

ЗНАЧЕНИЕ ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ НЕЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ, ПОЛОСТИ НОСА И ОКОЛОНОСОВЫХ ПАЗУХ

А.И. Хасанов¹, Р.М. Бекмирзаев¹, Б.Ю. Юсупов¹, А.И. Хасанов²

¹ Отделение опухолей головы и шеи. Республиканский онкологический научный центр МЗ РУз, г. Ташкент

² Ташкентский стоматологический институт, кафедра детской челюстно-лицевой хирургии МЗ РУз

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

Цель работы. Изучить роль длительной внутриартериальной химиотерапии в хирургическом лечении больных с неэпителиальными злокачественными опухолями верхней челюсти, полости носа и околоносовых пазух.

Материалы и методы. В период 2000–2008 и в 2014 г. лечились 37 больных с неэпителиальными злокачественными опухолями верхней челюсти и околоносовых пазух. Больные в зависимости от метода на 1-м этапе лечения были разделены на 4 группы: 1) длительная внутриартериальная химиотерапия с локальной УВЧ-гипертермией и лучевой терапией (10 больных); 2) длительная внутриартериальная химиотерапия и лучевая терапия (13 больных); 3) системная полихимиотерапия и лучевая терапия (5 больных); 4) лучевая терапия с последующей операцией (9 больных).

Результаты. Хирургическое лечение на втором этапе комплексного лечения было проведено у 31 (83,7%) из 37 больных. По объему операций на первичном очаге произведена частичная резекция верхней челюсти у 2 (6,4%) больных. Резекция верхней челюсти произведена у 14 (45,1%) больных. Расширенная резекция верхней челюсти – у 13 (41,9%). Резекция верхней челюсти с экзентерацией орбиты – у 1 (3,2%) больного. Резекция решетчатой пазухи произведена у 1 (3,2%) больного.

Заключение. Таким образом, неoadъювантная внутриартериальная химиотерапия в 1- и 2-й группах больных позволила уменьшить объем оперативных вмешательств по сравнению с 3- и 4-й группами больных, которые получили традиционные методы лечения.

Введение

Среди злокачественных новообразований челюстей особое место занимают неэпителиальные опухоли, источником развития которых могут служить как костная, соединительная ткань, так и костный мозг, ткани зубного зачатка, мягкие ткани, окружающие верхнюю и нижнюю челюсть [1]. Саркомы 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. 80% сарком головы и шеи реализуются у взрослых пациентов и 20% у детей [2, 3].

При местно-распространенных злокачественных новообразованиях верхней челюсти, когда

в опухолевый процесс вовлекаются несколько анатомических отделов (верхнечелюстная пазуха, решетчатый лабиринт, полость носа, альвеолярный отросток верхней челюсти), резекция верхней челюсти приводит к нарушению функции жевания, глотания, речи, косметическим дефектам. Это требует ортопедического протезирования или микрохирургических операций по поводу устранения дефектов [4–8]. По данным ряда авторов [9, 10], при хирургическом лечении злокачественных новообразований верхней челюсти, находящихся в тесной анатомической связи с областью орбит и прорастающих в нее, частота экзентерации орбиты составляет 20–45% [11, 12].

Использование методики длительной внутриартериальной инфузионной химиотерапии позволяет создавать сверхвысокие концентрации противоопухолевого лекарственного препарата в пораженном опухолью органе. Повышение концентрации цитостатиков является одним из наиболее эффективных

Адрес для корреспонденции

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

методов для подавления первичной лекарственной резистентности [13–15]. Внутриартериальное введение противоопухолевых лекарственных препаратов позволяет в 3–5 раз повысить его концентрацию в регионарных тканях по сравнению с таковой при внутривенном введении тех же доз [16, 17]. И наконец, использование методики длительной внутриартериальной инфузионной химиотерапии позволяет уменьшить токсическое проявление цитостатической терапии за счет снижения пиковых концентраций препарата в крови [18]. Характер кровоснабжения опухолей челюстно-лицевой области, когда опухоль полностью кровоснабжается катетерируемой артерией, определяет целесообразность длительного капельного введения лекарственного препарата [19].

