

DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-2-65-69



Оценка качества шейной лимфодиссекции у пациентов с плоскоклеточным раком полости рта

Д.М. Фаткуллин, А.О. Гузь, А.С. Захаров, А.В. Гарев, М.И. Соколова

ГАОУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»; Россия, 454087 Челябинск, ул. Блюхера, 42

Контакты: Дмитрий Маратович Фаткуллин dima.fatkullin9@gmail.com

Плоскоклеточный рак полости рта – одна из ведущих патологий в структуре опухолей головы и шеи в РФ и в целом во всем мире. При оценке прогноза метастазы в лимфатические узлы шеи являются единственным ключевым критерием, оказывающим влияние на показатели выживаемости, вероятность развития рецидива и отдаленных метастазов у пациентов с данным заболеванием. В хирургическом лечении рака полости рта шейная лимфаденэктомия является основным этапом хирургического вмешательства. В данном обзоре проанализированы способы оценки качества выполнения шейной лимфодиссекции при плоскоклеточном раке полости рта. Оценочные критерии условно можно разделить на прогностические (экстракапсулярное распространение метастаза в лимфатическом узле, размеры наибольшего метастатического узла, количество удаленных лимфатических узлов (lymph node yield), отношение количества пораженных лимфатических узлов к общему количеству исследованных лимфатических узлов (lymph node ratio), топография метастаза) и качественные (lymph node yield, lymph node ratio). В клинической практике в настоящее время используют прогностические показатели операционного материала после шейной лимфодиссекции, за исключением lymph node yield и lymph node ratio. В данной работе проанализированы критерии для объективной оценки качества шейной лимфаденэктомии, рассмотрена клиническая и прогностическая значимость этих показателей.

Ключевые слова: полость рта, рак языка, рак полости рта, плоскоклеточный рак полости рта, шейная лимфодиссекция, шейная лимфаденэктомия, стандартизация, количество лимфатических узлов, отношение лимфатических узлов

Для цитирования: Фаткуллин Д.М., Гузь А.О., Захаров А.С. и др. Оценка качества шейной лимфодиссекции у пациентов с плоскоклеточным раком полости рта. Опухоли головы и шеи 2023;13(2):65–9. DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-2-65-69

Evaluation of the quality of neck dissection in patients with oral cavity squamous cell carcinoma

D.M. Fatkullin, A.O. Guz, A.S. Zaharov, A.V. Garev, M.I. Sokolova

Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine; 42 Bluhara St., Chelyabinsk 454087, Russia

Contacts: Dmitry Maratovich Fatkullin dima.fatkullin9@gmail.com

Oral cavity squamous cell carcinoma is one of the leading localizations in the structure of head and neck cancers in the Russian Federation and in the world. Neck metastases are the key criterion which influence to survival, recurrence, and distant metastases in patients with oral squamous cell carcinoma. Neck dissection is a main step in the surgical treatment of oral squamous cell carcinoma. This literature review analyzes data on possible methods for assessing the quality of neck dissection in squamous cell carcinoma of the oral cavity. Evaluation criteria can be conditionally divided into prognostic (lymph node extracapsular extension, the size of the largest neck metastasis, lymph node yield, lymph node ratio, metastasis topography) and qualitative (lymph node yield, lymph node ratio). Nowadays, there are some prognostic factors of surgical specimen after neck dissection which we use in clinical practice except for lymph node yield, lymph node ratio. This paper analyzes the criteria for an objective assessment of the quality of the operation “neck dissection”. The clinical and prognostic significance of these parameters is considered.

Keywords: oral cavity, tongue cancer, oral cancer, squamous cell carcinoma of oral cavity, neck dissection, standardization, lymph node yield, lymph node ratio

For citation: Fatkullin D.M., Guz A.O., Zaharov A.S. et al. Evaluation of the quality of neck dissection in patients with oral cavity squamous cell carcinoma. Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2023;13(2):65–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-2-65-69

Введение

Плоскоклеточный рак полости рта является одной из ведущих патологий в структуре опухолей головы и шеи во всем мире. В 2021 г. заболеваемость раком полости рта I и II стадий в РФ составила 35,3 %, III и IV стадий — 64,7 % [1]. Метастазы в лимфатические узлы (ЛУ) шеи являются единственным ключевым критерием, оказывающим влияние на показатели выживаемости, вероятность развития рецидива и отдаленных метастазов у пациентов с данной патологией. По некоторым данным, метастазы в ЛУ шеи снижают показатели выживаемости на 50 % [2, 3]. В 20 % случаев встречаются скрытые метастазы [2, 3].

