

ЛЕЧЕБНЫЙ ПАТОМОРФОЗ КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ В СОЧЕТАНИИ С ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИЕЙ ПРИ НЕЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЯХ ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ, ПОЛОСТИ НОСА И ОКОЛОНОСОВЫХ ПАЗУХ

А.И. Хасанов, Р.М. Бекмирзаев, Д.А. Нишонов

Республиканский онкологический научный центр МЗ РУз., г. Ташкент

Ключевые слова: неэпителиальные опухоли верхней челюсти, внутриартериальная химиотерапия, лечебный патоморфоз

Цель работы. Изучить роль лечебного патоморфоза как показателя эффективности внутриартериальной химиотерапии при неэпителиальных злокачественных опухолях верхней челюсти, полости носа и околоносовых пазух.

Материалы и методы. В период 2000–2008 гг. и в 2013–2015 гг. лечились 48 больных в РОНЦ МЗ РУз. с неэпителиальными злокачественными опухолями верхней челюсти, полости носа и околоносовых пазух. Больные в зависимости от метода лечения на 1-м этапе лечения были разделены на 4 группы: 1) группа длительной внутриартериальной химиотерапии с локальной УВЧ-гипертермией и лучевой терапией (10 больных); 2) группа длительной внутриартериальной химиотерапии и лучевой терапии (14 больных); 3) группа системной полихимиотерапии и лучевой терапии (12 больных); 4) группа лучевой терапии (12 больных). Через 3–4 нед после окончания неoadъювантного лечения больные подверглись оперативному вмешательству.

Результаты. Сравнительное изучение лечебного патоморфоза показало, что III–IV степень патоморфоза в 1-й группе была у 57% больных, во 2-й группе — у 50%, в 3-й группе — у 36 и в 4-й группе — у 20% больных. Анализ данных по группам обнаружил, что чаще всего патоморфоз III–IV степени был выявлен в 1-й группе, затем во 2-й группе больных.

Заключение. У больных, получивших комплексное лечение в сочетании с неoadъювантной регионарной внутриартериальной химиотерапией, непосредственный морфологический эффект (степень патоморфоза) от лечения выражен больше, чем у больных, пролеченных системной химиотерапией.

Введение

Среди злокачественных опухолей головы и шеи особое место занимают неэпителиальные опухоли, которые исходят из костей челюстно-лицевого скелета и основания черепа, полости носа и придаточных пазух, подвисочной ямки, мягких тканей головы и шеи. Саркомы, относящиеся к неэпителиальным опухолям, составляют 1% всех злокачественных опухолей человека. Саркомы головы и шеи представляют 15–20% всех сарком, чаще всего

они локализованы в придаточных пазухах полости носа и на шее [1–3].

Регионарные метастазы обнаруживаются в 10–15% случаев, в основном при низкодифференцированных формах опухолей. Саркомы челюстей имеют от 70 до 90% местнораспространенный характер, а анатомотопографические особенности данной области, близость жизненно важных органов затрудняют удаление опухоли в пределах здоровых тканей или на значительном расстоянии от края опухоли. Это приводит к тому, что основной причиной неблагоприятных исходов при опухолях челюстей являются рецидивы, которые, по данным различных авторов, возникают в 33–69% случаев. Это в свою очередь привело к поиску дополнительных методов воздействия на первичную опухоль, характер применения

Адрес для корреспонденции

Акбар Ибрахимович Хасанов
E-mail: akbarkhasanov@mail.ru

которых и их эффективность во многом зависят от вида опухоли и степени ее дифференцировки [2–4].

Для оценки эффективности проводимой предоперационной лучевой и/или химиотерапии изучается терапевтический патоморфоз в опухолевой ткани. Действие цитостатиков или гамма-терапии отражают такие признаки, как дистрофические, некротические изменения, полиморфизм опухолевых клеток, митотическая активность, выраженность фиброза и гиалиноза опухолевой ткани [5].

