

**С.Б. Алиева¹, А.В. Назаренко¹, И.А. Задеренко², Л.И. Лебедева¹,
Р.Р. Каледин¹, Е.Л. Дронова¹, И.А. Гладиллина¹**

**ПОЗДНИЕ ЛУЧЕВЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОСЛЕ ПОВТОРНОГО
ОБЛУЧЕНИЯ В СВЯЗИ С РЕЦИДИВОМ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО
РАКА НОСОГЛОТКИ**

**S.B. Alieva¹, A.V. Nazarenko¹, I.A. Zaderenko², L.I. Lebedeva¹,
R.R. Kaledin¹, E.L. Dronova¹, I.A. Gladilina¹**

**Late Radiation Damage after Reirradiation for Recurrent Nasopharyngeal
Carcinoma**

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

Введение: Частота рецидивирования рака носоглотки составляет от 8 до 58 %. Основной метод лечения – проведение повторного курса лучевой терапии, что связано с высоким риском развития тяжелых посттерапевтических осложнений.

Описание случая: Представлен клинический случай повторной лучевой терапии рецидива плоскоклеточного рака носоглотки.

Обсуждение и заключение: Частота тяжелых постлучевых повреждений при повторной лучевой терапии рецидива рака носоглотки зависит от полученной дозы и метода лечения. Применение конформной лучевой терапии в 2,5 раза уменьшает количество посттерапевтических осложнений.

Ключевые слова: рак носоглотки, рецидив, лучевая терапия, поздние лучевые повреждения

Introduction. The recurrence rate of nasopharyngeal cancer is 8–58 %. The main treatment is to conduct a repeated course of radiation therapy which is associated with a high risk of severe complications.

Case report: This article presents a case of reirradiation of recurrence squamous cell carcinoma of the nasopharynx.

Discussion and conclusion: The incidence of severe post-irradiation damage during reirradiation of recurrence nasopharyngeal cancer depends on the received dose and the method of treatment. Application of conformal radiotherapy reduces posttherapeutic complications in 2.5 times.

Key words: nasopharyngeal cancer, recurrence, radiation therapy, late postradiation complications

Введение

В последнее десятилетие отмечаются значительные успехи в лечении плоскоклеточного рака носоглотки благодаря усовершенствованию методов диагностики, появлению новой высокоточной аппаратуры для проведения лучевой терапии, а также использованию различных вариантов комплексного химиолучевого лечения. Все это позволило увеличить пятилетний локальный контроль до 80–85 %. Несмотря на такие высокие результаты лечения, локальный рецидив все еще остается основной причиной смерти у больных местно-распространенными опухолями [1, 2]. Выбор тактики лечения у таких больных и на сегодняшний день остается сложной и нерешенной проблемой.

По данным различных авторов, частота локального рецидивирования колеблется от 8 до 58 %, с медианой 34 % [3]. Возникновение рецидива, как и продолженного роста может быть обусловлен радиорезистентностью опухоли, недостаточной дозой об-

лучения или ошибками в выборе объема облучения при проведении первичной лучевой терапии.

Частота посттерапевтических осложнений у пациентов, подвергнутых повторному облучению по поводу неудач лечения, колеблется от 6 до 85 % [3–5]. Этот огромный диапазон может быть объяснен различными дозами и методами облучения, а также тем фактом, что некоторые авторы отмечают только тяжелые постлучевые осложнения. К наиболее часто встречающимся осложнениям относятся: ксеростомия, тризм, нейросенсорная тугоухость, некроз головного мозга, возникающий у 20 % больных. По данным различных авторов, смертность от осложнений составляет 2–10 % [3, 6, 7]. Частота тяжелых постлучевых повреждений зависит от полученной дозы и метода лечения. В работе Pryzant R.M. et al. [6] показано, что у пациентов, у которых общая СОД (первичная + повторная лучевая терапия) составляла более 100 Гр, частота осложнений составила 39 %, в то время как у больных, получивших дозы меньше или равные 100 Гр, – 4 %.

