

## РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ ПОЛОСТИ НОСА И ОКОЛОНОСОВЫХ ПАЗУХ С ПРИМЕНЕНИЕМ НЕЙТРОННОЙ ТЕРАПИИ

В.А. Новиков, Л.И. Мусабаева, В.А. Лисин

Комбинированный метод лечения местнораспространенных злокачественных новообразований полости носа и околоносовых пазух считается ведущим и в условиях применения предоперационной гамма-терапии обеспечивает 5-летнюю продолжительность жизни у 25–49 % больных [2, 5, 6].

Относительная резистентность местнораспространенных опухолей полости носа и околоносовых пазух к традиционным видам лучевой терапии, частота рецидивирования (до 60–80%) определяют необходимость разработки новых методов лечения.

К настоящему времени накоплен значительный опыт клинического применения нейтронной терапии. A. Wambersie, F. Richard, N. Bretteau [10] сообщают, что к 1990 г. нейтронную терапию получили более 15 тыс. больных. В университете Hamburg-Eppendorf за период 1976–1990 гг. лечение быстрыми нейтронами прошли свыше 710 онкологических больных [11]. В большинстве случаев облучение быстрыми нейтронами проводится как самостоятельный вид лечения или в сочетании с фотонным излучением при неоперабельных опухолях. При комбинированном методе лечения с нейтронной терапией высокая частота осложнений являлась сдерживающим моментом. T.W. Griffin et al. [8] зарегистрировали тяжелые осложнения в послеоперационном периоде у больных с распространенными опухолями головы и шеи, получивших лучевую терапию быстрыми нейтронами на патологический очаг в суммарной очаговой дозе (СОД) 45–70 Гр фотонэквивалентной дозы.

Напротив, H.D. Franke [7] не приводит каких-либо серьёзных осложнений у больных с распространенными злокачественными новообразованиями головы и шеи после оперативного вмешательства с предшествующей нейтронной терапией.

Злокачественные опухоли полости носа и околоносовых пазух являются хорошим объектом

для проведения нейтронной терапии благодаря следующим обстоятельствам:

- патологический очаг расположен поверхностно, что позволяет достичь хорошего глубинного распределения дозы при использовании низкоэнергетических пучков быстрых нейтронов;
- костные структуры, окружающие опухоль, повреждаются нейтронами значительно слабее, так как благодаря более низкому содержанию водорода в костной ткани поглощенная доза быстрых нейтронов примерно на 25 % меньше, чем в мягких тканях [9];
- показанием для проведения нейтронной терапии является резистентность их местнораспространенных форм к стандартной фотонной терапии и местные рецидивы, частота которых варьирует от 60 до 80%.

R. Schwarz et al. [11] приводят результаты лечения быстрыми нейтронами 20 больных злокачественными новообразованиями полости носа и околоносовых пазух. Преимущество нейтронной терапии было выявлено при воздействии на аденокистозные и низкодифференцированные аденокарциномы, саркомы.

Целью настоящего сообщения является анализ результатов комбинированного лечения больных местнораспространенными злокачественными новообразованиями полости носа и околоносовых пазух с применением нейтронной терапии за период 1985–1999 гг.

### Материал и методы

Под наблюдением находились 46 больных в возрасте от 40 до 59 лет с равным соотношением мужчин и женщин (табл. 1).

К редко встречающимся опухолям отнесены меланома слизистой оболочки полости носа и злокачественная гистиоцитома. Результаты лечения и прогноз в значительной степени зависят от исходной локализации опухоли (табл. 2).

Не выявлено ни одной опухоли, исходящей из любой пазухи или пазухи основной кости.

Т а б л и ц а 1

**Распределение больных опухолями полости носа и околоносовых пазух в зависимости от гистологического строения опухоли**

Гистологическое строение опухоли	Число наблюдений (%)
Плоскоклеточный рак	23 (50)
Переходноклеточный рак	4 (8,7)
Низкодифференцированный рак	3 (6,5)
Аденокарцинома	3 (6,5)
Саркомы различного генеза	9 (19,6)
Другие редкие опухоли	4 (8,7)
<i>Всего</i>	46 (100,0)

Т а б л и ц а 2

**Распределение больных в зависимости от локализации опухоли**

Исходный рост опухоли	Число наблюдений (%)
Верхнечелюстная пазуха	18 (39)
Решетчатый лабиринт	13 (28)
Полость носа	8 (17)
Верхняя челюсть	7 (16)
<i>Всего</i>	46 (100)

Местная распространенность опухолей полости носа и околоносовых пазух в основном соответствовала III – IV стадии ракового процесса. Метастазы в регионарные лимфатические узлы выявлены только у одного больного. Метастазы в отдаленные органы не зарегистрированы.

