

# Гипофракционированное облучение рецидива юношеской ангиофибромы основания черепа: наш опыт и обзор литературы

К.м.н. М.В. Нерсисян, к.м.н. М.В. Галкин, д.м.н. М.В. Рыжова, член-корр. РАН А.В. Голанов, профессор Д.Н. Капитанов, профессор В.А. Черехаев, Н.А. Антипина

ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

Юношеская ангиофиброма основания черепа (ЮАОЧ) – это доброкачественная опухоль, которая обычно развивается у мальчиков-подростков и характеризуется агрессивным ростом и обильным кровоснабжением. Клиническими проявлениями ЮАОЧ являются: затруднение носового дыхания; частые, иногда профузные носовые кровотечения; нарушение слуха; деформация лицевого скелета; экзофтальм, зрительные и глазодвигательные нарушения. Общепринятый первичный метод лечения ЮАОЧ – хирургическое удаление, которое, как правило, сопровождается выраженным кровотечением. При развитии рецидива и наличии неоперабельной части опухоли (в области орбиты, кавернозного синуса) оправдано проведение лучевого лечения. Наиболее часто лучевое лечение ЮАОЧ проводится в виде длительного курса – в режиме стандартного фракционирования. Современные аппараты позволяют проводить конформное стереотаксическое облучение ЮАОЧ в альтернативных (более коротких) режимах – радиохимирургии и гипофракционирования. Это не только уменьшает время лечения, но и снижает лучевую нагрузку на окружающие мишень ткани.

В работе рассмотрены 2 случая облучения рецидивов ЮАОЧ в режиме гипофракционирования с выраженным эффектом. Также приводится обзор литературы, посвященный лучевому лечению ЮАОЧ с применением различных режимов фракционирования. Рассмотрены контроль роста опухоли, ответ опухоли на лечение, ранние и поздние осложнения.

**Ключевые слова:** юношеская ангиофиброма, основание черепа, рецидив, лучевая терапия, радиохимирургия, гипофракционирование, лечение юношеской ангиофибромы.

**Для цитирования:** Нерсисян М.В., Галкин М.В., Рыжова М.В. и др. Гипофракционированное облучение рецидива юношеской ангиофибромы основания черепа: наш опыт и обзор литературы // РМЖ. 2017. № 16. С. 1186–1189.

## ABSTRACT

**Hypofractionated irradiation of the recurrence of juvenile skull base angiofibroma: our experience and literature review**

Nersisyan M.V., Galkin M.V., Ryzhova M.V., Golanov A.V., Capitanov D.N., Cherekaev V.A., Antipin N.A.

National Medical Research Center of Neurosurgery named after Academic N.N. Burdenko, Moscow

Juvenile angiofibroma of the skull base (JASB) is a benign tumor that usually develops in adolescent boys and is characterized by aggressive growth and abundant blood supply. Clinical manifestations of JASB are: difficulty in nasal breathing; frequent, sometimes profuse nasal bleeding; hearing impairment; deformation of the facial skeleton; exophthalmos, visual and oculomotor disorders. The common primary treatment for JASB is surgical removal, which is usually accompanied by marked bleeding. With the development of relapse and the presence of an inoperable part of the tumor (in the region of the orbit, the cavernous sinus), it is justified to conduct radiation treatment. Most often, radiation treatment of JASB is carried out in the form of a long course – in the standard fractionation mode. Modern devices allow for conformational stereotactic irradiation of JASB in alternative (shorter) regimes – radiosurgery and hypofractionation. This not only reduces the time of treatment, but also reduces the radiation load on the surrounding tissues.

Two cases of irradiation of JASB recurrences in the mode of hypofractionation with pronounced effect were considered in the work. There is also a literature review on the radiation treatment of JASB using different fractionation regimes. Control of tumor growth, tumor response to treatment, early and late complications are considered.

**Key words:** juvenile angiofibroma, base of skull, recurrence, radiotherapy, radiosurgery, hypofractionation, treatment of juvenile angiofibroma

**For citation:** Nersisyan M.V., Galkin M.V., Ryzhova M.V. et al. Hypofractionated irradiation of the recurrence of juvenile skull base angiofibroma: our experience and literature review // RMJ. 2017. № 16. P. 1186–1189.