Шейная лимфаденэктомия является ключевым этапом хирургического лечения при данной локализации опухолей. При объективизации хирургического вмешательства существуют четкие критерии оценки операции на первичном очаге, такие как оценка краев и дна резекции. При выполнении шейной лимфаденэктомии в клинической практике мы опираемся на анатомию, общепринятую классификацию и технические аспекты операции [4, 5], что не дает объективной оценки выполненного вмешательства.

В классификации Tumor, Nodus and Metastasis (TNM) 8-го издания критерий N не является надежным в плане прогноза для пациента и не позволяет точно оценить проведенную операцию на ЛУ шеи. Известно, что выявление метастазов в шейных ЛУ зависит от качества шейной лимфаденэктомии и работы патоморфолога. В национальных клинических рекомендациях объективные критерии оценки качества шейной лимфаденэктомии при плоскоклеточном раке полости рта не представлены. Только в рекомендациях Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) упоминается единственный критерий — количество удаленных ЛУ.

К критериям оценки качества шейной лимфаденэктомии в настоящее время относят 2 показателя: количество удаленных ЛУ (lymph node yield, LNY) и отношение количества пораженных ЛУ к общему числу исследованных ЛУ (отношение ЛУ; lymph node ratio, LNR), а к критериям прогноза пациента — экстракапсулярное распространение метастаза в ЛУ, размеры наибольшего метастатического ЛУ, LNY, LNR и топография метастаза [6].

Представленные критерии (LNY и LNR) продемонстрировали корреляцию с показателями выживаемости у пациентов с колоректальным раком, раком желудка, мочевого пузыря, легкого, молочной железы [7–10]

и были внесены в соответствующие клинические рекомендации.

Оценка качества выполненной операции, на наш взгляд, является одним из ключевых показателей качества оказываемой медицинской помощи и ведущим звеном в стандартизации и объективизации лечения. Критерии для подобной оценки должны быть простыми, демонстрировать объем выполненного хирургического вмешательства и в то же время иметь прогностическую значимость для лечения пациента.

Количество удаленных лимфатических узлов

Подсчет LNY при шейной лимфодиссекции является общепринятой процедурой, выполняемой патоморфологом. До настоящего времени в национальных клинических рекомендациях не определено значение минимального количества ЛУ для данного этапа операции при плоскоклеточном раке полости рта.

В 2016 г. V. Divi и соавт. в двух своих ключевых исследованиях продемонстрировали статистически значимое улучшение показателей общей выживаемости при удалении ≥ 18 ЛУ в ходе шейной лимфодиссекции [11, 12]. Другие авторы позже получили схожие результаты [13–17].

В систематическом обзоре W.W.B. de Kort и соавт. проанализированы 15 исследований, в которых оценивался прогностический вклад количества удаленных ЛУ при шейной лимфодиссекции у пациентов с плоскоклеточным раком полости рта. Было выявлено, что удаление ≥ 18 ЛУ имело связь с улучшением показателей общей выживаемости и прогностической значимости [18].

Стоит отметить, что в исследованиях, включенных в систематический обзор, авторы не придают значения возможным причинам этой зависимости. Авторы рассматривают такие варианты:

- 1) при большем количестве удаленных ЛУ уменьшается количество «оставленных» ЛУ, наличие которых даже при их малых размерах повышает риск развития рецидива;
- 2) данный показатель может быть связан с уровнем квалификации хирурга. Так, в колоректальной хирургии получены более высокие показатели LNY, если операцию выполнял опытный хирург [19].