**Дозиметрическое и радиобиологическое планирование**

Предоперационная лучевая терапия проводилась быстрыми нейtronами со средней энергией 6,3 МэВ на циклотроне У-120 Томского политехнического университета. Предварительно экспериментальными методами были исследованы закономерности распределения поглощенной дозы быстрых нейtronов в тканеэквивалентной среде. Полученные экспериментальные данные использованы для вывода математических соотношений, описывающих распределения поглощенной дозы в тканеэквивалентной среде при различных размерах полей облучения.

Для расчета значений относительной биологической эффективности (ОБЭ) нейtronов применен подход, в котором зависимость ОБЭ от дозы получена на основе использования радио-

биологических параметров, характеризующих радиочувствительность кожи [2].

Степень воздействия терапевтического пучка на облучаемые ткани оценивалась с помощью модели ВДФ для нейtronов, предложенной в работе [3].

Дозиметрическая информация в совокупности с зависимостью ОБЭ от дозы и моделью ВДФ положена в основу компьютерной программы, с помощью которой осуществлялось дозиметрическое и радиобиологическое планирование курса нейtronной терапии для каждого пациента. Применялся дозиметр – монитор для контроля дозы, подводимой к опухолевому очагу, вследствие нестабильности во времени мощности дозы нейtronов в терапевтическом пучке.

Предоперационный курс быстрыми нейtronами 6,3 МэВ проводился с использованием двух режимов облучения 46 больных опухолями полости носа и околоносовых пазух на циклотроне У-120.

Контрольная группа состояла из 45 больных опухолями полости носа и околоносовых пазух. Предоперационный курс гамма-терапии осуществлялся в стандартном режиме: разовая очаговая доза (РОД) – 2 Гр, 5 фракций в неделю, суммарная очаговая доза – 40 Гр.

*Первый режим* фракционирования дозы быстрыми нейtronами 6,3 МэВ применяли у 38 больных: 2 фракции в неделю, РОД – 1,2–1,4 Гр, величина – 3,2–3, СОД – 9–11 Гр, что составляло по изоэффекту 38–40 Гр. Нейtronная терапия проводилась с двух полей: прямого и бокового на стороне поражения. Размеры полей варьировали от 6 x 6 до 6 x 8 см. Продолжительность лучевого этапа комбинированного лечения составляла 4 нед. В отдельных случаях этот срок увеличивался до 6 нед из-за перерыва в облучении по техническим причинам или из-за выраженных местных лучевых реакций кожи на полях облучения.

*Второй режим* фракционирования дозы быстрых нейtronов 6,3 МэВ применили 8 больным: предоперационный курс облучения состоял из трех фракций, РОД – 2,4 Гр, с интервалом 48–72 ч, СОД – 7,2 Гр, что соответствует по изоэффекту 38–40 Гр фотонэквивалентной дозы. Длительность курса облучения 8–10 дней.

Приведенному распределению дозы соответствуют следующие параметры курса нейtronной терапии. Облучение проводилось с двух взаимно перпендикулярных полей, площадь каждого поля облучения  $S = 48 \text{ см}^2$ , а ширина – 6 см. Предельно допустимое значение фактора ВДФ с учетом

указанной площади поля в данном случае составляет 125 ед. Однократная очаговая доза равна 2,4 Гр и подводилась за один сеанс терапии по 1,2 Гр с каждого поля. Всего проведено три сеанса терапии, что привело к облучению кожи быстрыми нейтронами 6,3 МэВ в зоне каждого из двух полей дозой 6,7 и 7,3 Гр и обеспечило суммарную дозу нейтронов в очаге 7,2 Гр. Указанным кожным дозам соответствуют значения факторов ВДФ 63 и 72 ед., а значение фактора ВДФ в зоне опухоли – 57 ед., что находится в пределах нормы. Для сравнения степени поражения нейтронами тканей, находящихся в зоне опухоли и в зоне входа пучков в тело, с воздействием стандартного режима облучения гамма-терапии (2 Гр по 5 раз в неделю), оценена суммарная доза стандартного режима гамма-терапии, приводящего к такому же поражению ткани, как и выполненный курс нейтронной терапии. Указанным значениям суммарных доз и факторов ВДФ для нейтронов соответствуют следующие значения суммарных доз курса гамма-терапии: доза в очаге – 34,3 Гр, а дозы на коже – 38,4 и 43,3 Гр.

