнка

Констатации след анализа на данните от резултатите по втора задача:

1. Няма статистически значимо влияние между количеството на нестимулирания слюнчен ток и тежестта на орален мукозит.

2. Прогресията в тежестта на мукозита оказва влияние върху намаляването на стимулираната слюнчената секреция.

3. Количеството на стимулирана слюнчена секреция се увеличава с увеличаване на периода от време след лъчетерапия.

След провеждане на статистически анализ на измереното количество нестимулирана слюнка на изследваните болни, не установихме значимо влияние на променливата към тежестта на оралния мукозит поради липса на различни случаи в една от променливите (при всички случаи има намален нестимулиран слюнчен ток).

Резултатите от изследването на връзката между стимулирания слюнчен ток и тежестта на орален мукозит показват, че може да се потвърди статистически значим ефект ($p=0.003$). Установихме, че при болни с орален мукозит в първи стадий значително по-често се наблюдава количество стимулирана слюнка 3,5–5 мл/5 мин. Също така при болни в трети стадий на орален мукозит по-често се наблюдава количество слюнка под 3,5 мл/мин в сравнение със случаите с количество на слюнка над тези стойности. Прогресията в тежестта на мукозита оказва влияние върху намаляването на слюнчената секреция. Резултатът е представен във фигура 16.

Прави впечатление, че случаи със слюнка над 5 мл/5 мин. липсват, случаите с количество 3,5–5 мл/5 мин намаляват с прогресия на стадия, докато тези с количество под 3,5 мл/мин рязко се покачват. В четвърти стадий се наблюдава спад поради ограничения брой случаи в тази група.

Според литературните доклади слюнчената секреция бързо намалява през първите 2 седмици от лъчелечението [33], като при кумулативна доза от 20 Gy големите слюнчени жлези секретират не повече от 20% от капацитета си [130]. След пълен курс високодозова лъчетерапия слюнчените жлези са почти изцяло нефункционални [236]. Клинично ранната ксеростомия се наблюдава и е докладвана при малки дози, две или три от 2 Gy. Нейният пик настъпва при реализиране на доза от 30 Gy [67]. Обективно чувството за силна ксеростомия е съпроводено с измерено

количество на стимулиран слюнчен ток под 0,05 мл/мин в абсорбиращ памучен тупфер или при колекция на слюнката в контейнер с количество под 0,7–1 мл/мин или 3,5 мл/5 мин [24, 228]. Данните потвърждават синхронната прогресия на намалената секреция на слюнка в устната кухина и на оралния мукозит с приложената доза от лъчетерапията и ни дава основание да установим връзка между двете лъчеви последици.

Ксеростомията е едно от най-често срещаните усложнения от лъчетерапията поради сензитивността на слюнчените жлези към облъчването [144]. Много автори смятат, че намаляването на количеството и качеството на слюнката води до дисбаланс на микрофлората в устната кухина. Този процес е предпоставка за развитие на вторична инфекция и фактор, който води до прогресия на оралния мукозит [140, 183].

В нашето проучване резултатите от същия тест при наличие на късна ксеростомия са: 3 случая с нормална слюнчена секреция (8,3%), 23 (63,8%) от болните секретират слюнка 3,5–5 мл/5 мин, а при 10 (27,%) количеството остава критично ниско (под 3,5 мл/5 мин). Тези резултати показват увеличаване на честотата на пациентите с нормално количество секретирана стимулирана слюнка и тези с количество 3,5–5 мл/5 мин. Намалява честотата на болните с критично ниско количество, което ни насочва към извода, че с течение на времето интензитетът на ксеростомията намалява (Резултати първа задача, Динамика на ксеростомията).

Литературните данни посочват, че малките дози на облъчване водят до преходна ксеростомия и функцията на жлезите може да се подобри след края на лечението [184]. Големите дози увреждат необратимо слюнчените жлези и в тези случаи се установява перманентна късна ксеростомия [162].

Обсъждане на измерения буферен капацитет на слюнката

Констатации след анализа на данните от резултатите:

1. Преобладават случаите с намален буферен капацитет.

2. Буферният капацитет на слюнката не влияе върху тежестта на оралния мукозит.

В изследването преобладават случаите с намален или критично намален буферен капацитет на слюнката – при 60% от пациентите (фигура 17).

При изследване на връзката на буферния капацитет на слюнката с тежестта на оралния мукозит не установихме статистическа значимост ($p=0,122$). Не потвърдихме и влиянието на стадия на мукозит върху буферния капацитет, както и обратното.

В литературата е описана промяната в състава и функциите на слюнката вследствие на лъчетерапията и тя включва общо понижаване на буферния капацитет и протеиновото съдържание [34, 167]. Промените водят до риск от повишено натрупване на зъбна плака, лъчев кариес и гингивит, увеличаване на микробното число и патогенната микрофлора [167, 34]. Тези процеси, от своя страна, представляват основен рисков фактор за влошаване на оралния мукозит и за възникване и прогресия на ОРН [1, 18, 23, 28, 38, 96, 125, 160, 161]. Както в нашето изследване, така и в литературата е отчетено намаляване на буферния капацитет на слюнката. Въпреки това не се потвърждава пряка връзка между неговата промяна и възникването или тежестта на орален мукозит и остеорадионекроза.

Обсъждане на изследването на рН на слюнката

Констатации след анализа на данните от резултатите:

1. Преобладават случаите на повишена киселинност на слюнката.
2. рН на слюнката има влияние върху тежестта на орален мукозит.

В изследването се установява, че при ОМ преобладава увеличената киселинност на слюнката. Този резултат се отчита при 19 болни (63,3%). При 3 (10,0%) случая слюнката е неутрална, а при 7 (23,3%) се наблюдава алкална среда. Най-често се среща слюнка с повишена киселинност, но прави впечатление също високата честота на случаите с алкално рН.

При късната ксеростомия се наблюдава малка разлика в киселинността на слюнката. Установиха се 3 случая с рН=7 (8,3%), 20 случая (55,5%) с рН<7 и 13 случая (36,1%) с рН>7.

В литературата са известни наблюдения, че по време и след лъчетерапия понижението на буферния капацитет и рН на слюнката прогресира. При проследяване за 12-месечен период е установено покачване на средната стойност, като слюнката остава слабо киселинна [241].

В настоящото изследване е приложена и логистична регресия (Multinomial Logistic Regression), за да се оцени влиянието на рН върху стадия на орален мукозит. рН се потвърждава като статистически значим фактор за тежестта на мукозита с емпирично ниво на статистическа значимост ($p=0,007$).

Значимата връзка в изследването се дължи на разликата между ОМ (2-ри и 3-ти стадий). При алкализиране на слюнката и повишение на рН с единица, шансовете за проява на 2-ри стадий спрямо 3-ти стадий на ОМ се повишават с близо 4 пъти (3,926). Констатира се по-честа проява на 2-ри стадий в сравнение с 3-ти стадий при алкализиране на слюнката.

Литературните доклади показват количествените и качествени промени, които настъпват в слюнчената композиция [158]. Промяната в киселинността на слюнката има пряка връзка с развитието на патогенни микроорганизми и възникването на вторична инфекция, както и зъбен кариес в по-дългосрочен план. Пример за това е благоприятната слабо киселинна среда за развитие на кандидата [189, 190]. При разгърнатата картина на орален мукозит с наличие на десквамиран, некротичен епител вторичната инфекция води до значително влошаване на лъчевата реакция [78, 190]. Въпреки това няма литературни данни за непосредствена връзка между киселинността на слюнката и тежестта на оралния мукозит.

Обсъждане на изследването на зъбния статус

Констатации след анализа на данните от резултатите:

1. Преобладават случаите с несанирано съзъбие.
2. Зъбният статус не влияе върху тежестта на ОРН и орален мукозит.

Прави впечатление големият брой болни с несанирано съзъбие. В групата на ОРН те са 15, а в групата на орален мукозит са 19. Въпреки това при проведения статистически анализ не се установява значима връзка между зъбния статус и тежестта на ОРН и мукозит. Тези резултати не кореспондират с изводите описани в литературата.

Литературните източници констатират, че във фазата на улцерация при орален мукозит съществува риск от улеснена колонизация на грамположителни и грамотрицателни микроорганизми, бактерии, кандида, херпес вирус [220]. Те, от своя страна, продуцират токсини, които допълнително стимулират натрупването на инфламаторни цитокини в тъканите. Вторичната инфекция утежнява оплакванията и забавя оздравителния процес [189, 220]. ОРН се наблюдава три пъти по-често при челюсти с наличие на зъби в сравнение с обеззъбените. Причината е остра травма при екстракция или наличие на инфекция от активни пародонтални заболявания [18, 23, 96, 125, 160, 161].

Обсъждане на изследването на хигиенния индекс

Констатации след анализа на данните от резултатите:

1. Преобладават случаите с висок хигиенен индекс и лоша орална хигиена.
2. Хигиенният индекс и респективно оралната хигиена имат влияние върху прогресията на оралния мукозит.
3. Хигиенният индекс не влияе значително върху влошаването на лъчевата некроза.

В настоящото изследване прави впечатление високата честота на болните с хигиенен индекс 4–6 и над 6, съответно лошата орална хигиена на тези болни.

При анализите на връзката на хигиенния индекс с категорийните променливи, които представляват стadiите на орален мукозит и ОРН, се вижда, че не може да се потвърди статистически значима връзка между стadiите на остеорадионекроза и стойността на хигиенния индекс ($p=0,303$). Т.е. ниското ниво на орална хигиена не влияе значително върху влошаването на лъчевата некроза.

Според литературните данни тя има отношение към усложненията на ОРН. При наличие на вторична инфекция болестта се развива по-бурно с развитие на абсцеси и флегмони [1].

Второто заключение, до което води този резултат, е, че хигиенният индекс има статистическа значимост за тежестта на орален мукозит. Тя се изразява в това, че значително по-често се среща стойност на индекса до 2 в първи стадий на орален мукозит в сравнение с останалите стadiи.

Хигиенният индекс над 6 се среща значително по-често в четвърти стадий на орален мукозит в сравнение с останалите стadiи.

Хигиенният индекс и респективно оралната хигиена имат влияние върху задълбочаването на оралния мукозит, като в началните стadiи на усложнението по-често се среща добра орална хигиена, докато в по-напредналите стadiи тя се влошава значително. Причината за това вероятно е фактът, че оралният мукозит е болезнено усложнение, което затруднява хигиенната грижа за устната кухина. От друга страна, лошата хигиена води до развитие на патогенна микрофлора, вторична инфекция на улцерирания епител и влошаване на състоянието.

В някои от по-съвременните публикации е определена водещата роля на оралната хигиена и нейното влияние върху лъчевите реакции и усложнения. Лошата орална хигиена е от съществено значение, тъй като предразполага към колонизация на микроорганизми и утежняване на лъчевите реакции [28, 38]. Тези заключения кореспондират с резултатите от нашето изследване, засягащи влошаването на оралния мукозит с увеличаване на хигиенния индекс.

Обсъждане на микробиологичното изследване

Констатации след анализа на данните от резултатите:

1. Патогенна микрофлора има значимо влияние върху стадия на орален мукозит.
2. Липсва статистически значимо влияние на слюнчената секреция върху развитието на патогенни микроорганизми.
3. Липсва статистически значимо влияние на буферния капацитет на слюнката върху развитието на патогенни микроорганизми.
4. Липсва статистически значимо влияние на рН на слюнката върху развитието на патогенни микроорганизми.

В настоящото изследване се установява, че при 21 (32,8%) от проспективно изследваните болни са налични патогенни микроорганизми в устната кухина – *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*. При останалите 42 пациенти (65,6%) оралната микрофлора е нормална. Прави силно впечатление, че се открива само един случай на инфекция с *Candida albicans* (1,6%).

При изследването на връзката на стadiите на орален мукозит и наличието на патогенна микрофлора се установява, че при орален мукозит в 4-ти стадий значително по-често се наблюдават патогенни микроорганизми, различни от *Candida albicans*, в сравнение с останалите стadiи на лъчевото усложнение.

Наблюдава се значителна връзка между тежестта на мукозита и развитието на микроорганизми в устната кухина. С увеличаване на стадия вероятността за колонизация на патогенната микрофлора и респективно вторичната инфекция на улцерирания орален епител се увеличава. От друга страна, развитието на патогенните микроорганизми води до влошаване на лъчевото усложнение. Нашите резултати съответстват с докладваните случаи в други литературни източници.

Много изследователи са описали подробно патогенетичния механизъм на възникване и развитие на орален мукозит. Той не е

инфекциозен процес, но колонизацията на патогенни микроорганизми и възникването на вторична инфекция върху оралните лезии могат да влошат локалното и общото състояние на пациента и да доведат до градация в тежестта на мукозита [201]. Тежкият мукозит, от своя страна, води до повишен риск от локална и обща инфекция [185].

При настоящото изследване на връзката между количеството на секретирана слюнка, нейния буферен капацитет, рН и наличието на патогенна микрофлора в устната кухина не се открива значимо влияние. Тези променливи не допринасят значително за развитието на микроорганизми и възникване на вторична инфекция. Този резултат не съвпада с литературните данни.

Според литературните източници основните функции, в които участва слюнката, са дъвчене, преглъщане, говор, продукция на растежни фактори, които спомагат възстановителния процес на увредения орален епител. Тя съдържа антимикробни фактори, които активно възпрепятстват развитието на бактерии и fungi. Фосфатната и бикарбонатна система действат като буфери на киселинността в устата [75]. Намаленото количество на слюнката вследствие от лъчелечението понижава защитните функции и може да доведе до бактериални и кандидиазни инфекции, лъчев кариес и тежък мукозит [65, 110].

6.3. ПО ТРЕТА ЗАДАЧА

Обсъждане на корелацията между субективното чувство за сухота в устата и обективно измереното количество слюнка, при наблюдение между 1 и 3 години след облъчването

Констатации след анализа на данните от резултатите по трета задача:

1. Резултатът показва подобрене в субективното чувство за сухота в устната кухина на изследваните болни с ранна ксеростомия с увеличаване на времето от края на лъчелечението. При случаите с късна ксеростомия няма ясно дефинирано подобрене.

2. Обективно количеството на секретирана слюнка в устната кухина при ранната ксеростомия се увеличава с времето. При късната ксеростомия не се отчита значима разлика.

3. Отчетена е корелация между обективната и субективна промяна на ксеростомията с времето.

От предходните изследвания става ясно, че при измерване на количеството слюнка при ранна ксеростомия отчитаме 24 случая със слюнка под 3,5 мл/мин и 5 случая със слюнка 3,5–5 мл/5 мин. Т.е. преобладава критично понижаване в слюноотделянето. При 1 случай, количеството не може да бъде измерено.

При изследване на късната ксеростомия се установяват 10 случая с количество слюнка под 3,5 мл/мин, 23 случая с 3,5–5 мл/5мин и 3 случая с количество слюнка над 5мл, което се счита за норма.

