

Лечение неэпителиальных злокачественных опухолей верхней челюсти, полости носа и придаточных пазух носа (непосредственные результаты)

А.И. Хасанов, Р.М. Бекмирзаев, Б.Ю. Юсупов

Отделение опухолей головы и шеи Республиканского онкологического научного центра Министерства здравоохранения Республики Узбекистан; Ташкент, ул. Фаробий, 383

Контакты: Акбар Ибрахимович Хасанов akbarkhasanov@mail.ru

Цель работы: изучить роль длительной внутриартериальной химиотерапии (ХТ) в лечении больных с неэпителиальными злокачественными опухолями верхней челюсти, полости носа и околоносовых пазух.

Материал и методика исследования. В период 2000–2008 гг. и в 2014 г. лечились 38 больных с неэпителиальными злокачественными опухолями верхней челюсти и околоносовых пазух. У 12 (31,5 %) больных выявлена остеосаркома. Пациенты в зависимости от метода лечения были разделены на 4 группы: 1) длительная внутриартериальная ХТ с локальной ультразвуко-частотной гипертермией и лучевой терапией (ЛТ) ($n = 10$), 2) длительная внутриартериальная ХТ и ЛТ ($n = 13$), 3) системная полиХТ и ЛТ ($n = 6$), 4) ЛТ с последующей операцией ($n = 9$). Наиболее часто нами использовалась схема: цисплатин суммарной дозой 100 мг; доксорубицин суммарной дозой 60 мг и циклофосфан суммарной дозой 1000 мг, только внутримышечно. Больным 1-й и 2-й групп длительную регионарную внутриартериальную ХТ проводили путем перевязки и катетеризации наружной сонной артерии. Степень токсичности ХТ определяли по шкале NCIC-CTC ВОЗ.

Результаты и обсуждение. Наибольшая токсичность наблюдалась в 3-й группе больных, получавших ХТ внутривенно капельным путем. В свою очередь, в 1-й и 2-й группах больных по сравнению с 3-й группой отмечено увеличение частоты местных побочных реакций в виде стоматита II–III степени. Общая токсичность, к которой относили тошноту, рвоту, лейкопению, по характеру и тяжести была наиболее выражена в 3-й группе.

Объективный (полный + частичный) эффект достигнут в 1-й группе из 10 больных у 9 (90 %), во 2-й группе из 13 у 11 (84,6 %), в 3-й группе из 6 у 3 (50 %).

Это связано с тем, что при регионарной внутриартериальной ХТ увеличилась концентрация химиопрепаратов в опухоли, что позволило добиться максимального повреждения опухоли при минимальном воздействии химиопрепаратов на различные органы и системы организма и способствовало снижению токсичности химиопрепаратов по сравнению с 3-й группой больных, которые получали системную ХТ внутривенно капельным путем.

Выводы. У пациентов, получивших неoadъювантную регионарную внутриартериальную ХТ, непосредственный эффект от лечения больше, чем у получивших системную ХТ. Длительная внутриартериальная ХТ доставляет химиопрепарат непосредственно в очаг опухолевого поражения и создает максимальную концентрацию и длительный контакт химиопрепарата с опухолью.

Ключевые слова: неэпителиальные опухоли верхней челюсти, внутриартериальная химиотерапия, хирургия, саркома головы и шеи

Treatment of non-epithelial malignant tumors of maxilla, nasal cavity and paranasal sinuses (immediate results)

A.I. Khasanov, R.M. Beckmirzayev, B.Yu. Yusupov

Head and Neck tumors department, National Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, 383, Farobiy St., Tashkent, Uzbekistan

Background: to examine the role of long-term intra-arterial chemotherapy (CT) for therapy of patients with non-epithelial malignant tumors of maxilla, nasal cavity and paranasal sinuses.

Material and methodology of the study. 38 patients with non-epithelial malignant tumors of maxilla, nasal cavity and paranasal sinuses received therapy during the period from 2000 to 2008 and in 2014. Osteosarcoma was revealed with 12 (31.5 %) of patients. Depending on the therapy method, the patients were divided into 4 groups: 1) long-term intra-arterial CT with local ultra-high-frequency hyperthermia and radiation therapy (RT) ($n = 10$); 2) long-term intra-arterial CT and RT ($n = 13$); 3) systemic polyCT and RT ($n = 6$); 4) RT with subsequent surgery ($n = 9$). The following scheme was used by us most frequently: cisplatin with the total dose of 100 mg; total dose with the total dose of 60 mg and cyclophosphamide with the total dose of 1,000 mg, but intramuscularly. Long-term regional intra-arterial chemotherapy was performed for patients of the 1st and the 2nd group by ligation and catheterization of the external carotid artery. The degree of toxicity of the CT was determined by the NCIC-CTC scale of the WHO.