Одним из наиболее удобных методов регионарной химиотерапии при опухолях головы и шеи является внутриартериальная химиотерапия, осуществляемая путем катетеризации наружной сонной артерии или ее ветвей (в основном это поверхностно-височная артерия) [20–22, 8]. Анализ литературы по применению внутриартериальной химиотерапии при лечении злокачественных опухолей верхней челюсти, полости носа и околоносовых пазух показывает достаточно высокую эффективность непосредственных результатов лечения. Ученые из США описали полный эффект в 48% случаев после использования внутриартериальной химиотерапии у больных с остеосаркомой верхней челюсти [23].

На основании вышеуказанных данных целью нашей работы является изучение роли длительной внутриартериальной химиотерапии в хирургическом лечении больных с неэпителиальными злокачественными опухолями верхней челюсти, полости носа и околоносовых пазух.

Материалы и методы

В период 2000–2008 и в 2014 г. в отделении опухолей головы и шеи Республиканского онкологического научного центра МЗ РУз лечились 246 больных с местно-распространенными злокачественными опухолями верхней челюсти, полости носа и околоносовых пазух. У 37 (15,4%) из них гистологически обнаружены злокачественные неэпителиальные опухоли. Из этих 37 больных мужчин было 23 (61,1%), женщин – 14 (37,8%). Возрастной состав пациентов в исследуемой группе колебался от 15 до 74 лет. По морфологической структуре наиболее часто диагностированы остеосаркома у 12 (32,4%) больных, далее – нейrogenная саркома – 7 (18,9%), фибросаркома – 7 (18,9%), хондросаркома – 4 (10,8%), рабдомиосаркома – 3 (8,1%), злокачественная фиброзная гистиоцитома – 3 (8,1%) и наименьше диагностирована злокачественная гемангиоперицитома – у 1 (2,7%) больного (табл. 1).

Таблица 1. Распределение больных с первичными злокачественными опухолями верхней челюсти полости носа и околоносовых пазух согласно гистологической классификации

Гистологическая форма	Всего	%
Остеосаркома	12	32,4
Нейrogenная саркома, эзтезионеробластома	7	18,9
Фибросаркома	7	18,9
Хондросаркома	4	10,8
Рабдомиосаркома	3	8,1
Злокачественная фиброзная гистиоцитома	3	8,1
Злокачественная гемангиоперицитома	1	2,7
Итого	37	100

Чаще всего исходной локализацией опухоли была верхняя челюсть (у 27 (72,9%) больных), и реже они встречались в альвеолярном отростке верхней челюсти и твердом небе (у 7 (18,9%) больных), решетчатой кости (у 2 (5,4%) больных) и полости носа (у 1 (2,7%) больного). Регионарные метастазы в лимфатические узлы шеи были обнаружены у 6 (16,2%) больных. Лечение неэпителиальных злокачественных опухолей проводилось поэтапно. Больным на 1-м этапе проводилась предоперационная химиолучевая терапия. На 2-м этапе – хирургическое лечение, которое состояло из перевязки наружной сонной артерии (в 3- и 4-й группах больных) и из различных вариантов резекции верхней челюсти. Больные в зависимости от метода лечения на 1-м этапе лечения были разделены на 4 группы: 1) длительная внутриартериальная химиотерапия с локальной УВЧ-гипертермией и лучевой терапией (10 больных); 2) длительная внутриартериальная химиотерапия и лучевая терапия (13 больных); 3) системная полихимиотерапия и лучевая терапия (5 больных); 4) лучевая терапия с последующей операцией (9 больных).

Больным 1- и 2-й групп длительную регионарную внутриартериальную химиотерапию проводили путем перевязки и катетеризации наружной сонной артерии. Наиболее часто нами использовалась схема: цисплатин по 15 мг/м² внутриартериально в течение 6–8 ч с гипергидратацией № 4 в суммарной дозе 100 мг; доксорубин по 15 мг/м² внутриартериально в течение 8 ч № 3 в суммарной дозе 60–80 мг и циклофосфан 400 мг/м² № 2 в суммарной дозой 1000–1200 мг, только внутримышечно. В 3-й группе больные получали системную химиотерапию внутривенно капельным путем по этой же схеме и в такой же суммарной дозе. В 1-й группе с целью улучшения воздействия химиотерапии и лучевой терапии у 10 больных параллельно проводили локальную УВЧ-гипертермию с частотой 40 мГц с доведением температуры до 41–43 °С в опухоли [24].

После окончания сеанса химиотерапии проводили лучевую терапию по РОД 3 Грей в день, 5 раз в нед, СОД 40 Грей. Через 3–4 нед после окончания неoadьювантного лечения больные подверглись оперативному вмешательству. При отказе от операции и при наличии противопоказаний больным проводили системную химиотерапию и телегамматерапию до СОД 60 Грей.