¹ Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН. E-mail: drsevil@mail.ru

² Московский государственный медицинский стоматологический университет, Москва

¹ N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of RAMS. E-mail: drsevil@mail.ru

² Moscow State Medical and Dental University, Moscow, Russia

Сложность в проведении повторной лучевой терапии связана с наличием большого количества рядом расположенных критических структур, которые ранее уже получили высокую дозу облучения. При повторной конвенциональной лучевой терапии обычно используют два противоположных поля излучения 10–18 МВ с захватом большого объема ранее облученных тканей. Использование конформной лучевой терапии и IMRT позволяют подводить на облученные области (височные доли, височно-челюстной сустав, среднее ухо) менее 60 % от назначенной дозы. По данным Chang et al. при конвенциональной лучевой терапии частота тяжелых постлучевых осложнений составила 23 %, причем у 14 % больных возник некроз головного мозга, в то время как при использовании конформной лучевой терапии только в 9 % возникли тяжелые осложнения и ни у одного пациента не было выявлено некроза головного мозга [8].

Клинический случай

Мы представляем клиническое наблюдение больной Д. 75 лет, (история болезни № 88/4298). Из анамнеза: пациентка впервые обратилась в РОНЦ им.Н.Н.Блохина в апреле 1988 г. с жалобами на заложенность уха, отсутствие дыхания в правой половине носа, периодические кровотечения из носа. С сентября 1987 г. начали беспокоить слизисто-гнойные выделения из носа, по поводу чего ЛОР-врачом по месту жительства были назначены противовоспалительная терапия и физиопроцедуры (УВЧ, кварц). Лечение было неэффективно и в марте 1988 г. с подозрением на опухоль носоглотки пациентка была направлена в РОНЦ им. Н.Н.Блохина.

На диагностическом этапе с целью уточнения характера опухоли и оценки распространенности процесса проводились клинические, инструментальные и морфологические исследования.

При фиброэндоскопии верхних дыхательных путей (ФВДП) 07.04.1988 выявлено, что правая половина носоглотки занята экзофитной бугристой опухолью ярко красного цвета с выраженным сосудистым рисунком, размером 2,0 см в диаметре. Опухоль закрывала правую хоану, исходила из свода и правой боковой стенки носоглотки. Проведена биопсия из тканей опухоли. Результаты гистологического исследования №80742/88 – плоскоклеточный неороговевающий рак. По данным УЗИ – регионарные зоны без метастазов. Диагноз – рак носоглотки $T_3N_0M_0$ (III стадия).

В плане комплексного лечения больная получила один курс химиотерапии препаратами: адриамицин