В изследването се установява статистически значимо подобрение в секрецията на слюнка в устната кухина при ранна ксеростомия с времето след лъчелечение. Коефициентът на статистическа достоверност е $p=0,000$ (Резултати първа задача, Динамика на ксеростомията). При късна ксеростомия по-скоро не се наблюдава значителна динамика.

В литературата е установено, че независимо от метода на лъчелечение ранната ксеростомия е една от най-честите лъчеви реакции. С въвеждане на фракционирана техника и по-ниски дози на лъчетерапия се наблюдава обективно подобрение в слюнчената секреция с времето [121, 174, 229]. Тежкото увреждане при конвенционална терапия и високи дози на облъчване е необратимо. В тези случаи късната ксеростомия запазва висока честота [162].

За изследване на субективна ксеростомия е приложен параметричен тест за проверка на средни величини (Paired Samples t-test). Изводът е за значима разлика между първата и втората проведена анкета.

Средно аритметичната разлика в точките от двете анкети е 77,6, като тя варира между 61,5 и 93,6 при отделните случаи.

Резултатът отчита съществено понижение на точките от втората анкета, което дава основание да се констатира подобрене в субективното чувство за сухота в устната кухина с увеличаване на времето от края на лъчелечението.

При изследване на промяната на субективното чувство за сухота в устата по визуалната аналогова скала при ранна и късна ксеростомия се установява значима връзка с коефициент $p=0,000$:

– Субективно намаляване на сухотата в устната кухина с времето се наблюдава значително по-често при ранна ксеростомия.

– Значително по-често при болните с късна ксеростомия не се отчита разлика в състоянието.

Wijers et al. извършват обширно проучване върху субективните оплаквания на пациенти, преминали лъчетерапия с дълга преживяемост и установяват, че 64% от анкетиранияте изпитват умерена или дори тежка сухота в устата много години след лъчелечението [248]. Изследването показва, че късната ксеростомия е сериозно усложнение в дългосрочен план. Значително по-рядко може да се очаква осезаемо подобрене в състоянието поради структурната и функционална промяна в паренхимата на слюнчените жлези [248]. Тези резултати се доближават до установените от нас и насочват усилията към прилагането на по-щадящи техники на облъчване.

Прави впечатление сходството в резултатите на проведените обективни и субективни изследвания на ксеростомията и се установява, че субективното чувство за сухота в устната кухина в голяма степен отговаря на резултатите от обективното количествено изследване на слюнката. Тези резултати кореспондират с литературните данни.

В литературата са изследвани ефектите на лъчетерапията към проявата на ксеростомия и много автори намират корелация между обективно измереното количество на стимулиран слюнчен ток, приложената лъчева доза върху слюнчените жлези и субективното усещане за сухота в

устната кухина [67, 90, 113, 246]. Ohm et al. правят проучване на корелацията между слюнчения ток и субективните оплаквания на пациентите по време и след лъчетерапията и установяват, че с намаляването на слюнчената секреция се увеличава усещането за сухота в устата. Те се запазват и след края на лъчелечението, като лек спад се наблюдава след първия месец [173]. В друго проучване са наблюдавани умерени до тежки симптоми на ксеростомия при 36% от случаите, като при 43% от пациентите, преминали лъчелечение, се наблюдава силно намален слюнчен ток след 2-годишен период [241]. Braam et al. също установяват корелация между двата изследвани показателя в обширно проучване с проследяване до 5 години след облъчването [29].

6.4. ПО ЧЕТВЪРТА ЗАДАЧА

Обсъждане на разпределението според туморния стадий

Констатации след анализа на данните от резултатите по четвърта задача:

1. Най-голям брой болни, развили остеорадионекроза, са в туморен стадий T2 преди лечението.
2. Туморният стадий не влияе значително на тежестта на ОРН, както и на възникването на нейните усложнения.

При анализа на наличните данни от проспективно изследваните болни се забелязва, че най-голям брой от тях, развили ОРН, са били диагностицирани с онкологичното заболяване и стадирани по TNM системата преди лечението с туморна категория T2.

Стадият на първичното онкологично заболяване няма значима връзка с тежестта на ОРН и възникването на усложнения, като абсцеси, фистули или патологична фрактура на челюстта.

В някои проучвания е застъпена тезата, че ОРН възниква по-често и се развива по-тежко при случаи на първични тумори в напреднал стадий и с големи размери [18, 46, 186]. Не е установена корелация между категорията на тумора от T1 до T3 и честотата на ОРН. Наблюдава се възникване на

ОРН при всички лекувани болни в туморна категория Т4. В тези случаи структурата на костта е нарушена от агресивната туморна инфилтрация, обемното хирургично лечение и от високата доза на лъчелечение. Резултатът е компрометирано кръвоснабдяване, което води до затруднен оздравителен процес на костта [46]. В други литературни източници не се отчита никаква значима корелация между туморния стадий и инцидентите на ОРН [161, 192].

Обсъждане на разпределението според туморната локализация

Констатации след анализа на данните от резултатите:

1. Водещо място по честота според туморната локализация на основното заболяване преди приложеното лечение заема ракът на езика, следван от ракът на пода на устната кухина и тонзилата.

2. Не се установява връзка на туморната локализация с вида на възникналото лъчево усложнение.

3. При локализация на тумора на езика по-често се среща развитие на ОРН в първи стадий.

4. При локализация на бузата, устната и долната челюст по-често се среща ОРН във втори стадий.

5. При локализация на бузата и устната по-често се среща ОРН в четвърти стадий спрямо останалите стадии на усложнението.

6. При локализация на бузата, устната и горната челюст по-често се среща развитие на ОРН в горната челюст спрямо долната.

При изследване на туморната локализация на първичното заболяване при болните, подложени на лъчелечение, установихме, че водещо място по честота заема ракът на езика (36.6%), следван от рак на пода на устната кухина (21.7%). Трето място по честота на туморната локализация заема ракът на тонзилата.

Не установихме значима връзка между туморната локализация и вида на лъчевото усложнение.

Има значима връзка между тежестта на оралния мукозит и туморната локализация ($p=0,017$). При туморна локализация на бузата и устната развитие на 4-ти стадий ОМ се среща значително по-често в сравнение с другите стадии на лъчевата реакция.

В повечето литературни източници се описва значението на вида и дозата на лъчелечение за развитие на тежките форми на орален мукозит и но не се отдава голямо значение на туморната локализация. Според тях при облъчване на орофарингеален тумор увреждането на мукозата възниква в 97–100% от случаите. Тежките стадии 3 или 4 се развиват в 37–54% от случаите в зависимост от вида на лъчелечението [80, 154, 213, 249]. Някои автори посочват, че тежки форми на орален мукозит възникват най-често при лъчетерапия на тумори с локализация в назофаринкса. Второ място заема оралната лигавица, включително устните [237].

В настоящото проучване връзката на туморната локализация със стадия на остеорадионекрозата се изразява в това, че при туморна локализация на езика първи стадий на ОРН се среща значително по-често в сравнение с втори стадий. Втори стадий на ОРН се среща значително по-често спрямо първи стадий при рак на бузата, устната и долната челюст.

В литературата е установена корелация между туморната локализация в долната челюст и пода на устната кухина и възникването и тежестта на остеорадионекрозата. Причината е попадането на челюстната кост в полето на облъчване и директното радиационно увреждане [116]. Като високорискова се смята туморната локализация на езика и на ретромоларното пространство. Освен лъчетерапия, в тази област се провеждат широки хирургични операции, които допълнително компрометират кръвоснабдяването на костта по съседство [46, 101]. В публикация на Curi, Dib най-честите туморни локализации с последвало възникване на ОРН съвпадат с отчетените резултати в настоящото изследване. Това са туморните локализации на езика и пода на устната кухина, последвани от тонзиларната жожа [46].

Тествахме връзката между туморната локализация и възникването на усложнения, като патологична фрактура, фистула или абсцес, но в настоящото изследване тя не може да се потвърди като статистически значима.

В проведеното изследване се установява връзка между туморната локализация и възникването на ОРН в долна или горна челюст. При първична локализация на тумора на буза и устна, слюнчени жлези, както и на горна челюст, ОРН се среща значително по-рядко в долната челюст. При първична локализация на тумора с изброените локализации, ОРН се среща значително по-често в горната челюст.

Получените резултати са очаквани поради непосредствената близост на туморния процес до изследваните костни структури и директното им засягане от лъчелечението [46, 101, 116]. В литературата има противоречиви данни относно корелацията между стадия на първичния тумор и възникването на ОРН. Убедително остава значението на туморната локализация [1, 18, 46, 116, 128, 161, 192]. Ако туморът е прилежащ към костта, то рискът от възникване на ОРН на долната челюст се увеличава. Пример за това са тумори на алвеоларната кост или на пода на устната кухина [1, 116].

Обсъждане на дозата на облъчване

Констатации след анализа на данните от резултатите:

1. При доза на облъчване до 60 Gy орален мукозит се среща значително по-често спрямо останалите лъчеви реакции.
2. При доза на облъчване над 60 Gy ОРН се среща значително по-често спрямо останалите лъчеви реакции и усложнения.
3. Не се установява връзка между дозата на облъчване и тежестта на усложненията, както и проявата на ксеростомия.

В настоящото проучване е изследвана връзката на дозата на лъчетерапия с вида на усложнението и се установява, че тя се потвърждава като статистически значима.

При доза до 60 Gy орален мукозит се среща значително по-често спрямо останалите лъчеви реакции.

Нашите резултати съвпадат с литературните доклади, които сочат, че клиничните симптоми на ОМ започват с прилагането на първите дози от лъчелечението. Прогресията зависи от нейното кумулиране. Разгърнатата картина на орофарингеален мукозит се наблюдава 7–14 дни след започването на терапията при кумулативна доза 10–20 Gy [78]. Прави впечатление, че тези данни потвърждават резултатите от изследването. Става ясно, че орален мукозит в своя пик възниква при доза 30 Gy, много по-ниска доза от 60 Gy.

В настоящото проучване установихме, че при доза над 60 Gy ОРН се среща значително по-често спрямо останалите лъчеви реакции и усложнения.

В подкрепа на този резултат, в обширно изследване, докладвано в литературата, се наблюдават 0% случаи на остеорадионекроза при доза под 60 Gy, 1,8% – от 60 Gy до 70 Gy, и 9% при доза над 70 Gy [18]. Други автори констатират, че е нетипично дози, по-малки от 60 Gy, да предизвикат ОРН [147, 251], затова новите тенденции в техниката на лъчелечението са насочени именно в тази насока [226].

Не установихме статистически значима връзка между дозата на лъчелечение и тежестта на усложненията.

От изследването става ясно, че няма статистически значима връзка между дозата на облъчване и проявата на ранна или късна ксеростомия. Не можем да потвърдим влиянието между двете променливи. Този резултат се обяснява с факта, че клинично тя се наблюдава и е докладвана при малки дози, две или три от 2 Gy [67]. Нейната изява е налична при всички пациенти, подложени на лъчелечение, при това още в самото начало на терапията. Затова не можем да отчетем дозово зависима разлика в нейната проява.

Обсъждане на метода на лъчелечение и полето на облъчване

Констатации след анализа на данните от резултатите:

1. При прилагане на брахитерапия случаите на ОРН се срещат значително по-често спрямо останалите усложнения.
2. При приложение на IMRT случаите на орален мукозит и ранна ксеростомия се срещат значително по-често спрямо останалите усложнения.
3. При приложение на ТГТ по-често се среща проява на късна ксеростомия.
4. Няма значима връзка между метода на лъчетерапия и тежестта на лъчевите реакции и техните усложнения.

В настоящото изследване установихме значима връзка между вида на лъчетерапията и вида на усложнението. Наблюденията показват, че при прилагането на брахитерапия случаите на ОРН се срещат значително по-често спрямо останалите усложнения.

При приложение на интерстициалната брахитерапия радиационното натоварване засяга главно органа, който се подлага на облъчване. Затова тя е по-органосъхраняващ метод за околните здрави меки тъкани и челюстни кости, когато туморът е локализиран на безопасно разстояние от тях. Когато злокачественият процес е в непосредствена близост до костта, той се определя като по-рискова техника на лъчелечение за възникване на контактна ОРН [1]. В литературата също е отчетена разлика в честотата на ОРН според вида на терапевтичния източник. При конвенционална лъчетерапия случаите са 7.4%, при брахитерапия ОРН се наблюдава при 5.3% от болните, а при IMRT те са 5.2% [179]. Използването на бързи неутрони предизвиква по-често тежки форми на ОРН [152], както и при комбинацията лъче- и химиотерапия [227]. В българско изследване резултатите са идентични. След брахитерапия се наблюдават предимно контактни увреждания на костта в съседство с източника, които не засягат цялата ѝ ширина, докато при перкутанно лъчелечение тези промени са по-разпространени и обхващат челюстта в цяла дебелина [1].

Всички автори са единодушни, че съвременните методи на лечение в клиничната онкологична практика, като лъчетерапията с регулиране на интензитета на облъчване и хиперфракционираната техника на облъчване са нововъведения в лъчетерапията, носещи по-малко рискове от пострадиационни последици [182, 226].

В настоящото проучване се установява, че при приложение на IMRT случаите на орален мукозит се наблюдават значително по-често спрямо останалите усложнения.

Влиянието на вида на лъчетерапия към проявата на ранна и късна ксеростомия също е потвърдено като значимо. Установява се, че при приложение на ТГТ значително по-често се среща проява на късна ксеростомия, а при приложение на IMRT по-често се среща ранна ксеростомия.

С фракционираната методика на лъчетерапия в литературата също е установена тенденция за намаляване на честотата и тежестта на късните реакции и усложнения за разлика от ранните, които са по-малко чувствителни към промените в дозата на фракциите [229].

Орален мукозит се наблюдава в 97–100% от случаите независимо от вида на лъчетерапия [80, 154, 249]. Разликата в методите на облъчване имат отношение към тежестта на мукозита. Тежките форми (3-ти и 4-ти стадий) се наблюдават по-често при фракционираното лечение (57%), в сравнение с конвенционалната терапия (34%) [80, 154, 249].

В настоящото изследване не установихме взаимовръзка между метода на лъчетерапия и тежестта на ОРН, орален мукозит, както и възникването на усложнения, като патологична фрактура, фистули или абсцес. Тези резултати вероятно се дължат на преобладаващия брой случаи с перкутанна техника на облъчване и ограничаване на възможностите за статистически анализ.

Авторите смятат, че перкутанните методи водят до по-тежки поражения на костите поради засягането на по-голям обем от тях с доза,

равна на канцерицидната, отколкото при брахитерапията, при която лъчевата доза спада рязко с отдалечаването от радиоактивните източници и се обременява лъчево по-малка част от костта [1]. Установено е по-рядко и по-леко протичане на късните лъчеви усложнения с приложението на новите фракционирани и хиперфракционирани техники на лечение [152, 226, 227, 229].

