

УДК 616-089-06

РАДИОИНДУЦИРОВАННАЯ ОСТЕОГЕННАЯ САРКОМА НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ

М.А. Кропотов¹, Г.О. Агабекян², Л.П. Яковлева¹

¹ ГБУЗ Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ

² ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

Ключевые слова: радиоиндуцированные саркомы, опухоли головы и шеи, вторые опухоли, плоскоклеточный рак, нижняя челюсть

В статье описана одна из наиболее дискуссионных тем онкологии — радиоиндуцированные опухоли, в частности, саркомы области головы и шеи.

Лучевая терапия является одним из важнейших методов лечения злокачественных новообразований в современной онкологии как в самостоятельном варианте (возможно в сочетании с химиотерапией), так и в качестве адъювантного лечения после операции.

На сегодняшний день, в связи с улучшением результатов лечения онкологических больных, все большее внимание уделяется побочным эффектам и осложнениям лучевой терапии. Одними из наиболее редких, поздних осложнений, но в то же время и наиболее тяжелых по своим последствиям и прогнозу являются радиоиндуцированные опухоли, которые развиваются в зоне облученных тканей после определенного латентного периода.

Как правило, вторые опухоли наиболее часто имеют гистологическое строение плоскоклеточного рака или различного вида сарком, которые составляют до 12% от общего числа радиоиндуцированных опухолей [1, 2].

По некоторым данным, предполагаемый риск развития радиоиндуцированных сарком области головы и шеи после успешного лечения первой опухоли составляет от 0,03 до 0,8% [1]. Разные авторы предполагают, что с увеличением возраста пациента риск развития радиоиндуцированной саркомы возрастает [2–4].

Хотя сообщения о радиационноиндуцированных саркомах начали появляться еще в 1922 г. у пациентов после лечения туберкулеза костей и заболеваний суставов облучением, и в последующем неоднократно продолжали описывать подобные случаи [5], необходимо отметить, что частота встречаемости радиоиндуцированных опухолей невелика

по сравнению с тем преимуществом, которое дает лучевая терапия [6].

Наиболее распространенными локализациями радиоиндуцированных сарком области головы и шеи являются придаточные пазухи и полость носа (39%), мягкие ткани шеи (16,9%), нижняя челюсть (15,3%) [7]. В регионах, для которых рак носоглотки является эндемичным заболеванием (Китай, Сингапур), 80% радиоиндуцированных сарком возникают после лучевой терапии данной нозологии, причем в преобладающем числе случаев вторые опухоли также локализуются в носоглотке и параназальных синусах [10, 11].

Общепризнанными критериями радиоиндуцированных сарком являются:

1. локализация в пределах полей облучения первой опухоли;
2. различия гистологических форм первой и второй опухоли;
3. достаточный латентный период (несколько лет) между воздействием лучевой терапии и развитием саркомы [1].

Временной промежуток, который должен учитываться между лучевой терапией и второй опухолью (саркомой) как основополагающий, остается предметом обсуждений. Считается, что 5 лет и более — тот срок, после которого реализуется индуцирующий эффект лучевой терапии. Существуют публикации, в которых описывается, что период между первой и второй опухолью может составлять от 3 до 37 лет [7].

Радиоиндуцированные саркомы могут возникать в любой облученной ткани мезенхимального

Адрес для корреспонденции

Кропотов М.А.

E-mail: drkropotov@mail.ru

происхождения [1]. Наиболее распространенными вариантами являются фибросаркомы (44,1%) и остеогенные саркомы (30,5%) [7], подавляющее большинство представлено высокодифференцированными опухолями [8].

К факторам, от которых зависит радиоиндуцирующий эффект лучевой терапии, относят дозу облучения, возраст пациента при впервые проведенном лучевом лечении, применение химиотерапевтических препаратов и индивидуальная генетическая предрасположенность (Ли–Фраумени синдром, гастроинтестинальные стромальные опухоли, ретинобластома и др.) [1]. Описаны случаи возникновения сарком при применении лучевой терапии в дозе 15 Гр [9, 10], хотя больше данных, свидетельствующих в пользу того, что вероятность возрастает с увеличением дозы облучения [1, 11]. Принято считать, что радиоиндуцированные саркомы возникают вследствие мутагенных реакций и нарушения репаративной способности нормальных клеток под воздействием определенных доз лучевой терапии [1].