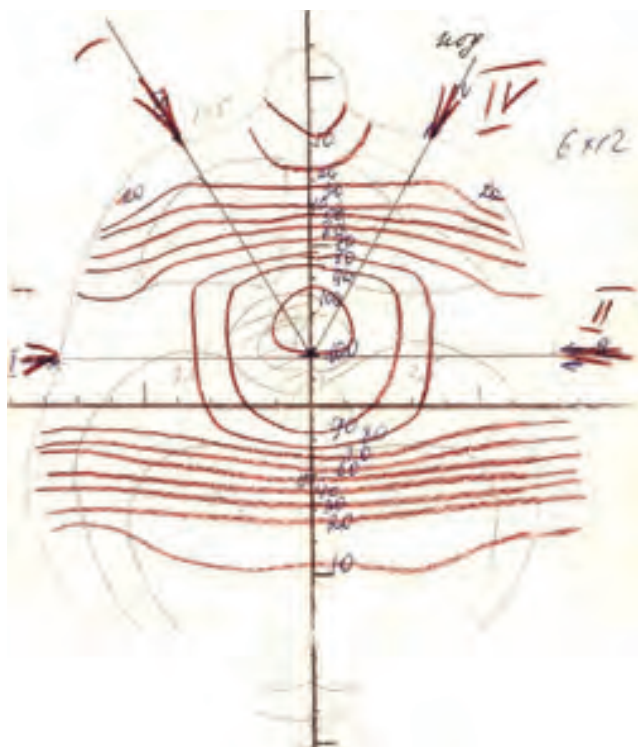


Рис. 1. Четырехпольное облучение носоглотки

С.Д. 60 мг, 5-фторурацил 1500 мг, винкристин С.Д. 3 мг. С 12.05.1988 по 01.07.1988 проводилась дистанционная гамма-терапия в режиме непрерывного курса на аппарате «Рокус». В объем облучения включалась носоглотка и регионарные зоны. Носоглотка облучалась с четырех полей, с блоками на глаза и основание черепа (2 боковых поля (6 × 8 см), 2 тангенциальных (4 × 6 см), шея и шейно-надключичные зоны с захватом верхнего средостения с одного переднего поля размером 20 × 18 см, с блоками на верхушки легких и гортань (рис. 1).

Облучение проводилось разовой очаговой дозой 2 Гр. На носоглотку СОД составила 68 Гр, на шею, шейно-надключичные зоны и верхнее средостение – 44 Гр. Отмечались выраженные лучевые реакции – сливной лучевой эпителиит, отек слизистой оболочки полости носа, гиперемия кожи шеи, гиперпигментация. При контрольном обследовании – ФВДП и рентгенографическое исследование носоглотки от 09.08.1988 все отделы носоглотки хорошо дифференцируются, опухоль не определяется.

В плане поддерживающей терапии проведено трехкратное введение циклофосфана по 2 мг в/в.

В мае 1991 г. диагностирован рецидив опухоли. При ФВДП от 22.05.1991 имеется опухолевая инфильтрация в области правого трубного валика и розенмюллеровской ямки, рентгенологическое исследование – уплотнение правой стенки носоглотки. При