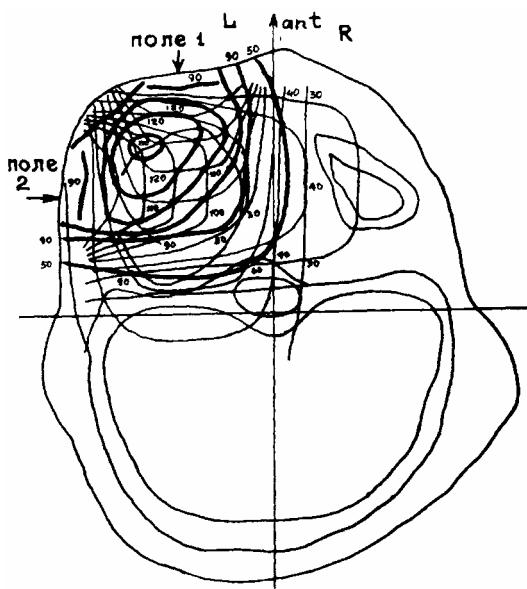


Рис. 1. Изодозная карта при лучевой терапии быстрыми нейтронами 6,3 МэВ рака верхнечелюстной пазухи

Второй этап комбинированного лечения – оперативное вмешательство – осуществлялся через 7–14 сут после окончания предоперационного курса нейтронной терапии первым режимом и через 1–3 дня после окончания предоперационного курса нейтронной терапии по второму режиму,

в контрольной группе – через 2–3 нед. Выполняли комбинированные и типичные электрорезекции верхней челюсти, электроиссечение опухолей решетчатого лабиринта или полости носа с боковой ринотомией по Mouge как в основных, так и в контрольной группах.

Отдаленные результаты лечения изучали с учетом показателей 5-летней общей и безрецидивной выживаемости у больных первой и контрольной групп. Данные получены интервальным методом построения таблиц дожития. Сроки наблюдения больных в группе второго режима фракционирования дозы не достигли еще 5-летнего срока. Отдельно рассматривалась группа больных, переживших 10-летний срок после окончания комбинированного лечения с применением нейтронной терапии.

### Результаты и обсуждение

У 38 больных, получавших предоперационный курс нейтронной терапии в первом режиме, на этапе клинического испытания нейтронной терапии, местные лучевые реакции проявлялись в разной степени выраженности. Кожная эритема зарегистрирована у 16 (42 %) больных, сухой эпидермит – в 19 (50 %) случаях, влажный эпидермит на полях облучения у 3 (8 %) больных.

Реакции слизистых оболочек носа и рта на облучение быстрыми нейтронами проявлялись в виде катарального эпителиита у 12 (31,6%) больных, ограниченного пленчатого эпителиита – у 24 (63,2%) больных, диффузного пленчатого эпителиита – в 2 (5,2 %) случаях. Несмотря на проводимую защиту области глазного яблока парафиновым блоком, у 11 (24 %) больных возникли симптомы поражения глаза. Чаще всего наблюдались слезотечение и гиперемия конъюнктивы. В отдельных случаях проявления катарального конъюнктивита дополнялись умеренным отёком век и частичным выпадением ресниц. Ослабления остроты зрения после окончания курса лучевой терапии быстрыми нейтронами у больных этой группы не отмечено.

Местные лучевые реакции у больных, получивших предоперационный курс лучевой терапии быстрыми нейтронами по второму режиму фракционирования дозы, проявлялись в конце курса облучения лишь гиперемией кожи.

Во время оперативного вмешательства у 38 пациентов мышечная ткань, жировая клетчатка, костные структуры в зоне оперативного вмешательства визуально представлялись неизмененными. Иногда наблюдали отёк слизистой оболоч-

ки носа различной степени выраженности, инъекцию сосудов оболочек глаза как остаточные проявления лучевого конъюнктивита. Кровопотеря во время операции у больных этой группы не превышала обычную кровопотерю для такого рода оперативных вмешательств. Выраженный отёк щеки и век сохранялся от 8 до 12 сут после операции. Умеренная отёчность в области послеоперационного рубца держалась в течение 2–3 нед. Наряду с этим наблюдались фиброзные изменения подкожной клетчатки и мягких тканей.