Важно отметить, что в практике часто наблюдают неудовлетворенность гистологическим заключением патоморфолога со стороны хирурга-онколога, непонимание важности тех или иных показателей и характеристик опухолей, а также тщательного подсчета и оценки удаленных ЛУ. Это свидетельствует

об актуальности проблемы отсутствия единых протоколов гистологических исследований, согласованных хирургами и морфологами нашей страны. Подобные проблемы описывают и зарубежные коллеги [20]. У морфологов же возникают вопросы о фиксации и транспортировке операционного материала, что связано с отсутствием стандартизации.

В 2022 г. опубликовано исследование, в котором авторы попытались ответить на многие указанные выше вопросы. J. Lopez и соавт. выдвинули гипотезу о влиянии опыта хирурга и морфолога на показатель LNY [21]. В данной работе в 88 % случаев были удалены ≥ 18 ЛУ. При статистическом анализе зависимости LNY (≥ 18) от квалификации хирурга или морфолога выявлено не было. В ходе анализа случаев удаления < 18 ЛУ обнаружена статистически значимая связь с объемом шейной лимфодиссекции и периодом времени. Таким образом, при лимфодиссекции большего количества уровней шейных ЛУ получено более высокое значение LNY. Периоды времени в исследовании были установлены как 2015–2016 гг. и 2017–2018 гг. С 2017 г. в данном учреждении началось обсуждение необходимости тщательной оценки LNY, важности маркировки и транспортировки операционного материала.

Отношение лимфатических узлов

Показатель LNR стал использоваться, когда стало понятно, что в классификации TNM критерий N не является достаточно достоверным в плане прогноза для пациента. Этот критерий должен был компенсировать возможные статистические ошибки (bias), поскольку оценивал информацию с 2 сторон: 1) регионарное распространение заболевания (метастазы в ЛУ шеи); 2) хирургическое лечение в объеме шейной лимфодиссекции (общее количество удаленных ЛУ) [22].

S.G. Patel и соавт. организовали первое мультицентровое исследование в составе International Consortium for Outcome Research in Head and Neck Cancer, целью которого была оценка значимости критерия LNR [22]. В данное исследование были включены 4254 пациента. Значение $LNR \geq 0,07$ продемонстрировало статистически значимое снижение показателей общей выживаемости у больных плоскоклеточным раком полости рта и стало первым предельным значением (cut-off), полученным на большой когорте пациентов.

T.H. Huang и соавт. в 2019 г. опубликовали систематический обзор, в который вошли 19 исследований [20]. Анализ всех граничных значений LNR как независимых прогностических факторов, влияющих на показатели общей, безрецидивной и болезнь-специфичной выживаемости, продемонстрировал статистическую значимость. Минимальное значение LNR составило 0,025. Если экстраполировать полученные данные в клиническую практику, на каждый метастаз нужно удалять минимум 40 ЛУ. Это обуславливает необходимость

выполнения модифицированной радикальной шейной лимфаденэктомии и расширенной радикальной шейной лимфаденэктомии при выявленном метастатическом поражении ЛУ шеи. Несмотря на полученные результаты, авторы выражают надежду на возможность выполнения селективной шейной лимфаденэктомии при метастазах в ЛУ шеи. Также они указывают на необходимость описания протоколов морфологов учреждений, методов фиксации и нарезки препаратов для стандартизации исследований. Отношение ЛУ рассматривается как показатель, который будет внесен в TNM.

О. Юсса и соавт. в 2019 г. опубликовали первые результаты своего проспективного многоцентрового международного исследования [23], целью которого была более точная детализация показателей LNY и LNR, а именно их определение для каждого вида лимфодиссекции по уровням удаленных ЛУ. Окончательные результаты будут опубликованы в январе 2024 г. Z. Gartagani и соавт. в 2022 г. [24] представили данные своего систематического обзора, которые были аналогичны данным исследования T.H. Huang и соавт. [20].

Отношение лимфатических узлов и критерий N классификации Tumor, Nodus and Metastasis 8-го издания

В современной онкохирургии одними из ключевых вопросов являются актуальность критериев прогноза и возможность их улучшения. Является ли критерий N TNM 8-го издания полноценным показателем, способным определить качество выполненной лимфодиссекции и достоверно оценить прогноз пациента?