## Актуальность

Юношеская ангиофиброма основания черепа (ЮАОЧ) – это редкая доброкачественная васкуляризованная опухоль, которая обычно развивается у мальчиков-подростков и характеризуется агрессивным ростом. Разрушая структуры основания черепа, ЮАОЧ распространяется в околоносовые пазухи, крылонебную и подвисочную ямки, орбиту, а также интракраниально. Клиническими проявлениями ЮАОЧ являются затруднение носового дыхания; частые, иногда профузные носовые кровоте-

ния; нарушение слуха (при obturации опухолью носоглотки); деформация лицевого скелета (при прорастании латерально); экзофтальм, зрительные и глазодвигательные нарушения (при распространении в орбиту); различные неврологические симптомы (при интракраниальном распространении). При длительном существовании заболевания развиваются тяжелая анемия и истощение. ЮАОЧ может быть причиной летального исхода [1].

Основным методом лечения ЮАОЧ является хирургическое удаление [2–4]. Операции очень часто сопровож-

даются выраженным кровотечением, для уменьшения которого применяют предварительную эмболизацию сосудов опухоли [5]. При наличии остаточной ткани и развитии продолженного роста, кровоснабжение ЮАОЧ восстанавливается при помощи коллатералей в течение нескольких суток [6–8]. ЮАОЧ – исключительно часто рецидивирующая опухоль. Многие авторы с большими сериями наблюдений, длительно занимающиеся проблемой ЮАОЧ, утверждают, что в ряде случаев резидуальная ЮАОЧ не только не подвергается обратному развитию, но и ведет себя более агрессивно [6, 9–12]. Lloyd et al. в серии из 72 пациентов отметили рецидивы в 39,5% случаев, 14% из которых были неоднократными [13]. Nerman et al. наблюдали продолженный рост ангиофибром с интракраниальным распространением у 9 из 44 пациентов [14]. Кроме того, в литературе представлены случаи озлокачествления ЮАОЧ, а также отдельные случаи развития рецидивов через десятки лет после лечения [6].

Проведение повторной операции, как правило, затруднено из-за выраженного рубцового процесса и профузного, а иногда стремительного кровотечения из-за развития коллатералей с внутренней сонной артерией (ВСА). Такие операции всегда сопровождаются массивной кровопотерей до двух объемов циркулирующей крови [15, 16]. Таким образом, при наличии рецидива, особенно при его расположении в области кавернозного синуса, который считается неоперабельным, в крылонебной и подвисочной ямках, оправдано проведение лучевого лечения [17].

Современные аппаратные и программные возможности позволяют проводить конформное стереотаксическое облучение ЮАОЧ в альтернативных режимах – радиохирургии и гипофракционирования. В данной работе мы представляем наш опыт проведения облучения в режиме гипофракционирования при ЮАОЧ, как обоснование применения новых современных методов лучевого лечения у больных с неоперабельной юношеской ангиофибромой основания черепа.

В НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко накоплен большой опыт хирургического лечения рецидивов и продолженного роста ЮАОЧ. С 2002 г. по 2017 г. 133 больным с ЮАОЧ, большинство из которых поступали в институт из других клиник уже с рецидивом, проведено хирургическое лечение с применением эндоскопической оптики (всего 156 операций) [5, 18]. В связи с нерезектабельной остаточной опухолью или же по поводу продолженного роста ЮАОЧ 14 пациентам проведено лучевое лечение в отделении радиологии и радиохирургии с 2006 г. по 2017 г. У одного пациента ранее уже был проведен курс лучевой терапии в другом учреждении. Облучение проводилось на аппаратах «КиберНож» (1 пациент), «Новалис» (8 пациентов) и «Примус» (5 пациентов). В 12 случаях облучение проводилось в режиме стандартного фракционирования, в 2-х случаях – в режиме гипофракционирования, при небольшом объеме мишени и при отсутствии вовлечения в опухоль критических структур.

Рассмотрим оба случая гипофракционированного облучения подробно.

#### Клинический случай 1

У пациента Р. в возрасте 17 лет в 2013 г. появились заложенность носа, носовые кровотечения. При обследовании выявлено образование «задних клеток решетчатого лабиринта и хоан». По месту жительства в августе 2013 г. выполнена эмболизация сосудов опухоли и опухоль была удалена. Гистологическое исследование подтвердило диагноз «ангиофиброма». Через год пациента продолжали беспокоить носовые кровотечения, затруднение носового дыхания,