6.5. ПО ПЕТА ЗАДАЧА

Обсъждане на изследването на качеството на живот на пациентите

Констатации след анализа на данните от резултатите по пета задача:

1. При провеждането на анкета по време на проявата на лъчевата реакция или усложнение се установява общо понижение на качеството на живот.

2. С инструмента за изследване на качеството на живот на пациентите EORTC QLQ C30 се отчита значително подобрене в общия статус, функционалния статус и субективната симптоматика 6 месеца след първата анкета.

3. При изследване на качеството на живот с инструмента QLQ N&H35 се установява най-отчетлива промяна в направлението болка, прием на аналгетици, преглъщане, чувството на обща слабост, социални контакти и говор 6 месеца след първата анкета.

4. Не се установява значима разлика в домейните сексуалност, възпаления от зъбен произход, загуба на тегло и прием на хранителни добавки 6 месеца след първата анкета.

При изследването, проведено в пика на лъчевите реакции и усложнения, се установява понижаване на показателите за качеството на живот при всички болни. Този резултат се наблюдава при анализ на отговорите в анкетните карти. Те се степенуват по скала от 1 до 100. В повечето случаи е отбелязано ниво под средното (под 50). Тези наблюдения корелират с докладваните резултати в литературата. Редица

автори установяват значително понижаване на качеството на живот на болните по време на лъчелечението и при наличие на лъчеви реакции и усложнения [29, 71].

Резултатите от изследването с инструмента EORTC QLQ-C30 показват повишена средна стойност на точките, дефиниращи показателя за общ и функционален статус 6 месеца след края на лъчелечението. Това означава, че има значително подобрене в тези направления от качеството на живот. Коефициентът на статистическата значимост е $p=0,0137$.

В домейна на субективните симптоми се наблюдава намаляване на средната стойност в точките. Това означава, че за период от 6 месеца има значително подобрене в субективните симптоми, като те намаляват. Коефициентът на статистическата значимост е $p=0,000$.

При изследването на качеството на живот с инструмента QLQ N&H35 6 месеца след първата анкета се установява подобрене и намаляване на всички отчетени симптоми, с изключение на сексуалността, зъбните усложнения, на загубата на тегло и приема на хранителни добавки. Най-отчетлива е промяната при: болка, прием на аналгетици, преглъщане, чувството на обща слабост, социални контакти и при говор. По-малко осезаемо е подобрието при: ксеростомия, сгъстена слюнка, агеузия и хранене в социална среда.

Резултатите ни кореспондират с установените заключения в литературата. В обширно изследване на Braam et al. се описва значително влошаване в качеството на живот по време и до 6 седмици след лъчелечението. След 6 месеца следва подобрене на показателите от инструмента QLQ N&H35. При контрола след 5 години се установява значителна разлика в позитивна посока, но дори след толкова дълъг период те не са достигнали изходното ниво от времето преди лечението. Чрез инструмента EORTC QLQ C30 се отчита подобна динамика в трите основни направления, но разликата не е статистически значима [29].

Epstein et al. докладват близки резултати. В изследване на 100 човека 6 месеца след лъчелечение те отчитат най-голяма честота на оплакванията от ксеростомия, агеузия, проблеми в преглъщането, както и понижени социални активности [71].

Заключението е, че лъчевите реакции и усложнения сериозно засягат качеството на живот на болните. С цел провеждане на комплексно лечение е необходимо по-широкото въвеждане на инструментите за изследване на качеството на живот в практиката.

VII. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лъчевите реакции и усложнения са най-честият проблем, който съпътства лъчетерапията при болни със злокачествени тумори в лицево-челюстната област. Те се наблюдават най-често във възрастта 51–60-годишни, засягат и двата пола, като преимущество има мъжкият пол (съотношение мъже:жени/3,9:1).

Най-често срещаните лъчеви последици са оралният мукозит и ранната ксеростомия. Не е малка честотата на остеорадионекрозата на челюстните кости, с по-често засягане на долната челюст спрямо горната поради анатомичните особености на костта.

Първата година след лъчелечението е критична за възникването на ОРН, но рискът остава висок и след този период. Най-осезаемото влошаване на ОРН е отчетено през първите 6 месеца след диагностицирането. Оралният мукозит неизменно съпътства лъчетерапията. Неговата тежест прогресира с най-бързи темпове до 14-ия ден от началото на лъчелечението. Тези данни са необходими поради нуждата от активно наблюдение на болните и превенция на усложненията в този период.

В литературата е широко застъпена темата за факторите, които могат да имат връзка с възникването и влошаването на тежките последици от лъчетерапията. Те представляват интерес още от миналия век, като до днес са изследвани различни параметри с цел намаляване на изявата на инвалидизиращите пострадиационни състояния и разработване на по-насочени методи за тяхната превенция и лечение. Има установени и безспорни рискови фактори, но данните за доказването на други рискови фактори са противоречиви.

В настоящото проучване се потвърждават резултатите, доказани от литературните източници относно влиянието на фактори, като слюноотделяне, буферен капацитет и киселинност на слюнката, развитие на патогенна микрофлора, орална хигиена, туморна локализация, както и вид и

доза на лъчелечение към възникването и тежестта на лъчевите реакции и усложнения.

Резултатите не потвърждават влиянието на коморбидността, вредните навици, факторите от зъбен произход (наличие на несанирано съзъбие, лъчев кариес, метални протезни конструкции), както и влиянието на връзката на оралната хигиена с динамиката на ОРН. В литературата те многократно са докладвани като рискови фактори и затова изводите са противоречиви.

В литературата има различни критерии за оценка на качеството на живот на болните с лъчеви реакции и усложнения, както и аналогови скали за оценка на субективната сухота в устата и нейната промяна с времето. Изследвани са корелациите между обективната и субективна ксеростомия. У нас няма разработена методика на наблюдение на тези параметри и се налага необходимостта от тяхното изследване. Резултатите показват безспорното влияние на усложненията върху качеството на живот, като подобрене с времето се наблюдава при ранните лъчеви реакции. Гореспоменатите резултати и заключения ни насочват към по-сериозно внимание върху избягването на рисковите фактори, по-голямо внимание при наблюдението на болните с лъчеви реакции и усложнения и по-насочена профилактика и лечение.

VIII. ИЗВОДИ

1. Лъчевите реакции и усложнения се срещат най-често във възрастта между 50 и 60 години като са по-чести при мъжете.
2. Оралният мукозит, придружен от ранна ксеростомия е най-често срещаната лъчева реакция, която прогресира най-бързо до 14 ден от началото на лъчелечението.
3. ОРН е значително по-честа на долната челюст. Най-изразено е влошаването на ОРН през първите 6 месеца след диагностицирането.
4. При орален лъчево-индуциран мукозит патогенна флора се изолира в близо 1/3 от случаите като преобладават *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*. Стандартно очакваната инфекцията с *Candida spp.* е рядка, като в голяма част от случаите не се изолира никакъв микробиологичен причинител. Тези наблюдения могат да бъдат основание за препоръчване на рутинно провеждане на микробиологично изследване при случаите с лъчеиндуциран орален мукозит.
5. При оценка на ксеростомията се установява корелация между обективните и субективните изследвания на ксеростомията. Субективното чувство на сухота в устната кухина в голяма степен отговаря на обективното количествено изследване на слюнката. Подобрието не е следствие на адаптивен механизъм.
6. Най-тежки лъчеви реакции (орален мукозит) се установяват при локализация на първичния тумор в бузата. При карцином на езика ОРН е установена в първи стадий, докато при карцином на долната челюст и бузата ОРН е установена във втори стадий. При тумори на бузата, горната челюст ОРН се развива най-често в горночелюстните кости.
7. Приложената техника, фракционираност и доза на лъчелечението оказват влияние на възникването на лъчевите усложнения. При доза

на лъчетерапия до 60 Gy и IMRT най-често възниква орален мукозит и ранна ксеростомия. Дози над 60 Gy, ТГТ и интерстициална брахитерапия по-често водят до развитие на ОРН и късна ксеростомия.

8. Резултатите от анализа на лечението на 162 болни показват, че лъчевите реакции и усложнения влошават качеството на живот.
9. Лечението на лъчевите реакции и усложнения е предимно консервативно, медикаментозно и максимално щадящо. Хирургично лечение на ОРН се прилага при строго прецизирани индикации и включва дебридман и секвестректомия (при напълно демаркирани секвестри) и резекция на некротичната кост при патологична фрактура.

IX. ПРИНОСИ

1. Проведено е изследване с ретроспективна и проспективна група от случаи с лъчеви реакции и усложнения, обхващащо период от 27 години (1990–2017 г.). Проследена е динамиката на развитие на лъчевите реакции и усложнения.
2. За първи път у нас се изследва корелацията между обективно измереното количество слюнка и субективното чувство за сухота в устата с помощта на визуална аналогова скала при пациенти, преминали лъчетерапия.
3. За първи път се изследва качеството на живот при пациенти с лъчеви реакции и усложнения.
4. Резултатите от изследването потвърждават данни в научната литература за значението на фактори, като слюноотделяне, буферен капацитет и киселинност на слюнката, развитие на патогенна микрофлора, орална хигиена, туморна локализация, както и вид и доза на лъчелечение към възникването и тежестта на лъчевите реакции и усложнения.

Х. БИБЛИОГРАФИЯ

1. Костов, П., Р. Угринов, М. Мушмов, М. Филипов. Клиничен анализ на болни с остеорадионекроза в лицево-челюстната област. Онкология, 1991; 31.
2. Станимиров, П. Прогностични фактори при плоскоклетъчния карцином на устната кухина. Дисерт., ФДМ, МУ – София, 2013.
3. Угринов, Р. Задачи на лекарите при болни с пренеоплазии и тумори в устната кухина и лицево-челюстната област. Тумори в лицево-челюстната и шийна области. С., 2009; 22.
4. Угринов, Р. Инфекции в орофациалната област при болни със злокачествени тумори – последици и поведение. Тумори в лицево-челюстната и шийна области. С., 2009; 215.
5. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JCJM, Kaasa S, Klee MC, Osoba D, Razavi D, Rofe PB, Schraub S, Sneeuw KCA, Sullivan M, Takeda F. The European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute* 1993; 85: 365-376.
6. Aaronson NK. Methodological issues in psychosocial oncology with specific reference to clinical trials. In: Ventafridda V, Vann Dam FS, Yancik R, Tamburini M, editors. *Assessment of quality of life and cancer treatment*. Amsterdam (The Netherlands): Elsevier; 1986.
7. Adam S. Jacobson, Buchbinder D., Kenneth Hu, Mark L. Urken. Paradigm shifts in the management of osteoradionecrosis of the mandible. *Oral Oncology* 46 (2010) 795–801.
8. Aitasalo K, Grenman R, Virolainen E, Niinikoski J, Klossner J (1995) A modified protocol to treat early osteoradionecrosis of the mandible. *Undersea Hyperb Med* 22:161-170.
9. Andrieu-Abadie N, Levade T. Sphingomyelin hydrolysis during apoptosis. *Biochim Biophys Acta* 2002;1585:126–134. [12531545].
10. Ang KK., Garden AS. *Radiotherapy for Head and Neck Cancers: Indications and Techniques*, 3rd Edition. Copyright ©2006 Lippincott Williams & Wilkins.

11. Archambeau JO, Pezner R, Wasserman T. Pathophysiology of irradiated skin and breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31:1171–85.
12. Ardran G (1951) Bone destruction not demonstrable by radiography. *Br J Radiol* 24:107-109.
13. Bagan JV, Jiménez Y, Hernández S, Murillo J, Díaz JM, Poveda R, et al. Osteonecrosis of the jaws by intravenous bisphosphonates and osteoradionecrosis: a comparative study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2009;14:e616-9.
14. Baillet F: Alpha-tocopherol treatment of radio-fibrosis post-brachytherapy for breast cancer. *Radiother Oncol* 43:S3, 1997 (abstr 9).
15. Baker, D. G. The radiobiological basis for tissue reactions in the oral cavity following therapeutic x-irradiation: A review. *Arch. Otolaryngol*. 108: 21, 1982.
16. Barber C et al (2007) Comparing pain control and ability to eat and drink with standard therapy vs Gelclair: a preliminary, double centre, randomised controlled trial on patients with radiotherapy-induced oral mucositis. *Support Care Cancer* 15(4):427–440.
17. Barcellos-Hoff MH. How do tissues respond to damage at the cellular level? The role of cytokines in irradiated tissues. *Radiat Res* 1998; 150: 109–20s.
18. Bedwinek JM, Shukovsky LJ, Fletcher GH, Daly TE. Osteoradionecrosis in patients treated with definitive radiotherapy for squamous cell cancers of the oral cavity and naso- and oropharynx. *Radiology* 1976;119:665-667.
19. Beitler JJ, Vikram B, Levendag PC. Brachytherapy for cancer of the head and neck. In: Nag S, editor. *Principles and practice of brachytherapy*. Armonk, NY: 1997. Futura Publishing Co.; p. 269–290.
20. Berger RP, Symington JM (1990) Long-term clinical manifestation of osteoradionecrosis of the mandible: report of two cases. *J Oral Maxillofac Surg* 48:82-84.
21. Berman B, Duncan M: Pentoxifylline inhibits the proliferation of human fibroblasts derived from keloid, scleroderma and morphea skin and their production of collagen, glycosaminoglycans and fibronectin. *Br J Dermatol* 1990;123:339-346.
22. Bernier J, Hall EJ, Giaccia A. Radiation oncology: a century of achievements. *Nature*. 2004;4:737–747. [PubMed].

23. Beumer J 3rd, Harrison R, Sanders B, Kurrasch M (1984) Osteoradionecrosis: Predisposing factors and outcomes of therapy. *Head Neck Surg* 64:819-827.
24. Billings RJ. An epidemiologic perspective of saliva flow rates as indicators of susceptibility to oral disease. *Crit Rev Oral Biol Med* 1993; 3–4: 351–356.
25. Bjordal K, Hammerlid E, Ahlner-Elmqvist M, et al. Quality of life in head and neck cancer patients: validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-H&N35. *Journal of Clinical Oncology*. 17: 1008-19, 1999.
26. Blank LE, Schouwenburg PF, Kupperman D, et al. A combination of surgery and brachytherapy for the treatment of childhood rhabdomyosarcoma in the head and neck: AMOREprotocol. (Abstract No. 133). *Radiother Oncol* 1999;51:S34.
27. Bloomer WD, Hellman S. Normal tissue responses to radiation therapy. *N Engl J Med* 1975;293:80–83. [1093032].
28. Borowski B, Benhamou E, Pico J, et al: Prevention of oral mucositis in patients treated with high dose chemotherapy and bone marrow transplantation: A randomized controlled trial comparing two protocols of dental care. *Oral Oncol* 30:93-97, 1994.
29. Braam PM, Roesink JM, Raaijmakers CPJ, Busschers WB, Terhaard CHJ. *Radiation Oncology* 2007; 2:3 (<https://doi.org/10.1186/1748-717X-2-3>), (дата на достъп 29.12.2017).
30. Bras J, de Jonge HK, van Merkesteyn JP. Osteoradionecrosis of the mandible: pathogenesis. *Am J Otolaryngol* 1990; 11: 244–50.
31. Braun S, Hanselmann C, Gassmann MG, et al. Nrf2 transcription factor, a novel target of keratinocyte growth factor action which regulates gene expression and inflammation in the healing skin wound. *Mol Cell Biol* 2002;22:5492–5505. [12101242].
32. Buchbinder D, St Hilaire H (2006) The use of free tissue transfer in advanced osteoradionecrosis of the mandible. *J Oral Maxillofac Surg* 64:961-964.
33. Burlage FR, Coppes RP, Meertens H, Stokman MA, Vissink A. Parotid and submandibular/sublingual salivary flow during high dose radiotherapy. *Radiother Oncol* 2001;61:271–274.

