

Тактика лечения плоскоклеточного рака полости рта стадий cT1–2cN0M0

И.М. Гельфанд¹, И.С. Романов^{1,2}, А.У. Минкин³

¹ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва;

²кафедра онкологии, факультет усовершенствования врачей ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва;

³ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет», Архангельск

Контакты: Игорь Михайлович Гельфанд igorgelf@yandex.ru

Статья посвящена проблеме выбора лечения при плоскоклеточном раке слизистой оболочки полости рта: какой из методов лечения — хирургический, лучевая терапия или их комбинация — будет наиболее подходящим при плоскоклеточном раке слизистой оболочки полости рта и языка; как воздействовать на зоны регионарного метастазирования при cN0.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта, профилактическая шейная лимфодиссекция

Treatment policy for stages cT1–2cN0M0 oral squamous cell carcinoma

I.M. Gelfand¹, I.S. Romanov^{1,2}, A.U. Minkin³

¹N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

²Department of Oncology, Postgraduate Faculty, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow;

³Northern State Medical University, Arkhangelsk

The paper deals with the choice of treatment for oral squamous cell carcinoma: which of treatment options (surgery, radiation, or their combination) will be most suitable for squamous cell carcinoma of the mouth and tongue; how to affect regional metastatic regions in cN0.

Key words: oral squamous cell carcinoma, preventive neck lymph node dissection

Плоскоклеточный рак головы и шеи имеет растущие показатели по всему миру. Среднее число заболевших в год — 400 тыс. чел. На момент постановки диагноза более чем у 50 % больных выявляется местно-распространенный характер заболевания [1]. Плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта составляет 90–95 % всех злокачественных новообразований полости рта. В 30–80 % случаев на момент осмотра выявляются регионарные метастазы [2]. В России заболеваемость плоскоклеточным раком полости рта на 2008 г. составила 10,6 на 100 тыс. чел. у мужчин и 2,0 на 100 тыс. чел. у женщин. Абсолютное число смертности населения от новообразований составило 289 257 чел., из них 8736 пришлось на плоскоклеточный рак полости рта, 4,6 % на мужчин и 1,2 % на женщин [3]. По данным различных авторов, в стадии cT1–2N0M0 диагностируется 27,9 %. По данным W.M. Koch, 84 % больных выживают в первый год после постановки диагноза, примерно 50 % из них умирают в первые 5 лет [4]. Рецидивы плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта в 90–94 % случаев возникают в первые 2 года после лечения. Регионарные метастазы отмечаются у 87 % пациентов в 1-й год наблюдения. По данным ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, у 96 % пациентов рецидив возник в первые 2 года после операции, причем у 84,4 % в течение первого года. Вместе

с метастазами в течение 2 лет продолжение опухолевого заболевания отмечено у 94,7 % [5].

В настоящее время плоскоклеточные карциномы головы и шеи удерживают ведущие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности. Для успешного лечения злокачественных новообразований этой локализации необходим дифференцированный подход в определении лечебной тактики, а в каждом конкретном случае — индивидуальная программа [6]. Выбор метода лечения обычно зависит от клинико-морфологических параметров опухоли: локализации и объема опухолевого очага, наличия метастазов в лимфатических узлах и степени гистологической дифференцировки ткани. Однако на ранних стадиях опухолевого процесса эти прогностические факторы часто неэффективны. Известно, что приблизительно 25 % пациентов имеют скрытые метастазы в лимфатические узлы [7]. Особые проблемы возникают с лечением именно таких пациентов, у которых клинически не определяются метастазы: должны ли они получать весь объем лечения? Для решения подобных практических задач возникает потребность в дополнительных прогностических факторах, которые могли бы отражать фактическое состояние опухолевой прогрессии и давать объективный прогноз развития болезни.

Плоскоклеточные карциномы слизистой оболочки дна полости рта на ранней стадии лечатся таким же

образом, как и рак языка, так как хирургический метод является предпочтительным первоначальным способом лечения. Имея дело с такими опухолями, особенно важно учитывать высокий риск остеорадионекроза нижней челюсти, который может появиться от облучения, особенно в совокупности с внутритканевой брахитерапией. Такие опухолевидные очаги полости рта могут также увеличивать риск регионарного метастазирования с увеличивающейся толщиной опухоли, и, следовательно, общей рекомендацией является лечение зон регионарного метастазирования либо хирургическим путем, либо облучением, особенно при заболевании T2, или если глубина инвазии первичной опухоли больше, чем 2–3 мм. Кроме того, в случае с небольшими, хорошо латерализованными процессами достаточно ипсилатеральной профилактической лимфодиссекции. Большинство исследований показывают меньшую выживаемость при облучении, если сравнивать с хирургическим лечением или хирургическим методом в комбинации с облучением [8, 9].