гипестезия верхней губы. На спиральной компьютерной томографии (СКТ) выявлен продолженный рост ЮАОЧ с распространением из носоглотки в крылонебную ямку и интракраниально в среднюю черепную ямку в области большого крыла клиновидной кости. При анализе ангиограмм, выполненных по месту жительства, выявлено, что кровоснабжение опухоль получает из системы наружной сонной артерии (НСА) и ВСА слева. Учитывая, что окклюзия опухоли была проведена микроспиральями, проведение повторной эмболизации было невозможно. В сентябре 2014 г. в НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко проведено эндоскопическое эндоназальное удаление краниофациальной юношеской ангиофибромы основания черепа. На операции отмечалось выраженное кровотечение из ветвей каменистого отдела ВСА и ветвей НСА, проводилась реинфузия аутокрови. При контрольном обследовании через 3 и 6 мес. отмечен продолженный рост резидуальной ЮАОЧ в области клиновидной пазухи, крылонебной ямки и принято решение о проведении лучевой терапии. К остатку ангиофибромы объемом 15,2 см<sup>3</sup> на аппарате «КиберНож» за 5 сеансов подведена средняя суммарная очаговая доза (СОД) 25 Гр. Через 6 и 12 мес. выявлено выраженное уменьшение объема опухоли (рис. 1).

#### Клинический случай 2

Пациент М. в возрасте 10 лет в начале 2011 г. отметил затруднение носового дыхания, скуровичные выделения из носа. На СКТ выявлена опухоль носоглотки и клиновидной пазухи. Пациент был госпитализирован в больницу по месту жительства в сентябре 2011 г., где была проведена эмболизация сосудов и удаление опухоли – юношеской ангиофибромы, подтвержденной гистологически. После операции носовое дыхание улучшилось, однако на контрольных снимках отмечен продолженный рост резидуальной части ЮАОЧ, распространившейся из носоглотки клиновидной пазухи в клетки решетчатого лабиринта и крылонебную ямку. В декабре 2011 г. пациент был госпитализирован в НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко. При проведении ангиографии выявлено кровоснабжение из систем обеих НСА и ВСА. После эмболизации ветвей НСА произведено эндоскопическое эндоназальное удаление ЮАОЧ. Операция сопровождалась выраженным кровотечением из коллатералей системы ВСА, общая кровопотеря составила

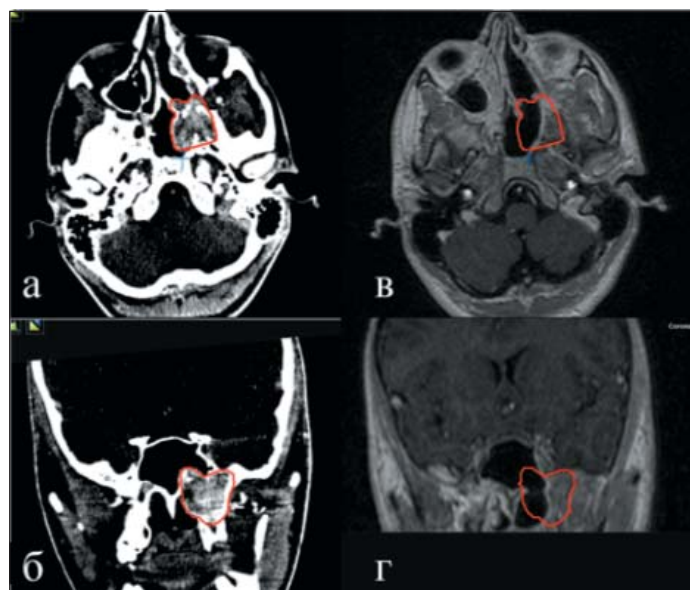


Рис. 1. Пациент Р. СКТ в аксиальной и фронтальной проекции до лучевого лечения (а, б); красный контур представляет резидуальную часть ЮАОЧ. МРТ в аксиальной и фронтальной проекции через 6 мес. после облучения (в, г); отмечается значительное уменьшение опухоли относительно исходного объема



3200 мл. Через год после операции выявлен рецидив ЮАОЧ в области клиновидной пазухи, с разрушением ее латеральной стенки и распространением в кавернозный синус. Учитывая невозможность адекватной эмболизации и высокий риск ранения ВСА в ходе операции, пациенту проведена лучевая терапия в режиме гипофракционирования на аппарате «Новалис» в режиме 5 фракций по 5 Гр. Объем опухоли на момент облучения составил 12,5 см<sup>3</sup>. При катamnестическом наблюдении в течение 3,5 года состояние пациента оставалось стабильным. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) отмечено уменьшение объема опухоли (рис. 2).