34. Cassolato SF, Turnbull RS. Xerostomia: clinical aspects and treatment. *Gerodontology* 2003;20:64–77. [14697016].
35. Celik NC, Wei FC, Chen HC, Cheng MH, Huang WC, Tsai FC, Chen YC (2002) Osteoradionecrosis of the mandible after oromandibular cancer surgery. *Plast Reconstr Surg* 109:1875-1881.
36. Chambers MS, Welsch DV, Scrimger, RA, et al. RK-0202 for radiation-induced oral mucositis. *J Clin Oncol* 2006;24(18S):5523.
37. Chon BH, Loeffler JS. The effect of nonmalignant systemic disease on tolerance to radiation therapy. *Oncologist* 2002; 7: 136–43.
38. Chrcanovic BR, Reher P, Sousa AA, Harris M. Osteoradionecrosis of the jaws-a current overview--part 1: Physiopathology and risk and predisposing factors. *Oral Maxillofac Surg.* 2010;14:3-16.
39. Clayman L (1997) Clinical controversies in oral and maxillofacial surgery: part two. Management of dental extractions in irradiated jaws: a protocol without hyperbaric oxygen therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 55:275–281.
40. Coffin F (1983) The incidence and management of osteoradionecrosis of the jaws following head and neck radiotherapy. *Br J Radiol* 56:851-857.
41. Cohen GM. Caspases: the executioners of apoptosis. *Biochem J* 1997;326(Pt 1):1–16. [PubMed:9337844].
42. Cohen S. The epidermal growth factor (EGF). *Cancer* 1983;51:178–91.
43. Cooper JS, Fu K, Marks J, Silverman S. Late effects of radiation therapy in the head and neck region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 1141–64.
44. Cox R, Masson WK, Weichselbaum RR, et al. The repair of potentially lethal damage in x-irradiated cultures of normal and ataxia telangiectasia human fibroblasts. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med* 1981; 39: 357–65.
45. Criswell T, Leskov K, Miyamoto S, Luo G, Boothman DA. Transcription factors activated in mammalian cells after clinically relevant doses of ionizing radiation. *Oncogene* 2003;22:5813–5827.
46. Curi MM, Dib LL (1997) Osteoradiationecrosis of the jaws: a retrospective study of the background factors and treatment in 104 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 55:540-544.

47. Dambrain R. The pathogenesis of osteoradionecrosis. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1993; 94:140–147.
48. Davis RJ. Signal transduction by the JNK group of MAP kinases. *Cell* 2000;103:239–252. [11057897].
49. Delanian S, Chatel C, Porcher R et al (2011) Complete restoration of refractory mandibular osteoradionecrosis by prolonged treatment with a pentoxifylline-tocopherol-clodronate combination (PENTOCLO): a phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 80:832–839.
50. Delanian S, Depondt J, Lefaix J-L. Major healing of refractory mandible osteoradionecrosis after treatment combining pentoxifylline and tocopherol: A phase II trial. *Head and Neck* 2005; 27: 114-123.
51. Delanian S, Lefaix J-L. Complete healing of severe osteoradionecrosis by treatment combining pentoxifylline, tocopherol and clodronate. *Br J Radiol* 2002; 75: 467-469.
52. Delanian S, Lefaix J-L: Refractory osteoradionecrosis: Striking healing with combination of pentoxifylline-tocopherol: Proceedings of ESTRO. *Radiother Oncol* 56:S129, 2000 (abstr 474).
53. Delanian S, Lefaix J-L: Reversibility of radiation-induced fibroatrophy (in French). *Rev Med Interne* 23:164-174, 2002.
54. Delanian S, Martin M, Bravard A, et al: Cu/Zn superoxide dismutase modulates phenotypic changes in cultured fibroblasts from human skin with chronic radiotherapy damage. *Radiother Oncol* 58:325-331, 2001.
55. Dent P, Yacoub A, Contessa J, et al. Stress and radiation-induced activation of multiple intracellular signaling pathways. *Radiat Res* 2003; 159: 283–300.
56. Deutsch, M., Kroll, S. S., Ainsle, N., and Wang, B. Influence of radiation on late complications in patients with free fibular flaps for mandibular reconstruction. *Ann. Plast. Surg.* 42: 662, 1999.
57. Dion M, Hussey D, Doornbos J, et al: Preliminary results of a pilot study of pentoxifylline in the treatment of late radiation soft tissue necrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 19:401-407, 1990.
58. Dixit S, Baboo HA, Rakesh V, Bhavsar D. Interstitial high dose rate brachytherapy in head and neck cancers: Preliminary results. *J Brachyther Int* 1997;13:363–370.

59. Mazon JJ, Ardiet JM, Haie-Meder C, Kovacs G, Levendag P, Peiffert D, et al. GEC-ESTRO recommendations for brachytherapy for head and neck squamous cell carcinomas. *Radiother Oncol*. 2009;91(2):150–6.
60. Donnelly JP, Bellm LA, Epstein JB, Sonis ST, Symonds RP. Antimicrobial therapy to prevent or treat oral mucositis. *Lancet Infect Dis* 2003;3:405–412. [12837345].
61. Dorr W, Hamilton CS, Boyd T, et al. Radiation-induced changes in cellularity and proliferation in human oral mucosa. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 911–17.
62. Dorr W, Henry H. Consequential late effects in normal tissues. *Radiotherapy and Oncology* 2001;61:223-31.
63. Dörr W, Hendry JH. Consequential late effects in normal tissues. *Radiother Oncol* 2001; 61: 223–31.
64. Du C, Fang M, Li Y, Li L, Wang X. Smac, a mitochondrial protein that promotes cytochrome c-dependent caspase activation by eliminating IAP inhibition. *Cell* 2000;102:33–42. [PubMed: 10929711].
65. Duncan GG, Epstein JB, Tu D, et al. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Quality of life, mucositis, and xerostomia from radiotherapy for head and neck cancers: a report from the NCIC CTG HN2 randomized trial of an antimicrobial lozenge to prevent mucositis. *Head Neck*. 2005;27:421-428.
66. Dyson M, Franks C, Suckling J (1976) Stimulation of healing of varicose ulcers by ultrasound. *Ultrasonics* 14:232-236.
67. Eisbruch A, Kim HM, Terrell JE, et al. Xerostomia and its predictors following parotid-sparing irradiation of head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 695–704.
68. Eisbruch A, Levendag PC, Feng FY, et al: Can IMRT or brachytherapy reduce dysphagia associated with chemoradiotherapy of head and neck cancer? The Michigan and Rotterdam experiences. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69:S40-S42, 2007.
69. Ellis F. Dose, time and fractionation: a clinical hypothesis. *Clin Radiol*. 1969;20:1–7. [PubMed].
70. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Gottein M, Munzenrider JE, Shank B, Solin LJ, Wesson M. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Biol Phys* 1991;21:109-122.

71. Epstein JB, Emerton S, Kolbinson DA, Le ND, Phillips N, Stevenson-Moore P, Osoba D. Quality of life and oral function following radiotherapy for head and neck cancer. *Head Neck*. 1999 Jan;21(1):1-11.
72. Epstein J et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer* 2004;100:2026-46.
73. Epstein JB et al., For The Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO): Systematic review of antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, and analgesics for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer* (2013) 21:3191–3207.
74. Epstein JB, Rea G, Wong FLW, Spinelli J, Stevenson-Moore P (1987a) Osteonecrosis: Study of the relationship of dental extractions in patients receiving radiotherapy. *Head Neck Surg* 10:48-54.
75. Epstein JB, Scully C. The role of saliva in oral health and the causes and effects of xerostomia. *J Can Dent Assoc*. 1992;58:217-221.
76. Epstein JB, Silverman S Jr, Paggiarino DA, et al: Benzylamine HCl for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis: results from a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Cancer* 92:875-885, 2001.
77. Epstein JB, Stevenson-Moore P, Jackson S, et al: Prevention of oral mucositis in radiation therapy: A controlled study with benzylamine hydrochloride rinse. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 16:1571-1575, 1989.
78. Epstein JB, Schubert MM. Oropharyngeal mucositis in cancer therapy. *Oncology Journal* 2003, Source URL: (<http://www.cancernetwork.com/cancercomplications/oropharyngeal-mucositis-cancer-therapy-2>), (дата на достъп: 17.08.2015).
79. Epstein JB, Gorski M, Guglietta A, Le N, Sonis ST. The Correlation between Epidermal Growth Factor Levels in Saliva and the Severity of Oral Mucositis during Oropharyngeal Radiation Therapy. *Cancer* 2000;89:2258-65.
80. Epstein JB, Tsang AH, Warkentin D, Ship JA. The role of salivary function in modulating chemotherapy-induced oropharyngeal mucositis: a review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002;94:39–44.

81. Epstein MS, Wicknick FW, Epstein JB et al (2010) Management of bisphosphonate-associated osteonecrosis: pentoxifylline and tocopherol in addition to antimicrobial therapy. An initial case series. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 110:593–596.
82. Epstein JB, Wong FLW, Stevenson-Moore P (1987b) Osteoradionecrosis: clinical experience and a proposal for classification. *J Oral Maxillofac Surg* 45:104-110.
83. Epstein JB, Wong FL (1994) The efficacy of sucralfate suspension in the prevention of oral mucositis due to radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 28(3):693–698.
84. Ewing J (1926) Radiation osteitis. *Acta Radiol* 6:399-412
85. Fajardo LF. Morphology of radiation effects on normal tissues. In: Perez CA, Brady LW (Eds). *Principles and practice of radiation oncology* (2nd edn). Philadelphia: JB Lippincott Company, 1992: 114–23.
86. Felmeier JJ, Davolt DA, Court WS, Onoda JM, Alecu R. Hystologic morphometry confirms a prophylactic effect for hyperbaric oxygen in prevention of the delayed radiation enteropathy. *Undersea Hyper Med* 1998;25(2):93-97.
87. Feng FY, Kim HM, Lyden TH, et al: Intensity-modulated radiotherapy of head and neck cancer aiming to reduce dysphagia: Early dose-effect relationships for the swallowing structures. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68:1289-1298, 2007.
88. Fleckenstein K, Gauter-Fleckensstein B, Jackson IL, Rabbani Z, Anscher M, Vijaskovic Z. Using biological markers to predict risk of radioation injury. *Semin Radiat Oncol* 2007;17:89-98.
89. Footer RL (1994). Randomized trial of a chlorohexidine mouthwash for alleviation of radiation induced mucositis. *J Clin Oncol* 12, 2650 – 2653.
90. Fox PS, Busch KA, Baum BJ. Subjektive reposrt of xerostomia and objective measures of salivary gland performance. *JADA* 1987; 115:581-584.
91. Franzen L, Henriksson R, Littbrand B, Zackrisson B. Effects of sucralfateon mucositis during and following radiotherapy of malignancies in the headand neck region. A double-blind placebo-controlled study. *Acta Oncol*1995;34:219–23.
92. Friedlander AH, Mazzarella L, Kisner A (1979) Treatment of osteoradionecrosis by transoral hemimandibulectomy: report of case. *J Oral Surg* 37:504-507.

93. Fujita M, Harada K, Masaki N, Shimizutani K, Kim SW, Fujita N, Sakurai K, Fuchihata H, Inoue T, Kozuka T (1991) MR imaging of osteoradionecrosis of the mandible following radiotherapy for head and neck cancers. *Nippon Acta Radiologic* 51:892-900.
94. Fujita M, Hirokawa Y, Kashiwado K, et al. Interstitial brachytherapy for stage I and II squamous cell carcinoma of the oral tongue: factors influencing local control and soft tissue complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;44:767–75.
95. Futran N, Trotti A, Gwede C. Pentoxifylline in the treatment of radiation related soft tissue injury: preliminary observations. *Laryngoscope* 1997; 107: 391-395.
96. Galler C, Epstein JB, Guze KA, Buckles D, Stevenson-Moore P (1992) The development of osteoradionecrosis from sites of periodontal disease activity: report of 3 cases. *J Periodontol* 63:310-316.
97. Gevorgyan A, Wong K, Poon I, Blanas N, Enepekides DJ and Higgins KM. *Journal of Otolaryngology - Head & Neck Surgery* 2013, 42:46.
98. Giebfried JW, Lawson W, Biller HF (1986) Complications of hyperbaric oxygen in head and neck disease. *Otolaryngology and Head and Neck Surgery* 94:508-512.
99. Goldwasser BR, Chuang SK, Kaban LB, August M (2007) Risk factor assessment for the development of osteoradionecrosis. *J Oral Maxillofac Surg* 65:2311-2316.
100. Gowgiel JM (1960) Experimental radio-osteonecrosis of the jaws. *J Dent Res* 39:176–197.
101. Granstroem G., B.Fagelberg-Mohlin, J.Fornander, J.Lindstroem, C.Mercke. A prospective study of osteoradionecrosis therapy. *Proc. Of the XIXth Annual Meeting of EUBS 1993, Trondheim, Norway*, pp 121–125.
102. Greene, J. C., Vermillion, J. R. The simplified oral hygiene index. *Journal of American Dental Association* 1964;68:25–31.
103. Grime PD, Bryson P (2001) Re: Maier et al. Review of severe osteoradionecrosis treated by surgery alone or surgery with postoperative hyperbaric oxygen (*Br J Oral Maxillofac Surg* 2000;38:167-246). *Br J Oral Maxillofac Surg* 39:242-243.