G.A. Beltrami и соавт. в 2020 г. в своей работе сравнили 2 критерия: LNR и N [25]. Согласно полученным данным LNR оказался независимым прогностическим фактором общей выживаемости. При этом прогностическая сила LNR была статистически выше, чем критерия N. Критерий N не имел статистической значимости в плане предиктивности общей выживаемости, а LNR — в плане предиктивности безрецидивной выживаемости, но p стремился к 0,05. Это указывает на положительную тенденцию и может быть связано с недостаточным количеством пациентов.

Заключение

Шейная лимфодиссекция является одним из ключевых этапов хирургического лечения пациентов с плоскоклеточным раком полости рта. Оценка качества выполнения хирургических вмешательств в настоящее время является актуальным вопросом в хирургии опухолей головы и шеи, а также в онкохирургии в целом. В своем обзоре мы хотели актуализировать вопрос стандартизации выполнения шейной лимфодиссекции, продемонстрировать варианты критериев оценки.

Для стандартизации хирургического вмешательства необходима разработка совместно с патоморфологами

протоколов фиксации, транспортировки, оценки операционного материала и протокола гистологического заключения. Мы считаем, что анализ количества

удаленных ЛУ и отношения ЛУ необходим и важен в исследованиях, в том числе проспективных, а также в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадной. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с. The state of oncological care to the population of Russia in 2021. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – branch of the Federal State Budgetary Institution “NMIC of Radiology” of the Ministry of Health of Russia, 2021. 239 p. (In Russ.).
2. D’Cruz A.K., Vaish R., Kapre N. et al. Head and neck disease management group. Elective versus therapeutic neck dissection in node-negative oral cancer. *N Engl J Med* 2015;373(6):521–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1506007
3. De Bree R., van der Waal I., Doornaert P. et al. Indications and extent of elective neck dissection in patients with early stage oral and oropharyngeal carcinoma: nationwide survey in the Netherlands. *J Laryngol Otol* 2009;123(8):889–98. DOI: 10.1017/S0022215109004800
4. Robbins K.T., Clayman G., Levine P.A. et al. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128(7):751–8. DOI: 10.1001/archotol.128.7.751
5. Robbins K.T., Shaha A.R., Medina J.E. et al. Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;134(5):536–8. DOI: 10.1001/archotol.134.5.536
6. Huang S.H., Chernock R., O’Sullivan B., Fakhry C. Assessment criteria and clinical implications of extranodal extension in head and neck cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2021;41:265–78. DOI: 10.1200/EDBK_320939
7. Liu D., Chen Y., Deng M. et al. Lymph node ratio and breast cancer prognosis: a meta-analysis. *Breast Cancer (Tokyo, Japan)* 2014;21(1):1–9. DOI: 10.1007/s12282-013-0497-8
8. Ku J.H., Kang M., Kim H.S. et al. Lymph node density as a prognostic variable in node-positive bladder cancer: a meta-analysis. *BMC Cancer* 2015;15:447. DOI: 10.1186/s12885-015-1448-x
9. Zhang M.R., Xie T.H., Chi J.L. et al. Prognostic role of the lymph node ratio in node positive colorectal cancer: a meta-analysis. *Oncotarget* 2016;7(45):72898–907. DOI: 10.18632/oncotarget.12131
10. Ceelen W., Van Nieuwenhove Y., Pattyn P. Prognostic value of the lymph node ratio in stage III colorectal cancer: a systematic review. *Ann Surg Oncol* 2010;17(11):2847–55. DOI: 10.1245/s10434-010-1158-1
11. Divi V., Chen M.M., Nussenbaum B. et al. Lymph node count from neck dissection predicts mortality in head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:3892–7. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.3863
12. Divi V., Harris J., Hariri P.M. et al. Establishing quality indicators for neck dissection: correlating the number of lymph nodes with oncologic outcomes (NRG oncology RTOG 9501 and RTOG 0234). *Cancer* 2016;122(22):3464–71. DOI: 10.1002/cncr.30204
