

О.О. Галай^{1,2}, Б.Т. Білінський², С.Г. Бондаренко¹, О.Р. Дуда¹, О.В. Друзюк¹, С.Ю. Карп¹,
В.Ю. Лудчак¹, І.М. Сендега¹, Р.Р. Сліпецький², М.Р. Шмідт¹, Т.Р. Цьолко¹

Погляд на проблему лікування пацієнтів з плоскоклітинним раком язика T1-2N0M0

¹Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр

²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Одержано 22.11.2021

Прийнято до друку 8.12.2021

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.45-1.28864

Мета. Розглянути причини недостатньої ефективності лікування хворих на рак язика T1-2N0M0. **Об'єкт і методи.** Проведено ретроспективний аналіз даних про 97 пацієнтів, що знаходилися на лікуванні у відділенні пухлин голови та шиї Львівського онкоцентру з причини плоскоклітинного раку язика T1-2N0M0. Виділено 6 груп у залежності від методу лікування. У 29 (29,9%) хворих проведено лише хірургічне лікування, у 41 (42,3%) випадку — операцію + променевою терапію, у 7 (7,2%) — хіміопроменеве лікування після операції. У 8 (8,2%) хворих проведено лише курс променевої терапії, у 4 (4,1%) випадках — лише хіміопроменеву терапію, а 8 (8,2%) пацієнтів відмовилися від лікування. У 77 пацієнтів проведено хірургічне втручання, з них у 29 (37,7%), окрім видалення первинної пухлини, зроблено селективну лімфаденектомію I–III рівнів. **Результати.** Медіана виживаності хворих, які отримали лікування, становила 87 міс, а у пацієнтів, що відмовилися від нього, сягала лише 5 міс (95% довірчий інтервал (ДІ) 4,2–5,7). П'ятирічна виживаність у хворих з категорією T1 становила 71,4%, та була достовірно кращою, ніж у пацієнтів з раком язика T2, за якої вона становила 48,8% ($\chi^2=30,1$; $p=0,00042$). П'ятирічна виживаність у підгрупі без лімфаденектомії була нижчою і становила 54,5% (95% ДІ 47,3–61,7), а у разі її виконання — 62,6% (95% ДІ 53,1–72,1). Якщо променева терапія застосовувалася перед операцією ($n=13$), загальний рівень виживаності становив $20,2\pm 4,9$ міс, водночас при проведенні опромінення в ад'ювантному режимі ($n=28$) цей показник досягав $49,2\pm 7,0$ міс. **Висновки.** При ранньому раку язика I–II стадії перевагу має первинне хірургічне лікування, що покращує показники загальної 5-річної виживаності. Навіть за відсутності ураження регіонарних лімфатичних вузлів (N0) доцільно проведення курсу ад'ювантної променевої терапії.

Ключові слова: рак язика; I–II стадія; ефективність лікування.

ВСТУП

Не дивлячись на відносно сприятливий прогноз при лікуванні хворих з ранніми стадіями раку язика T1-2N0M0, частота рецидиву досягає 20–30% [1, 2]. Відсутність надійних критеріїв ранньої діагностики субклінічних регіонарних метастазів призвела до впровадження в клінічну практику профілактичних заходів на зонах регіонарного лімфовідтоку. Це в основному променевий і хірургічний методи.

Для покращення результатів лікування інколи проводять профілактичну підшелепну лімфаденектомію I–III рівнів, але навіть за такої тактики кількість рецидивів залишається значною. В основі сучасного підходу до лікування раку язика лежить хірургічне втручання з наступним курсом променевої терапії залежно від конкретної клінічної ситуації [3]. Основною причиною прогресування захворювання є реалізація регіонарних метастазів, частота яких досягає 50% і більше після радикального лікування [4, 5].

Метою цього дослідження було розглянути причини недостатньої ефективності лікування хворих на рак язика T1-2N0M0.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ

Проведено ретроспективний аналіз даних 97 пацієнтів, що знаходилися на лікуванні у відділенні пухлин голови та шиї Львівського онкологічного центру у 2009–2018 рр. з причини раку язика (C02 згідно з Міжнародною класифікацією хвороб десятого перегляду) T1-2N0M0. Гістологічно в усіх морфологічно було підтверджено плоскоклітинний рак.