Results and discussion. The highest toxicity was observed in the 3rd group of patients treated with CT intravenously. In its turn, increasing of the frequency of local side effects in the form of the stomatitis of the II and the III degree was observed in the 1st and the 2nd group as compared to the 3rd group of patients. General toxicity to which nausea, vomiting, leukopenia was attributed was most expressed in the 3rd group in its character and severity.

Objective (full + partial) effect was reached in the 1st group of 10 patients with 9 patients (90 %), in the 2nd group of 13 patients with 11 patients (84.6 %), and in the 3rd group of 6 patients with 3 patients (50 %).

This is associated with the fact that the concentration of chemical drugs in the tumor is increased as a result of regional intra-arterial CT, which allowed achieving the maximum tumor damage with minimum effect of chemical drugs on various organs and systems of the organism and favored decreasing of toxicity of chemical drugs as compared to the 3rd group of patients that received systemic CT by intravenous dripping.

Conclusions. *The patients that received neoadjuvant regional intra-arterial CT demonstrated the direct effect of therapy higher than the ones that received systemic CT. Long-term intra-arterial CT delivers the chemical drug directly to the center of the tumor lesion and creates the maximum concentration and prolonged contact of the chemotherapy drug with the tumor.*

Key words: *non-epithelial tumors of maxilla, intra-arterial chemotherapy, surgery, sarcoma of head and neck*

Введение

Понятие «злокачественные неэпителиальные опухоли челюстей» является собирательным и представляет собой совокупность различных по гистологическому строению, происхождению, клиническому течению новообразований, поэтому и применяемые методики лечения могут в значительной степени различаться. Самой частой неэпителиальной опухолью челюстей является остеогенная саркома [1].

Саркомы головы и шеи представляют 15–20 % всех сарком, чаще всего они локализованы в придаточных пазухах полости носа и на шее. 80 % сарком головы и шеи реализуются у взрослых пациентов и 20 % у детей [2]. Остеогенная саркома челюстей имеет отличительные особенности по сравнению с остеогенной саркомой других костей скелета: опухоль проявляется на один-два десятка лет позже, имеет редкий процент метастазирования, лучшие показатели выживаемости [3].

Большинство сарком головы и шеи представлены местно-распространенными опухолями. Для них характерно особенное клинико-биологическое поведение. Регионарные метастазы реализуются всего в 10–15 % случаев, в основном при низкодифференцированных формах опухолей. В отсутствие клинических признаков регионарных метастазов отдаленные метастазы встречаются редко на момент постановки диагноза. Чаще всего отдаленные метастазы реализуются в легких, затем в печени и костях. Основной причиной неудач в лечении сарком головы и шеи в настоящее время является частое развитие местных рецидивов после проведенного лечения [2, 4].

Единой точки зрения на причины возникновения как сарком вообще, так и сарком челюстей в частности нет, чаще всего причина остается неизвестной [5].

Опухоли головы характеризуются комбинированным поражением лицевого скелета и основания черепа, краниофациальной зоны и являются одной из самых сложных нозологических форм среди патологии органов головы и шеи из-за особенностей анатомических характеристик, отсутствия четкой клинической картины и спланированной терапевтической тактики [6].

При обсуждении тактики лечения низкодифференцированных сарком, которые часто на момент постановки диагноза имеют размеры, превышающие 5 см,

необходимо учитывать высокую вероятность наличия микрометастазов в системном кровеносном русле. В связи с этим встает вопрос необходимости применения химиотерапии (ХТ) дополнительно к лучевой терапии (ЛТ). Для некоторых видов сарком химиолучевая терапия (ХЛТ) достоверно снижает частоту реализации местных рецидивов и отдаленных метастазов, увеличивает выживаемость. Так, использование полиХТ в комбинации с ЛТ при саркоме Юинга увеличило 5-летнюю выживаемость с 10 до 50–75 % в основном за счет эрадикации микроскопических остаточных опухолевых очагов [2, 4].

При костных саркомах на 1-м этапе по показаниям (остеосаркома) проводится ХТ, далее выполняется хирургическое вмешательство, затем проводится оценка лечебного патоморфоза опухоли и выносится решение о необходимости дополнительного проведения адъювантной ХТ и ЛТ [7–9].