Необходимо отметить отсутствие специфических клинических проявлений и патогномоничных признаков по данным лучевых методов диагностики для радиоиндуцированных сарком [1, 4]. Наличие метастазов для радиоиндуцированных сарком является редкостью, не превышает 10% и диагностируется чаще всего в легких [1].

Методом выбора в лечении радиоиндуцированной саркомы является хирургический, в некоторых ситуациях с химиотерапией в неадьювантном или адьювантном режиме, если ранее она не проводилась [1, 4].

Выживаемость больных с радиоиндуцированными саркомами области головы и шеи значительно хуже, чем пациентов с саркомами конечностей [8, 12]. Пятилетняя безрецидивная выживаемость по данным литературы составляет 10–30% по сравнению с 54% для *de novo* развившихся опухолей. Это связано с проблемами диагностики опухоли на фоне облученных тканей, ограничениями в лечебных возможностях из-за интимного расположения жизненно важных структур, ограничением или зачастую невозможностью повторного применения лучевой терапии, низкой чувствительностью к химиотерапии, иммуносупрессией вследствие ранее проведенного противоопухолевого лечения [1, 13]. По данным литературы прослежена более высокая выживаемость при выполнении радикального хирургического вмешательства по сравнению с группой больных, которым проводилось консервативное лечение (медиана выживаемости соответственно 2,47 и 0,82 года) [14]. Авторы также отмечают целесообразность проведения паллиативных хирургических вмешательств, направленных на уменьшение объема опухоли и симптомов заболевания [14]. В то

же время не отмечено преимуществ при назначении адьювантного лечения, возможно, в связи с тем, что невозможно оценить его эффективность из-за небольшого количества клинических наблюдений [14].

В Онкологическом научном центре и Московском клиническом научном центре за период 20 лет было проведено лечение 5 пациентам с радиоиндуцированными саркомами нижней челюсти. Средний возраст на момент диагностики второй опухоли составил 58,8 года (от 50 до 67 лет). Распределение по полу: 3 больных были мужского и 2 – женского пола.

Ранее все пациенты получали лучевое лечение в самостоятельном плане в различных медицинских учреждениях по поводу злокачественных опухолей орофарингеальной области разных локализаций: нижняя губа – 1 больной, слизистая оболочка дна полости рта – 1 пациент, задняя треть подвижной части языка – 1, боковая стенка ротоглотки – 2. Морфологическая структура данных опухолей во всех случаях представляла собой плоскоклеточный ороговевающий рак. При анализе распространенности опухолевого процесса обращает на себя внимание, что у большинства (4 случая) больных имел место ограниченный опухолевый процесс, соответствующий стадии T2, и только у одного больного с локализацией опухоли в ротоглотке распространенность соответствовала символу T3. Ни в одном случае не было выявлено метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов. По всей вероятности, именно локальный характер опухолевого процесса и явился причиной того, что проведение только дистанционной лучевой терапии (в 1 случае при локализации процесса на слизистой дна полости рта применялась и внутритканевая лучевая терапия) позволило достичь полного клинического эффекта и длительной безрецидивной выживаемости.

Лучевая терапия проводилась в стандартном режиме: разовая очаговая доза 2 Гр до суммарной очаговой дозы 60–70 Гр на область первичного очага и регионарные зоны. Как уже было сказано – в 1 случае после дистанционной лучевой терапии в суммарной дозе 40 Гр больному была проведена внутритканевая лучевая терапия в СОД – 30 Гр. У всех пациентов в результате проведенного лечения достигнут полный клинический эффект.

Важным представляется вопрос об интервале между окончанием лучевой терапии и появлением второй опухоли в области нижней челюсти, который в среднем составил 8,4 года (от 6 до 14 лет). Во всех случаях локализация опухоли в нижней челюсти проекционно соответствовала локализации первой опухоли на слизистой оболочке орофарингеальной области: в подбородочной области нижней челюсти при раке нижней губы, в области бокового отдела тела нижней челюсти при опухолях языка и слизистой дна полости рта и ветви нижней челюсти при

локализации первой опухоли в ротоглотке. Таким образом, вторая опухоль в нижней челюсти развивалась в зоне, подвергшейся предшествующему лучевому воздействию.