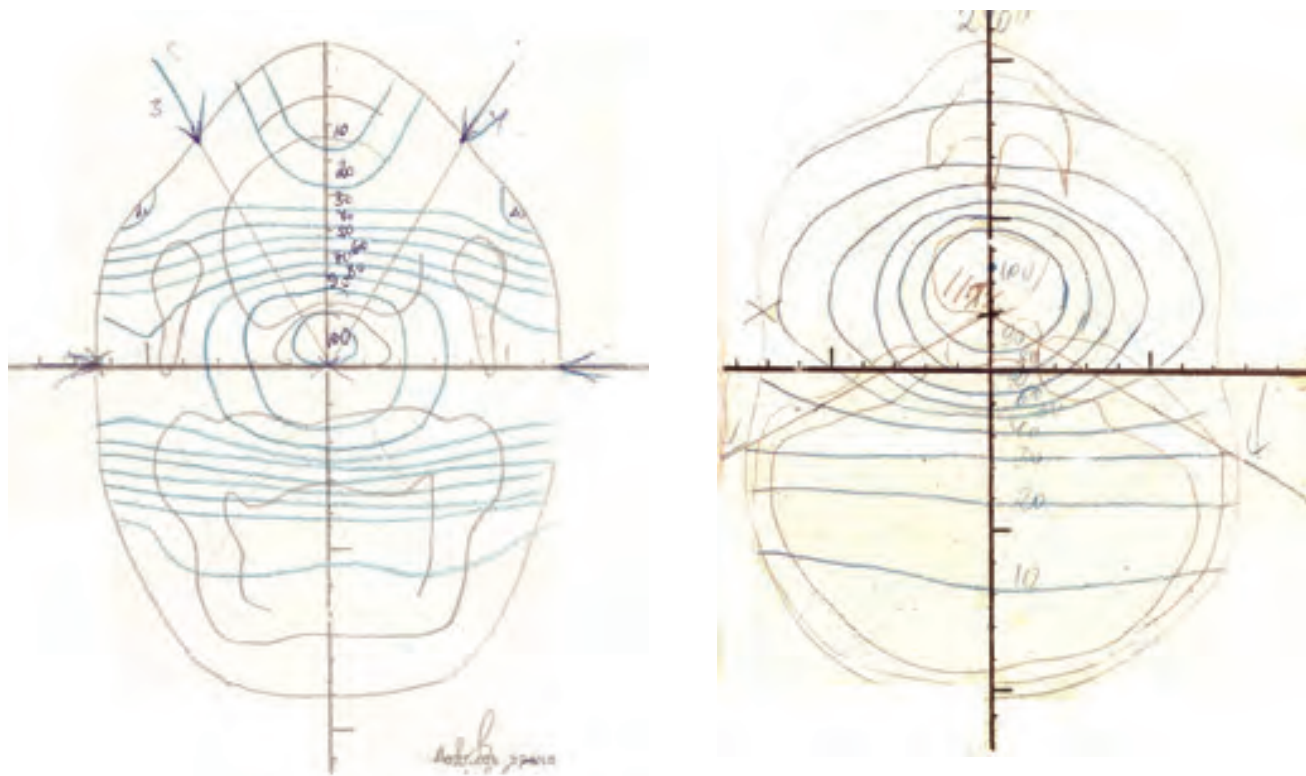


Рис. 2. Первый этап облучения – с двух боковых полей, второй этап – передняя ротация

биопсии (гистологическое заключение №5939/91) – неороговевающий плоскоклеточный рак.

С 22.05.1991 по 14.06.1991 проведено локальное облучение носоглотки на линейном ускорителе Clinac, излучением 18 МВ с двух встречных боковых полей размером 6 × 6 см, РОД 2 Гр, СОД 32 Гр. При промежуточном обследовании по данным ФВДП – опухоль не определялась. Через 3 недели (с 05.07 по 23.07.1991) лучевая терапия продолжена методом передней ротации на аппарате «Рокус» (поле 5 × 5 см) РОД 2 Гр, СОД 60 Гр за 2 этапа (рис. 2).

При контрольном осмотре от 13.09.1991 по данным ФВДП – без рецидива.

Больная наблюдалась и обследовалась каждые три месяца в поликлинике РОНЦ им.Н.Н. Блохина. Во время очередного визита от 13.03.1992 выявлено сужение устья правой слуховой трубы, рубцовые изменения в области носоглотки.

При ФВДП от 21.09.1994 – полное рубцовое сужение левой хоаны и тканей носоглотки. При осмотре ЛОР-врачом – парез мягкого неба слева, гнусавость.

В июне 1995 г. – выраженная смешанная тугоухость на правое ухо. Слизистая носа и носоглотки истончена, атрофична, с выраженным инъецированием сосудами.

В августе 2001 г. – частичная атрофия зрительных нервов, субкомпенсированная глаукома справа, начальная глаукома слева, начинающаяся катаракта обоих глаз. При ФВДП – выраженный рубцовый процесс в носоглотке. Келоидные рубцы между боковыми стенками и сводом носоглотки. При введении аппарата в устье слуховых труб определяется слизь и резкое сужение прохода слуховых труб. При МРТ головного мозга выявлены множественные очаги демиелинизации в обоих полушариях головного мозга. Больной назначен: актовегин, мексидол, винпропил, трентал.

Осмотр невропатолога – дисциркуляторная энцефалопатия смешанного генеза.

В ноябре 2001 г. – снижение слуха на оба уха по смешанному генезу.

В апреле 2004 г. – сухой некроз свода носоглотки преимущественно слева, асимметрия мягкого неба, неподвижность левой половины неба.

В 2004 г. при ФВДП – полная атрезия левой хоаны. Еще через год тугоухость на оба уха III степени, что потребовало слухопротезирования слуховым аппаратом.