В последние годы одним из перспективных способов повышения эффективности лекарственной терапии опухолей считается введение химиопрепарата в магистральный артериальный сосуд, снабжающий кровью зону расположения опухоли, при этом достигается максимальное повреждение опухоли при минимальном воздействии химиопрепаратов на различные органы и системы организма [9–13]. В связи с этим в последнее время разрабатываются различные методы и способы регионарной внутриартериальной ХТ местно-распространенных злокачественных опухолей полости носа, придаточных пазух и челюстно-лицевой области. Они способствуют снижению токсического действия химиопрепаратов и увеличению их концентрации в опухоли, вследствие чего усиливается их лечебный эффект и в последующем уменьшается объем оперативного вмешательства [11, 14].

Цель работы: изучить роль длительной внутриартериальной ХТ в лечении больных с неэпителиальными злокачественными опухолями верхней челюсти, полости носа и околоносовых пазух.

Материалы и методы

В отделении опухолей головы и шеи Республиканского онкологического научного центра Министерства здравоохранения Узбекистана в период 2000–2008 гг.

и в 2014 г. лечились 247 больных с местно-распространенными злокачественными опухолями верхней челюсти, полости носа и околоносовых пазух. Из них у 38 (15,4 %) больных обнаружены гистологически злокачественные неэпителиальные опухоли. Из этих 38 пациентов мужчин было 24 (63,1 %), женщин — 14 (36,8 %). Возрастной состав больных в исследуемой группе колебался от 15 до 74 лет. По морфологической структуре наиболее часто диагностировалась остеосаркома — у 12 (31,5 %) больных, далее: нейrogenная саркома — 7 (18,4 %), фибросаркома — 7 (18,4 %), хондросаркома — 5 (13,2 %), рабдомиосаркома — 3 (7,9 %), злокачественная фиброзная гистиоцитома — 3 (7,9 %) и злокачественная гемангиоперицитома — 1 (2,6 %) случаев.

Опухолевый процесс у всех больных имел местно-распространенный характер. Метастазы в регионарные лимфатические узлы шеи были отмечены у 6 (15,8 %) пациентов. Лечение неэпителиальных злокачественных опухолей верхней челюсти и околоносовых пазух проводилось поэтапно. На 1-м этапе выполнялась предоперационная ХЛТ. На 2-м этапе — хирургическое лечение, состоявшее из перевязки наружной сонной артерии (в 3-й и 4-й группах) и из различных вариантов резекции верхней челюсти.

На 1-м этапе лечения больные в зависимости от метода лечения были разделены на 4 группы:

- 1) длительная внутриартериальная ХТ с локальной ультразвукоочастотной (УВЧ) гипертермией и ЛТ ($n = 10$),
- 2) длительная внутриартериальная ХТ и ЛТ ($n = 13$),
- 3) системная полиХТ и ЛТ ($n = 6$),
- 4) ЛТ с последующей операцией ($n = 9$).

Наиболее часто нами использовалась схема: цисплатин суммарной дозой 100 мг; доксорубин суммарной дозой 60 мг и циклофосфан суммарной дозой 1000 мг, только внутримышечно.

Больным 1-й и 2-й групп длительную регионарную внутриартериальную ХТ проводили путем перевязки и катетеризации наружной сонной артерии. Показаниями к ней были: местно-распространенные злокачественные опухоли верхней челюсти, полости носа и околоносовых пазух и наличие небольших одиночных лимфатических узлов в области бифуркации общей сонной артерии, а также кровотечение из опухоли. В 1-й группе, с целью улучшения воздействия ХТ и ЛТ, у 10 пациентов проводили локальную УВЧ-гипертермию с частотой 40 МГц с доведением температуры до 41–43 °С в опухоли. В 3-й группе больные получали системную ХТ внутривенно капельным путем, по этой же схеме и в этой суммарной дозе. Телегамматерапию пациенты получали в разовой общей дозе (РОД) 3 Гр, суммарной общей дозе (СОД) 40 Гр. У больных 4-й группы (ЛТ + операция) во время получения предоперационной ЛТ разовая доза у всех была разная. Кроме того, пациенты этой группы получали ЛТ по месту жительства, а к нам поступали для хирургического лече-

ния. Поэтому определить непосредственный эффект, а также местную и общую реакцию на ЛТ также не представлялось возможным.