Виділено 6 груп залежно від методу лікування. У 29 (29,9%) хворих проведено лише хірургічне втручання, у 41 (42,3%) випадку — операцію+променеву терапію, 7 (7,2%) — хіміопроменеве лікування після операції. У 8 (8,2%) хворих проведено лише курс променевої терапії, у 4 (4,1%) — лише хіміопроменеву терапію, а 8 (8,3%) пацієнтів відмовилися від

лікування. Окрім основних груп, виділено декілька підгруп залежно від послідовності методів лікування (табл. 1).

Променева терапія проводилася в дозі 60–70 Гр., хіміотерапія включала 4–6 курсів (цисплатин+фторурацил). Оцінку виживаності проводили шляхом аналізу кривих за методом Каплана — Майєра.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Більшість пацієнтів становили чоловіки — 67,1% ($n=73$), жінки — 32,9% ($n=24$). Середній вік хворих — $59,9\pm 1,3$ роки, але найчастіше 29,9% ($n=29$) це були пацієнти вікової групи 61–70 років (рис. 1).

Медіана виживаності хворих, які отримали лікування, становила 87 міс, а у пацієнтів, що відмовилися від нього, — лише 5 міс (95% ДІ 4,2–5,7). П'ятирічна виживаність у хворих з категорією T1 становила 71,4%, та була достовірно вищою, ніж у хворих з раком язика T2, за якої вона становила 48,8% ($\chi^2=30,1$; $p=0,00042$) (рис. 2).

У 77 пацієнтів проведено резекцію язика, у 29 (37,7%) з них, окрім видалення первинного вогнища, зроблено підшелепну се-

Таблиця 1. Розподіл хворих на групи відповідно до методу лікування

N	Метод лікування	Кількість (n)	Кількість (%)
1	Хірургія	23	23,7
1a	Хірургія+лімфаденектомія	6	6,2
2	Хірургія+променева терапія	17	17,5
2a	Хірургія+лімфаденектомія+променева терапія	11	11,3
2б	Променева терапія+хірургія	9	9,3
2в	Променева терапія+хірургія+лімфаденектомія	4	4,1
3	Хірургія+лімфаденектомія+хіміопроменева терапія	7	7,2
4	Променева терапія	8	8,2
5	Хіміопроменева терапія	4	4,1
6	Відмова	8	8,3
	Загалом	97	100

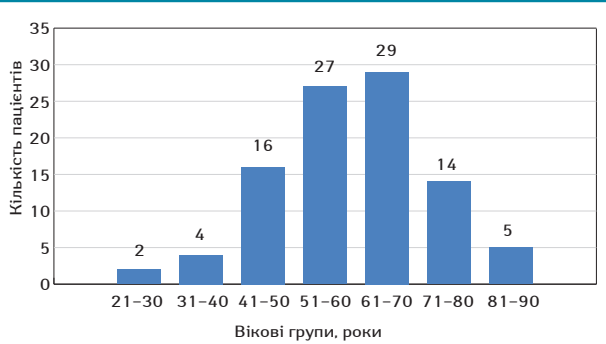


Рис. 1. Розподіл хворих за віковими групами

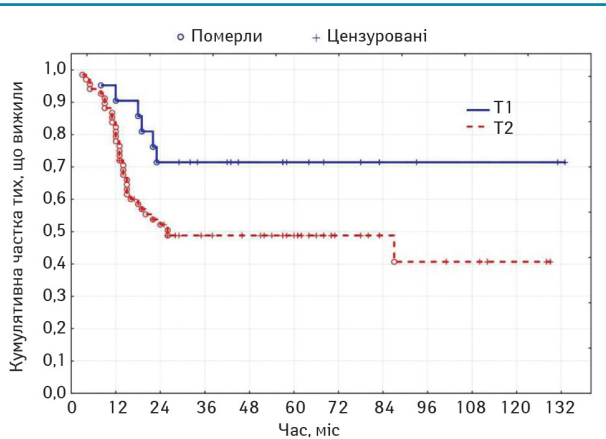


Рис. 2. Загальна виживаність хворих залежно від розміру первинної пухлини

лективну лімфаденектомію I–III рівнів. Питання превентивної лімфодисекції за відсутності клінічних метастазів залишається відкритим і дискусійним. За даними Е.М. Diaz, у 26% хворих, яким проведено профілактичну лімфодисекцію, було виявлено регіонарні метастази [4]. За даними інших джерел, частота прихованих метастазів коливається в межах 20–40% [5, 6].