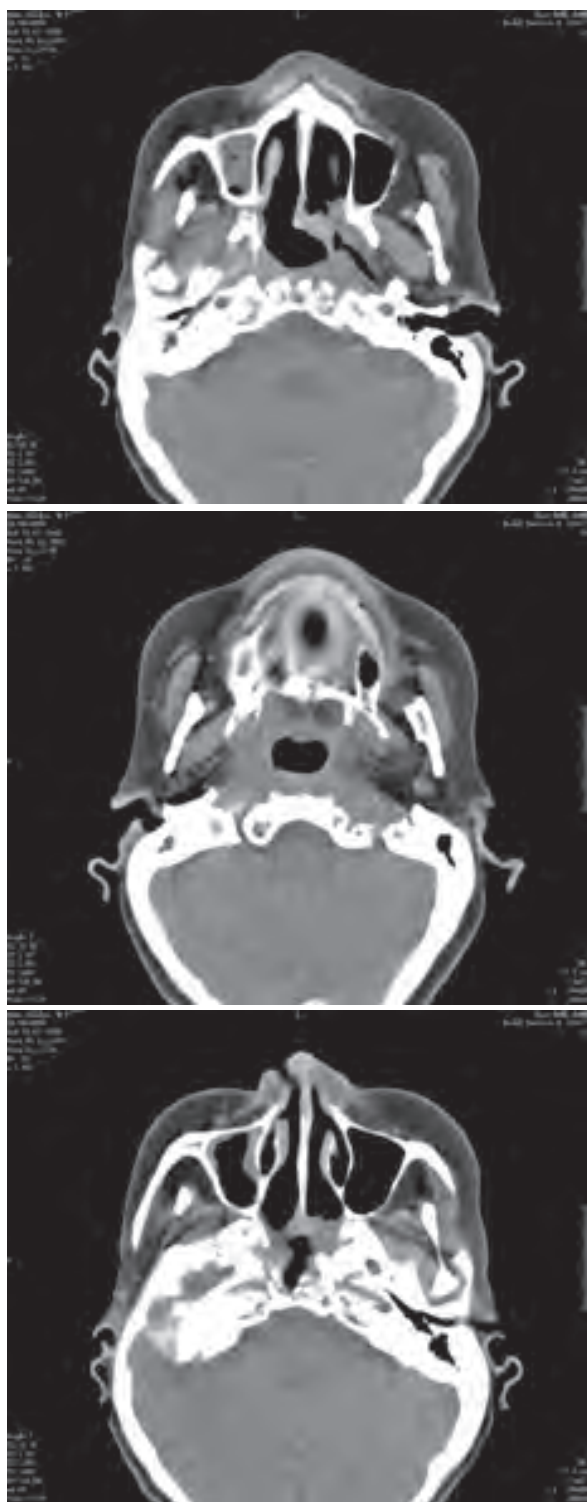


Рис. 3. Деструкция костей основания черепа

В ноябре 2007 г. — артефакция и парез конвергенции справа. При КТ — краевая деструкция тела клиновидной кости.

В ноябре 2009 г. — большой дефект мягкого неба, полное отсутствие язычка мягкого неба, произведена пластика.

В декабре 2013 г. при ФВДП — перфорация костной ткани в своде носоглотки слева. Диаметр перфорации до 1 см.

КТ от 06.02.2015 — перестройка структур костей основания черепа в виде наличия участков разряжения в больших крыльях, медиальных отделах пирамид височных костей, в скате (в том числе и базиллярных отделах затылочной кости) без выраженного внекостного компонента. В проекции тела основной кости выявлена массивная зона деструкции с разрушением стенок основной пазухи и медиальных отделов больших крыльев. В клетках сосцевидного отростка правой височной кости на фоне застойных изменений определяется участок деструкции перегородок — деструктивный реактивный мастоидит.

Заключение: КТ-картина деструкции костей основания черепа (по типу асептического остеомиелита) как проявление поздних лучевых изменений (рис. 3).

Больная жива 27 лет после впервые установленного диагноза — рак носоглотки $T_3N_0M_0$. В настоящее время без рецидивов и метастазов.

Обсуждение

Новые подходы в лечении рецидивов плоскоклеточного рака носоглотки с использованием лучевой терапии в самостоятельном варианте или в сочетании с другими методами лечения позволяют достигнуть довольно высоких показателей безрецидивной и общей выживаемости у большинства пациентов.