104. Hamlet S, Faul J, Klein B, et al. Mastication and swallowing in patients with postirradiated xerostomia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:789-796.
105. Harris DJ. Cancer treatment-induced mucositis pain: strategies for assessment and management. *Ther Clin Risk Manag* 2006;2:251-8.
106. Helen B Stone, C Norman Coleman, Mitchell S Anscher, and William H McBride. Effects of radiation on normal tissue: consequences and mechanisms. *Lancet Oncol* 2003; 4: 529–36.
107. Henke M, Laszig R, Rube C, et al: Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: Randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 362:1255-1260, 2003.
108. Herold DM, Hanlon AL, Hanks GE. Diabetes mellitus: a predictor for late radiation morbidity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43:475–79.
109. Hogan RDB, Burke KM, Franklin TD (1982) The effect of ultrasound on the microvascular hemo dynamics in skeletal muscle: effects during ischaemia. *Microvasc Res* 23:370-379.
110. Hopcraft MS, Tan C. Xerostomia: an update for clinicians. *Aust Dent J.* 2010; 55:238-244; quiz 353.
111. Hopewell JW. The importance of vascular damage in the development of late radiation effects in normal tissues. In: Meyn RE, Withers HR (Eds). *Radiation biology in cancer research*. New York: Raven Press, 1980: 449–59.
112. Hopewell JW, Trott KR. Volume effects in radiobiology as applied to radiotherapy. *Radiother Oncol* 2000; 56: 283–88.
113. Horiot JC, Lipinski F, Schraub S, et al. Post-radiation severe xerostomia relieved by pilocarpine: a prospective French cooperative study. *Radiother Oncol* 2000;55:233-239.
114. Hu S, Snipas SJ, Vincenz C, Salvesen G, Dixit VM. Caspase- 14 is a novel developmentally regulated protease. *J Biol Chem* 1998;273:29648–53. [PubMed: 9792675].
115. Hughes PJ, Scott PM, Kew J, et al. Dysphagia in treated nasopharyngeal cancer. *Head Neck* 2000; 22: 393–97.
116. Hutchinson IL (1996) Complications of radiotherapy in the head and neck: an orofacial surgeon's view. In: Tobias JS, Thomas PRM (eds) *Current radiation oncology*. Arnold, London, pp 144-177.

117. Hwang D, Popat R, Bragdon C, O'Donnell KE, Sonis ST. Effects of ceramide inhibition on experimental radiation-induced oral mucositis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;100:321–329. [16122660].

118. Ino M, Ushiro K, Ino C, Yamashita T, Kumazawa T. Kinetics of epidermal growth factor in saliva. *Acta Otolaryngol* 1993;500(Suppl):126–30.

119. International Commission on Radiation Units. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. Supplement to ICRU Report 50. Bethesda: International Commission on Radiation Units and Measurement. MD: ICRU; 1999.

120. Jenkins G. The physiology of the mouth. In: Jenkins G, ed. *The physiology of the mouth*, 3rd edn. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1966: 328.

121. Jensen SB, Pedersen AM, Vissink A, et al.: A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: management strategies and economic impact. *Support Care Cancer* 18 (8): 1061-79, 2010. [PUBMED Abstract].

122. Johnson RP (1997) Discussion: Osteoradionecrosis of the jaws: a retrospective study of the background factors and treatment in 104 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 55:545-546.

123. Kanatas AN, Lowe D, Harrison J, Rogers SN. Survey of the use of hyperbaric oxygen by maxillofacial oncologists in the UK. *Br J Maxillofac Surg* 2005; 43: 219-225.

124. Kanatas AN, Rogers SN, Martin MV (2002) A practical guide for patients undergoing exodontia following radiotherapy to the oral cavity. *Dent Update* 29:498-503.

125. Katsura K, Sasai K, Sato K, Saito M, Hoshina H, Hayashi T (2008) Relationship between oral health status and development of osteoradionecrosis of the mandible: a retrospective longitudinal study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 105:731-738.

126. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, Sonis ST, Epstein JB, Raber-Durlacher JE et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer* 2007;109:820-31.

127. Kischkel FC, Hellbardt S, Behrmann I, Germer M, Pawlita M, Krammer PH, Peter ME. Cytotoxicitydependent APO-1 (Fas/CD95)- associated

proteins form a death-inducing signaling complex (DISC)with the receptor. *Embo J* 1995;14:5579–88. [PubMed: 8521815].

128. Kluth EV, Jain PR, Stuchell RN, Frich JC Jr (1988) A study of factors contributing to the development of osteoradionecrosis of the jaws. *J Prosthet Dent* 59:194-201.

129. Knighton DR, Silva IA, Hunt TK (1981) Regulation of wound healing, angiogenesis- effect of oxygen gradient and inspired oxygen concentrations. *Surgery* 90:262-269

130. Koukourakis MI, Kyrias G, Kakolyris S, et al. Subcutaneous administration of amifostine during fractionated radiotherapy: a randomized phase II study. *J Clin Oncol* 2000;18:2226–2233.

131. Lalla RV, Peterson DE. Oral mucositis. *Dent Clin North Am* 2005;49:167-84.

132. Laramore GE. Role of particle radiotherapy in the management of head and neck cancer. *Current Opin Oncol.* 2009;21:224–231. [PubMed].

133. Lefaix J-L, Daburon F: Diagnosis of acute localized irradiation lesions: A review of the French experimental experience. *Health Phys* 75:375-384,1998.

134. Lefaix J-L, Delanian S, Vozenin M-C, et al: Striking regression of subcutaneous fibrosis induced by high-doses of gamma rays using a combination of pentoxifylline and alpha-tocopherol: An experimental study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43:839-847, 1999.

135. LeVeque FG, Parzuchowski JB, Farinacci GC, Redding SW, Rodu B, Johnson JT, Ferretti GA, Eisenberg PD, and Zimmer MB (1992). Clinical evaluation of MGI 209 an anesthetic film forming agent for relief from painful oral ulcers associated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 12, 1963 – 1968.

136. LENT SOMA tables. *Radiother Oncol* 1995; 35: 17–60.

137. Li LY, Luo X, Wang X. Endonuclease G is an apoptotic DNase when released from mitochondria. *Nature* 2001;412:95–9. [PubMed: 11452314].

138. List MA, D'Antonio LL, Cella DF, Siston A, Mumby P, Haraf D, et al. The Performance Status Scale for Head and Neck Cancer Patients and the Functional Assessment of Cancer Therapy–Head and Neck Scale. A studyof utility and validity. *Cancer* 1996;77: 2294–301.

139. Liu Z, Huang S, Zhang D. High dose rate versus low dose rate brachytherapy for oral cancer--a meta-analysis of clinical trials. *PLoS One*. 2013;8(6):e65423.
140. Lopes MA, Coletta RD, Alves FA, Abbade N, Rossi A. Reconhecendo e controlando os efeitos colaterais da radioterapia. *Rev Assoc Paul Cir Dent*. 1998;52(3):241-4.
141. Lyons A, Ghazali N (2008) Osteoradionecrosis of the jaws: current understanding of its pathophysiology and treatment. *Br J Oral Maxillofac Surg* 46:653-660.
142. Maier A, Gaggl A, Klemen H, Santler G, Anegg U, Fell B, Kärcher H, Smolle-Jüttner FM, Friehs GB (2000) Review of severe osteoradionecrosis treated by surgery alone or surgery with postoperative hyperbaric oxygenation. *Br J Oral Maxillofac Surg* 38:173-176.
143. Mainous EG, Boyne PJ, Hart GB (1973) Elimination of sequestrum and healing of osteoradionecrosis of the mandible after hyperbaric oxygen therapy: report of case. *J Oral Surg* 31:336–339.
144. Mandel ID. The role of saliva in maintaining oral homeostasis. *J Am Dent Assoc*. 1989; 119: 298-304.
145. Markitziu A, Zafiroopoulos G, Tsalikis L, Cohen L. Gingival health and salivary function in head and neck-irradiated patients. *Oral Surg Oral Med Pathol* 1992;73:427-433.
146. Marx RE, Ames JR. The use of hyperbaric oxygen therapy in bony reconstruction of the irradiated and tissue deficient patient. *J Oral Maxillofac Surg* 1982;40:412-9.
147. Marx RE. A new concept in the treatment of osteoradionecrosis. *J Oral Maxillofac Surg* 1983;41:351–7.
148. Marx RE, Johnson RP. Studies in the radiobiology of osteoradionecrosis and their clinical significance. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987; 64:379–90.
149. Marx RE. Osteoradionekrosis of the jaws: Review and update. *HBO Review* 1984;5:78-126.
150. Marx RE. Osteoradionecrosis: a new concept of its pathophysiology. *J Oral Maxillofac Surg* 1983;41:283-288.
151. Marx RE. Radiation injury to tissue. In: Kindwall EP, ed. *Hyperbaric Medicine Practice*, Second Edition. Flagstaff, Best Publishing, 199, pp 665-723.

152. Mazon JJ, Ardiet JM, Haie-Meder C, Kovacs G, Levendag P, Peiffert D, et al. GEC-ESTRO recommendations for brachytherapy for head and neck squamous cell carcinomas. *Radiother Oncol*. 2009;91(2):150–6.
153. McDougall RH, Orr JA, Kerr GR, Duncan W (1990) Fast neutron treatment for squamous cell carcinoma of the head and neck: final report of Edinburgh randomised trial. *Br Med J* 301:1241-1242
154. McGuire DB. Mucosal tissue injury in cancer therapy: more than mucositis and mouthwash. *Cancer Pract* 2002;10:179–191.
155. Meyer I. Infectious diseases of the jaws. *J Oral Surg* 1970; 28:17-26
156. Morton ME, Simpson W (1986) The management of osteoradionecrosis of the jaws. *Br J Oral Maxillofac Surg* 24:332-341.
157. Mounsey RA, Brown DH, O'Dwyer TP, et al. Role of hyperbaric oxygen therapy in the management of mandibular osteoradionecrosis. *Laryngoscope* 1993; 103: 605–08.
158. Möller P, Perrier M, Ozsahin M, Monnier P. A prospective study of salivary gland function in patients undergoing radiotherapy for squamous cell carcinoma of oropharynx. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2004;97(2):173-89.
159. Murad AM, Katz A. *Oncologia: bases clínicas do tratamento*. 1.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1996.
160. Murray CG, Daly TE, Zimmerman SO (1980a) The relationship between dental disease and radiation necrosis of the mandible. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 49:99–104.
161. Murray CG, Herson J, Daly TE, Zimmerman S (1980b) Radiation necrosis of the mandible: a 10 year study. Part II. Dental factors; onset, duration and management of necrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 6:549–553.
162. Murphy BA, Dietrich MS, Wells N, et al. Reliability and validity of the Vanderbilt Head and Neck Symptom Survey: a tool to assess symptom burden in patients treated with chemoradiation. *Head Neck*. 2010; 32: 26-3.
163. Nag S, Cano ER, Demanes DJ, Puthawala AA, Vikram B, American Brachytherapy S. The American brachytherapy society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for headand-neck carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;50(5):1190–8.

164. Nag S, Martinez-Monge R, Zhang H, et al. Simplified nonlooping functional loop technique for HDR brachytherapy. *Radiother Oncol* 1998;48:339–341.

165. National Institutes of Health (1990) Consensus development conference on oral complications of cancer therapies: diagnosis, prevention, and treatment. Bethesda, Maryland, April 17–19, 1989. NCI Monogr 9:1–184.

166. National Institutes of Health, National Cancer Institute. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0; May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010); <http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html> (дата на достъп 12.06.2015).

167. National Cancer Institute. Oral complications of chemotherapy and head/neck radiation (PDQ®): health professional version. National Cancer Institute, National Institutes of Health, US Department of Health and Human Services. Available at: http://www.nci.nih.gov/cancertopics/pdq/supportivecare/oralcomplications/healthprofessional/allpages#Section_17. (дата на достъп 18.06.2016).

168. NCI-CTC v 2.0, 1999 https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcv20_4-30-992.pdf (Дата на последен достъп: 22.12.2017).

169. Norbury CJ, Hickson ID. Cellular responses to DNA damage. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001;41:367–401. [PubMed: 11264462].

170. Novaes PERS. Radioterapia. In: Brentani MM, Coelho FRG, Iyeyasu H, Kowalski LP, editores. *Bases da oncologia*. 1.ed. Sao Paulo: Ed. Marina; 1998.

171. Nicolatou O, Sotiropoulou-Lontou A, Skarlatos J, et al: A pilot study of the effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on oral mucositis in head and neck cancer patients during X-radiation therapy: A preliminary report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42:551-556, 1998.

172. Nikolakakos AN, Editor. Oral cancer research advances. Copyright © 2007 by Nova Science Publishers, Inc.

173. Ohrn KE, Wahlin YB, Sjoden PO. Oral status during radiotherapy and chemotherapy: a descriptive study of patient experiences and the occurrence of oral complications. *Support Care Cancer* 2001;9:247–257. [11430420].

174. Okuno SH, Foote RL, Loprinzi CL, et al: A randomized trial of a nonabsorbable antibiotic lozenge given to alleviate radiation-induced mucositis. *Cancer* 79:2193-2199, 1997.

175. Otmani N. Oral and Maxillofacial side effect of radiation therapy on children. *JCDA* 2007; 73(3):257-261.

176. Pai S, Ghezzi EM, Ship JA. Development of a Visual Analogue Scale questionnaire for subjective assessment of salivary dysfunction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 3: 311–316.

177. Paris F, Fuks Z, Kang A, et al. Endothelial apoptosis as the primary lesion initiating intestinal radiation damage in mice. *Science* 2001;293:293–297. [11452123]

178. Peterson DE, Bensadoun RJ, Roila F. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO clinical recommendations. *Ann Oncol* 2008;19:122-5.

179. Peterson DE, Doerr W, Hovan A, et al.: Osteoradionecrosis in cancer patients: the evidence base for treatment-dependent frequency, current management strategies, and future studies. *Support Care Cancer* 18 (8): 1089-98, 2010. [PUBMED Abstract].

180. Peterson DE. New Strategies for Management of Oral Mucositis in Cancer Patients. *J Support Oncol* 2006;4(suppl 1):009–013.

181. Peterson DE, Petit RG. Phase III study: AES-14 in patients at risk for mucositis secondary to anthracycline-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22: abstract 8008.

182. Pigott KH, Dische S, Saunders MI (1993) The long-term outcome after radical radiotherapy for advanced head and neck cancer. *Clin Oncol* 5:343-349.

183. Pontes CB, Polizello ACM, Spadaro ACC. Clinical and biochemical evaluation of the saliva of patients with xerostomia induced by radiotherapy. *Braz Oral Res.* 2004;18(1):69-74.

184. Porter SR, Scully C, Hegarty AM. An update of the etiology and management of xerostomia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004; 97: 28–46.