### Обсуждение

Хирургическое лечение ЮАОЧ сопряжено с определенными сложностями, в т. ч. с ожидаемой массивной кровопотерей [15, 16, 19, 20]. Развитие эндоваскулярных и эндоскопических методик, кровесберегающих технологий значительно улучшило исходы хирургического лечения ЮАОЧ [5]. Однако высокая склонность ЮАОЧ к рецидивированию, быстрая реваascularизация и рост опухоли в кавернозный синус ограничивают возможности оперативного лечения рецидивов [17]. По этой причине лучевое лечение активно используется при частичном удалении или рецидиве ЮАОЧ, а также в качестве первичного метода лечения ЮАОЧ в центрах, где нет необходимого опыта и оборудования для проведения таких операций [6]. В последние годы для облучения ЮАОЧ применяются различные методики дистанционного облучения, в т. ч. лучевая терапия в различных режимах и радиохирургия.

Большинство публикаций мировой литературы посвящены в основном лучевой терапии в режиме классического фракционирования. До 1990-х годов облучение проводилось до СОД 50–55 Гр [21, 22]. В настоящее время при облучении ЮАОЧ в режиме классического фракционирования стандартными являются суммарные дозы 30–46 Гр [21]. С появлением новых технических возможностей появились работы по стереотаксическому конформному облучению ЮАОЧ [23].

В последние годы стали появляться публикации, демонстрирующие эффективность альтернативных методов

фракционирования (гипофракционирования и радиохирургии) при ЮАОЧ [24–26]. Большая часть этих работ представлена описанием отдельных клинических наблюдений. В работе Alvarez et al. радиохирургическое лечение проведено у 10 пациентов с ЮАОЧ с краевыми дозами 14–20 Гр [27].

Практически во всех исследованиях была продемонстрирована высокая эффективность лучевого лечения при ЮАОЧ. Наибольшее количество наблюдений (55 пациентов) представлено в работе Cummings et al. [28]. Контроль роста опухолей в этом исследовании составил 80% при периоде наблюдения от 3 до 26 лет. В диссертационной работе М.В. Родионова продолженный рост был выявлен у 4-х из 51 пациента (т. е. контроль роста опухоли составил 74,5%) при медиане наблюдения 4,4 года (2–16 лет) [29]. В работе McAfee et al. в группе из 22 пациентов получен контроль роста опухоли в 91% при медиане наблюдения 12,7 года [30]. В работе Lee et al. безрецидивная выживаемость составила 85% в группе из 26 больных ЮАОЧ, при среднем периоде наблюдения 6 лет [21]. Mallick et al. представили результаты облучения 31 пациента. При медиане наблюдения 3 года контроль роста опухоли составил 94% [31]. Было высказано предположение о влиянии СОД на безрецидивную выживаемость. В работе Admur при облучении ЮАОЧ с СОД 30–32 Гр контроль роста опухоли составил 77%, а с СОД 35–36 Гр – 91% [32]. В единственной радиохирургической серии из 10 пациентов не было выявлено рецидивов при среднем периоде наблюдения 8 лет [27].

В большинстве работ авторы отмечают, что все выявленные рецидивы происходили в течение 5 лет после проведенной лучевой терапии. Все авторы единодушны во мнении, что пациенты, прошедшие облучение, нуждаются в длительном нейровизуализационном наблюдении [29, 32].

ЮАОЧ являются достаточно радиочувствительными опухолями. В большей части случаев, описанных в литературе, после облучения отмечается выраженное уменьшение опухоли. Admur et al. отметили постепенное уменьшение опухоли (как минимум на 50% объема через год после облучения) вплоть до ее полного регресса у всех пациентов