Этапность процесса заживления ран до полной эпителиализации стенок была следующей: отторжение струпа и очищение раневой поверхности от некротизированных тканей, развитие грануляционной ткани на стенках послеоперационной полости, полная эпителиализация ран. Этапы заживления послеоперационной раны соответствовали аналогичным этапам после электрохирургических резекций верхней челюсти, но сроки их реализации у больных, получавших предоперационную нейтронную терапию в первой группе, заметно отличались. Отторжение струпа после электрорезекции начиналось на 10–12-е сут. Грануляционная ткань появлялась через 14–16 дней и полностью покрывала стенки через 4–6 нед. Одновременно с ростом грануляций по периферии раны появлялись островки эпителия, которые постепенно увеличивались, сливались и полностью покрывали стенки послеоперационной полости по истечении 3–4 мес у всех больных. В целом этапы заживления послеоперационной полости у наших больных соответствовали аналогичным этапам, наблюдавшимся после электрохирургических резекций верхней челюсти и описанным в специальной литературе [1, 5]. Вместе с тем сроки реализации отдельных этапов у больных, получавших предоперационную нейтронную терапию, удлинялись на 1–2 нед по сравнению с контрольной группой.

Местные осложнения проведённого лечения выявлены у 8 (21 %) из 38 больных. В 6 случаях имело место расхождение краев раны на лице и формирование свища. В двух случаях в результате расхождения краев раны сформировался обширный дефект мягких тканей.

Осложнений послеоперационного периода у больных, облучавшихся по второму режиму фракционирования дозы, не было выявлено. Выполнение операции не сопровождалось техническими трудностями, хотя в отдельных случаях отмечалась умеренная кровоточивость мягких тканей и отек слизистой оболочки.

В контрольной группе местные осложнения наблюдали у 8 (17,8 %) из 45 больных: кровотечение из послеоперационной раны – 1 случай, гнойный паротит – 1 случай, расхождение краев раны на лице с последующим образованием свищей – 6 (13,3 %).

### Отдаленные результаты

Показатели 5-летней общей выживаемости 38 больных опухолями полости носа и околоносовых пазух, получивших лечение с применением быстрых нейтронов первым режимом фракционирования дозы, и в контрольной группе со стандартным режимом гамма-терапии представлены на рис. 2.

Как видно из рис. 2, показатель 5-летней общей выживаемости в группе больных, получивших комбинированное лечение с предоперационной нейтронной терапией (первый режим фракционирования дозы), составил  $62 \pm 9,6 \%$ , в контрольной группе  $42 \pm 9,6 \%$ .

Показатели 5-летней безрецидивной выживаемости составили по группам  $68 \pm 8,2$  и  $40,9 \pm 9,2 \%$  соответственно.

В отдаленный период из факторов, которые беспокоили больных, следует выделить непостоянные головные боли, боли в области оперативного вмешательства, чаще ноющего характера. Выраженных функциональных нарушений не отмечалось, работоспособность у больных восстанавливалась постепенно, в течение нескольких месяцев.

Лучевые повреждения нормальных тканей в отдаленный период можно было разделить на две группы. К первой относились поздние лучевые изменения кожи и окружающих органов: атрофический дерматит, телеангиоэктазии, фиброз подкожной клетчатки, лучевые катараракты. Во вторую группу отнесены осложнения, связанные как с перенесенным хирургическим вмешательством – деформация лица, формирование свищей или более обширных дефектов мягких тканей лица, так и лучевой терапией – стойкое ограничение открытия рта, обусловленное изменениями височно-челюстного сустава на стороне проведения нейтронной терапии. Лучевые повреждения мягких тканей носили умеренный характер и занимали небольшие по площади участки.

Осложнения проведенного комбинированного лечения зарегистрированы у 15 (39,4 %) больных из 38.

В 8 случаях свищи сочетались с проявлениями ограниченного фиброза прилегающих мягких тканей или с атрофическим дерматитом. Умеренная деформация лица выявлена примерно у