Однако С.С. Wang [8] представил превосходные 5-летние показатели выживаемости после радикальной радиотерапии для очагов T1 и T2 (92 и 71 % соответственно). В отличие от исследований этой группы, изучающих плоскоклеточный рак языка, показатели выживаемости не сильно отличались по типу применяемого способа, а также осложнения не были значительно высокими у пациентов, которые лечились брахитерапией (25 против 5 %, $p = 0,0016$). Так же гиперфракционирование не оказалось сильно улучшающим показатели выживаемости в этих очагах на ранней стадии, если сравнивать с лечением, проходящим раз в сутки. Основываясь на этих и других ретроспективных данных, можно говорить о том, что опухоли T1 на самом деле могут быть вполне поддающимися первоначальному радиотерапевтическому лечению. Среди них поверхностные (4 мм толщиной) и высокодифференцированные очаги, которые могут лечиться или брахитерапией отдельно (если находятся достаточно далеко от челюсти), или местным облучением интраорального конуса в сочетании с ортовольтным рентгеновским излучением или электронами. Все другие очаги на ранней стадии несут в себе значительно высокий риск регионарного метастазирования и лучше всего лечатся дистанционным облучением на высокой дозе до расширенных участков.

Результаты лучевой терапии (ЛТ) при начальной стадии рака слизистой оболочки дна полости рта и рака языка представлены в табл. 1 и 2.

На ранней стадии плоскоклеточный рак слизистой оболочки щеки, десны, твердого неба и ретромолярного треугольника встречается достаточно редко, что отвечает малому числу случаев рака слизистой оболочки полости рта. Хирургический подход вновь оказывается предпочтительным методом лечения для очагов T1

Таблица 1. Результаты ЛТ при начальной стадии рака слизистой оболочки дна полости рта

| Исследование | Год | Лечение | Стадия | Результат (раково-специфическая выживаемость) |
|----------------------------|------|---------------------|-------------------------|--|
| L. W. Rodgers et al. [10] | 1993 | ЛТ X X +/- ЛТ | T1/T2 T1/T2 T1/T2 | 86/89 (2 года) 90/75 (2 года) 100/100 (2 года) |
| C. C. Wang [8] | 1997 | ЛТ | T1/T2 | 92/71 (5 лет) |
| D. G. Sessions et al. [11] | 2002 | ЛТ X X + ЛТ | T1/T2 T1/T2 T1/T2 | 42/33 (5 лет) 81/50 (5 лет) 75/42 (5 лет) |

Примечание (здесь и в табл. 2). X – хирургическое лечение.

и поверхностных очагов T2, а облучение применяется при больших опухолях T2, щечных очагах, повреждающих комиссуру, и ретромолярных областях, поражающих тонзиллярную подушку, мягкое небо или слизистую оболочку щеки. Также ЛТ может применяться с адьювантной целью при поражениях с неблагоприятными патологическими свойствами на краях резекции (например: поврежденные/близкие края, периневральная инвазия, увеличивающаяся толщина опухоли/глубина инвазии). Ранние очаги в этих местах имеют средне-высокий показатель как явных, так и скрытых повреждений первого эшелона лимфатических узлов, что влечет за собой как минимум ипсилатеральное облучение или фасциально-футлярное иссечение клетчатки шеи со стороны поражения [12, 13].

Таблица 2. Результаты ЛТ при начальной стадии рака языка

| Исследование | Год | Лечение | Стадия | Результат (раково-специфическая выживаемость) |
|----------------------------|------|-------------------|-------------------------|---|
| D. A. Fein et al. [14] | 1994 | ЛТ X +/- ЛТ | T1/T2 T1/T2 | 79/72 (2 года) 76/76 (2 года) |
| C. C. Wang [8] | 1997 | ЛТ | T1/T2 | 85/69 (5 лет) |
| D. G. Sessions et al. [11] | 2002 | ЛТ X X + ЛТ | T1/T2 T1/T2 T1/T2 | 75/59 (5 лет) 71/87 (5 лет) 81/50 (5 лет) |

