

Wznowy po leczeniu raka masywu szczękowo-sitowego – ocena uwarunkowań i wyników leczenia ratunkowego

Recurrence of cancer of the paranasal sinuses after primary treatment – analysis of conditions and results of salvage treatment

Stanisław Żyłka, Marcin Zawadzki, Sylwia Postuła, Stanisław Bień.

SUMMARY

The aim of this study: is to demonstrate epidemiological and clinical parameters of the group of patients with sinonasal malignancies and to analyze its impact on development of recurrences after primary surgical treatment conducted in Head and Neck Surgery Department of Holly Cross Cancer Center Kielce during 7-years period 2001-2007. The retrospective analysis of the group of 42 patients with sinonasal malignancies was made, based on medical record and outpatient follow-up, considering: age, sex, primary focus, histological outcome, local and clinical stage and methods of the therapy. In the group of patients with at least 3-years period of follow-up (n=42) the dependence the rate of oncological failures such as local recurrence, nodal metastases, distant metastases or the second primary focus on clinical and epidemiological factors was analyzed. The probability of survival rate was also estimated. The studied group consists of 42 patients (27M, 15K, M:K =1.8:1). Age ranged from 28 to 87. The most common localization was maxillary sinus – 59.5%. Patients with high local (T3, T4) and clinical (III, IV) stage constitute 77,5% of the studied group. In 66.7% cases the radiation therapy had to follow the surgery. In the group of 42 patients with at least 3-years period of follow-up the oncological failure appeared in 17 cases (40.5%): local recurrence (8), nodal metastases (7), distant metastases (1) and all of them in 1 case. The treatment was performed through: local recurrence (surgery in 2 cases, CHTH – 3, symptomatic treatment – 3), nodal metastases (RND – 3, SND – 4, supplementary radiotherapy –7), distant metastases – CHTH – 2 cases. Thanks to these procedures the 5-year survival rate is 23.1% and the 3-year survival rate is 29.4%.

Conclusions: 1. The oncological failure after primary surgical treatment in the group of patients with sinonasal malignancies developed in 40.5% cases, mainly as local recurrence or nodal metastases. 2. Primary localization and sex have no impact on the rate of the recurrence. 3. The oncological failures significantly more often relate to young patients with high local, clinical stage and low grade of malignancies. 4. The recurrence after primary surgical treatment in the group of patients with sinonasal malignancies substantially reduces 3- and 5-year survival rate (29.4%; 23.1%) compared with the entire studied group – 54.8%; 40.0%.

Hasła indeksowe: rak zatok przynosowych, niepowodzenia, leczenie ratunkowe

Key words: sinonasal malignancies, oncological failure, salvage treatment

©by Polskie Towarzystwo Otolaryngologów

– Chirurgów Głowy i Szyi

Otrzymano/Received:

25.03.2010

Zaakceptowano do druku/Accepted:

05.04.2010

Dział ORL, Chirurgii Głowy i Szyi
Świętokrzyskiego Centrum Onkologii
w Kielcach,

Kierownik: prof. dr hab. n. med. S. Bień.

Wkład pracy autorów/Authors contribution:

Według kolejności

Konflikt interesu/Conflicts of interest:

Autorzy pracy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Adres do korespondencji/

Address for correspondence:

imię i nazwisko: Stanisław Żyłka

adres pocztowy:

ul. Chelmońskiego 9

25-436 Kielce

tel./fax 0-41 36 74 336

e-mail zylka@autograf.pl

Otolaryngol Pol 2010;
64 (7): 44-49

Wstęp

W krajach o wysokim standardzie diagnostyki i terapii nowotworów złośliwych masywu szczękowo-sitowego pochodzenia nabłonkowego 5-letnie przeżycia bezobjawowe oscylują pomiędzy 35 a 50% [1, 3-11]. Istotnymi czynnikami rokowniczymi leczenia tej grupy nowotworów są: stadium zaawansowania miejscowego, węzłowego, rodzaj i stopień złośliwości histologicznej nowotworu, jego lokalizacja, obecność przerzutów odległych

bądź drugiego pierwotnego ogniska nowotworu czy też stan ogólny pacjenta [1-12]. Wystąpienie u pacjentów po pierwotnej radykalnej terapii raków masywu szczękowo-sitowego niepowodzeń onkologicznych w postaci wznowy miejscowej, węzłowej, przerzutów odległych bądź drugiego pierwotnego ogniska nowotworu pogarsza (o około 50%) wyniki terapii [5, 6, 8]. Najczęstszym niepowodzeniem leczenia raków tej okolicy jest wznowa