Несмотря на различие в предложенных классификациях, все авторы подчеркивают, что полный лечебный патоморфоз (pathologic complete response, pCR) обозначает полное отсутствие опухолевых клеток (как инфильтративного рака, так и рака *in situ*). В настоящее время наиболее часто используются 2 классификации лечебного патоморфоза в зависимости от степени изменений в опухоли: классификация по Лушникову Е.Ф. и классификация по Miller I.D., Payne S. [6, 7].

Классификация степеней лечебного патоморфоза по Лушникову Е.Ф.:

I (слабая) — дистрофия отдельных клеток;

II (умеренная) — очаги некроза + дистрофия клеток;

III (выраженная) — поля некроза + выраженная дистрофия клеток + единичные атипичные клетки;

IV (резко выраженный, полный) — тотальный некроз.

Необходимо отметить, что в отдельных случаях при ряде новообразований челюстей — ангиосаркома, злокачественная фиброзная гистиоцитома, лейомиосаркома, неклассифицированная саркома — применение химиолучевого лечения приводит к полному клиническому и морфологическому эффекту.

Костномозговые саркомы являются высокозлокачественными, чувствительными к лучевой и лекарственной терапии опухолями с ранним развитием регионарных и отдаленных метастазов. В связи с этим для их лечения используют химиолучевое лечение и только при рецидиве или остаточной опухоли проводят хирургическое вмешательство [2].

Предоперационная химиолучевая терапия дает возможность не только выполнить операцию при неэпителиальных злокачественных опухолях верхней челюсти, полости носа и околоносовых пазух, но и уменьшить в ряде случаев объем вмешательств до органосохраняющих, воздействовать уже на первом этапе лечения на отдаленные микрометастазы, не определяемые обычными методами исследования, уменьшить вероятность метастазирования во время проведения операции. Клиническая регрессия опухоли после предоперационной химиотерапии и степень терапевтического патоморфоза отражают чувствительность опухоли к проводимому лечению. Это позволяет в резистентных случаях определить оптимальный подход к терапии, проводимой в послеоперационном периоде [8, 9].

В связи с этим в последнее время разрабатываются различные методы и способы регионарной внутриартериальной химиотерапии местнораспространенных 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 [9–15].

В отличие от эпителиальных злокачественных опухолей при неэпителиальных злокачественных опухолях верхней челюсти, полости носа и околоносовых пазух эффективность внутриартериальной химиотерапии малоизучена. В связи с чем целью нашей работы являлось изучение лечебного патоморфоза как показателя эффективности комплексного лечения в сочетании с внутриартериальной химиотерапией при неэпителиальных злокачественных опухолях данной локализации.

Материалы и методы

Нами в отделении опухолей головы и шеи Республиканского онкологического научного центра МЗ РУз. в период 2000–2008 гг. и в 2013–2015 гг. пролечены 48 больных с местнораспространенными злокачественными неэпителиальными опухолями верхней челюсти, полости носа и околоносовых пазух. Возраст больных колебался от 15 до 74 лет, в среднем 41 год, из них мужчин 28 (58%), женщин 20 (42%). У всех больных отмечены местнораспространенные формы опухолей. При этом стадия T_{2a}N₀M₀ обнаружена у 22 (45,8%), T_{2b}N₀₋₁M₀₋₁ у 26 (54,2%) больных. По морфологической структуре наиболее часто диагностирована остеосаркома — у 15 (31,2%) больных (табл. 1). Чаще всего исходной

Таблица 1. Распределение больных с первичными злокачественными опухолями верхней челюсти, полости носа и околоносовых пазух по гистологической структуре

№	Гистологическая форма	Число больных	%
1	Остеосаркома	15	31,25
2	Фибросаркома	10	20,8
3	Хондросаркома	5	10,4
4	Ангиосаркома	3	6,25
5	Нейросаркома	4	8,3
6	Рабдомиосаркома	3	6,25
7	Эстезионейробластома	5	10,4
8	Злокачественная фиброзная гистиоцитома	3	6,25
	Всего	48	100

локализацией опухоли была верхняя челюсть — у 33 (68,7%) больных, и реже они встречались в альвеолярном отростке верхней челюсти и твердом небе — у 6 (12,5%) больных, решетчатой кости — у 4 (8,3%) больных и полости носа — у 5 (10,4%) больных. Регионарные метастазы в лимфатические узлы шеи были обнаружены у 8 (16%) больных. Лечение больных проводилось поэтапно. Больным на 1-м этапе проведена предоперационная химиолучевая терапия. На 2-м этапе хирургическое лечение, в объеме перевязки наружной сонной артерии (в 3-й и 4-й группах больных) и резекции верхней челюсти в различных вариантах.