Результаты и обсуждение

У всех больных после завершения внутриартериальной регионарной полихимиотерапии отмечено значительное уменьшение болей в области опухолевого поражения, головные боли, улучшение носового дыхания. Предоперационная полихимиотерапия и лучевая терапия проводились для повышения резектабельности и улучшения противоопухолевого эффекта с последующим уменьшением объема операции.

Хирургическое лечение на втором этапе комплексного лечения было проведено у 31 (83,7%) из 37 больных (табл. 2). Остальным 6 (16,2%) больным хирургическое лечение не проведено на первичном очаге. Причиной непроведения хирургического лечения были отказ больных от операции, возраст больных, сопутствующие заболевания, нерезектабельность опухоли и другие причины.

В 1-й группе из 10 больных у 7 (70%) больных производили операцию на верхней челюсти. Во 2-й группе из 13 больных у 10 (76,9%) больных производили операцию на верхней челюсти. В 3-й все 5 больных также подверглись операции на верхней челюсти. В последней, 4-й группе всем 9

(100%) больным производили операцию на верхней челюсти.

По объему операций на первичном очаге произведена частичная резекция верхней челюсти, удаление пораженной анатомической структуры у 2 (6,4%) больных. Резекция верхней челюсти произведена у 14 (45,1%) больных. Расширенная резекция верхней челюсти произведена у 13 (41,9%). Резекция верхней челюсти с экзентерацией орбиты произведена у 1 (3,2%) больного. Резекция решетчатой пазухи произведена у 1 (3,2%) больного.

Несмотря на то что в 1- и 2-й группах больных с местно-распространенными формами опухоли больше, чем в 3- и 4-й группах, расширенные резекции верхней челюсти в процентном соотношении были почти одинаковы во всех группах. Эти данные связаны с тем, что при регионарной внутриартериальной химиотерапии увеличивается концентрации химиопрепаратов в опухоли, что позволило добиться максимального повреждения опухоли и тем самым дало возможность перевести 3 больных из нерезектабельного состояния в резектабельное и уменьшить объем операции у 3 больных.

У 24 (77,4%) больных проведены радикальные операции, а остальным 7 (22,6%) больным проведены условно радикальные операции в связи прорастанием опухоли в передних и средних черепных ямках. В 3- и 4-й группах по 1 больному в связи с регионарными метастазами на шее произведены операции – радикальная шейная дессекция. У остальных 4 больных одиночные регионарные метастазы на шее обнаружены во время перевязки наружной сонной артерии. У 2 больных

Таблица 2. Характеристика произведенных операций у больных с местно-распространенными злокачественными опухолями верхней челюсти, полости носа и околоносовых пазух

По объему операции	Операции	Всего, n=31 (83,7%)	1-я группа, n=7 (70%)	2-я группа, n=10 (76,9%)	3-я группа, n=5 (100%)	4-я группа, n=9 (100%)
По объему операции на первичном очаге	Частичная резекция верхней челюсти	2 (6,4%)	—	1 (10%)	—	1 (11,1%)
	Резекция верхней челюсти	14 (45,1%)	3 (42,8%)	5 (50%)	3 (60%)	3 (33,3%)
	Расширенная резекция верхней челюсти	13 (41,9%)	3 (42,8%)	4 (40%)	2 (40%)	4 (44,4%)
	Резекция верхней челюсти с экзентерацией орбиты	1 (3,2%)	1 (14,2%)	—	—	—
	Резекция решетчатой пазухи	1 (3,2%)	—	—	—	1 (11,1%)
По радикальности	Радикальная операция	24 (77,4%)	5 (71,4%)	8 (80%)	4 (80%)	7 (77,7%)
	Условно радикальная операция	7 (22,6%)	2 (28,6%)	2 (20%)	1 (20%)	2 (22,2%)
По объему операции на шее	Перевязка и катетеризация наружной сонной артерии	23 (62,1%)*	10 (100%)	13 (100%)	—	—
	Перевязка наружной сонной артерии	10 (32,2%)	—	—	4 (80%)	6 (66,6%)
	ФФИШК	2 (6,4%)	—	—	1 (20%)	1 (11,1%)
	Не оперирован	2 (6,4%)	—	—	—	2 (22,2%)

* Значения подобраны по горизонтальной линии по отношению от общего количества 37 больных, в I и II группах у всех больных произведена перевязка и катетеризация наружной сонной артерии. Вертикальные значения взяты по отношению 31 оперированного больного.