Tabela I. Charakterystyka epidemiologiczno-kliniczna całej analizowanej grupy pacjentów (n=42) z rakami masywu szczękowo-sitowego oraz grupy pacjentów niepowodzeniami leczenia pierwotnego (n=17)

Table I. Epidemiological and clinical parameters of the group of patients with the sinonasal malignancies (n=40) and the group of patients with the oncological failures after primary surgical treatment (n=17)

Cecha	Cała analizowana grupa n=42	Grupa z niepowodzeniami n=17
Wiek	28-87 lat, średnia wieku 65,8	28-76 lat, średnia wieku 52,5
Płeć	M-27, K-15 M:K = 1,8:1	M-11, K-6 M:K = 1,8:1
Pierwotna lokalizacja		
1. Zatoka szczękowa	25 (59,5%)	10 (58,8%)
2. Jama nosowa	8 (19,0%)	4 (23,6%)
3. Komórki sitowe	7 (16,7%)	3 (17,6%)
4. Zatoka czołowa	1 (2,4%)	
5. Zatoka klinowa	1 (2,4%)	
Obraz histopatologiczny		
1. Carcinoma planoepitheliale	23 (G1-7, G2-10, G3-6)	6 (G2-2, G3-4)
2. Carcinoma adenoides cysticum	7	2
3. Adenocarcinoma	4 (G2-2, G3-2)	2 (G3-2)
4. Carcinoma neuroendocrinale	2	2
5. Sinonasal undifferentiated ca	2	2
6. Carcinoma mucoepidermale	1	1
7. Salivary duct carcinoma	2	2
8. Carcinoma verrucosum	1	
Wysoki stopień złośliwości	15 (35,7%)	15 (88,2%)

Tabela II. Klasyfikacja TNM raków masywu szczękowo-sitowego w całej analizowanej grupie (n=40) oraz w grupie z niepowodzeniami onkologicznymi (n=17)

Table II. TNM staging of the sinonasal carcinomas at the entire studied group (n=40) and the group of patients with the cancer treatment failures after primary surgical treatment (n=17).

Cecha	Cała analizowana grupa n=40	Grupa z niepowodzeniami n=17
Stadium zaawansowania miejscowego T		
1. T1	1 (2,5%)	
2. T2	8 (20,0%)	
3. T3	16 (40,0%)	5 (29,4%)
4. T4a	10 (25,0%)	12 (70,6%)
5. T4b	5 (12,5%)	
Stan zaawansowania węzłowego N		
1. N0	37 (92,5%)	10 (58,9%)
2. N1	1 (2,5%)	3 (17,6%)
3. N2	2 (5,0%)	4 (23,5%)
4. N3	0	0
Przerzuty odległe M		
1. M0	40 (100%)	15 (88,2%)
2. M1	0	2 (11,8%)
Stopień zaawansowania klinicznego TNM		
1. I	1 (2,5%)	
2. II	8 (20%)	
3. III	15 (37,5%)	3 (17,6%)
4. IVa	11 (27,5%)	12 (70,6%)
5. IVb	5 (12,5%)	
6. IVc		2 (11,8%)

Tabela III. Metody terapii pacjentów z rakami masywu szczękowo-sitowego (n=42)
Table III. Therapies of patients with sinonasal malignancies (n=42)