Больные в зависимости от метода лечения на 1-м этапе лечения были разделены на 4 группы: 1) группе больных выполнена длительная внутриартериальная химиотерапия с локальной УВЧ-гипертермией и лучевой терапией (10 больных); 2) группе больных выполнена длительная внутриартериальная химиотерапия и лучевая терапия (14 больных); 3) группе больных выполнена системная полихимиотерапия и лучевая терапия (12 больных); 4) группе больных выполнена лучевая терапия (12 больных).

Больным 1-й и 2-й групп длительную регионарную внутриартериальную химиотерапию проводили путем перевязки и катетеризации наружной сонной артерии. Для химиотерапии наиболее часто нами использовалась схема: доксорубицин по 15 мг/м² внутриартериально в течение 8 ч 1-, 6-й дни в суммарной дозе 60–80 мг, цисплатин по 15 мг/м² внутриартериально в течение 6–8 ч с гипергидратацией 2-, 3-, 4-, 5-й дни в суммарной дозе 100 мг, а также циклофосфан 400 мг/м² 1-, 6-й дни в суммарной дозе 1000–1200 мг, только внутримышечно. В 3-й группе больные получали системную химиотерапию внутривенно капельным путем по той же схеме.

В 1-й группе с целью улучшения воздействия химиотерапии 10 больным параллельно проводили локальную УВЧ-гипертермию с частотой 40 мГц, с доведением температуры до 41–43 °С в опухоли [16]. После окончания сеанса химиотерапии проводили лучевую терапию по РОД 3 Гр в день, 5 раз в неделю, СОД 40 Гр. Через 3–4 нед после окончания неoadъювантного лечения больные подвергались оперативному вмешательству. При отказе больных от операции и при наличии противопоказаний больным проводили системную химиотерапию и телегамматерапию доводили до СОД 60 Гр. Лечебный патоморфоз в зависимости от степени изменений в опухоли оценивали по Лушникову Е.Ф. (1993 г.) [7].

Результаты и обсуждение

Оценку эффективности лечения проводили у всех 48 больных. Результаты лечения оценивали по объективным данным (орофарингоскопии, передняя и задняя риноскопии) в динамике, по

данным рентгенологического исследования, УЗИ, МСКТ, МРТ и морфологии. Неoadъювантная полихимиотерапия и лучевая терапия использовалась для повышения резектабельности и улучшения противоопухолевого эффекта. У всех больных после завершения неoadъювантной терапии, особенно при внутриартериальной регионарной полихимиотерапии, отмечено значительное уменьшение болей в области опухолевого поражения, головных болей, улучшение носового дыхания.

Хирургическое лечение на втором этапе комплексного лечения было произведено у 38 (79,2%) из 48 больных. 10 (20,8%) больным хирургическое лечение не проводилось. Причиной явился отказ больных от операции, пожилой возраст больных, сопутствующие сердечно-сосудистые и другие заболевания, нерезектабельность опухоли и другие причины. У 2 больных 2-й группы опухоль полностью рассосалась, поэтому в данное время они находятся в динамическом наблюдении. Примером может служить МСКТ в динамике. После проведенной внутриартериальной регионарной полихимиотерапии отмечен непосредственный полный эффект от проводимого лечения (рис. 1, 2).