185. Posner MR, Haddad RI. Novel agents for the treatment of mucositis. *J Support Oncol.* 2007;5(9 suppl 4):33-39.

186. Rankow RM, Weissman B (1971) Osteoradionecrosis of the mandible. *Annals of Otolaryngology* 80:603-611.
187. Rauch S. Die speicheldrüsen des menschen. In: Rauch S, ed. *Anatomie, physiologie, und klinische pathologie*. Stuttgart: Thieme, 1959.
188. Regaud C (1922a) Sur la necrose des os attenté par un processus cancreux et traites par les radiaions. *Compt Rend Soc Biol* 87:427.
189. Redding SW, Zellars RC, Kirkpatrick WR, Mcatee RK, Caceres MA, Fothergill AW et al. Epidemiology of oropharyngeal *Candida* colonization and infection in patients receiving radiation for head and neck cancer. *J Oral Microbiol*. 1999;37(12):3896-900.
190. Reddy SP, Leman CR, Marks JE, Emami B. Parotid-sparing irradiation for cancer of the oral cavity: maintenance of oral nutrition and body weight by preserving parotid function *Am J Clin Oncol* 2001; 24: 341–46.
191. Reher P, Harris M (1997) Ultrasound for the treatment of osteoradionecrosis - Letter to the Editor. *J Oral Maxillofac Surg* 55:1193-1194.
192. Reuther T, Schuster T, Mende U, Kubler A. Osteoradionecrosis of the jaws as a side effect of radiotherapy of head and neck tumour patients – a report of a thirty year retrospective review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2003;32:289–95
193. Riley P. Free radicals in biology: oxidative stress and the effects of ionizing radiation. *Int J Radiat Biol* 1994;65:27–33.
194. Ripamonti C, Zecca E, Brunelli C, Fulfaro F, Villa S, Balzarini A, and others. A randomized, controlled clinical trial to evaluate the effects of zinc sulfate on cancer patients with taste alterations caused by head and neck irradiation. *Cancer* 1998; 82(10):1938–45.
195. Rohrer MD, Kim Y, Fayos JV (1979) The effect of cobalt-60 irradiation on monkey mandibles. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 48:424-440.
196. Rose-Ped AM, Bellm LA, Epstein JB, et al. Complications of radiation therapy for head and neck cancers: the patient's perspective. *Cancer Nurs* 2002;25:461–467.
197. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, et al, for the Mucositis Study Section of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and the International Society for Oral Oncology. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer* 2004;100(suppl):2026–2046.

198. Rubin P, Johnston CJ, Williams JP, et al. A perpetual cascade of cytokines postirradiation leads to pulmonary fibrosis [see comments]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33: 99–109.

199. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaw associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:527–34.

200. Saelens X, Festjens N, Vande Walle L, van Gurp M, van Loo G, Vandenameele P. Toxic proteins released from mitochondria in cell death. *Oncogene* 2004;23:2861–74. [PubMed: 15077149].

201. Saunders DP, Epstein JB, Elad S, Allemano J, Bossi P, Van de Wetering MD, Rao NG, Potting C, Cheng KK, Freidank A, Brennan MT, Bowen J, Dennis K, Lalla RV, For The Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Systematic review of antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, and analgesics for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer* (2013) 21:3191–3207.

202. Schiedt M, Hermund NU (2002) Management of oral disease prior to radiation therapy. *Support Care Cancer* 101:40-43.

203. Schwartz HC, Kagan AR. Osteoradionecrosis of the mandible: scientific basis for clinical staging. *Am J Clin Oncol* 2002;25:168–71.

204. Sciubba J, Goldenberg D. Oral complications of radiotherapy. *Lancet Oncol* 2006; 7: 175–83.

205. Scully C, Epstein JB (1996) Oral health care for the cancer patient. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 32B:281-292.

206. Shibuya H, Hoshina M, Takeda M, et al. Brachytherapy for stage I & II oral tongue cancer: an analysis of past cases focusing on control and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;26:51–8.

207. Shih A, Miaskowski C, Dodd MJ, Stotts NA, MacPhail L. Mechanisms for radiation-induced oral mucositis and the consequences. *Cancer Nurs*. 2003;26:222–229.

208. Silverman S, Chierici G (1965) Radiation therapy of oral carcinoma. I. Effects on oral tissues and management of the periodontium. *Journal of Periodontology* 36:478-484.

209. Skowronek J. Current status of brachytherapy in cancer treatment – short overview. *J Contemp Brachytherapy*. 2017;9:581–589.

210. Slavin MA, Osborne B, Adams R, et al: Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after marrow transplantation: A prospective, randomized, double-blind study. *J Infect Dis* 171:1545- 1552, 1995.
211. Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncol* 1998; 34(1):39–43.
212. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer* 2004;100(suppl):1995–2025.
213. Sonis ST. Oral Mucositis in Cancer Therapy. *J Support Oncol* 2004;2(suppl 3):003–008.
214. Sonis S, Oster G, Fuchs H, et al. Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2001;19:2201–2205.
215. Sonis ST. The biologic role for nuclear factor-kappaB in disease and its potential involvement in mucosal injury associated with anti-neoplastic therapy. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002;13:380–389. [12393757].
216. Sonis S, Haddad R, Posner M, et al. Gene expression changes in peripheral blood cells provide insight into the biological mechanisms associated with regimen-related toxicities in patients being treated for head and neck cancers. *Oral Oncol* 2007;43:289–300. [16920386].
217. Sonis ST, O'Donnell KE, Popat R, et al. The relationship between mucosal cyclooxygenase-2 (COX-2) expression and experimental radiation-induced mucositis. *Oral Oncol* 2004;40:170–176. [14693241].
218. Sonis ST. Pathobiology of mucositis. *Semin Oncol Nurs* 2004;20:11–15.
219. Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nat Rev Cancer* 2004;4:277–284.
220. Sonis ST. Pathobiology of Oral Mucositis: Novel Insights and Opportunities. *J Support Oncol* 2007;5:3–11.
221. Sonis ST, Peterson RL, Edwards LJ, et al. Defining mechanisms of action of interleukin-11 on the progression of radiation-induced oral mucositis in hamsters. *Oral Oncol* 2000;36:373–381. [10899677].

222. Steidler NE, Reade PC. Histomorphological effects of epidermal growth factor on skin and oral mucosa in neonatal mice. *Arch Oral Biol* 1980;25:37–43.
223. Stephens LC, Schultheiss TE, Price RE, et al. Radiation apoptosis of serous acinar cells of salivary and lacrimal glands. *Cancer* 1991; 67: 1539–43.
224. Store G, Boysen M. Mandibular osteoradionecrosis: clinical behaviour and diagnostic aspects. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2000;25:378–84.
225. Store G, Eribe ERK, Olsen I (2005) DNA-DNA hybridization demonstrates multiple bacteria in osteoradionecrosis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 34:193-196.
226. Studer G, Studer SP, Zwahlen RA, Huquenin P, Grätz KW, Lütolf UM, Glanzmann C (2006) Osteoradionecrosis of the mandible: minimized risk profile following intensity-modulated radiation therapy (IMRT). *Strahlenther Onkol* 182:283–288.
227. Teng MS, Futran ND. Osteoradionecrosis of the mandible. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;13:217–21.
228. Tenovuo J, Lagerlöf F. Saliva. In: *Textbook of clinical cariology*. Second edition. Editors Thylstrup A and Fejerskov O. Pp. 17-43, chapter 2. Munksgaard, Copenhagen, Denmark, 1994.
229. Thames HD Jr, Withers HR, Peters LJ, Fletcher GH. Changes in early and late radiation responses with altered dose fractionation: implications for dose-survival relationships. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8: 219–26.
230. Thesleff I, Viinikka L, Saxen L, Lehtonen E, Perheentupa J. The parotid gland is the main source of human salivary epidermal growth factor. *Life Sci* 1988;43:13–8.
231. Thorn JJ, Hansen HS, Specht L, Bastholt L (2000) Osteoradionecrosis of the jaws: Clinical characteristics and relation to the field of irradiation. *J Oral Maxillofac Surg* 58:1088–1093.
232. Titterington WP. Osteomyelitis and osteoradionecrosis of the jaws. *J Oral Med* 1971; 26:7–16.
233. Trott KR. Chronic damage after radiation therapy: Challenge to radiation biology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984;10:907-913.
234. Trotti A, Byhardt R, Stetz J, et al. Common toxicity criteria: version 2.0. An improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: impact on radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 13–47.

235. Tsujii II. Quantitative dose-response analysis of salivary function following radiotherapy using sequential RT-sialography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11:1603-12.
236. Valdez IH, Atkinson JC, Ship JA, Fox PC. Major salivary gland function in patients with radiation-induced xerostomia: flow rates and sialochemistry. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25:41–47.
237. Vera-Llonch M, Oster G, Hagiwara M, Sonis S. Oral mucositis in patients undergoing radiation treatment for head and neck carcinoma. Risk factors and clinical consequences. *CANCER* January 15, 2006 / Volume 106 / Number 2; 329-336.
238. Vissink A, Jansma J, Spijkervet FK, Burlage FR, Coppes RP. Oral sequelae of head and neck radiotherapy. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003; 14(3):199–212.
239. Vudiniabola S, Pirone C, Williamson J, Goss AN (1999) Hyperbaric oxygen in the prevention of osteoradionecrosis of the jaws. *Aust Dent J* 44:243-247.
240. Wang J, Albertson CM, Zheng H, et al. Short-term inhibition of ADP-induced platelet aggregation by clopidogrel ameliorates radiation-induced toxicity in rat small intestine. *Thromb Haemost* 2002;87:122–128. [11848440].
241. Wasserman TH, Brizel DM, Henke M, et al. Influence of intravenous amifostine on xerostomia, tumor control, and survival after radiotherapy for head-and-neck cancer: 2-year follow-up of a prospective, randomized, phase III trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:985–990. [16253773].
242. Waterfield MD. Epidermal growth factor and related molecules. *Lancet* 1989;1:1243–6.
243. Wearing HJ, Sherratt JA. Keratinocyte growth factor signaling: a mathematical model of dermal-epidermal interaction in epidermal wound healing. *Math Biosci* 2000;165:41–62. [10804259].
244. Weaver LT, Gonnella PA, Israel EJ, Walker WA. Uptake and transport of epidermal growth factor by the small intestinal epithelium of the fetal rat. *Gastroenterology* 1990;98:828–37.
245. Weiner R (1990) The role of transferrin and other receptors in the mechanism of GA-67 localization. *Nucl Med Biol* 17:141-149.

246. Wescott WB, Mira JG, Starcke EN, Shannon IL, Thornby JI. Alterations in whole saliva flow rate induced by fractionated radiotherapy. *Am J Roentgentgenol* 1978;130:145-149.
247. WHO Handbook 1979, pp.15-22. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/37200/1/WHO_OFFSET_48.pdf (дата на последен достъп: 25.12.2017).
248. Wijers OB, Levendag PC, Braaksma MMJ et al. patients with head and neck cancer cured by radiation therapy: a survey of the dry mouth syndrome in long-term survivors. Wiley Periodicals, Inc. *Head Neck* 2002; 24:737-747.
249. Wilkes JD. Prevention and treatment of oral mucositis following cancer chemotherapy. *Semin Oncol* 1998;25:538–551.
250. Withers HR, Taylor JM, Maciejewski B. Treatment volume and tissue tolerance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14: 751–59.
251. Wong JK, Wood RE, McLean M (1997) Conservative management of osteoradionecrosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 84:16-21
252. Yamazaki H, Yoshida K, Yoshioka Y, Shimizutani K, Furukawa S, Koizumi M, et al. High dose rate brachytherapy for oral cancer. *J Radiat Res.* 2013;54(1):1–17.
253. Yoshioka Y, Itami J, Oguchi M, Nakano T. Low-Dose-Rate Brachytherapy for Oral Cancer. *Brachytherapy*, 2019 (e-book). https://doi.org/10.1007/978-981-13-0490-3_17. (Дата на достъп 23.02.2019)
254. Yoshioka Y, Itami J, Oguchi M, Nakano T. High-Dose-Rate Brachytherapy for Oral Cancer. *Brachytherapy*, 2019 (e-book). https://doi.org/10.1007/978-981-13-0490-3_18. (Дата на достъп 23.02.2019)
255. Young SR, Dyson M (1990) The effect of therapeutic ultrasound on angiogenesis. *Ultrasound Med Biol* 16:261-269.
256. Zarem HA, Carr R (1983) Salvage of the exposed irradiated mandible. *Plast Reconstr Surg* 72:648-655.

ХІ. ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1.

Анкетна карта 1.

Паспортна част:
1. Име:
2. Адрес:
3. Телефон:
4. Пол:
5. Възраст:
Основно заболяване:
6. Вид на тумора:
– стадий:
– локализация:
Лъчелечение:
7. Вид на лечението:
– доза:
Коморбидитет и вредни навици:
8. артериална хипертония
9. диабет
10. псориазис
11. тютюнопушене
12. консумация на алкохол
Субективни оплаквания:
13. болка:
14. ксеростомия:
15. агеузия:
16. затруднено хранене:
17. преглъщане:
18. артикулация:
19. фетор:

VAS скала за субективно чувство за сухота в устата:

Каква е степента на затруднение в говора поради сухота в устата?

|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|

0 100

Каква е степента на затруднение в преглъщането поради сухота в устата?

|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|

0 100

Колко е намалено количеството слюнка в устната кухина?

|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|

0 100

Колко силно е чувството за сухота в устната кухина?

|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|

0 100

Колко силно е чувството за сухота в гърлото?

|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|

0 100

Колко силно е чувството за сухота на устните?

|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|

0 100

Колко силно е чувството за сухота на езика?

|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|

0 100

Колко силно е чувството на жажда?

|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|

0

100

Резултати:

1-	5-
2-	6-
3-	7-
4-	8-

Общо:

Провеждано лечение:
20. хирургично:
21. антибиотично:
22. травма:
23. екстракция:
Клиничен преглед
24. зъбен статус:
25. пародонтален:
26. ендодонтски:
27. хигиенен статус по Грийн-Вермилиън:
Лъчева реакция:
28. вид:
29. стадий:
30. времето от края на лъчелечението:
Резултат от микробиологично изследване:
Тест за нестимулирана слюнка:
Тест за количеството на стимулирана слюнка:
Състояние на слюнката:
pH на слюнката:
Буферен капацитет на слюнката:

Анкетна карта 2.

BULGARIAN

EORTC QLQ-C30 (version 3.0)

Интересуваме се от някои неща за Вас и Вашето здраве. Моля, отговорете на всички въпроси самостоятелно като заградите цифрата, която се отнася до Вас. Няма правилни или грешни отговори. Информацията, която ще ни предоставите ще остане строго поверителна.