Metoda terapii	N	%
1. Chirurgia klasyczna	5	11,9
2. Chirurgia + radioterapia	25	59,5
3. Chirurgia + chemioradioterapia	3	7,15
4. Biopsja + radykalna radioterapia	4	9,5
5. Biopsja + radioterapia paliatywna	3	7,15
6. Biopsja + leczenie objawowe	2	4,8
Razem	42	100,00

Tabela IV. Niepowodzenia onkologiczne leczenia w grupie (n=17) pacjentów z minimum 3-letnim okresem obserwacji
Table IV. Cancer treatment failures of the entire studied group of patients (n=17) with at least 3-year survival rate

Rodzaj niepowodzenia	n	%
1. Wznowa miejscowa	8	47
2. Wznowa węzłowa	7	41,2
3. Wznowa miejscowa + węzłowa + przerzuty	1	5,9
4. Przerzuty odległe	1	5,9
Razem	17	100,0

miejscowa, rzadziej przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych [3-6, 8, 10].

Cel pracy

Celem pracy jest charakterystyka epidemiologiczno-kliniczna grupy chorych na raka masywu szczękowo-sitowego, analiza wpływu tych czynników na występowanie niepowodzeń onkologicznych leczenia i przeżycia pacjentów, leczonych z powodu niepowodzeń po pierwotnej radykalnej terapii w Dziale ORL Chirurgii Głowy i Szyi Świętokrzyskiego Centrum Onkologii w Kielcach w latach 2001–2007.

Materiał i metoda

Analizą objęto 42 chorych z rakiem jam nosa i zatok przynosowych, leczonych z zamiarem radykalnym, z minimum 3-letnim okresem obserwacji. Przeprowadzono retrospektywną analizę na podstawie historii chorób oraz bieżących obserwacji, uwzględniając następujące dane: wiek, płeć, pierwotną lokalizację nowotworu, obraz histopatologiczny, stadium zaawansowania miejscowego, węzłowego, przerzuty odległe, stadium zaawansowania klinicznego, stosowane metody terapii. Dokonano analizy występowania niepowodzeń onkologicznych w postaci wznowy miejscowej, węzłowej,

przerzutów odległych bądź drugiego pierwotnego ogniska nowotworu w zależności od czynników epidemiologiczno-klinicznych oraz obliczono prawdopodobieństwo przeżycia metodą Kaplana Meiera w całej analizowanej grupie oraz w grupie z niepowodzeniami.

Wyniki

W analizowanym okresie leczono 42 chorych (27M, 15K, M:K = 1,8:1, w wieku od 28 do 87 lat, średni wiek 65,8 lat) z rakami masywu szczękowo-sitowego.

Tabele I i II prezentują charakterystykę epidemiologiczno-kliniczną całej grupy pacjentów z rakami masywu szczękowo-sitowego (n=42), jak również grupy pacjentów z niepowodzeniami onkologicznymi pierwotnego leczenia radykalnego (n=17). Różnice w liczebności grup w tabeli I i II wynikają z tego, że klasyfikacja TNM nie obejmuje nowotworów zlokalizowanych w zatoce czołowej i klinowej. W pierwszej analizowanej grupie najczęstszym nowotworem był rak płaskonabłonkowy (23/42 = 54,8%), wywodzący się najczęściej z zatoki szczękowej (59,5%) o wysokim stadium zaawansowania miejscowego (T3+T4a+T4b) i klinicznego (III + IVa + IVb = 77,5%).

Mimo leczenia zgodnie z obowiązującymi standardami terapeutycznymi (aż 66,7% ogółu pacjentów leczonych metodą skojarzoną – chirurgia + radioterapia

Tabela V. Leczenie niepowodzeń

Table V. Methods of treatment of the recurrence after primary surgical treatment

Rodzaj niepowodzenia	n	Metoda leczenia – n
1. Wznowa miejscowa	8	chirurgia – 2 chemioterapia – 3 leczenie objawowe – 3
2. Wznowa węzłowa	7	Operacje radykalne węzłów szyjnych – 3 Operacje selektywne – 4
3. Wznowa miejscowa + węzłowa + przerzuty	1	chemioterapia – 1
4. Przerzuty odległe	1	chemioterapia – 1