По данным литературы, наилучшие результаты лечения получены у пациентов, подвергнутых хирургическому вмешательству в объеме резекции носоглотки с или без послеоперационной лучевой терапии, по сравнению с лучевой терапией в самостоятельном варианте. Тем не менее, для небольших рецидивных опухолей (T_1-T_2), результаты дистанционной лучевой терапии, брахитерапии или стереотаксической радиохирургии сопоставимы с результатами хирургического лечения. Высокая частота поздних постлучевых осложнений после повторного облучения ограничивает возможности использования этих методов лечения. Несмотря на появление новых возможностей в технологии проведения повторной лучевой терапии, частота посттерапевтических осложнений остается довольно высокой. В их числе некроз головного мозга, паралич черепно-мозговых нервов, остеонекроз костей основания черепа и острое на-

рушение мозгового кровообращения. Вероятность возникновения поздних лучевых повреждений зависит от локализации рецидива, объема опухоли, схемы фракционирования, общей дозы излучения, техники подведения дозы и наличия сопутствующих заболеваний.

В исследовании Lee et al. [9] частота поздних лучевых осложнений после повторного конвенционального облучения достигала 25,7 %, причем наиболее частыми были: некроз височной доли, энцефалопатия и некроз костей основания черепа. Использование конформного облучения позволило улучшить дозное распределение, уменьшив дозу на раннее облученные органы риска, и свести к минимуму риск развития неврологических осложнений. Хотя частота посттерапевтических осложнений остается довольно высокой, снизилась их тяжесть. В исследовании Chua et al. [10] после лечения по методике IMRT нарушение слуха и энцефалопатия составили 60 и 29 % от всех неврологических осложнений; у 12 % пациентов возник некроз височной доли мозга. Наиболее часто повреждения возникали у больных с местно-распространенным рецидивом.

Резюмируя данные нашего клинического случая, можно сказать, что в настоящее время созрела острая необходимость в разработке рекомендаций лечения рецидивов рака носоглотки. Выбор метода лечения для этого тяжелого контингента больных должен быть индивидуален и зависеть от локализации и распространенности рецидива, предшествующего лечения, а также аппаратного обеспечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бардычев М.С. Местные лучевые повреждения и их классификация // В сб.: «Диагностика и лечение поздних местных лучевых повреждений». Обнинск. 1988. С. 3–11.

2. Алиев Б.М., Чуприк-Малиновская Т.П., Гладилина И.А., Хромышев А.Е. Анализ характера неудач при лечении рака носоглотки и результаты их лечения // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 1994. № 3. С. 25–28.

3. Lee A.W., Law S.C., Foo W. et al. Retrospective analysis of patients with nasopharyngeal carcinoma treated during 1976–1985: survival after local recurrence // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1993. Vol. 26. № 5. P. 773–782.

4. Wang C.C. Re-irradiation of recurrent nasopharyngeal carcinoma: treatment techniques and results // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1987. Vol. 13. № 7. P. 953–956.

5. Yan J.H., Hu Y.H., Gu X.Z. Radiation therapy of recurrent nasopharyngeal carcinoma: report on 219 patients // *Acta. Radiol. Oncol.* 1983. Vol. 22. № 1. P. 23–28.

6. Pryzant R.M., Wendt C.D., Delclos L., Peters L.J. Re-treatment of nasopharyngeal carcinoma in 53 patients // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1992. Vol. 22. № 5. P. 941–947.

7. Teo P.M., Kwan W.H., Chan A.T. et al. How successful is high-dose (> or = 60 Gy) reirradiation using mainly external beams in salvaging local failures of nasopharyngeal carcinoma? // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998. Vol. 40. № 4. P. 897–913.

8. Chang J.T., See L.C., Liao C.T. et al. Locally recurrent nasopharyngeal carcinoma // *Radiother. Oncol.* 2000. Vol. 54. № 2. P. 135–142.

9. Lee A.W., Foo W., Law S.C. et al. Reirradiation for recurrent nasopharyngeal carcinoma: factors affecting the therapeutic ratio and ways for improvement // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997. Vol. 38. № 1. P. 43–52.

10. Chua D.T., Sham J.S., Leung L.H., Au G.K. Re-irradiation of nasopharyngeal carcinoma with intensity-modulated radiotherapy // *Radiother. Oncol.* 2005. Vol. 77. № 3. P. 290–294.

Поступила: 20.05.2015

Принята к публикации: 14.12.2015