Результаты и обсуждение

У всех 38 пациентов проводили оценку эффективности лечения. ПолиХТ и ЛТ использовались в предоперационном периоде для повышения резектабельности и улучшения противоопухолевого эффекта. При изучении токсического действия ХЛТ по шкале токсичности NCIC Common Toxicity Criteria (СТС) [15] (табл. 1) выявлялась гематологическая токсичность в 1, 2 и 3-й группах. В 1-й группе гематологическая токсичность нулевой степени отмечена у 3 (30 %) пациентов, I и II степени — у 60 % и 10 % пролеченных больных. В основном она проявлялась анемией, эритроцитопенией, лейкопенией, поскольку эти показатели наиболее быстро и точно отражают токсическое воздействие лучевого и химиотерапевтического лечения.

Таблица 1. Сравнительная оценка токсического действия ХЛТ по шкале СТС

Группы	Число больных ($n = 29$)	Степени токсичности				
		0	I	II	III	IV
1-я	10	3 (30 %)	6 (60 %)	1 (10 %)	—	—
2-я	13	3 (23 %)	9 (69,2 %)	1 (7,7 %)	—	—
3-я	6	1 (16,6 %)	3 (50 %)	1 (16,6 %)	—	—

Как видно из табл. 1, наибольшая токсичность наблюдалась в 3-й группе больных, которые получали ХТ внутривенно капельным путем, по сравнению с 1-й и 2-й группой. В свою очередь, в 1-й и 2-й группах по сравнению с 3-й группой наблюдалось увеличение частоты местных побочных реакций в виде стоматита II–III степени, а в остальных случаях отмечался стоматит I степени. Неврит лицевого нерва наблюдался у 1 больного. Общая токсичность, к которой относили тошноту, рвоту, лейкопению, была наиболее выражена в 3-й группе.

Длительное регионарное внутриартериальное инфузионное введение химиопрепаратов позволило существенно повысить непосредственные результаты (табл. 2).

При этом в 1-й группе из 10 больных у 1 (10 %) достигнут полный эффект, у 8 — (80 %) частичный эффект и у 1 (10 %) — стабилизация процесса. При этом объективный (полный + частичный) эффект в данной группе отмечен у 9 (90 %) больных. Во 2-й группе из 13 больных у 1 (7,7 %) отмечен полный эффект, у 10 (76,9 %) — частичный эффект, у 2 (15,4 %) — стабилизация процесса. Объективный эффект в этой группе получен у 11 (84,6 %) пациентов. В 3-й группе из 6 больных у 1 (16,6 %) достигнут полный эффект, у 2 (33,3 %) — ча-

Таблица 2. Непосредственные результаты лечения по группам

Метод лечения	Группы и число больных (n = 29)	Непосредственный эффект			
		Полный	Частичный	Стабилизация	Прогрессирование
Внутриартериальная ХТ + УВЧ-гипертермия + ЛТ	1-я (10)	1 (10 %)	8 (80 %)	1 (10 %)	—
Внутриартериальная ХТ + ЛТ	2-я (13)	1 (7,7 %)	10 (76,9 %)	2 (15,4 %)	—
Системная ХТ + ЛТ	3-я (6)	1 (16,6 %)	2 (33,3 %)	2 (33,3 %)	1 (16,6 %)

стичный эффект, у 2 (33,3 %) — стабилизация процесса и у 1 (16,6 %) — прогрессирование. Объективный эффект — у 3 (50 %) больных.

Эти данные связаны с тем, что при регионарной внутриартериальной ХТ увеличивается концентрации химиопрепаратов в опухоли, что позволяет добиться максимального ее повреждения при минимальном воздействии химиопрепаратов на различные органы и системы организма, это способствовало снижению токсичности химиопрепаратов по сравнению с 3-й группой больных, получавших системную ХТ внутривенно капельным путем. У всех пациентов после завершения внутриартериальной регионарной полиХТ отмечены значительное уменьшение болей в области опухолевого поражения, головных болей и улучшение носового дыхания.

После окончания лечения через 2–3 нед в зависимости от распространения опухоли и гистологии больным проводили выборочно системную полиХТ и телегамматерапию до СОД 60 Гр.

Выводы

1. При изучении токсических проявлений ХТ в 1-й и 2-й группах пациентов результаты лечения свидетельствуют о достаточной эффективности внутриартериальной ХТ, особенно в 1-й группе в сравнении с 3-й группой.