Tabela VI. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w procentach w grupie pacjentów z niepowodzeniami onkologicznymi (n=17) i w całej grupie pacjentów (n=42)

Table VI. Probability of overall survival (%) at the group of patients with the cancer treatment failures after primary surgical treatment (n=17) and at the entire studied group (n=42)

Przeżycia w latach	1	2	3	4	5
Grupa z niepowodzeniami (n=17)	62,5	41,7	29,4	25,0	23,1
Cała analizowana grupa (n=42)	73,8	61,9	54,8	45,7	40,0

pia bądź chirurgia + chemioradioterapia) w grupie 42 pacjentów z minimum 3-letnim okresem obserwacji wystąpiło 17 niepowodzeń onkologicznych leczenia pierwotnego.

Najczęstszym niepowodzeniem po pierwotnym radykalnym leczeniu raków masywu szczękowo-sitowego w analizowanym materiale była wznowa miejscowa nowotworu. Ogółem niepowodzenia wystąpiły u 17/42 = 40,5% pacjentów.

Tabele I i II prezentują również charakterystykę epidemiologiczno-kliniczną grupy pacjentów z niepowodzeniami leczenia. Cechami charakterystycznymi tej grupy pacjentów są: znamienne niższy niż w całej grupie średni wiek pacjenta (52,5 lat), bardzo wysoki odsetek pacjentów z nowotworami o wysokim stopniu złośliwości histopatologicznej (88,2%), w wysokim stadium zaawansowania miejscowego (T3+T4a+T4b = 100,0%) i w wysokim stopniu zaawansowania klinicznego (III+IVa+IVb+IVc = 100,0%) Średni czas wystąpienia wznowy w analizowanym materiale to 9,7 miesiąca (6 miesięcy – wznowa miejscowa, 13 miesięcy – wznowa węzłowa). Ponad 3/4 niepowodzeń (13/17 = 76,5%) wystąpiło w pierwszym roku obserwacji, najpóźniej bo w 36 miesiącu obserwacji wystąpiła wznowa węzłowa u pacjenta z ca adenoides cysticum.

Stosując w wybranych przypadkach niepowodzeń powtórne leczenie radykalne, wyleczono jedynie 1/8 (12,5%) pacjentów ze wznową miejscową i 4/7 (57,1%) ze wznową węzłową.

Wyniki leczenia ratunkowego chorych z niepowodzeniami onkologicznymi po pierwotnym leczeniu radykalnym raka masywu szczękowo-sitowego są złe.

W analizowanym materiale uzyskano jedynie 29,4% przeżyć 3-letnich oraz 23,1% przeżyć 5-letnich.

Omówienie

Mimo coraz lepszych metod diagnostyki i terapii raków masywu szczękowo-sitowego i ścisłej współpracy interdyscyplinarnej zarówno na etapie diagnostyki, jak i leczenia, rokowanie w tej grupie raków głowy i szyi nie jest dobre. W krajach o wysokim poziomie diagnostyki i terapii tej grupy nowotworów 5-letnie przeżycia bezobjawowe oscylują pomiędzy 35 a 50% [1, 3-11]. Na tak niskie wskaźniki wyleczalności wpływają m.in. diagnostyka tych nowotworów w wysokim stadium zaawansowania miejscowego oraz ich lokalizacja w regionie anatomicznym o bardzo skomplikowanej budowie, w którym radykalność resekcji chirurgicznej guza jest często trudna do osiągnięcia [1, 3-12].