□

Моля попълнете инициалите си:

□□□□

Дата на раждане (дес, месец, година):

□□□□□□□□□□

Днешна дата (дес, месец, година):

31 □□□□□□□□□□

□		Въобщо не	Малко	Доста	Много
1.	Имате ли някакви затруднения когато правите големи усилия, като носене на тежка пазарска чанта или куфар?	1	2	3	4
2.	Имате ли някакви затруднения когато предприемете <u>дълга</u> разходка?	1	2	3	4
3.	Имате ли някакви затруднения когато предприемете <u>кратка</u> разходка извън дома?	1	2	3	4
4.	Налага ли Ви се да стоите в леглото или в кресло през деня?	1	2	3	4
5.	Имате ли нужда от помощ за хранене, обличане, миене или при ходене до тоалетната?	1	2	3	4
През последната седмица:		Въобщо не	Малко	Доста	Много
6.	Бяхте ли ограничени при извършване както на работата си, така и на други ежедневни дейности?	1	2	3	4
7.	Бяхте ли ограничени в заниманията си с Вашето хоби или с други дейности през свободното Ви време?	1	2	3	4
8.	Имахте ли задух?	1	2	3	4
9.	Имахте ли болка?	1	2	3	4
10.	Нуждаехте ли се от почивка?	1	2	3	4
11.	Имахте ли проблеми със съня?	1	2	3	4
12.	Чувствахте ли се слаб/а?	1	2	3	4
13.	Липсваше ли Ви апетит?	1	2	3	4
14.	Имахте ли гадене?	1	2	3	4
15.	Повръщяхте ли?	1	2	3	4
16.	Имахте ли запек?	1	2	3	4

Моля, преминете към следващата страница

През последната седмица:

	Въобще не	Малко	Доста	Много
17. Имаште ли диария?	1	2	3	4
18. Бяхте ли уморен/а?	1	2	3	4
19. Болка пречеше ли на дейностите Ви през деня?	1	2	3	4
20. Имали ли сте затруднения при концентриране върху неща като четене на вестник или гледане на телевизия?	1	2	3	4
21. Чувствахте ли се напрегнат/а?	1	2	3	4
22. Тревожихте ли се?	1	2	3	4
23. Чувствахте ли се раздразнителен/а?	1	2	3	4
24. Чувствахте ли се подтиснат/а?	1	2	3	4
25. Имаште ли затруднения да помните нещата?	1	2	3	4
26. Вашето физическо състояние или провежданото лечение пречеше ли на <u>се месия Ви живот</u> ?	1	2	3	4
27. Вашето физическо състояние или провежданото лечение пречеше ли на <u>общите Ви занимания</u> ?	1	2	3	4
28. Вашето физическо състояние или провежданото лечение причиняваше ли Ви финансови трудности?	1	2	3	4

За да отговорите на следващите въпроси, моля заградете една от цифрите между 1 и 7, която се отнася до Вас

29. Как бихте степенували Вашето здраве като цяло през изминалата седмица?

1 2 3 4 5 6 7

Много
лошо

Отлично

30. Как бихте степенували Вашето общо качество на живот през изминалата седмица?

1 2 3 4 5 6 7

Много
лошо

Отлично

Анкетна карта 3.

EORTC QLQ - H&N35

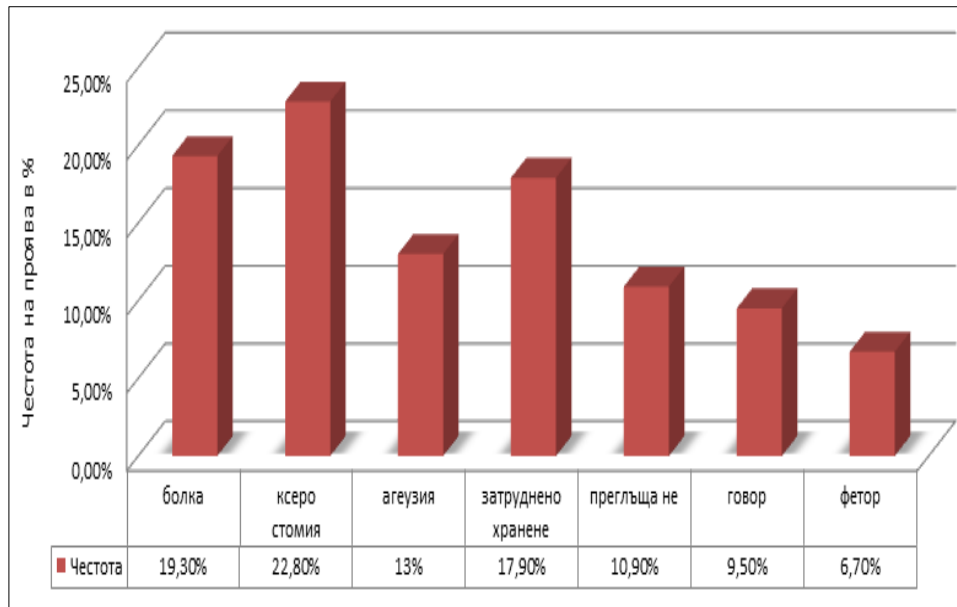
През последната седмица:	Въобще не	Малко	Доста	Много
31. Усещахте ли болки в устата?	1	2	3	4
32. Усещахте ли болки в челюстта?	1	2	3	4
33. Усещахте ли устата си болезнена?	1	2	3	4
34. Имахте ли болки в гърлото?	1	2	3	4
35. Имахте ли проблеми при преглъщане на течности?	1	2	3	4
36. Имахте ли проблеми при преглъщане на пасирапа храпа?	1	2	3	4
37. Имахте ли проблеми при преглъщане на твърда храна?	1	2	3	4
38. Задавяхте ли се при преглъщане?	1	2	3	4
39. Имахте ли проблеми със зъбите?	1	2	3	4
40. Имахте ли проблеми да отворите широко устата си?	1	2	3	4
41. Пресъхваше ли ви устата?	1	2	3	4
42. Слюнката ви ставаше ли лепкава?	1	2	3	4
43. Имахте ли проблеми с обонянието?	1	2	3	4
44. Имахте ли проблеми с вкусовите усещания?	1	2	3	4
45. Кашляхте ли?	1	2	3	4
46. Пресипнахте ли?	1	2	3	4
47. Чувствахте ли се зле?	1	2	3	4
48. Тревожихте ли се за външния си вид?	1	2	3	4

Мол я, преминете на следващата страница

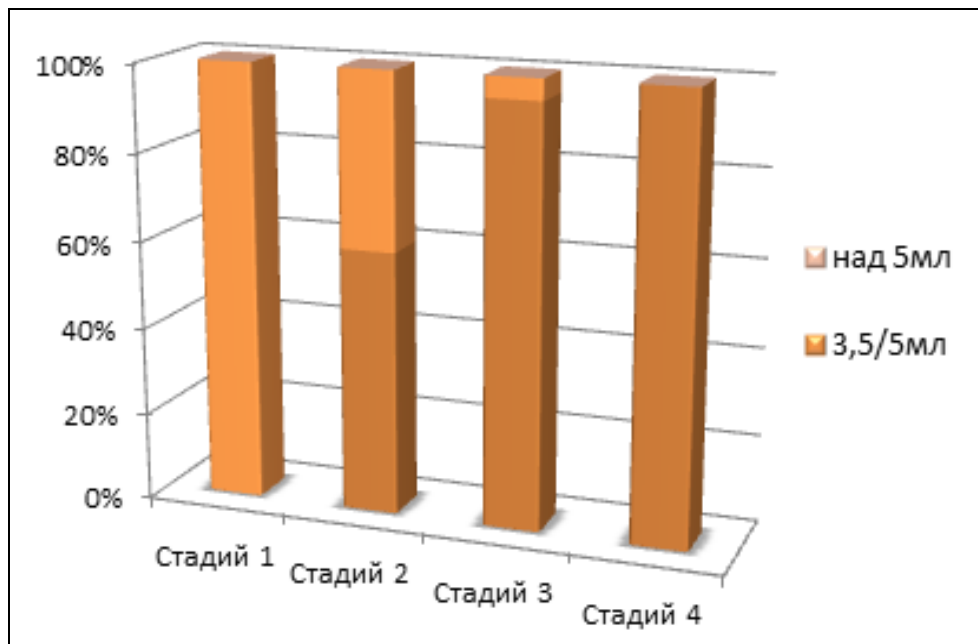
През последната седмица:	Въобще не	Малко	Доста	Много
49. Имаште ли затруднения при хранене?	1	2	3	4
50. Имаште ли затруднения при хранене пред семейството?	1	2	3	4
51. Имаште ли затруднения при хранене пред други?	1	2	3	4
52. Беше ли ви трудно да изпитвате удоволствие от храненето?	1	2	3	4
53. Имаште ли затруднения при разговор с хора?	1	2	3	4
54. Имаште ли затруднения при разговор по телефона?	1	2	3	4
55. Имаште ли затруднения с общуването в семейството?	1	2	3	4
56. Имаште ли затруднения с общуването с приятели?	1	2	3	4
57. Имаште ли затруднения да излизате сред хора?	1	2	3	4
58. Имаште ли затруднения при физически контакт с близки или приятели?	1	2	3	4
59. Изпитвахте ли отслабнал интерес към секса?	1	2	3	4
60. Изпитвахте ли по-малко удоволствие от секса?	1	2	3	4

През последната седмица:	Не	Да
61. Използвахте ли болкоуспокояващи средства?	1	2
62. Вземахте ли хранителни добавки (освен витамини)?	1	2
63. Използвахте ли тръба за хранене?	1	2
64. Отслабнахте ли?	1	2
65. Напълняхте ли?	1	2

Приложение 2.



Фиг. 35. Разпределение според проявата на клиничните симптоми



Фиг. 36. Разпределение на количеството стимулиран слюнчен ток спрямо стадия на OM

Приложение 3.

Табл. 18. Проявление на влошаването на ОМ до 21-ви ден от началото на ЛЛ

Влошаване	14-и ден	21-ви ден
Проявление	78%	34%
p (спрямо предишно измерване)		0.0019

Табл. 19. Разпределение на количеството стимулирана слюнка спрямо вида на ксеростомията

Случаи на стимулиран слюнчен ток	Честота	Ранна ксеростомия	Късна ксеростомия
		брой	брой
Под 3.5 мл/5 мин	брой	24	10
	%	36,92	15,38
3.5–5 мл/5 мин	брой	5	23
	%	7,69	35,38
Над 5 мл/5 мин	брой	0	3
	%	0	4,61
p=0,000			

Табл. 20. Проявление на влошаването на ОРН до 18 месеца след диагностицирането

Влошаване	6 м.	12 м.	18 м.
Проявление	65%	23%	67%
p (спрямо предишно измерване)		0.0248	

Табл. 21. Разпределение на количеството стимулирана слюнка спрямо стадия на ОМ

Стадий ОМ	Случаи	Честота	Стимулиран слюнчен ток	
			под 3.5 мл/5 мин	3.5–5 мл/5 мин
1.	брой		0	2
	%		0	6,89
2.	брой		2	2
	%		6,89	6,89
3.	брой		20	1
	%		68,96	3,44
4.	брой		2	0
	%		6,89	0
p=0,002				

Табл. 22. Разпределение на хигиенния индекс спрямо стадия на ОМ

Хигиенен индекс \ Стадий ОМ	Честота	1-ви	2-ри	3-ти	4-ти
До 2	брой	1	0	1	0
	%	4,16	0	4,16	0
От 2 до 4	брой	0	1	3	0
	%	0	4,16	12,5	0
От 4 до 6	брой	0	2	13	0
	%	0	8,33	54,16	0
Над 6	брой	0	0	2	1
	%	0	0	8,33	4,16
p=0,049					

Табл. 23. Разпределение на микробиологията спрямо стадия на ОМ

МБ \ Стадий ОМ	Честота	1-ви	2-ри	3-ти	4-ти
Няма патогени	брой	2	4	17	0
	%	6,89	13,79	58,62	0
Други МО	брой	0	0	4	2
	%	0	0	13,79	6,89
p=0,05					

Табл. 24. Резултати от 1-ва и 2-ра анкета за субективна ксеростомия

	Средно аритметично	Брой	Std. deviation	Средно аритметично
Общо точки анкета 1	527,5385	65	97,528553	12,09693
Общо точки анкета 2	449,9231	65	60,34725	7,48516

Табл. 25. Резултати от сравнителен анализ на анкетите за субективна ксеростомия

	Средно аритметична разлика	Std. deviation	Std. Error	95% доверителен интервал		t	df	Sig. (p)
Общо точки анкета 1 Общо точки анкета 2	77,61538	64,86228	8,04518	Горна граница	Долна граница	9,64	64	0,000
				61,543	93,687			
p=0,000								

Табл. 26. Разпределение на стадия на ОРН спрямо туморната локализация

Туморна локализация	1-ви		2-ри	
	%	Брой	%	Брой
Език	34,48	10	3,44	1
Под на УК	10,34%	3	6,89	2
Буза и устна	0%	0	6,89%	2
Тонзила	20,68%	6	6,89%	2
Долна челюст	0%	0	10,34%	3

Phi=0,6701, P= 0,006

Табл. 27. Разпределение на стадия на ОМ спрямо туморната локализация

Туморна локализация	1-ви		2-ри		3-ти		4-ти	
	%	Бр.	%	Бр.	%	Бр.	%	Бр.
Език	0	0	8,82	3	29,41	10	2,94	1
Под	0	0	2,94	1	17,64	6	2,94	1
Буза и устна	0	0	0	0	0	0	2,94	1
Тонзила	0	0	0	0	5,88	2	0	0
Слюнчени жлези	5,88	2	2,94	1	0	0	0	0
Горна челюст	0	0	0	0	5,88	2	0	0
Долна челюст	0	0	2,94	1	8,82	3	0	0

Phi=1,0337, P=0,016

Табл. 28. Разпределение на ОРН на горната и долната челюст спрямо туморната локализация

ОРН	Честота	Език	Под	Буза и устна	Тонзила	Слюнчени жлези	Горна челюст	Долна челюст
Долна челюст	Бр.	45	27	8	19	1	3	13
	%	37,19	22,31	6,61	15,70	0,82	2,47	10,74
Горна челюст и лицеви кости	Бр.	1	0	2	0	1	1	0
	%	0,82	0	1,65	0	0,82	0,82	0

p=0,006

Табл. 29. Разпределение на вида на лъчевата последица спрямо дозата на лъчелечение

Вид на лъчевата последица Доза на ЛЛ	ОРН		ОМ		Ксеростомия		Абсцес	
	%	Бр.	%	Бр.	%	Бр.	%	Бр.
Под 60 Gy	1,85	3	4,32	7	1,23	2	0,61	1
Над 60 Gy	69,13	112	14,19	23	4,93	8	3,70	6
Phi=0,31827, P=0,003								

Табл. 30. Разпределение на вида на лъчевата последица спрямо вида на лъчелечение

Вид на лъчевото усложнение Вид на ЛЛ	ОРН		ОМ		Ксеростомия		Абсцес	
	%	Бр.	%	Бр.	%	Бр.	%	Бр.
ТГТ	60,86	98	16,77	27	6,21	10	4,34	7
Брахитерапия	9,93	16	0	0	0	0	0	0
ИМЛТ	0	0	1,86	3	0	0	0	0
Phi=0,352810033, P=0,0185								

Приложение 4.

Клиничен случай 1

Представяме клиничен случай на остеорадионекроза на долната челюст, след проведено лъчелечение по повод на карцином на езика през 2012 г. с ООД 60 Gy. Две години след терапията болният усеща силна болка в тялото на долната челюст вляво, която свързва с първи премолар. Започва лечение при стоматолог без резултат. Формира се едем в областта на ментума и е насочен към отделението по ЛЧХ.