образовался послеоперационный дефект на лице в связи с прорастанием опухоли в мягкие ткани лица, им в дальнейшем произведена пластическая операция на лице.

Выводы

1. При регионарной внутриартериальной химиотерапии увеличивается концентрации химиопрепаратов в опухоли, что позволяет добиться максимального повреждения опухоли.

2. У больных, получивших неoadъювантную регионарную внутриартериальную химиотерапию, удалось уменьшить объем операции по сравнению с больными, получавшими системную химиотерапию.

3. Использование регионарной внутриартериальной химиотерапии дает возможность переводить больных из нерезектабельного состояния в резектабельное.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кропотов М.А. Неэпителиальные злокачественные опухоли челюстей. Особенности клинического течения, лечение, прогноз. Материалы XIII Российского онкологического конгресса. М., 2009, с. 36.
2. McMains K. Christopher. Pathology: Sarcomas of the Head and Neck. E Medicine. 16.10.2007. <http://www.emedicine.com/ent/topic675.htm> (дата обращения: 09.01.2008 г.).
3. 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, с. 16-29.
4. Кисличко А.Г. Химиотерапия в комбинированном и комплексном лечении злокачественных опухолей слизистой оболочки полости рта, ротоглотки и верхней челюсти. Автореферат дисс. д-ра мед. наук. М., МНИОИ им. П.А. Герцена. 1998, 45 с.
5. Соболевский В.А., Кропотов М.А., Алиев М.Д. Роль и место микрохирургии в онкологии. Российский онкологический журнал. М., 2009, № 1, с. 14-20.
6. Чиссов В.И., Решетов И.В., Кравцов С.А. и соавт. 1000 операций микрохирургической аутотрансплантации органов и тканей в онкологии. Российский онкологический журнал. М., 2009, № 1, с. 4-13.
7. Shilpa Chatni, Rajeev Sharan, Daxesh Patel, Subramania Iyer, Ram mohan Tiwari, Moni Abraham Kuriakose. Transmandibular Approach for Resection of Maxillary Sinus Tumors Extending to Pterygopalatine and Infratemporal Fossae. 4th World Congress of International Federation of Head and Neck Oncologic Societies (IFHNOS 2010 Seoul, Korea). Abstract Book. 15-19 June 2010, p. 160.
8. Yao K., Takahashi H., Inagi K. et. al. Treatment of Maxillary Sinus Carcinoma: Clinical Results Using the Kitasato Modality. Source. Acta Oto-Laryngologica. 2002, v. 122, Suppl. 547, No. 2, p. 15-19.
9. Сдвижков А.М. Хирургические аспекты лечения распространенных злокачественных опухолей носа, околоносовых пазух и верхней челюсти. Автореферат дисс. д-ра мед. наук. М., МНИОИ им. П.А. Герцена. 1997, 38 с.
10. 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.
11. Процык В.С., Трёмбач А.М., Коробко Е.В., Гарбар Л.И. Комбинированное лечение больных верхней челюсти. Мат. V съезда онкологов и радиологов СНГ. Тез. докл. 14-16 мая. Ташкент, 2008, с. 166.
12. Сдвижков А.М. Хирургические аспекты лечения распространенных злокачественных опухолей носа, околоносовых пазух и верхней челюсти. Автореферат дисс. д-ра мед. наук. М., МНИОИ им. П.А. Герцена. 1997, 38 с.
13. Ferrari V.D., Maroldi R., Ferrari L., Battaglia G., Grisanti S., Consoli F. et al. Intra arterial locoregional chemotherapy with high dose cisplatin (IHCT) in locally advanced or relapsed H&N cancer. Annals of Oncology. In: 33rd ESMO Congress Scientific Committee, editors. Proceedings of the 33rd ESMO Congress; 2008 September 12-16; Supplement 8: Abstracts book. 2008, v. 19, p. 223.
14. Fujishiro Y., Nakao K., Watanabe K., Ebihara Y., Nakamura N., Mori H., Hayashi N., Asakage T. A new aspect of trimodal therapy with superselective intra-arterial chemotherapy in maxillary sinus carcinoma. Acta Otolaryngol. Suppl. 2007, v. 559, p. 151-156.
15. Samant S., Licitra L., Locati L.D., Cavina R., Garassino I., Mattavelli F., Pizzi N. et al. Primary chemotherapy followed by anterior craniofacial resection and radiotherapy for paranasal cancer. Ann. Oncol. 2003, v. 14, p. 367-372.
16. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л., Сдвижков А.М. Онкология (национальная программа). М., «ГЕОТАР-Медиа». 2008, 1060 с.
17. Hiroaki Nakatania, Kahori Hirosea, Noboru Matsumotoa, Kazuhiro Yamakawaa, Akinobu Kakigia, Taizo Takedaa. A Totally Implanted Intra-Arterial Chemotherapy System for Advanced Maxillary Sinus Carcinoma New Approaches and Results in Otolaryngology. ORL. 2009, v. 71, No. 1, p. 116-122.
18. Homma A., Furuta Y., Suzuki F., Nagahashi T., Hatakeyama H., Ushikoshi S. et al. Superselective intra-arterial infusion of cisplatin and concurrent radiotherapy for advanced paranasal sinus cancer. 2003 ASCO Annual Meeting, Abstract No. 2085. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 2003, p. 22.
19. Kazushi Kishi, Masahiro Matsunaka, Morio Sato, Tetsuo Sonomura, Mikiyoshi Sakurane, Koji Ueda. T1 and T2 Lip Cancer: A Superselective Method of Facial Arterial Infusion Therapy – Preliminary Experience. Radiology. 1999. v. 213, p. 173-179.
20. Кисличко Л.Г., Борисов В.И., Ольшанский В.О. Лечение при рецидиве рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки с использованием внутриартериальной инфузионной химиотерапии и локальной гипертермии. Российский онкологический журнал. М., 1996, № 3, с. 27-29.
21. Сдвижков А.М., Борисов В.И., Финкельштерн М.Р., Тяншин С.В. Современные технологии лечения при опухолях верхней и нижней челюсти, слизистой оболочки дна полости рта. Вестник Московского онкологического общества. М., 2003, № 4, с. 3-4.
22. Чиж Г.И. Злокачественные опухоли полости носа и околоносовых пазух. Ростов-на-Дону, Рост. Издат. 2002, 89 с.

