

Предварительные результаты лечения злокачественных опухолей придаточного аппарата глаза редуцированной дозой протонного излучения

Ю.И. Бородин, В.В. Вальский

ФГУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца Минздравсоцразвития»

Изучены возможности снижения традиционно используемой при протонотерапии рака придаточного аппарата глаза суммарной очаговой дозы (СОД) 45–50 Гр за 4 фракции до 35–40 Гр. Сравнивались 2 группы больных: первая группа – 169 больных, леченных методом протонотерапии СОД 45–50 Гр, вторая группа – 35 больных, у которых СОД протонного облучения составила 35–40 Гр. В первой группе полная резорбция опухоли отмечена в 75,9% случаев, частичная резорбция – в 10%, эффекта не наблюдалось – в 14,1%. Во второй группе полная резорбция опухоли наблюдалась в 85,7% случаев, частичная резорбция – в 2,9%, продолженный рост – в 11,4%. Частота лучевых осложнений в первой группе составила 8,4%, во второй группе – 4,3%. Таким образом, снижение СОД при протонотерапии рака придаточного аппарата глаза до 35–40 Гр не ухудшает общих результатов лечения по сравнению с традиционным режимом облучения. При этом отмечена тенденция к уменьшению ранних лучевых осложнений и снижению их тяжести.

Ключевые слова: рак, придаточный аппарат глаза, суммарная очаговая доза, опухоли, резорбция, осложнения.

Российский офтальмологический журнал 2009; 3:4–7

Эпителиальные злокачественные опухоли век и конъюнктивы преобладают в структуре онкологической патологии этой локализации. Рак придаточного аппарата глаза занимает по частоте ведущее место, составляя 78,5% [1]. Рост заболеваемости раком век и конъюнктивы, по данным А.Ф. Бровкиной [2], составляет около 3% в год.

Среди раковых форм значительно преобладает базальноклеточный рак (БКР). По характеру роста и клиническим проявлениям БКР бывает представлен в трех формах: узловой, язвенной и склерозирующей. Последняя форма отличается большей агрессивностью и часто скрытым характером роста. С этой формой сопряжен риск пристеночного плоскостного распространения опухоли вглубь орбиты и периорбитально. Чаще БКР поражает нижнее веко [6, 10] и область внутренней спайки век (внутренний угол) [5], реже – верхнее веко.

Плоскоклеточный рак век и конъюнктивы встречается в 10–12% случаев [4]. По данным

М. Yen и соавт. [11], частота плоскоклеточного рака век составляет от 2,4 до 30,2% среди всех злокачественных новообразований век. В отличие от БКР плоскоклеточный рак инвазирует все слои кожи или конъюнктивы и склонен к лимфогенному метастазированию. Отдаленные гематогенные метастазы при поражении кожи век выявляют у 0,23–2,4% больных, но если рак возник на месте проведенного ранее радиологического облучения, показатель отдаленного метастазирования достигает 20% [8, 11]. Случаи распространения метастазов в орбитальные ткани составляют около 15%.

Редкая форма злокачественных опухолей век (1–2%) – рак сальной железы. Источник – мейбомиевые железы или железы Zeis. Это наиболее агрессивная форма рака век из-за частого метастазирования. Чаще поражается верхнее веко.

Раковые заболевания придаточного аппарата глаза обычно появляются в возрасте от 40 до 60 лет.

Орган зрения представляет собой комплекс важных в функциональном и косметическом отношении структур, повреждение которых приводит к нарушению функций глаза, резко ухудшает качество жизни и приводит к инвалидизации больного, поэтому при выборе метода и объема любого вида лечебного вмешательства важно придерживаться принципа минимальной достаточности и радикализма. Возможность соблюдения этого принципа при лечении онкологических заболеваний предоставляет метод протонной лучевой терапии, который применяется в отделе офтальмоонкологии и радиологии Московского НИИ глазных болезней им. Гельмгольца с начала 80-х годов прошлого века [3]. Благодаря физическим свойствам протонного пучка (компактность, однородность, высокий градиент дозы в поперечном сечении и в конце пробега) метод позволяет подвести радикальную дозу излучения к опухоли при незначительном облучении соседних здоровых тканей, которые таким образом не повреждаются.

ЦЕЛЬЮ работы явилась оценка эффективности использования редуцированной до 35–40 Гр суммарной очаговой дозы при протонном облучении рака придаточного аппарата глаза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Сравнивали 2 группы больных с эпителиальными злокачественными новообразованиями придаточного аппарата глаза.

Протонное облучение больных **первой группы** проводили в период 1987–2006 гг. по следующей схеме: суммарную очаговую дозу (СОД) 45–50 Гр (медиана – 48,6 Гр) подводили 4 равновеликими фракциями в течение 8 дней с частотой 3 раза в неделю.