У всех 38 оперированных больных удаленный препарат изучен на лечебный патоморфоз в опухоли (табл. 2). Сравнительное изучение степени лечебного патоморфоза по группам показало, что в 1-й группе у 4 (57%) больных выявлены III–IV степени патоморфоза, во 2-й группе — у 5 (50%), в 3-й группе — у 4 (36%) и в 4-й группе — у 2 (20%)

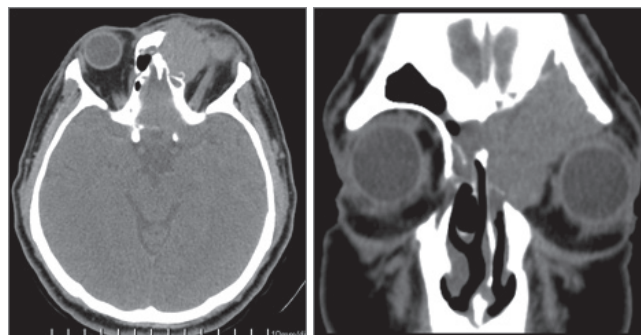


Рис. 1. МСКТ больного Р. до лечения

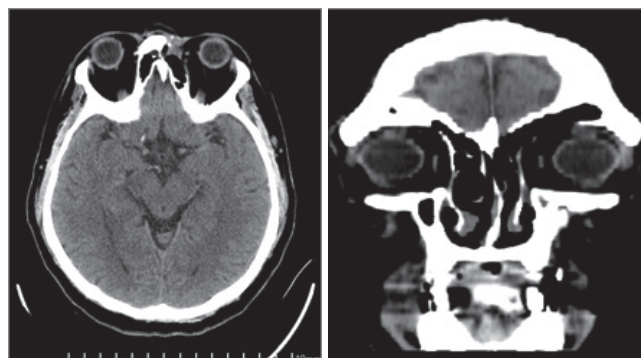


Рис. 2. МСКТ больного Р. после лечения

Таблица 2. Анализ степени патоморфоза опухоли в исследуемых группах

Группы	Число больных	Патоморфоз I степени	Патоморфоз II степени	Патоморфоз III степени	Патоморфоз IV степени
1-я	7	1 (14,2%)	2 (28,57%)	3 (42,8%)	1 (14,2%)
2-я	10	2 (20%)	3 (30%)	4 (40%)	1 (10%)
3-я контр.	11	3 (27,2%)	4 (36,3%)	3 (27,2%)	1 (9%)
4-я контр.	10	5 (50%)	3 (30%)	2 (20%)	
Всего	38	9	14	12	3

больных. Анализ данных по группам показал, что чаще всего патоморфоз III–IV степени был обнаружен в 1-й группе, затем во 2-й группе больных, которые получали длительную внутриартериальную химиотерапию с локальной УВЧ-гипертермией и без гипертермии. При этом в 4-й группе, где проводилась только лучевая терапия, патоморфоз IV степени не был выявлен. Патоморфоз II степени больше всего был обнаружен в 3-й группе — у 4 (36,3%) больных, а патоморфоз I степени в 4-й группе — 5 (50%) больных.

Полученные данные показывают, что внутриартериальное введение лекарственных препаратов дает возможность создания максимальной концентрации химиопрепарата в зоне поражения в 4–6 раз выше, чем при внутривенном введении. При этом уменьшается общая токсичность за счет снижения в 1,5–2 раза накопления химиопрепарата в периферических тканях и органах.

При III степени патоморфоза микроскопически обнаружены поля некроза, выраженная дистрофия клеток и единичные атипичные клетки, а при IV степени отмечался тотальный некроз опухоли, который связан с длительностью контакта препарата с опухолевыми клетками и созданием максимальной концентрации химиопрепарата в зоне поражения, обладающей высокой разрушающей силой, в 1-й и 2-й группах исследования, где проведена длительная внутриартериальная химиотерапия с локальной УВЧ-гипертермией и без нее (рис. 3, 4).

Как известно, патоморфоз II степени больше всего (36,3%) было обнаружен в 3-й группе больных, у которых микроскопически в послеоперационном материале обнаружены очаги некроза и дистрофия клеток (рис. 5, 6). Это связано тем, что при системной химиотерапии препараты равномерно распределяются по всему организму, и длительного контакта препарата с опухолевыми клетками, а также максимальной концентрации химиопрепарата в зоне поражения, как при внутриартериальном введении, не отмечается.