Рентгенологически в 4 случаях отмечен смешанный и в 1 — остеолитический вид костной деструкции с разрушением кортикальной пластинки и распространением опухоли в окружающие мягкие ткани. В связи с этим одним из клинических проявлений второй опухоли у пациентов являлась деформация нижней зоны лица различной степени выраженности (рис. 1, 2). Необходимо отметить,

осуществлялась одномоментно различными способами: реконструктивной пластиной с протезом суставной головки (1 больной), реконструктивной пластиной и перемещенным кожно-мышечным лоскутом с включением большой грудной мышцы (2 больных), реваскуляризированным малоберцовым трансплантатом (2 больных) (рис. 3–10). Плановое морфологическое исследование подтвердило наличие остеогенной саркомы нижней челюсти. Послеоперационный период протекал без осложнений, в 1 случае через 6 мес потребовалась корригирующая пластика в связи с деформацией нижней зоны лица



Рис. 1. Внешний вид больной с радиоиндуцированной саркомой нижней челюсти через 8 лет после лучевого лечения рака слизистой оболочки дна полости рта. Отмечается увеличение в объеме мягких тканей подбородочной области с инфильтрацией и гиперемией кожи



Рис. 2. Полость рта. Бугристые разрастания в области альвеолярного отростка нижней челюсти, дна полости рта, переходной складки с изъязвлением, фибринозно-некротическим налетом

что, по данным компьютерной томографии, ни в одном случае не было выявлено наличия включений костной плотности в опухоли, хотя этот признак считается патогномоничным для скелетогенных опухолей. Возможно, это является отличием радиоиндуцированных сарком (см. рис. 4).

С целью установления природы изменений в нижней челюсти производилась биопсия опухоли — во всех случаях выявлена остеогенная саркома.

Всем больным выполнена сегментарная резекция нижней челюсти (в 2 случаях с экзартикуляцией). Объем костной и мягкотканной резекции в каждом конкретном случае определялся на основании клинических данных и изменений, выявленных посредством различных методов лучевой диагностики. Реконструкция возникающих дефектов

вследствие избыточного количества пластического материала.

Как указывают некоторые авторы, радиоиндуцированные саркомы отличаются большей злокачественностью по сравнению с саркомами, развившимися *de novo*, что и показали наши наблюдения — в 3 случаях отмечен рецидив опухоли либо в области оставшихся фрагментов нижней челюсти, либо в области основания черепа. Только у одной пациентки было выполнено 2 оперативных вмешательства по поводу рецидива опухоли с удалением малоберцового трансплантата, что привело к локальному контролю в течение 18 мес. В последующем у больной были диагностированы метастазы в легкие, и, несмотря на активную хирургическую тактику и лекарственное лечение, больная погибла.



Рис. 3. Внешний вид больной радиоиндуцированной остеогенной саркомой нижней челюсти через 12 лет после сочетанного лучевого лечения рака подвижной части языка. Отмечается деформация нижней зоны лица

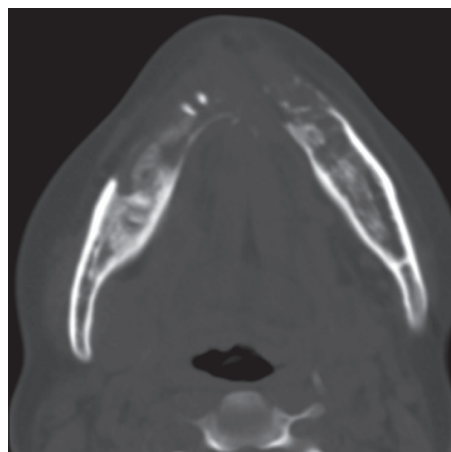


Рис. 4. Компьютерная томография. Аксиальная проекция. Опухоль тела нижней челюсти смешанной формы роста с разрушением наружной и внутренней кортикальных пластинок