Наиболее распространенным видом рака полости рта является рак языка. Практически все опухоли появляются на латеральной или вентральной поверхности языка, и около 50 % пациентов имеют клиническое подтверждение регионарных метастазов [15]. Кроме того, R. M. Myers et al. зарегистрировали 19 % случаев скрытых заболеваний в очагах T1N0 и T2N0, подчеркивая необходимость в обследовании шеи даже на ранней стадии заболевания [13]. Частота возникновения регионарных метастазов резко возрастает с глубиной инва-

зии/толщиной опухоли на 2–5 мм (зависит от исследования) и со степенью дифференцировки, что является двумя особенно важными факторами при рассмотрении факультативного лечения зон регионарного метастазирования [16, 17]. Вследствие этого факультативное облучение уровня I и II зон регионарного метастазирования рекомендуется для высоко- или среднедифференцированных очагов T1, при этом вся шея должна быть облучена при выявлении T2 и/или низкодифференцированных опухолей.

Некоторые клиницисты даже выступают за стандартное включение ипсилатерального уровня III и IV зон регионарного метастазирования в объем удаляемых тканей, так как некоторые исследования демонстрируют высокие показатели пропущенных метастазов (15,8 %) даже у пациентов с заболеванием на ранней стадии [18]. Большинство хорошо латерализированных и поверхностных очагов T1 и T2 могут быть только прооперированы. Для сравнения, ЛТ является первоначальным способом лечения центральных опухолей, или при наличии в краях резекции опухолевых клеток. На самом деле, W.L. Hicks et al. [19] зарегистрировали частоту рецидивов только у 9 % пациентов, с краями резекции более 1 см, снова делая акцент на необходимости адъювантной терапии для последней группы пациентов. Результаты терапии характерного облучения обычно хорошие, где это возможно и свойственно, а также благоприятны, если сравнивать с операцией или вмешательством с облучением. Более того, ранние исследования C.C. Wang et al. [8], проведенные в центральной больнице штата Массачусетс, показали статистически важное преимущество гиперфракционирования, особенно если это касается опухолей языка T2. Например, 5-летние показатели выживаемости 91 % в сравнении с 82 % для очагов T1 ($p = 0,04$) и 82 % в сравнении с 43 % для очагов T2 ($p = 0,0001$) были установлены с фракционированием 2 раза в сутки в сравнении с фракционированием 1 раз в сутки.

Эти же исследователи показали, что различные методы лучевого воздействия (с увеличением дозы) (например, интерстициальная имплантация, интраоральный конус или дистанционно-лучевая терапия) могут применяться с сокращением воздействия на здоровые ткани. Они продемонстрировали указанные выше 5-летние показатели выживаемости с использованием интраорального конуса, сравнивая с брахитерапией и дистанционно-лучевой терапией (90 % против 70 % и 60 % для очагов T1; 81 % против 38 % и 52 % для очагов T2). Разница между интраоральным конусом и другими техниками повышения была особенно заметна у опухолей T2 ($p = 0,0001$) [8].

Лечение зон регионарного метастазирования

По данным Un Chang Choi из корейского Университета Ёнсе (2010), наличие регионарных метастазов при плоскоклеточном раке полости рта является ос-

новной причиной неблагоприятного прогноза. Выбор лечения в стадии N0 основывается на возможности выявления клинически латентных метастазов в регионарных лимфатических узлах шеи, которая варьирует в пределах 10–50 %.

Лечение зон регионарного метастазирования является показанием к комбинированному или комплексному лечению. Сторонники комбинированного лечения плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта считают наличие регионарных метастазов показанием к комбинированному лечению с ЛТ на первом этапе. Как правило, при радикальной ЛТ на первичный очаг, на зоны регионарного метастазирования суммарная очаговая доза доводится до 50–56 Гр с последующим выполнением хирургического этапа в объеме фасциально-фулярного иссечения клетчатки шеи с одной либо с двух сторон. Так, по данным S. Diaz et al. (2003), у 26 % больных регионарные метастазы клинически не выявляются. После профилактической шейной диссекции частота регионарных метастазов снижается в 1,7 раза.