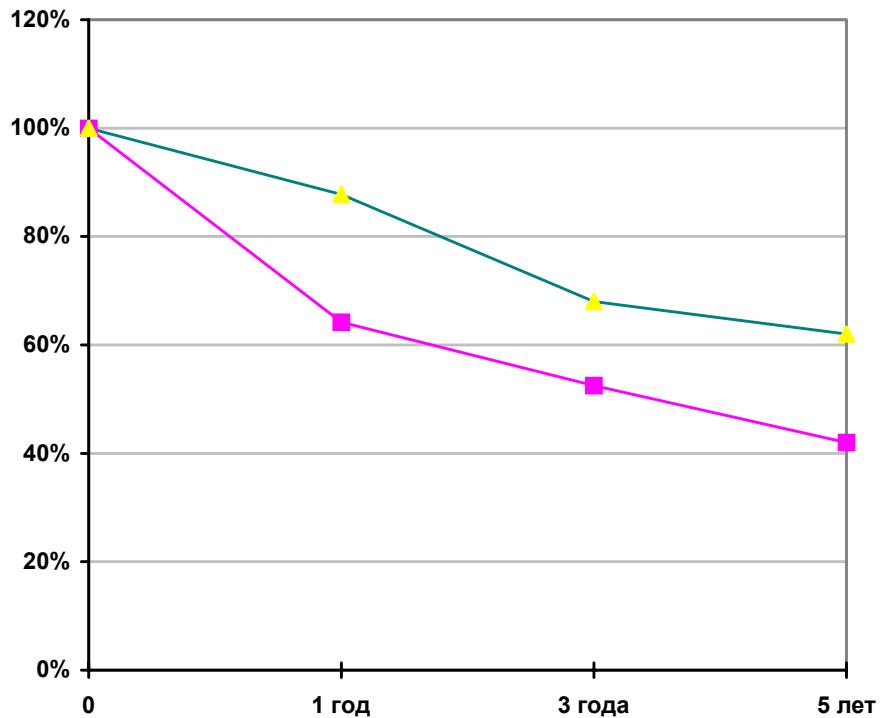


Рис. 2. Общая 5-летняя выживаемость больных опухолями полости носа и околоносовых пазух:

▲ – комбинированное лечение с нейтронной терапией  $62 \pm 9,6\%$ ;  
 ■ – комбинированное лечение с гамма-терапией  $42 \pm 9,6\%$

половины больных – 20 случаев. Стойкое ограничение открытия рта, не препятствующее нормальному приёму пищи, зарегистрировано у 6 больных после комбинированных электрорезекций верхней челюсти. Это осложнение возникло, несмотря на проводившуюся с раннего послеоперационного периода механотерапию. Слезотечение в течение 2–3 мес после операции наблюдалось у 2 больных. Было установлено, что нарушение оттока слезной жидкости обусловлено возникшей послеоперационной рубцовой структурой слезно-носового канала. После бужирования канала патологическое слезотечение прекратилось.

Лучевая катаракта на стороне удаленного патологического очага сформировалась у 2 больных через 1,5–2 года, что послужило основанием для

уменьшения размеров полей облучения в последующем при комбинированном лечении с предоперационной нейтронной терапией.

Расхождение краев послеоперационной раны на лице с формированием свищей и дефектов мягких тканей наблюдалось у 5 (13 %) больных. Свищи и дефекты возникали через 1,5–2 мес после операции на фоне атрофических изменений кожи или фиброзирования мягких тканей в области рубца. Сведения о больных, проживших после комбинированного лечения с нейтронной терапией (первый режим облучения) 10 и более лет, представлены в табл. 3. В настоящее время под наблюдением состоят 11 (29 %) из 38 пациентов. В контрольной группе больных с такой длительностью наблюдения нет.

Таблица 3

**Данные о больных, переживших 10-летний срок после комбинированного лечения с предоперационным курсом нейтронной терапии**

Наблюдаемые больные	СОД нейтронов, Гр по изоэффекту	Дата лечения	Лучевые повреждения	Качество жизни, баллы
Е-на Г.И.	38	25.03.85 г.	Атроф. дерматит, катаректа левого глаза	0
Т-р В.И.	42	11.05.85 г.	Атрофический дерматит	1
К-ов А.А.	30	24.05.85 г.	Атрофический дерматит	1
П-ва А.И.	41	13.01.86 г.	Атрофический дерматит	2
П-тов В.А.	42	03.03.87 г.	Гиперпигментация кожи	1
Г-ова Ф.А.	41	14.10.87 г.	Деформация лица	0
Г-ева К.С.	43	13.11.87 г.	Катаректа, деформация лица	2
Н-ова А.Е.	45	22.02.88 г.	Атрофический дерматит	1
К-на С.Л.	45	25.03.88 г.	Свищ, фиброз мягких тканей	0
А-ов Г.В.	38	13.05.88 г.	Постлучевая язва кожи	2
П-ва Л.М.	38	10.05.90 г.	Деформация лица	1

Как следует из табл. 3, несмотря на наличие лучевых повреждений кожи и других критических органов, преобладающее число больных, переживших 10-летний срок после окончания комбинированного лечения и нейтронной терапии, сохраняли активность и способность выполнять физическую работу. У больного Г.В. А-ова (табл. 3) постлучевая язва кожи на щеке после операции и облучения появилась спустя 11 лет.