Группа включала 169 пациентов (80 женщин и 89 мужчин) в возрасте от 36 до 88 лет (медиана – 63 года). Гистологические формы опухолей: БКР – 132, плоскоклеточный рак – 23, аденокарцинома – 8, метатипический рак – 6 случаев. Чаще, что соответствует данным литературы, опухоли располагались на нижнем веке – 66 случаев. Реже опухоли поражали орбитальные ткани – 37, верхнее веко – 34, область внутренней спайки век – 28 и конъюнктиву глаза – 4 случая. Большинство опухолей имели значительные размеры: большие (3 см и более) – 119, средние (от 2 до 3 см) – 46, малого размера (менее 2 см) – 4. У 59 больных опухоль поражала одновременно несколько структур. В этих случаях опухоль относили к локализации, пораженной опухолью в большей степени. При распространении опухоли в орбиту на 15 мм и более ее относили к орбитальной локализации. Срок наблюдения за больными составил 10–142 мес (медиана – 26,5 мес).

Вторую группу составили больные, леченные протонным облучением в период с 2006 г. по июль 2008 г. Группа включала 35 больных (22 женщины

и 13 мужчин) в возрасте от 44 до 85 лет (медиана – 67 лет). Гистологические формы опухолей больных этой группы включали: БКР – 27, плоскоклеточный рак – 6, аденокарцинома – 2 случая. По размерам опухоли были разделены на «большие» – 21, «среднего размера» – 12 и «малого размера» – 2. Принцип преимущественного расположения позволил отнести 14 случаев к локализации «нижнее веко», 11 – «верхнее веко», 6 – «область внутренней спайки век», 3 – «орбита», 1 – «конъюнктура глаза». Медиана наблюдения составила 10 мес (4–49 мес). Облучение проводили СОД 35–40 Гр (медиана – 37,3 Гр) 4 равновеликими фракциями. Периодичность проведения сеансов – 3 раза в неделю.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Первая группа. Признаки резорбции опухоли у половины больных появились уже в процессе проведения курса протонного облучения. У 57 больных объем опухоли уменьшился до 30–40% от исходного ко времени завершения курса протонотерапии. У 32,5% больных в течение 3–4 мес после окончания облучения произошла полная резорбция опухоли. Скорость резорбции опухоли зависела от гистологической природы и характера роста. Быстрее подвергался разрушению БКР, медленнее – железистый (аденокарциномы). Узловые формы опухоли резорбировались медленнее, чем плоскостные, язвенные – еще медленнее. Относительно большая продолжительность периода резорбции язвенных форм рака определялась длительностью заживления язвы.

Медиана срока полной резорбции опухоли при базальноклеточном и чешуйчатоклеточном раке составила 4 мес, при железистой форме – 10 мес. Отличий в динамике резорбции в зависимости от размера опухолей не было отмечено, медиана времени резорбции опухоли в подгруппах как «больших», так и «средних и малых опухолей» составила 6 мес. Полная резорбция опухоли произошла в 129 (75,9%) случаях. У 17 (10%) больных была отмечена частичная резорбция опухоли: новообразование уменьшилось более чем на 50% от первоначальных размеров. У 24 (14,1%) больных имел место продолженный рост опухоли. Медиана появления рецидива или продолженного роста составила 14 мес в интервале 5–70 мес.

Ранняя лучевая реакция проявлялась сухим дерматитом после 2–3 фракций облучения. Вначале наблюдалась зона легкой гиперемии, которая имела четкие границы, соответствующие полю облучения. В течение 2–6 нед явления дерматита постепенно нарастали вплоть до развития влажной или язвенной формы (рис. 1).

Если облучение проводилось по поводу рецидива опухоли на фоне уже имевшихся рубцовых изменений кожи после лучевых или хирургических вмешательств, выраженность лучевого дерматита была меньшей. Дерматит развивался у всех больных. Влажная форма дерматита была отмечена



Рис. 1. Язвенный дерматит через 1 мес после облучения БКР. СОД 50 Гр, 4 фракции.



Рис. 2. Лучевой дерматит через 1 мес после облучения БКР нижнего века. СОД 36 Гр, 4 фракции.