13. Chow T.L., Kwan W.W.Y., Fung S.C., Ho L.I. Prognostic value of lymph node density in buccal squamous cell carcinoma. *Am J Otolaryngol* 2017;38(5):529–32. DOI: 10.1016/j.amjoto.2017.05.001
14. Ebrahimi A., Clark J.R., Amit M. et al. Minimum nodal yield in oral squamous cell carcinoma: defining the standard of care in a multicenter international pooled validation study. *Ann Surg Oncol* 2014;21:3049–55. DOI: 10.1245/s10434-014-3702-x
15. Gomez E.D., Chang J.C., Ceremak J.J. et al. Impact of lymph node yield on survival in surgically treated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2021;164:146–56. DOI: 10.1177/0194599820936637
16. Pou J.D., Barton B.M., Lawlor C.M. et al. Minimum lymph node yield in elective level I–III neck dissection. *Laryngoscope* 2017;127(9):2070–3. DOI: 10.1002/lary.2654
17. Lee S., Kim H.J., Cha I.H., Nam W. Prognostic value of lymph node count from selective neck dissection in oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2018;47(8):953–8. DOI: 10.1016/j.ijom.2018.03.007
18. De Kort W.W.B., Maas S.L.N., Van Es R.J.J., Willems S.M. Prognostic value of the nodal yield in head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review. *Head Neck* 2019;41(8):2801–10. DOI: 10.1002/hed.25764
19. Ostadi M.A., Harnish J.L., Steglenko S., Urbach D.R. Factors affecting the number of lymph nodes retrieved in colorectal cancer specimens. *Surg Endosc* 2007;21(12):2142–6. DOI: 10.1007/s00464-007-9414-6
20. Huang T.H., Li K.Y., Choi W.S. Lymph node ratio as prognostic variable in oral squamous cell carcinomas: systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol* 2019;89:133–43. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2018.12.032
21. Lopez J., Reategui M.L., Rooper L. et al. Node count as a quality indicator in surgically treated mucosal head and neck squamous cell cancer. *Laryngoscope* 2022. DOI: 10.1002/lary.30429
22. Patel S.G., Amit M., Yen T.C. et al. Lymph node density in oral cavity cancer: results of the International Consortium for Outcomes Research. *Br J Cancer* 2013;109(8):2087–95. DOI: 10.1038/bjc.2013.570
23. Iocca O., Alessio Farcomeni A., De Virgilio A. et al. Prognostic significance of lymph node yield and lymph node ratio in patients affected by squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: study protocol for a prospective, multicenter, observational study. *Contemp Clin Trials Commun* 2019;14:100324. DOI: 10.1016/j.conctc.2019.100324
24. Gartagani Z., Doumas S., Kyriakopoulou A. et al. Lymph node ratio as a prognostic factor in neck dissection in oral cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel)* 2022;14(18):4456. DOI: 10.3390/cancers14184456
25. Beltramini G.A., Belloni L.M., Fusco N. et al. Comparing prognostic utility between the 8th edition of TNM staging system and the lymph node ratio for oral squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2021;43(10):2876–82. DOI: 10.1002/hed.26769

Вклад авторов

Д.М. Фаткуллин: обзор литературы по теме статьи, написание текста статьи;
А.О. Гузь, А.С. Захаров, А.В. Гарев, М.И. Соколова: научное редактирование.

Authors' contributions

D.M. Fatkullin: reviewing of publications of the article's theme, article writing;
A.O. Guz, A.S. Zaharov, A.V. Garev, M.I. Sokolova: scientific editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.М. Фаткуллин / D.M. Fatkullin: <https://orcid.org/0000-0001-9533-4107>

А.О. Гузь / A.O. Guz: <https://orcid.org/0000-0002-8164-2261>

А.С. Захаров / A.S. Zaharov: <https://orcid.org/0000-0002-7435-3306>

А.В. Гарев / A.V. Garev: <https://orcid.org/0000-0002-1831-3748>

М.И. Соколова / M.I. Sokolova: <https://orcid.org/0000-0002-9026-1153>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Funding. The article was prepared without external funding.

Статья поступила: 01.06.2023. Принята к публикации: 03.07.2023.

Article submitted: 01.06.2023. Accepted for publication: 03.07.2023.