Wystąpienie niepowodzeń onkologicznych po pierwotnym leczeniu radykalnym raków masywu szczękowo-sitowego w postaci wznowy miejscowej, węzłowej, przerzutów odległych czy też drugiego pierwotnego ogniska nowotworu w sposób znamieny (około 50%) pogarsza i tak złe wyniki terapii [5, 6, 8]. Częstość niepowodzeń onkologicznych w tej grupie nowotworów wynosi od 21 do 64%, a najczęstszym niepowodzeniem jest wznowa miejscowa [3-6, 8, 10]. W analizowanym materiale niepowodzenia onkologiczne wystąpiły u 17/42 = 40,5% pacjentów leczonych pierwotnie radykalnie. Najczęstszym niepowodzeniem była wznowa miejscowa (9/42 = 21,4% ogółu leczonych) oraz wznowa węzłowa (7/42 = 16,7%), rzadko prze-

rzuty odległe (2/42 = 4,8%). Wyniki te są zbliżone do prezentowanych w piśmiennictwie, w którym autorzy donoszą, że wznowa miejscowa występuje w 11-54% (najczęściej 31-40%) ogółu leczonych, wznowa węzłowa w 8-25%, a przerzuty odległe 5-10% [3-6, 8, 10]. W prezentowanym materiale niepowodzenia wystąpiły w grupie chorych młodszych, z rakiem w wysokim stopniu zaawansowania miejscowego i klinicznego oraz w wysokim stopniu złośliwości histopatologicznej. Nie stwierdzono istotnego wpływu ani płci, ani pierwotnej lokalizacji nowotworu na częstość niepowodzeń. Wyniki dotyczące wpływu stopnia zaawansowania miejscowego i klinicznego oraz stopnia zróżnicowania raka na częstość niepowodzeń onkologicznych są zgodne z danymi z piśmiennictwa. Wg niektórych autorów, płeć męska, senioralny wiek pacjenta (stopień wydolności organizmu wg Karnowskiego <80) oraz pierwotna lokalizacja w komórkach sitowych są czynnikami gorszej prognozy [3, 4, 6, 8, 10].

W analizowanym materiale ratunkowe leczenie z zamiarem radykalnym można było zrealizować jedynie w połowie (9/17 = 52,9%) pacjentów z niepowodzeniami po pierwotnym leczeniu radykalnym, uzyskując tylko 29,4% przeżyć całkowitych 3-letnich oraz 23,1% przeżyć 5-letnich. Wyniki te są o około 50% niższe, niż te osiągnięte w całej analizowanej grupie – 54,8% przeżyć 3-letnich oraz 40,0% przeżyć 5-letnich.

Czy są w przyszłości szanse na poprawę wyników leczenia raków masywu szczękowo-sitowego? Mamy nadzieję, że tak. Ogromną szansę na poprawę wyników terapii stwarza diagnostyka tej grupy nowotworów w znacznie wcześniejszych niż dotychczas stadiach zaawansowania. Duże nadzieje należy również wiązać z optymalizacją metod terapii – doskonalenie technik chirurgicznych, lokalna chemioterapia dotętnicza (będąca nadal leczeniem typu próby klinicznej) skojarzona z chirurgią i radioterapią (Triple Modality Therapy – 81% 5-letnich przeżyć całkowitych i 67% przeżyć bezobjawowych) [16] czy też radioterapią wiązką protonów [17]. Szczególnie ta ostatnia metoda – radioterapia wiązką protonów – umożliwi dostarczenie większej dawki promieniowania na guz, a mniejszą na leżące wokół guza tkanki zdrowe i poprawia o około 50% wyniki leczenia zaawansowanych nowotworów masywu szczękowo-sitowego (87% 5-letnich przeżyć całkowitych) w porównaniu z wynikami radioterapii metodą 3D-CRT (trójwymiarowa radioterapia konformalna) bądź IMRT (radioterapia z modulacją intensywności dawki), które to metody pozwalają uzyskać 57% 5-letnich przeżyć całkowitych [3-6, 8, 10, 12-17].

Wnioski

1. Niepowodzenia onkologiczne pierwotnego leczenia chorych z rakiem masywu szczękowo-sitowego wystą-

piły u 40,5% ogółu pacjentów, najczęściej jako wznowa miejscowa (8) bądź węzłowa (7).

2. W analizowanym materiale na częstość wznów nie mają wpływu ani płeć pacjenta, ani pierwotna lokalizacja nowotworu.

3. Niepowodzenia występowały znamienne częściej u pacjentów młodszych, z nowotworami o wysokiej złośliwości histopatologicznej i w wysokim stopniu zaawansowania miejscowego i klinicznego.