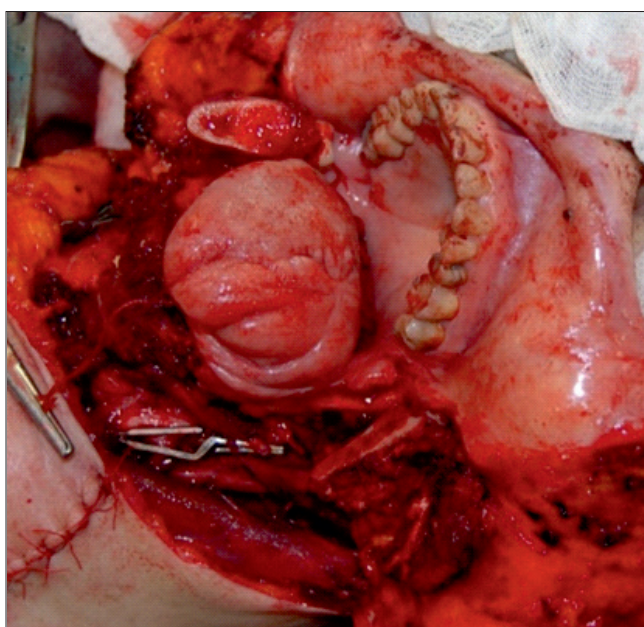


Рис. 5. Вид операционной раны после сегментарной резекции нижней челюсти



Рис. 6. Удаленный макропрепарат: фрагмент нижней челюсти с опухолью и клетчаткой шеи

Другим пациентам по поводу рецидива опухоли проводилась паллиативная химиотерапия. Таким образом, в настоящее время живы 2 (40%) из 5 пациентов без признаков заболевания в сроки 3 и 5 лет после хирургического вмешательства.

В заключение стоит отметить, что радиоиндуцированные саркомы нижней челюсти являются редким заболеванием, но о котором нужно знать

и учитывать данную патологию, особенно при динамическом наблюдении относительно молодых пациентов, излеченных по поводу ранних стадий плоскоклеточного рака оротарингеальной области. Единственным методом радикального лечения является хирургическое вмешательство в объеме сегментарной резекции с одномоментной реконструкцией.



Рис. 7. Комбинированный малоберцовый трансплантат, выкроенный согласно длине дефекта, сформирован по форме дефекта посредством 4 остеотомий и фиксирован к реконструктивной пластине отдельными винтами

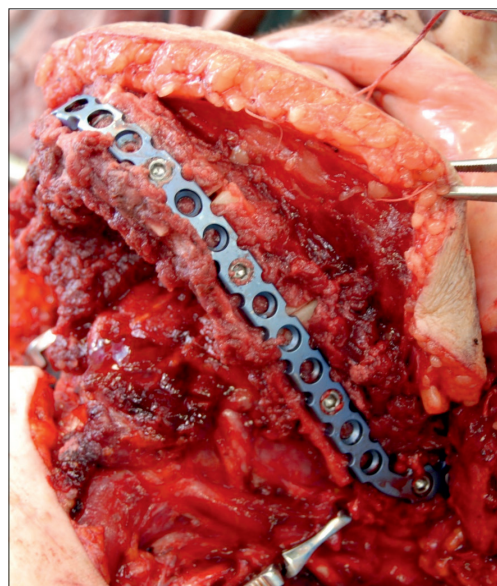
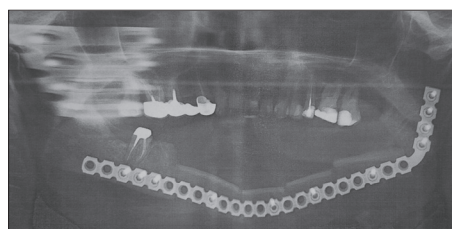


Рис. 8. Комплекс малоберцовый трансплантат – реконструктивная пластина помещен в область дефекта и фиксирован к фрагментам нижней челюсти



Рис. 9. Внешний вид больной через 1 год после операции. Достигнут удовлетворительный косметический и функциональный результат

Рис. 10. Ортопантомограмма. Дефект нижней челюсти замещен ревааскуляризированным малоберцовым трансплантатом, который фиксирован реконструктивной пластиной