23. Lee Y.Y., Dimery I.W., Van Tassel P., De Pena C., Blacklock J.B., Goepfert H. Superselective intra-arterial chemotherapy of advanced paranasal sinus tumors. Arch. Otolaryngol. Head Neck. Surg. 1989, v. 115, p. 503-511.
24. Светицкий П.В. Использование тепла в лечении злокачественных опухолей. Ростов-на-Дону: Эверест. 2001, с. 81.
Статья поступила 09.11.2014 г., принята к печати 28.12.2014 г.
Рекомендована к публикации В.А. Соболевским

VALUE OF INTRA-ARTERIAL CHEMOTHERAPY IN SURGICAL TREATMENT OF NON EPITHELIAL MALIGNANT TUMORS OF MAXILLA, NASAL AND PARANASAL SINUSES

Khasanov A.I.¹, Bekmirzayev R.M.¹, Yusupov B.Y.¹, Khasanov A.I.²

¹Head and Neck tumors department, National Research Center of Oncology MH of RUz, Tashkent

²Tashkent stomatologic institute, department of maxillofacial surgery. MH of RUz

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

Background. To study a role of long intra arterial chemotherapy in surgical treatment of patients with non-epithelial malignant tumors of the maxilla, cavity of a nose and the paranasal sinuses.

Methods. During the period 2000–2008 and in 2014 38 patients with non-epithelial malignant tumors of the maxilla and the paranasal sinuses were treated. Patients depending on a 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 (13 patients); 3) systemic chemotherapy and radiation therapy (5 patients); 4) radiation therapy with a subsequent operation (9 patients).

Results. Surgical treatment at the second stage of complex treatment, was carried out in 31 (83,7%) out of 37 patients. Partial resection of the maxilla, removal of the struck anatomical structure was done in 2 (6,4%) patients. Maxilla resection was done in 14 (45,1%) patients. Extended maxilla resection was performed in 13 (41,9%) pts. Maxilla resection with orbital exenteration was made in 1 (3,2%) case. Ethmoid sinus resection was performed in 1 (3,2%) patients.

Conclusion. Thus, neoadjuvantny intraarterial chemotherapy in the 1st and 2nd groups of patients, allowed to reduce the volume of surgeries than at sick 3rd and 4th groups, which received traditional methods of treatment.