у 4 больных. Язвенный дерматит наблюдался в 13 (7,7%) случаях, из них в 5 заживления язвы не наступило на протяжении 5–38 мес при полной резорбции опухоли. Поражение роговицы наблюдалось у 29 (17,1%) больных в виде эпителиопатии (19 случаев) или кератита (10 случаев). В 3 случаях кератит носил тяжелый характер и завершился перфорацией роговицы и гибелью глаза. В этих случаях опухоль на большей части поражала верхнее веко и у 1 больного прорастала в орбиту, 2 из 3 случаев были представлены рецидивами после конвенциональной лучевой терапии. У 10 (5,9%) больных роговичный процесс завершился формированием облаковидного помутнения. Иридоциклит имел место у 1 (0,6%) больного с тотальным поражением верхнего века опухолью и сопровождался язвенным кератитом. В итоге сформировались помутнение роговицы и деформация зрачка за счет иридохрусталиковых синехий при полной резорбции опухоли. У 1 (0,6%) больного с БКР области внутренней спайки век и нижнего века с прорастанием в орбиту развилась вторичная глаукома. У 16 (9,5%) больных появилась лучевая катаракта на стороне облучения (медиана появления начальной катаракты – 10,5 мес), но только у 8 (50%) развитие катаракты привело к снижению зрения, так как у остальных она носила локальный характер и не влияла на остроту зрения. Лучевая ретинопатия диагностирована у 4 (2,4%) больных в сроки 15–47 мес после облучения: на глазном дне определялись мелкоочаговые кровоизлияния и экссудат с признаками отека сетчатки. Зона ретинопатии во всех случаях включала макулу, что привело к значительному снижению остроты зрения: у 3 больных – до 0,09–0,02, у 1 – к абсолютной слепоте.

Остальные осложнения были связаны с лучевым повреждением тканей век и конъюнктивы: колобома века – у 31 (18,4%) больного и как следствие колобомы или деформации века – лагофтальм – у 24 (14,2%), симблефарон – у 8 (4,7%). Эти осложнения во многом определялись особенностями роста опухоли и состоянием окружающих тканей до

протонного облучения. Развитие этих осложнений было предсказуемым.

Облучение новообразований, располагающихся вблизи слезных точек и слезных канальцев, во всех случаях приводило к их повреждению – 29 (17,2%) случаев. Это не согласуется с данными R. Sagerman и соавт. [9] утверждающими, что повреждение слезоотводящих путей редко встречается при суммарных дозах менее 60–65 Гр. У больных произошли заращение слезных точек и/или облитерация слезных канальцев в течение 3–6

мес после облучения.

Вторая группа. Стандартная СОД при конвенциональном облучении рака кожи, по данным литературы, составляет 40–50 Гр при разовой дозе 1,8–2,2 Гр [5–8, 9]. Учитывая наш опыт и данные литературы, мы сочли возможным снизить СОД при облучении злокачественных эпителиальных новообразований придаточного аппарата глаза. СОД за 4 фракции была редуцирована до 35–40 Гр. Признаки разрушения опухоли, как и в первой группе, в большинстве случаев начинали появляться к окончанию протонного курса. Лучевая реакция была менее выраженной (рис. 2), о чем свидетельствует отсутствие случаев язвенных поражений кожи в зоне облучения в послелучевом периоде; лишь у 1 больной с БКР верхнего века на небольшом участке была отмечена поверхностная эрозия кожи через 4 мес после лечения. У остальных больных имелись легкие проявления сухого лучевого дерматита, которые купировались в течение 1,5–2,5 мес. К 3-му месяцу лишь у 5 больных отмечалось незначительное покраснение кожи в зоне облучения. В 2 случаях наблюдалось повреждение роговицы в виде кератопатии: у одного больного с рецидивом БКР верхнего века с ростом в орбиту после предшествующего комбинированного лечения кератопатия явилась следствием развившегося синдрома «сухого глаза» и носила стойкий характер; у другого больного произошло полное восстановление роговицы через 3 мес. Помутнение роговицы сформировалось у 1 (2,9%) больного. Катаракта появилась после протонотерапии в 2 (5,7%) случаях спустя 6 и 24 мес. Колобома отмечена в 3 (8,6%) случаях, лагофтальм и симблефарон – в 1 (2,9%), заращение слезного канальца – в 5 (17,2%). Случаев увеита, кератита в тяжелой форме, глаукомы и лучевой ретинопатии не наблюдалось.

Полная резорбция опухоли произошла у 30 больных, т.е. в 85,7% случаев, что выше, чем в первой группе. Протонотерапия не привела к излечению в 4 (11,4%) случаях, в которых наблюдался продолжен-

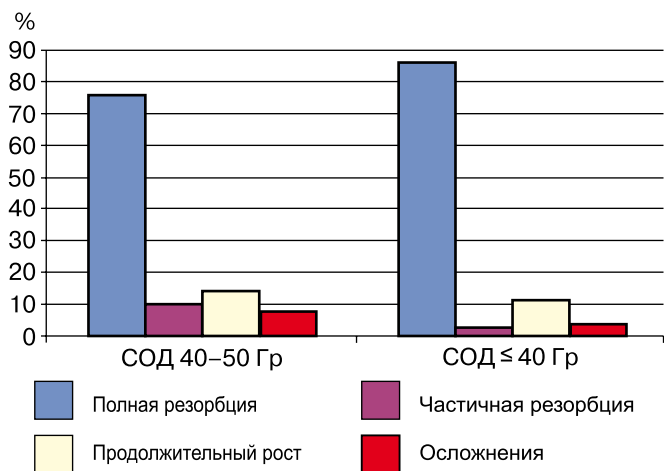


Рис. 3. Результаты протонотерапии злокачественных эпителиальных опухолей придаточного аппарата глаза стандартной и редуцированной СОД.