Уманах Найак и др. провели ретроспективное исследование среди 60 пациентов, ранее не наблюдавшихся, с ранней (1/T2N0) стадией рака, локализованной на передней части языка, оперированных в центре «Аполло» (Хайдерабад, Индия) в период с 1997 по 2007 г. Во всех случаях было выполнено широкое иссечение пораженного участка языка, и после детального обсуждения рисков и преимуществ подхода пациенты либо оставались под наблюдением, либо проходили elective шейную диссекцию. До 2001 г. все шейные диссекции были селективными (супраомохиоидальными), однако после нескольких неудачных случаев с появлением рецидива метастазов с 2001 г. стали проводить модифицированную радикальную шейную диссекцию. Всем пациентам, у которых выявлялись метастазы в лимфатических узлах шеи, проводили послеоперационную ЛТ. Пациенты дополнительно проходили наблюдение на предмет появления рецидивов метастазов на шее еще 2 года после операции. Как результат, общее количество возникновения рецидивов метастазов на шее составило 22 %. Количество рецидивов составило 29; 21 и 8 % в группах, в которых проводилось наблюдение, селективная шейная лимфодиссекция и модифицированная радикальная шейная лимфодиссекция, соответственно. Большинство (88 %) неудачных случаев при рецидиве метастазов на шее были успешно вылечены, однако в группах с шейной диссекцией при возникновении рецидива спасти никого не удалось. Все рецидивы в группах с шейной диссекцией были локализованы в верхней части шеи, и у 60 % гистологический анализ на наличие метастазов был отрицательным.

Таким образом, можно сделать вывод, что радикальная шейная диссекция предпочтительнее для пациентов, оперируемых на ранних стадиях рака языка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jemal A., Murray T., Ward E. et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005;55:10–30.
2. Anis R., Gaballah K. Oral cancer in the UAE: a multicenter, retrospective study. *Libyan J Med* 2013 Aug 27;8:21782.
3. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2010 г. М., 2012.
4. Koch W.M. Head and neck cancer. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier, 2010.
5. Пачес А.И., Ольшанский В.О., Любаев В.Л., Туок Т.Х. Злокачественные опухоли полости рта, глотки и гортани. М., 1988.
6. Кицманюк З.Д., Чойнзонов Е.Л., Мусабаева Л.И., Новиков В.А. Тактика лечения рака гортани на современном этапе. *Сиб онкол журн* 2003;2:3–11.
7. Kleiner D.E., Stetler-Stevenson W.G. Matrix metalloproteinases and metastasis. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999;43 Suppl:S42–51.
8. Wang C.C. Radiation therapy for head and neck neoplasms, 3rd ed. New York: Wiley-Liss, 1997.
9. Greene F. AJCC Cancer Staging Handbook. Chicago: Springer, 2002.
10. Rodgers L.W. Jr, Stringer S.P., Mendenhall W.M. et al. Management of squamous cell carcinoma of the floor of mouth. *Head Neck* 1993;15:16–9.
11. Sessions D.G., Spector G.J., Lenox J. et al. Analysis of treatment results for oral tongue cancer. *Laryngoscope* 2002;112(4):616–25.
12. Byers R.M., Newman R., Russell N. et al. Results of treatment for squamous carcinoma of the lower gum. *Cancer* 1981;47:2236–8.
13. Byers R.M., Anderson B., Schwarz E.A. et al. Treatment of squamous carcinoma of the retromolar trigone. *Am J Clin Oncol* 1984;7(6):647–52.
14. Fein D.A., Mendenhall W.M., Parsons J.T. et al. Carcinoma of the oral tongue: a comparison of results and complications of treatment with radiotherapy and/or surgery. *Head Neck* 1994;16:358–65.
15. Матякин Е.Г. Клинические аспекты регионарного метастазирования рака языка и гортани. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1988.
16. Spiro R.H., Huvos A.G., Wong G.Y. et al. Predictive value of tumor thickness in squamous carcinoma confined to the tongue and floor of the mouth. *Am J Surg* 1986;152:345–50.
17. O-Charoenrat P., Pillai G., Patel S. et al. Tumour thickness predicts cervical nodal metastases and survival in early tongue cancer. *Oral Oncol* 2003;39:386–90.
18. Byers R.M., Weber R.S., Andrews T. et al. Frequency and therapeutic implications of «skip metastases» in the neck from squamous carcinoma of the oral tongue. *Head Neck* 1997;19:14–9.
19. Hicks W.L. Jr, North J.H. Jr, Loree T.R. et al. Surgery as a single modality therapy for squamous cell carcinoma of the oral tongue. *Am J Otolaryngol* 1998;19:24–8.