Следует отметить, что все перечисленные пациенты относились к группе, в которой применялся первый режим фракционирования дозы быстрых нейтронов на этапе освоения нейтронной терапии. В последующем, после проведенного анализа местных лучевых повреждений критических органов, были предприняты меры для предупреждения их появлений. При облучении больных с опухолью верхнечелюстной пазухи размеры полей облучения не превышали размеров патологического очага с целью профилактики лучевых катарктов. Кроме того, для исключения воздействия быстрых нейтронов меньшей энергии (большая величина ОБЭ) по краю поля применяли блок на область глаза, а впоследствии был создан коллиматор из борированного полиэтилена с выступом для защиты глазного яблока. В результате предпринятых мер лучевые катаркты

после проведенного комбинированного лечения с применением нейтронной терапии больше не отмечались.

Усовершенствование этапа планирования с учетом гетерогенности тканей, приобретение собственного опыта лечения быстрыми нейтронами, разработка новых способов лечения быстрыми нейтронами с излучением лазера на парах меди позволили в дальнейшем снизить частоту и выраженность лучевых реакций и повреждений. Сроки наблюдения 8 больных, пролеченных по второму режиму фракционирования дозы быстрых нейтронов, не составили еще пяти лет. Все больные, кроме одного, наблюдаются без рецидива.

### Выводы

1. Проведенные клинические исследования показали возможность эффективного применения быстрых нейтронов 6,3 МэВ различными режимами фракционирования дозы на предоперационном этапе комбинированного метода лечения местнораспространенных злокачественных новообразований полости носа и околоносовых пазух.

2. Показатели 5-летней общей и безрецидивной выживаемости 38 больных злокачественны-

ми новообразованиями полости носа и околоносовых пазух после комбинированного лечения и нейтронной терапии составили:  $62,0 \pm 9,6$  и  $68,0 \pm 8,2\%$ , в контрольной группе:  $42,0 \pm 9,02$  и  $40,9 \pm 9,2\%$ .

3. Качество жизни 11 больных, переживших 10 и более лет после окончания комбинированного метода лечения с предоперационным курсом нейтронной терапии, по пятибалльной шкале оценивалось 0–2 баллами, что свидетельствовало о вполне удовлетворительном состоянии больных, несмотря на имевшиеся местные лучевые повреждения нормальных тканей в области полей облучения быстрыми нейтронами.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бойков В.П. Особенности хирургической тактики при распространенных и рецидивных злокачественных опухолях верхней челюсти: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1976. 28 с.  
 2. Козлова А.В., Калина В.О., Гамбург Ю.Л. Опухоли ЛОР-органов. М.: Медицина, 1979. 352 с.

3. Лисин В. А. Теоретические исследования зависимости ОБЭ быстрых нейтронов от дозы для кожи и соединительной нормальной ткани человека // Радиобиология. 1986. Вып. 5. С. 656–660.

4. Лисин В. А. Модель ВДФ для дистанционной терапии злокачественных опухолей быстрыми нейтронами // Мед. радиология. 1988. № 9. С. 9–12.

5. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. М.: Медицина, 1997. 480 с.

6. Backhouse T.W. The treatment of malignant tumours of the maxillary antrum // Clin. Radiol. 1986. Vol. 37, № 2. P. 179–182.

7. Franke H.D. Results of clinical complications applications of fast neutrons at Hamburg-Eppendorf // High-Let Raditions in Clinical Radiotherapy. Oxford, 1979. P. 51–59.

8. Griffin T.W. et al. Complications of combined surgery and neutron radiation therapy in patients with advanced carcinoma of head and neck // Radiology. 1979. Vol. 132, № 1. P. 177–178.

9. Wambersie A. et al. Prospects for the application of fast neutrons in cancer therapy // Bull. Cancer. 1986. Vol. 73, № 5. P. 546–561.

10. Wambersie A., Richard F., Breteau N. Development of fast neutron therapy worldwide. Radiobiological, clinical and technical aspects // Acta Oncol. 1994. Vol. 33(3). P. 261–274.

11. Schwarz R. et al. Status report of fast neutron therapy in the Department of Radiotherapy at the University Hospital Hamburg-Eppendorf // Strahlenther. Onkol. 1990 Vol. 166, № 1. P. 72–75.