ный рост опухоли. Частичная резорбция была отмечена у 1 (2,9%) больного при сроке наблюдения 12 мес.

Сравнительные результаты по группам представлены на диаграмме (рис. 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты показывают, что снижение суммарной очаговой дозы до 35–40 Гр не ухудшает общих результатов лечения по сравнению с традиционным режимом облучения. Отмечены увеличение числа случаев полной резорбции опухоли

на 9,8%, а также тенденция к уменьшению количества неудачных случаев протонотерапии и лучевых осложнений, снижению их тяжести.

Литература

1. Амансахатов Ш.А., Реджерова А.С., Куртов Б., Волховская З.П. Онкоонкологический профиль больных по данным Туркменского НИИ глазных болезней им. С. Каранова. Ашгабад, 1996. С. 111–112.
2. Бровкина А.Ф. и др. Офтальмоонкология. Руководство для врачей. 2002. С. 121–124.
3. Зарубей Г.Д. Радиотерапия опухолей органа зрения. Дис... докт. мед. наук. М., 1982.
4. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. М., 1983. С. 236–241.
5. Allani J., Hermies F.D., Renard G. Basal cell carcinomas of the eyelids // Ophthalmologica. 2005. V. 219. P. 57–71.
6. Amdur R.J., Kalbaugh K.J., Ewald L.M. et al. Radiation therapy for skin cancer near eye: kilovoltage x-rays versus electrons // Int. J. Radiation. Oncology. Biol. Phys. 1992. V. 23. P. 769–779.
7. Fitzpatrick P.J., Thompson G.A., Easterbrook W.M. et al. Basal and squamous cell carcinoma of the eyelids and their treatment by radiotherapy // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1984. V. 10. P. 1319–1325.
8. Goldschmidt H., Sherwin W. Office radiotherapy of cutaneous carcinomas. I Radiation techniques, dose schedules, and radiation protection // J. Dermatol. Surg. Oncol. 1983. V. 9, N 1. P. 31–46.
9. Sagerman R.H., Fariss A.K., Chung C.T. et al. Epithelial malignancies of the nasolacrimal sac // Radiology. 1991. V. 181. P. 276.
10. Schlienger P., Brunin F., Desjardins L. et al. External radiotherapy for carcinoma of the eyelid: report of 850 cases treated // Int J of Rad. Oncol. Biol. and Physics. 1996. V. 34. P. 277–287.
11. Yen M.T., Tse D. T., Wu X., Wolfson A.H. Radiation Therapy for Local Control of Eyelid Sebaceous Cell Carcinoma: Report of Two Cases and Review of the Literature // Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery. 2000. V. 16, N 3. P. 211–215.

Preliminary results of treatment of malignant eye adnexa tumours using reduced exposure to proton irradiation

Yu.I. Borodin, V.V. Valsky

Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Russia
jrborov@gmail.com

The purpose was to study the possibility of reducing total dose 45–50 Gy of proton irradiation to total dose 35–40 Gy for treatment of eye adnexa cancers. We compare the results of proton beam treatment of two groups of patients with cancers of eye adnexa. The first group included 169 patients treated by proton irradiation with doses of 45–50 Gy in 4 fractions in 1987 – 2006. The second group consisted of 35 patients treated in 2006 – 2008 with doses 35–40 Gy in 4 fractions. The size, localization and histological types of tumors in both groups were almost identical. In the first group, complete tumor regression was achieved in 75.9% of the cases, partial regression – in 10%, failure was noted in 14.1%. In the second group: complete tumor regression was achieved in 85.7%, partial regression – in 2.9%, failure – in 11.4%. Rate of complications in the first group was 8.4 %, in the second group – 4.3%. Thus the new scheme of proton irradiation with doses of 35–40 Gy does not deteriorate the results of treatment of eye adnexa cancers in comparison with the conventional regime with doses of 45–50 Gy and demonstrates a trend to decrease the severity and quantity of radiation-induced side effects.

Key words: eye adnexa, cancer, tumor, proton irradiation, dose.

Russian Ophthalmological Journal, 2008; 3:4–7