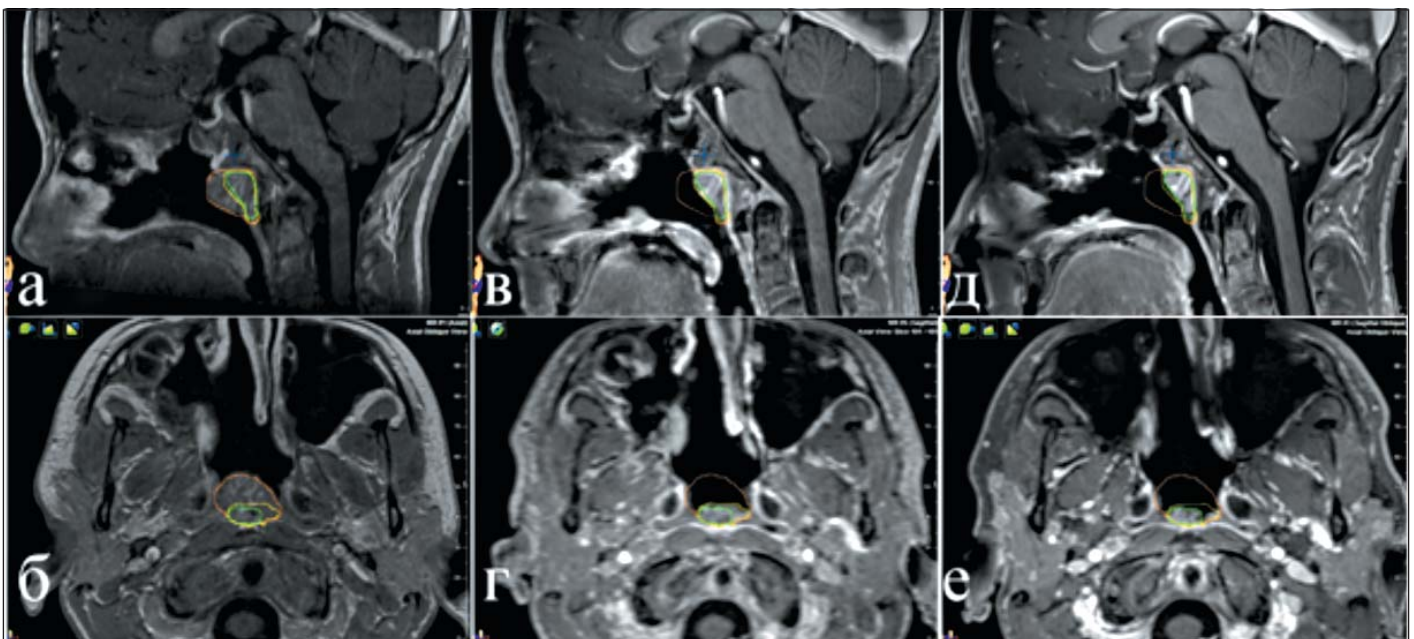


Рис. 2. Пациент М. МРТ до облучения (а, б), МРТ через 8 мес. (в, в) и 16 мес. (д, е) после облучения. Наблюдается выраженное уменьшение объема опухоли

без рецидива [32]. В другой работе полный ответ опухоли на облучение (исчезновение очага) отмечался реже – в 41% случаев [33]. Данная разница, вероятнее всего, определяется разными сроками наблюдения и применяемыми методами нейровизуализации. Следует заметить, что в редких случаях при ЮАОЧ описано развитие массивных кровотечений, несмотря на проведенное облучение и стабилизацию размеров опухоли [23].

Облучение ЮАОЧ сопряжено с определенными рисками. Различают ранние и поздние осложнения лучевой терапии.

К ранним осложнениям следует отнести острые реакции, возникающие во время лечения или в ближайшее время после него. Это в первую очередь реакция слизистых оболочек в виде мукозита. При применении лучевой терапии с относительно небольшими суммарными дозами (до 30–46 Гр), которые приняты в настоящее время, эти реакции выражены минимально [28, 29, 31].

К поздним осложнениям относят повреждение тканей, которое возникает через годы после лечения. В работе Lee et al. при длительном наблюдении у 15% пациентов были зафиксированы поздние осложнения, среди них: катаракта, кератопатия, пангипопитуитаризм, задержка роста, некроз височной доли [21]. Об этом же сообщают и другие авторы [28, 34]. Указанные поздние осложнения характерны для устаревших неизбирательных методик конвенционального облучения, которые использовались в 1960–1970-е годы. При использовании современных стереотаксических методик облучения данные осложнения практически исключены [23, 33]. Дополнительные риски создает повторное облучение ЮАОЧ, при котором возможно развитие деформации (недоразвития) верхнечелюстной кости, лучевого некроза с образованием язвенных дефектов слизистой оболочки полости носа и носоглотки, атрофии зрительного нерва, лучевого фиброза подкожно-жировой клетчатки [29].

Самым грозным поздним эффектом лучевого воздействия является развитие вторичных (радиоиндуцированных) опухолей, а также возможность малигнизации ЮАОЧ. Появление вторичных опухолей является поздним эффектом лучевого воздействия и возникает через много лет после лечения. Тщательное отслеживание данного эффекта особенно актуально у пациентов с ЮАОЧ, т. к. в связи с доброкачественным характером опухоли и эффективностью лечебных мероприятий через 10–15 лет после проведенного облучения, т. е. в 30–35 лет, у этих пациентов могут проявляться вторичные злокачественные опухоли. Из-за разных объемов выборки и периода наблюдения в нескольких исследованиях отмечена разная частота этого грозного осложнения.