2. У больных, получивших неoadъювантную регионарную внутриартериальную ХТ, достигнут больший непосредственный эффект от лечения, чем у больных после системной ХТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кропотов М.А. Неэпителиальные злокачественные опухоли челюстей. Особенности клинического течения, лечение, прогноз. Материалы XIII Российского онкологического конгресса. М., 2009. С. 36. [Kropotov M.A. Non-epithelial tumors of the upper jaw. Peculiarities of clinical therapy, treatment, forecasts. Materials of the XIII Russian Cancer Congress. Moscow, 2009. P. 36 (In Russ.)].
2. McMains K.C., Gourin C.G. Patology — sarcomas of the head and neck. EMedicine. 16.10.2007. <http://www.emedicine.com/ent/topic675.htm> (дата обращения: 09.01.2008).
3. Подвызников С.О. Неэпителиальные опухоли головы и шеи. Проблемы вчера, сегодня, завтра. Современная онкология 1999;1(2). [Podvyaznikov S.O. Non-epithelial tumors of the head and the neck. Problems of yesterday, today, tomorrow. Modern Oncology 1999;1(2) (In Russ.)].
4. Мудунов А.М., Матякин Е.Г., Кропотов М.А., Алешин В.А. Саркомы основания черепа. Принципы лечения, отдаленные результаты и факторы прогноза. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2010;3:16–29. [Mudunov A.M., Matyakin E.G., Kropotov M.A., Aleshin V.A. Sarcomas of the skull base. Principles of therapy, distant results, and forecast factors. Sarcomas of the bones, soft tissues, and skin tumors 2010;3:16–29 (In Russ.)].
5. Кропотов М.А., Соболевский В.А. Первичные опухоли нижней челюсти. Лечение, реконструкция и прогноз. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2010;2:9–21. [Kropotov M.A., Sobolevskiy V.A. Primary tumors of the lower jaw. Therapy, reconstruction, and forecast. Sarcomas of the bones, soft tissues, and skin tumors 2010;2:9–21 (In Russ.)].
6. Кропотов М.А., Соболевский В.А., Диков Ю.Ю. и др. Остеосаркома нижней челюсти. Клиника, лечение, прогноз. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2013;2:29–37. [Kropotov M.A., Sobolevskiy V.A., Dikov Yu.Yu. et al. Osteosarcoma of the lower jaw. Clinical details, therapy, forecast. Sarcomas of the bones, soft tissues, and skin tumors 2013;2:29–37 (In Russ.)].
7. Kraus D.H. Sarcomas of the head and neck. Curr Oncol Rep 2002;4(1):68–75.
8. Болотина Л.В., Королева Л.А., Корниецкая А.Л. Перспективы предоперационной регионарной химиотерапии в органосохранном лечении сарком конечностей, головы и шеи. Сибирский онкологический журнал 2006;1:17. [Bolotina L.V., Koroleva L.A., Korniyetskaya A.L. Prospects of pre-surgery regional chemotherapy in organ-sparing treatment of sarcomas of the limbs, the head, and the neck. Siberian Cancer Journal 2006;1:17 (In Russ.)].
9. Patel S.G., Shaha A.R., Shah J.P. Soft tissue sarcomas of the head and neck: an update. Am J Otolaryngol 2001;22(1):2–18.
10. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л., Сдвижков А.М. Онкология (национальная программа). М., 2008. С. 610. [Chissov V.I., Dariyalova S.L., Sdvizhkov A.M. Oncology (National Program). Moscow, 2008. P. 610 (In Russ.)].
11. Чиж Г.И. Злокачественные опухоли полости носа и околоносовых пазух. Ростов-на-Дону: РостИздат, 2002. С. 48–50. [Chizh G.I. Malignant tumors of the nasal

cavity and paranasal sinuses. Rostov-on-Don: RostIzdat, 2002. P. 48–50 (In Russ.)].

12. Ferrari V.D., Maroldi R., Ferrari L. et al. Italy 710P. Intra-arterial locoregional chemotherapy with high dose cisplatin (IHCT) in locally advanced or relapsed H&N cancer. Ann Oncol 2008 Sept; Abstracts book of the 33rd ESMO Congress; Vol. 19; (Suppl 8); viii 223.

13. Won H.S., Chun S.H., Kim B.S. et al. Treatment outcome of maxillary sinus cancer. Rare Tumors 2009;1(2):e36. doi:10.4081/rt.2009. e36.

14. Samant S., Robbins K. T., Vang M. et al. Intra-arterial cisplatin and concomitant radiation therapy followed by surgery for advanced paranasal sinus cancer. Arch

Otolaryngol Head Neck Surg 2004;130:948–55.

15. Переводчикова Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. 2-е издание. М.: Медицина, 2005. [Perevodchikova N.I. Manual for chemotherapy of tumor diseases. 2nd revision. Moscow: Medicine, 2005 (In Russ.)].