ЛИТЕРАТУРА

1. Thiagarajan A., Iyer N.G. Radiation-induced sarcomas of the head and neck. 2014, v. 5 (5), p. 973-981.
2. Huvo A.G., Woodard H.Q., Cahan W.G., Higinbotham N.L., Stewart F.W. et al. Postradiation osteogenic sarcoma of bone and soft tissues. A clinicopathologic study of 66 patients. Cancer. 1985, v. 15, 55 (6), p. 1244-1255.
3. King A.D., Ahuja A.T., Teo P., Tse G.M., Kew J. Radiation induced sarcomas of the head and neck following radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. Clin. Radiol. 2000, v. 55, p. 684-689.
4. Tay G.C., Iyer N.G., Ong W.S., Tai D., Ang M.K., Ha T.C. et al. Outcomes and Prognostic Factors of Radiation-Induced and *de novo* Head and Neck Squamous Cell Carcinomas. American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery. 2016, v. 154 (5), p. 880-887.
5. William G., Cahan M.D. Radiation-induced sarcoma – 50 years later. Cancer. 1998, v. 1, p. 6-7.
6. Chan J.Y., To V.S., Wong S.T., Wei W.I. Radiation-induced squamous cell carcinoma of the nasopharynx after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. Head Neck. 2014, v. 36 (6), p. 772-775.
7. Cai P.Q., Wu Y.P., Li L., Zhang R., Xie C.M., Wu P.H. et al. CT and MRI of radiation-induced sarcomas of the head and neck following radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. Clin. Radiol. 2013, v. 68 (7), p. 683-689.
8. Pellitteri P.K., Ferlito A., Bradley P.J., Shaha A.R., Rinaldo A. Management of sarcomas of the head and neck in adults. Oral. Oncol. 2003, v. 39, p. 2-12.
9. Samartzis D., Nishi N., Cologne J., Funamoto S., Hayashi M., Kodama K., Miles E.F., Suyama A., Soda M., Kasagi F. Ionizing radiation exposure and the development of soft-tissue

- sarcomas in atomic-bomb survivors. J. Bone Joint. Surg. Am. 2013, v. 95, p. 222-229.
10. Samartzis D., Nishi N., Hayashi M., Cologne J., Cullings H.M., Kodama K. et al. Exposure to ionizing radiation and development of bone sarcoma: new insights based on atomic-bomb survivors of Hiroshima and Nagasaki. J. Bone Joint. Surg. Am. 2011, v. 93, p. 1008-1015.
 11. Kuttesch J.F., Wexler L.H., Marcus R.B., Fairclough D., Weaver McClure L., White M. et al. Second malignancies after Ewing's sarcoma: radiation dose-dependency of secondary sarcomas. J. Clin. Oncol. 1996, v. 14, p. 2818-2825.
 12. Mark R.J., Poen J., Tran L.M., Fu Y.S., Selch M.T. et al. Postirradiation sarcomas. A single-institution study and review of the literature. Cancer. 1994, v. 73, p. 2653-2662.
 13. Gladdy R.A., Qin L.X., Moraco N., Edgar M.A., Antonescu C.R., Alektiar K.M., Brennan M.F., Singer S. Do radiation-associated soft tissue sarcomas have the same prognosis as sporadic soft tissue sarcomas? J. Clin. Oncol. 2010, v. 28, p. 2064-2069.
 14. Gregory S.K. Lau, Jimny Y.W. Chan, William L. Wei. Role of the surgery in treatment of radiation induced sarcomas of the head and neck. J. Sci. Ther. 2011, s. 2, p. 25-30.

Статья поступила 09.09.2017 г., принята к печати 15.09.2017 г.
Рекомендована к публикации В.А. Соболевским

RADIATION-INDUCED OSTEOSARCOMA OF THE MANDIBLE

Kropotov M.A.¹, Agabekyan G.O.², Yakovleva L.P.¹

¹ Moscow Clinical Research Center. A.S.Loginova

² Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Key words: radiation-induced sarcoma, tumors of head and neck, secondary tumors, squamous cell carcinoma, mandible

The article describes one of the most controversial topics of oncology – radiation-induced tumors, in particular, sarcomas of the head and neck region.

Radiation therapy is one of the most important methods of treating malignant neoplasms in modern oncology as an independent variant (possibly in combination with chemotherapy) and as adjuvant treatment after the operation. However, with the improvement of the results of treatment of cancer patients, more attention is devoted to the side effects and complications of radiotherapy. One of the most rare and late complications are radiation-induced tumors that develop in irradiated tissues after a certain latent period.