В работе Cummings et al. среди 55 пациентов (катамнез 3 года – 26 лет) было выявлено 2 случая развития вторичных опухолей (рак щитовидной железы и базально-клеточный рак кожи) [28]. В исследовании Mallick et al. вторичная опухоль выявлена у 1 из 31 пациента (плоскоклеточный рак) при медиане наблюдения 36 мес. [31]. В работе М.В. Родионова выявлено 3 случая развития вторичной злокачественной опухоли в зоне облучения (обызвествляющаяся эпителиома Малерба, злокачественная опухоль нижней челюсти, базально-клеточный рак кожи щеки) при медиане наблюдения 4,4 года [29]. Существует опасение, что при увеличении периода наблюдения количество этих опухолей может возрастать.

К другим поздним осложнениям, которые обсуждаются в литературе, можно отнести возможность злокачественной трансформации ЮАОЧ. В обзоре Makek 1989 г. собраны опубликованные случаи, которые были расценены как злокачественные трансформации ЮАОЧ [35]. В обзоре собрано 6 наблюдений, опубликованных в 1950–1980-х годах. При этом в 5 из 6 случаев трансформация наблюдалась у пациентов, ранее получивших облучение. Гистологически у 5 из 6 пациентов была диагностирована фибросаркома, у одного – гистиоцитомы. Сложно однозначно говорить о прямой гистологической связи фибросарком и гистиоцитомы с исходной ангиофибромой и утверждать, что произошла трансформация. Вполне вероятно, что в данных случаях произошло развитие радиоиндуцированной опухоли. Интересно, что с тех пор в литературе не опубликовано наблюдений злокачественной трансформации ЮАОЧ. В нашей клинике проходил хирургическое лечение больной 36 лет, с фибросаркомой, которому в 16 лет было проведено хирургическое и лучевое лечение по поводу юношеской ангиофибромы.

Одним из способов снижения риска развития вторичных опухолей является применение более коротких режимов фракционирования, т. е. радиохирургии и гипофракционирования [36, 37]. Считается, что радиохирургическое лечение на аппарате «Гамма-нож» не увеличивает или минимально увеличивает такой риск. Кроме того, возможно, применение протонного облучения вместо фотонного также может снизить риск развития вторичных опухолей [38].

### Заключение

Основным методом лечения ЮАОЧ является ее хирургическое удаление. Применение лучевого лечения показано при рецидиве или резидуальной опухоли, которая не подлежит хирургическому удалению в силу локализации – в зоне кавернозного синуса, с вовлечением в процесс ВСА или в случае предшествующего неконтролируемого кровотечения в ходе операции. При этом традиционное лучевое лечение (радиотерапия в режиме стандартного фракционирования) характеризуется высокой эффективностью (контроль роста опухоли – 75–91%, по данным разных исследований) и хорошо переносится пациентами. Ограничивает применение лучевой терапии в качестве первичного лечебного метода риск развития радиоиндуцированных опухолей. Применение радиохирургического и гипофракционированного облучения ЮАОЧ, при сопоставимой эффективности лечения, позволяет минимизировать этот риск. Целесообразно проведение проспективных исследований применения радиохирургии и гипофракционирования у больных с неоперабельными, агрессивными растущими резидуальными опухолями и быстрорастущими рецидивирующими ЮАОЧ. Облученные пациенты требуют длительного наблюдения.

### Литература

1. Malik M.K., Kumar A., Bhatia B.P. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma // Indian J Med Sci. 1991. Vol. 45(12) P. 336–342.
2. Hofmann T., Bernal-Sprekelsen M., Koele W. et al. Endoscopic resection of juvenile angiofibromas – long term results // Rhinology. 2005. Vol. 43(4). P. 282–289.
3. Nicolai P., Villaret A.B., Farina D. et al. Endoscopic surgery for juvenile angiofibroma: a critical review of indications after 46 cases // Am J Rhinol Allergy. 2010. Vol. 24(2). P. e67–e72.
4. Nicolai P., Berlucchi M., Tomenzoli D. et al. Endoscopic surgery for juvenile angiofibroma: when and how // Laryngoscope. 2003. Vol. 113(5). P. 775–782.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>