Из вышеизложенного следует, что степень морфологического регресса опухоли является важнейшим критерием непосредственной оценки эффек-

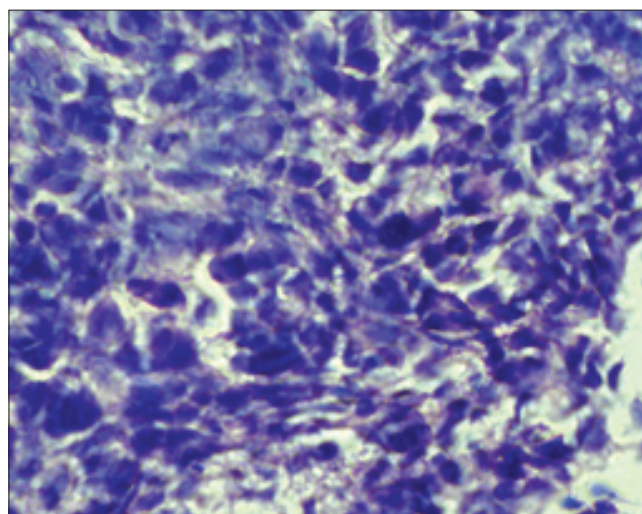


Рис. 3. Остеосаркома G-3 верхней челюсти, до лечения. Окраска гематоксилином и эозином, Ок 10× Об 40×

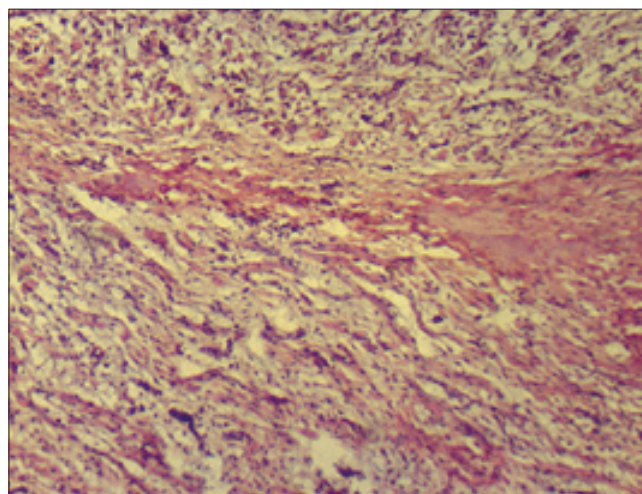


Рис. 4. Остеосаркома верхней челюсти, патоморфоз IV степени у больного, получившего внутриартериальную химиотерапию. После лечения. Тотальный апоптоз и некроз опухоли. Окраска гематоксилином и эозином, Ок 10× Об 40×

тивности неоадьювантного лечения, позволяющего повысить радикальность и результаты лечения.

Таким образом, при внутриартериальном введении лекарственных препаратов вероятность достижения полного морфологического эффекта высока,

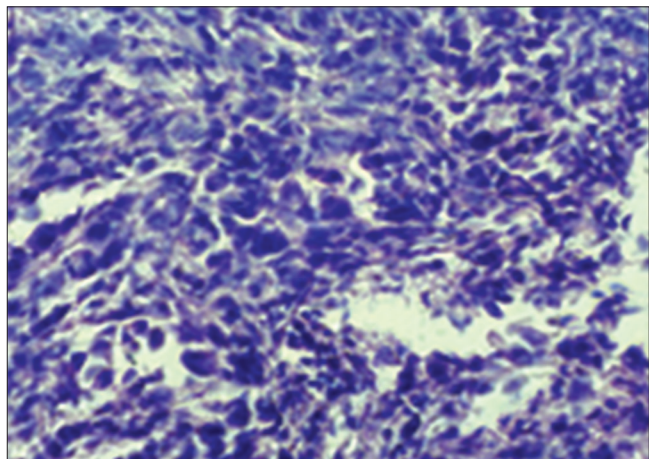


Рис. 5. Остеосаркома G-3 верхней челюсти, до лечения. Окраска гематоксилином и эозином, Ок 10× Об 40×