От клиничния преглед се установява екстраорален ограничен оток, хиперемия на кожата и фистула в областта на ментума. Субментално се палпират уплътнена, индурирана кожа, долавя се флукуация. Интраорално се наблюдава несанирано съзъбие и признаци на лоша орална хигиена. Премоларите и моларите долу вляво са с увреден пародонт, болезнени при палпация, подвижни. Четвърти зъб е ендодонтски отворен.

На ортопантомография е установено остеолитично огнище, което обхваща корените на четвърти, пети, шести зъб долу вляво, с периферни остеопоротични изменения на костта. Не се установява наличие на секвестри.



Остеолитично огнище в начална фаза в областта на зъби 34., 35., 36.



Орокутанна фистула

Ход на лечение. Предприета е екстраорална инцизия в ментална област, екстракция на четвърти, пети, шести зъби, алвеолотомия с намаляване височината на алвеолите, без отслювяване на ламбо и периост.

Раната е затворена първично. Взет е материал за микробиологично изследване с резултат – развитие на *Staphylococcus haemolyticus*. Назначена е антибиотична терапия по антибиограма – Zinnat 2x500 mg за 7 дни и орални иригации с хлорхексидин. Пациентът е изписан с подобрене.

През януари 2015 година при контролен преглед се установява екстраорална хиперемия и оток в менталната област. Интраорално се наблюдава екстериоризирала, некротична костна повърхност на алвеоларния гребен в областта на екстрахираните зъби и супурация от алвеолата на четвърти зъб. На рентгенографията са установени костен секвестър и остеолиза в областта на тялото на челюстта, достигаща до мандибуларния канал, без лизиране на долночелюстния ръб. Постъпва за оперативно и медикаментозно лечение.



Остеорадионекроза
3 месеца след
екстракция



Състояние на пациента след 6
месеца антиоксидантна терапия
с пентоксифилин и токоферол

Операция. Планово е извършена екстракция на трети зъб, ексцизия на некротичните меки тъкани, периостът е отслоен и е направена некретомия на невиталната кост, отстранен е внимателно костният секвестър и лигавицата е защита плътно. При планирането на операцията е назначена антиоксидантна терапия с пентоксифилин 2x400 mg и α -токоферол 3x200 mg. От микробиологията е установена актиномикоза и по антибиограма е предписан Ciprofloxacin 2x500 за 10 дни, орални иригации с браунол и хлорхексидин, спазване на устна хигиена. Пациентът е изписан в добро общо състояние.

Болният е следен клинично през целия оздравителен процес, като 6 месеца след началото на приема на антифибротичната, антиоксидантна терапия некрозата е стационарирана, лигавицата заздравяла, без данни за възпалителен процес.

След още 3 месеца пациентът постъпва отново с оток и болка в областта на зъбите и тялото на долната челюст вдясно и във фронта. Поетапно съзъбието е saniрано. Неколкократно е проведена антибиотична терапия и 15 процедури хипербарна оксигенация. Болният е следен стриктно и въпреки положените усилия през април 2016 г. е установена патологична фрактура на долната челюст, вдясно от симфизата. Предвижда се резекция на челюстта в областта на некрозата.

Обсъждане: Докладваме клиничен случай на остеорадионекроза на долната челюст и динамиката в нейното развитие. Целта ни е да проследим нейната прогресия и резултатите от проведеното лечение. Приложението на пентоксифилин и α -токоферол, може да доведе до добри резултати, стационариране или пълно оздравяване на костните и лигавичните лезии. Въпреки положените усилия остеорадионекрозата остава усложнение, което трудно може да бъде овладяно. Възможно е временно да бъде стационарирана, но контролът на нейното влошаване е незадоволителен.

Клиничен случай 2

Представяме случаи на лъчево-индуциран орален мукозит в различен стадий с цел проследяване на неговата динамика на развитие, насочената профилактика и лечение на състоянието.

Първи стадий ОМ: Касае се за болна с диагноза плоскоклетъчен карцином на лява паротидна жлеза. Постъпва в Отделението на СБАЛ по онкология за извършване на лъчелечение, след проведена паротидектомия и шийна лимфна дисекция. ООД на лъчелечението е 60 Gy IMRT. След 7-ма доза, болната се оплаква от дисгеузия, ксеростомия, слабо парене в устната кухина. Няма затруднение в приема на храна и течности.

Интраорално е установена хиперемия на мукозата с единични точковидни плаки. От тестовите не е установена промяна в киселинността и микрофлората на слюнката. Диагностицираме 1-ви стадий на орален

мукозит. Не се налага специфично лечение. Назначаваме орални иригации с хлорхексидин.

Втори стадий: Касае се за болен постъпил в Отделението на СБАЛ по онкология за провеждане на лъчелечение. Болният е опериран от карцином на езика с шийни метастази. Извършена е хемиглосектомия и шийна лимфна дисекция. Назначена е ТГТ с ООД 60 Gy. След 14-ия ден на лъчетерапия започват оплаквания от болки в устната кухина, ксеростомия, дисгеузия, затруднено, но възможно хранене и говор.

Интраорално са установени псевдомембранозни плаки върху силно еритемен терен с големина под 1,5 см. Наблюдава се силно намалено количество слюнка с понижена киселинност, без развитие на патогенни микроорганизми. Диагностицираме 2-ри стадии на орален мукозит.

Назначаваме орални иригации с хлорхексидин, запарка от лайка и разтвор на натриев бикарбонат. Препоръчваме прием на голямо количество течности, спазване на устна хигиена.

Трети стадий: Касае се за болна с диагноза спиноцелуларен карцином на пода на устната кухина, неоперабилна. Започва ТГТ с ДОД 2 Gy. Още след втората доза болната установява болка в гърлото и слаб оток на шията. След третата доза болката се засилва, допълнена от ксеростомия. Започва прием на аналгетици, които слабо повлияват оплакванията. След осмата фракция (16 Gy) забелязва бели плаки по лигавицата, парене, горчив и лют вкус. Съобщава за силно затруднено до невъзможно хранене и прием на течности. Болната е описала оплакванията си писмено, за да ограничи максимално говора.

Обективно състояние: Екстраорално се наблюдава хиперпигментация на кожата на шията и субмандибуларно, двустранно отговаряща на полето на облъчване.

Интраорално се установява фетор, суха, силно еритемна лигавица, с широки, конфлуиращи, бели лезии и улцери, покрити с псевдомембранозен налеп, с големина между 1 и 3 см, по бузите, долната повърхност и страничните ръбове на езика, устните, твърдото и меко небце, пода на

устата. Силно болезнени при палпация, при която се предизвиква кървене на някои от улцерите.

Проведени са изследвания: Извършено е микробиологично изследване с антибиограма, от което се установява развитие на E.coli.

При анализ на слюнката се измерва оскъдно количество, силно вискозна секреция.

Диагноза: Установява се тежък радио-индуциран мукозит в 3-ти стадий по скалата на NCI-CTC – конфлуиращи псевдомембрани над 1.5 см язви, затруднен прием на течности и храна.

Назначено е антибиотично лечение с Unasyn, 3x325 мг за 7 дни по антибиограма, Diflucan 150 мг, 3 пъти през 3 дни, орални иригации с разтвор на натриев бикарбонат и запарка от лайка, гел съдържащ лидокаин Дентинокс – за обезболяване преди хранене. Препоръчва се чест прием на храна и течности, като подходящи са меки, течни-кашави храни, банани и бамя като естествени лубриканти. Да се избягват храни с подправки, пикантни, цитрусови плодове, кисели, дразнещи плодове и зеленчуци, газирани напитки, алкохол.

При контролен преглед е установено видимо подобрение. Лезиите са намалели на брой и големина, хиперемията също. Клинично инфекцията е овладяна. Пациентката е започнала да се храни, като все още изпитва силно затруднение.

Четвърти стадий: Касае се за болна, която е потърсила помощ в Отделението по ЛЧХ в УМБАЛ „Св. Анна“ поради тежко изразена лъчева реакция. Била е диагностицирана с плоскоклетъчен карцином на езика, пода на устната кухина и фаринкса, с наличие на шийни метастази. Не е операбилна и е назначена IMRT с доза 70 Gy. Пик на оралния мукозит е установен около 21-вия ден от терапията и доза 40 Gy. Оплакванията са свързани със силни болки, които не се повлияват от нестероидни противовъзпалителни средства. Налични са още парене, агеузия, невъзможно хранене, говор, преглъщане и прием на течности.

Клинично е установено, че орална лигавица изцяло е покрита с псевдомембрани и некротични лезии. Невъзможен е обстоен преглед и

палпация поради силна болка и кървящи улцери. Клиничната картина отговаря на 4-та степен на орален мукозит.

Назначено е антибиотично лечение с Augmentin, 2x1000 мг за 7 дни по антибиограма, Diflucan 150 мг 3 пъти през 3 дни, иригации със запарка от лайка и натриев бикарбонат, гел, съдържащ лидокаин Дентинокс – за обезболяване преди хранене. Наложително е временно прекратяване на лъчетерапията.



ОМ 1-ви стадий



ОМ 2-ри стадий



ОМ 3-ти стадий



ОМ 4-ти стадий

Обсъждане: Радио-индуцираният орален мукозит е сериозно и тежко състояние, което възпрепятства приема на храна и течности, социалната комуникация и тонуса, силно затруднява нормалното функциониране на организма. Вторичната инфекция на опортюнистични микроорганизми влошава статуса на пациента. Клиничните изяви се установяват веднага след започване на лъчелечението, като достигат своя пик при кумулативна

доза 20–40 Gy. Забелязва се корелация между стадия на мукозита и вида и дозата на лъчелечението, полето на облъчване и общото състояние на пациентите.

Клиничен случай 3

Представяме болен на 51 години с тежка остеорадионекроза на долната челюст, възникнала след лъчелечение по повод на карцином на езика и пода на устната кухина, с реализирана ООД/тотална доза на облъчване - 60 Gy.

Основните оплаквания от страна на болния започват 2 години след проведената лъчетерапия, като в рамките на 6 месеца бързо се задълбочават. През 03.2017 година (2 години и половина след приключване на лъчелечението) болният постъпва в Клиниката по лицево-челюстна хирургия със силна болка в долната челюст вдясно и затруднение във всички фази на храненето и гълтането.

При клиничния преглед се наблюдава плътен екстраорален оток и наличие супурираща орокутанна фистула в дясната субмандибуларна област. Тъканите около ръба на челюстта са силно индурирани, кожата е хиперемирана. Интраорално се установява широка екстериоризация на алвеоларната кост с проминиращи некротични костни ръбове от дясната страна на обеззъбената долна челюст, на нивото на менталния отвор. Констатира се патологична фрактура, придружена със силно изразена патологична подвижност на костните фрагменти и изместване на ментума медиално. Меките тъкани на пода на устната кухина са дислоцирани в посока към орофаринкса, без да го obtурират. От дълбочина се евакуира гноен ексудат. Гингивата около оголената алвеоларна кост е хиперемирана, оточна. На рентгенография се установява патологична фрактура на тялото на долната челюст вдясно с дислокация на фрагментите.

Съзъбието на горната челюст е несанирано. Зъбите са с компрометиран пародонтален статус. Болният е с незадоволителна орална хигиена.



Ортопантомография на долната челюст при първи клиничен преглед



Ортопантомография на долната челюст след резекцията

Диагностицирана е тежка остеорадионекроза на долната челюст в трети стадий по класификацията на Marx. Критерий за оценка е наличие на бързоразвиваща се некроза на долната челюст с възникване на патологична фрактура и орокутанна фистула, която не се повлиява от приложеното лечение. Заболяването възниква спонтанно, при липса на остра или хронична травма в тази област. Болният не е опериран и не е извършвана зъбна екстракция в периода след приключване на лъчетерапията. Не използва сменяеми дентални протези.

Метод на лечение

Планът на лечение включва:

- овладяване на възпалителния процес чрез антибиотична терапия и локална антисептична обработка на некрозата;
- отстраняване на невиталната кост чрез щадяща некректомия;
- прилагане на 10 процедури хипербарна оксигенация;
- саниране на горната челюст чрез екстракция на компрометираните зъби предпоставка за остра или хронична травма върху долната челюст и предотвратяване на бъдеща инфекция;
- предвижда се планова трахеотомия Клиника по УНГ поради риск от дислокационна, обтурационна асфиксия вследствие от патологичната фрактура;
- планира се резекция на долната челюст и отстраняване на некротичния костен участък, както и ексцизия на кожната фистула.

Резултати от лечението

След първия етап от лечението възпалителният процес е овладян. Интра- и екстраоралната супурация е преустановена. След извършване на костния дебридмънт не се установяват клинични и рентгенологични симптоми на оздравителен процес в некротичния сегмент от челюстта. Тъканите в субмандибуларна област все още са индурирани.

По време на възстановителния период болният е хоспитализиран двукратно в спешен център поради силно затруднено дишане, вследствие на дислокационна обструкция на горните дихателни пътища от изместване на езичната мускулатура и пода на устната кухина дистално. По този повод в спешен порядък е извършена е трахеотомия.

Един месец след трахеотомията през 07.2017 година е извършена планова резекция на тялото на долната челюст вдясно, която включва некротичния костен участък от менталния отвор до ъгъла на мандибулата. В постоперативния период се установява, че е постигнат оздравителен процес и напълно затваряне на оперативната рана. Не се наблюдава екстраорален оток и индурация на тъканите, липсва хиперемия на кожата, няма кожни фистули. Интраорално не се наблюдават оголени некротични костни фрагменти. Няма супурация.

При проследяване на състоянието на болния при клиничен преглед след 3 месеца, болният съобщава, че се храни с течни кашави храни, поради липса на зъби. Няма болка и други субективни оплаквания. Няма затруднения в дишането. Остеорадионекрозата е стабилизирана и не се наблюдава наличие на възпалителен процес. Езичната мускулатура също е стабилна, без дислокационни промени. Шест месеца след операцията трахеостомата е премахната при липса на общосоматичен риск.

При клиничен преглед през 2018 година болният е в добро общо състояние, без клинични изяви на активна остеорадионекроза.

Обсъждане: Докладван е случай на тежка степен на остеорадионекроза на долната челюст, за да се акцентира на факта, че тя е едно от най-сериозните последици от лъчетерапията на главата и шията. Може да възникне спонтанно, без наличие на травматични или инфекциозни фактори. В настоящия случай заболяването прогресира, като ангажира

долночелюстния ръб с възникване на патологична фрактура, която компрометира дишането и храненето на болния. За стабилизиране на състоянието единственото решение е извършване на резекция на невиталния сегмент от челюстта.

Въпреки положените усилия остеорадионекрозата остава едно от най-трудните за овладяване състояния. Възможно е временно да бъде стационарирана, но прогнозата на заболяването не е добра.