4. Wystąpienie niepowodzeń onkologicznych po pierwotnym leczeniu chorych z rakiem masywu szczękowo-sitowego w sposób znamieny (o około 50%) obniża wskaźniki przeżywalności i mimo przeprowadzonego dwukrotnego leczenia z zamiarem radykalnym, całkowite przeżycia 3- i 5-letnie wynoszą odpowiednio jedynie 29,4% i 23,1% w porównaniu do 54,8% i 40,0% w całej analizowanej grupie.

PIŚMIENNICTWO

1. Bień S. Nowotwory złośliwe jam nosa i zatok przynosowych. Zasady klasyfikacji i terapii. *Magazyn Otolaryngologiczny* 2005; 14: 55-62.
2. Betlejewski S, Bilewicz R, Stankiewicz Cz, Skorek A, Gierrek T, Wardas P. i wsp. Nowotwory złośliwe nosa i zatok przynosowych w latach 1992-2001. *Otolaryngol Pol* 2006; 5: 729-736.
3. Bhattacharyya N. Factors affecting survival in maxillary sinus cancer. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2003; 9: 1016-1021.
4. Battacharyya N. Cancer of the nasal cavity. Survival and factors influencing prognosis. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg* 2002; 9: 1097-1083.
5. Day TA, Beas RA, Schlosser RJ, Woodworth BA, Barredo J, Sharma AK i wsp. Management of paranasal sinus malignancy. *Current Treatment Opinion in Oncology* 2005; 6: 3-18.
6. Dulgnerov p, Allal AS. Rak jamy nosowej i zatok przynosowych: jakie są dalsze możliwości? *Current Opinion in Otolaryngology Head and Neck Surgery* 2006; 4: 19-24.
7. Götte K, Hörmann K. Sinonasal malignancy: what's new? *ORL* 2004; 66: 85-97.
8. Klem Ch, Theler JM. Malignant tumors of the sinuses. *Emedicine* 2009; medscape.com/article.
9. Żyłka S, Bień S, Kamiński B, Postuła S, Ziółkowska M. Nowotwory złośliwe jam nosa i zatok przynosowych w materiale własnym – charakterystyka epidemiologiczna i kliniczna. *Otolaryngol Pol* 2008; 4: 436-441.
10. Lee ChH, Hur DG, Roh HJ, Rha Ki-S, Jin H-R, Rhee Ch-S i wsp. Survival rates of sinonasal squamous cell carcinoma with the new AJCC staging system. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 2: 131-134.
11. Wierzbička M, Szyfter W, Bień S, Maciejewski B, Skłodowski K, Milecki P. Zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne w wybranych nowotworach głowy i szyi. Rak szczęki i kompleksu nosowo-sitowego. *Współcz Onkol* 2006; 5: 214-220.

12. Składzień J. Leczenie nowotworów złośliwych nosa i zatok przynosowych. *Otolaryngol Pol* 2004; 1: 181-186.
13. Lund W, Howard DJ, Wei WI. Endoscopic resection of malignant tumors of the nose and sinuses. *Am J Rhinol* 2007; 21: 89-94.
14. Reseto VA, Chan AW, Deschler DG, Lin DT. Extend of surgery in the management of locally advanced sinonasal malignancies. *Head and Neck* 2010; 2: 222-229.
15. Howard DJ, Lund VJ, Wei WI. Craniofacial resection for tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses: a 25-year experience. *Head and Neck* 2006; 10: 867-873.
16. Michael II LM, Sorenson JM, Samant S, Robertson JH. The treatment of advanced sinonasal malignancies with pre-operative intra-arterial cisplatin and concurrent radiation. *Journal of Neuro-Oncology* 2005; 1: 67-75.
17. Nelson R. Proton-beam radiotherapy promising for advanced sinonasal malignancies. Multidisciplinary Head and Neck Cancer Symposium in Chandler, Arizona 2010, www.medscape.com/viewarticle.