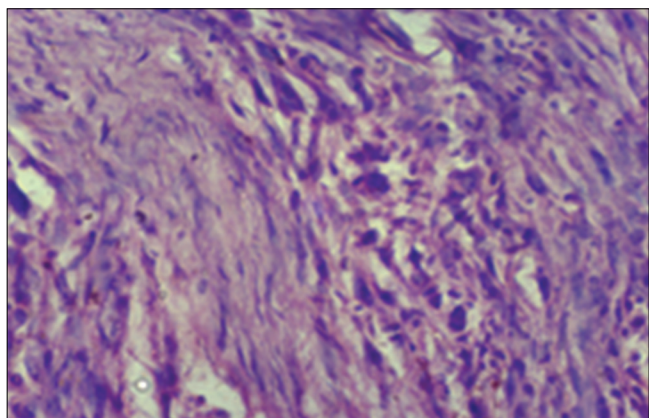


Рис. 6. Остеосаркома верхней челюсти, патоморфоз II степени у больного, получившего системную химиотерапию. После лечения. Очаги некроза и дистрофия клеток. Окраска гематоксилином и эозином, Ок 10× Об 40×

что немаловажно при планировании адекватного неoadъювантного подхода лечения. Полный морфологический эффект является важнейшим фактором благоприятного прогноза, позволяющим улучшить отдаленные результаты лечения у больных с неэпителиальными злокачественными опухолями верхней челюсти, полости носа и околоносовых пазух.

Выводы

1. Длительная внутриартериальная химиотерапия доставляет химиопрепарат непосредственно в очаг опухолевого поражения и создает максимальную концентрацию химиопрепарата в опухоли, что позволяет добиться максимального повреждения опухоли.

2. У больных, получивших неoadъювантную регионарную внутриартериальную химиотерапию, непосредственный морфологический эффект (степень патоморфоза) от лечения отмечен больше по сравнению с больными, получившими системную химиотерапию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мудунов А.М., Матякин Е.Г., Кропотов М.А., Аleshин В.А. Саркомы основания черепа. Принципы лечения, отдаленные результаты и факторы прогноза. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2010, № 3, с. 16-29.
2. Кропотов М.А. Неэпителиальные злокачественные опухоли челюстей. Особенности клинического течения, лечение, прогноз. Материалы XIII Российского онкологического конгресса. М., 2009, с. 36.
3. McMains K. Christopher. Patology: Sarcomas of the Head and Neck. E Medicine. 16.10.2007 г. <http://www.emedicine.com/ent/topic675.htm> (дата обращения: 09.01.2008 г.).
4. Процык В.С., Трембач А.М., Коробко Е.В., Гарбар Л.И. Комбинированное лечение больных с опухолями верхней челюсти. Мат. V съезда онкологов и радиологов СНГ. Тез. докл. 14-16 мая. Ташкент, 2008, с. 166.
5. Доросевич А.Е., Наперстянникова В.В., Баженов С.М. Роль современных методов морфологического исследования в уточнении биологических особенностей и морфогенеза рака молочной железы у человека. Архив патологии. 2010, № 5, с. 3-8.
6. Давыдов М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2009, т. 20, № 3 (77), прил. 1, 158 с.
7. Лушников Е.Ф. Лечебный патоморфоз опухолей. В кн.: Патологоанатомическая диагностика опухолей человека. Под ред. Н.А. Краевского, А.В. Смоляникова, Д.С. Саркисова М.: Медицина. 1993, 560 с.
8. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л., Сдвижков А.М. Онкология (национальная программа). М.: «ГЕОТАР-Медиа». 2008, 1060 с.
9. Patel S.G., Shaha A.R., Shah J.P. Soft tissue Sarcomas of the Head and Neck: an update. Am. J. Otolaryngol. 2001, No. 22 (1), p. 2-18.
10. Akihiro Homma. Superselective Arterial Cisplatin Infusion with Concomitant Radiation Therapy for Advanced Nasal Cavity and Paranasal Sinus Carcinomainoma. Austral-Asian Journal of Cancer ISSN-0972-2556. 2012, v. 11, No. 1, p. 33-43.
11. Rasch C.R., Hauptmann M., Schornagel J., Wijers O., Buter J., Gregor T., Wiggendaad R., Paul de Boer J., Ackersstaff A.H., Kroger R., Hoebers F.J., Balm A.J. Intra-arterial versus intravenous chemoradiation for advanced head and neck cancer: Results of a randomized phase 3 trial. Cancer. 2010, v. 116, p. 2159-2165.
12. Sakashita T., Homma A., Hatakeyama H., Kano S., Mizumachi T., Furusawa J., Yoshida D., Fujima N., Onimaru R., Tsuchiya K., Yasuda K., Shirato H., Suzuki F., Fukuda S. Salvage operations for patients with persistent or recurrent cancer of the maxillary sinus after superselective intra-arterial infusion of cisplatin with concurrent radiotherapy. British Journal of oral and maxillofacial surgery. 2014, v. 52, Issue 4, p. 323-328.

13. Чиж Г.И. Злокачественные опухоли полости носа и околоносовых пазух. Ростов-на-Дону: Рост Издат. 2002, 89 с.
 14. Ferrari V.D., Maroldi R., Ferrari L. et al. Italy 710P. Intra arterial locoregional chemotherapy with high dose cisplatin (ИНСТ) in locally advanced or relapsed H&N cancer. Annals of Oncology. Abstracts book of the 33rd ESMO Congress. 2008, v. 19, Suppl. 8, VIII 223.
 15. Koichi Isobe, Takashi Uno, Toyoyuki Hanazawa, Hiroyuki Kawakami, Seiji Yamamoto, Homare Suzuki et al. Preoperative Chemotherapy and Radiation Therapy for Squamous Cell Carcinoma of the Maxillary Sinus. Japan J. Clinical. Oncology. 2005, v. 35, No. 11, p. 633-638.
 16. Светицкий П.В. Использование тепла в лечении злокачественных опухолей. Ростов-на-Дону: Эверест. 2001, с. 81.
- Статья поступила 04.03.2016 г., принята к печати 12.03.2016 г.
Рекомендована к публикации А.А. Феденко

PATHOMORPHOSIS AS A PROGNOSTIC INDICATOR OF COMPLEX TREATMENT WITH COMBINATION OF INTRA-ARTERIAL CHEMOTHERAPY IN NON-EPITHELIAL MALIGNANT TUMORS OF THE MAXILLA, NASAL CAVITY AND PARANASAL SINUSES

Khasanov A.I., Bekmirzayev R.M., Nishonov D.A.

Head and Neck tumors department, National Research Center of Oncology MH of RUz, Tashkent

Key words: non-epithelial tumors of maxilla, intra arterial chemotherapy, pathomorphosis

Background. To study a role of pathomorphosis as an index of the effectiveness of intra-arterial chemotherapy in non-epithelial malignancies of the maxilla, nasal cavity and paranasal sinuses.

Materials and methods. During the period 2000–2008 and in 2013–2015 48 patients with non-epithelial malignant tumors of the maxilla and the paranasal sinuses were treated. Patients depending on the method of treatment at the first stage were divided into 4 groups: 1) long intra-arterial chemotherapy with local UHF-hyperthermia and radiation therapy (10 patients); 2) long intra-arterial chemotherapy and radiation therapy (14 patients); 3) systemic chemotherapy and radiation therapy (12 patients); 4) radiation therapy with a subsequent operation (12 patients). After 3–4 weeks after completion of neoadjuvant treatment, the patients underwent surgery.

Results. A comparative study of the expression of the therapeutic pathomorphism in groups, it was found that the III–IV degree pathomorphosis in group 1 were detected in 4 (57%) patients in 2nd group – 5 (50%) in 3^d group – 4 (36%) and the 4th group – 2 (20%) patients. Analyzing the data by group, it shows that most pathomorphosis stage III–IV was found in 1st group, then in the 2nd group of patients.

Conclusion. In patients who received neoadjuvant chemotherapy, a regional intraarterial direct morphological effect (degree pathomorphosis) of treatment was greater than in patients who received systemic chemotherapy.