Поза тим, одним з факторів, що впливають на частоту прогресування, є товщина первинної пухлини. Так у разі товщини <4 мм метастази на шії виникають лише в 5,7% випадків [7]. J. Jing [8] повідомляє, що за товщини пухлини більше 5 мм різко підвищується частота регіонарного метастазування. Тому при місцевому-розповсюдженню процесі всім хворим показана лімфодисекція, а у хворих з процесом T1-2, профілактична лімфодисекція показана за товщини пухлини понад 5 мм. Водночас у сучасних настановах з доказової медицини більш значимим фактором є глибина інвазії пухлини, ніж її товщина, і цей показник є одним з критеріїв визначення категорії T при раку язика у TNM-класифікації 8-го перегляду [3, 9].

На даний час деякі автори пропонують проводити профілактичну лімфодисекцію вже при розповсюдженні пухлинного процесу, який відповідає T2 і більше. Виконувати чи не виконувати профілактичну лімфодисекцію хворим з клінічно відсутніми метастазами? Якщо виконувати, у яких випадках? Ці питання залишаються актуальними і зумовлені складністю виявлення мікрометастазів [10].

У нашому дослідженні у 4 з 77 пацієнтів (13,8%) після операції категорія cN0 змінилася на pN1. Слід зазначити, що такий відносно низький рівень виявлених метастазів у лімфатичні вузли не враховує наявності мікрометастазів. Згідно з класифікацією IJSS мікрометастаз — це наявність депозиту клітин пухлини до 2 мм у діаметрі [10]. При гістологічному дослідженні видаленої клітковини шії виконується мікроскопічне вивчення підозрілих ділянок лімфатичного вузла,

але не часто проводиться дослідження >2 ділянок лімфовузла. За даними А. Ferlito та ін. [12], при повторному дослідженні видалених лімфатичних вузлів методом імуногістохімії частота хибнонегативних результатів становила 5–58%.

Для того щоб дослідити лімфатичний вузол розміром 1 см і виявити мікрометастаз (0,2 мм), необхідно зробити до 50 зрізів. Такий обсяг роботи в рутинній практиці виконати складно і дорого. За допомогою рутинного гістологічного дослідження неможливо виявити всі мікрометастази.

Згідно з даними M.W. van den Brekel та ін. було проведено повторне детальне дослідження матеріалу у 96 хворих після профілактичної шийної лімфодисекції N0. У 37% випадках встановлено макро- та мікроскопічні метастази. У 33% випадках метастатичний вузол мав розмір <1 см, у 10% уражених лімфатичних вузлів діагностовано лише мікрометастази [11]. Більш детальне гістологічне дослідження та імуногістохімія значно покращують можливість пошуку мікрометастазів, але не дивлячись на це, ризик того, що деякі з них будуть пропущені, залишається високим. Якщо таких пацієнтів не лікувати, мікрометастази можуть проявитися за час спостереження і погіршити прогноз захворювання. Навіть при клінічно негативних лімфатичних вузлах і негативному рутинному гістологічному дослідженні майже у 40% випадків при повторному дослідженні було виявлено метастази [12].

Загальна 5-річна виживаність відображена в табл. 2. Згідно з нашими даними 5-річна виживаність у підгрупі без лімфаденектомії була нижчою і становила 54,5% (95% ДІ 47,3–61,7), а при її виконанні — 62,6% (95% ДІ 53,1–72,1) (рис. 3).

Варто зазначити, що частота прогресування навіть після радикальної шийної лімфаденектомії досягає 24–41% [7, 13, 14].

За даними різних авторів, ад'ювантна променева терапія знижує частоту розвитку регіонарних рецидивів не менше як у 2 рази [14–16]. Але М.К. Nair [17] вказував, що у 10% хворих з клінічно встановленими метастазами, які отримували

Таблиця 2. Загальна 5-річна виживаність хворих у групах залежно від методу лікування

Метод лікування	Кількість хворих	Загальна 5-річна виживаність
ХР без ЛЕ	23	50,0% (95% ДІ 29,6–70,4)
ХР+ЛЕ	6	73,7% (95% ДІ 64,5–82,9)
ХР+ПТ	17	52,3% (95% ДІ 40,0–64,6)
ХР+ЛЕ+ПТ	11	100,0%
ПТ+ХР	9	0%
ПТ+ХР+ЛЕ	4	25,0% (95% ДІ 3,3–46,7)
ХР+ЛЕ+ПТ+ХТ	7	38,1% (95% ДІ 18,2–58,0)
ПТ	8	50,0% (95% ДІ 32,3–67,7)
ПТ+ХТ	4	66,7% (95% ДІ 39,5–93,9)
Відмова від лікування	8	0%

Примітка: ХР – хірургія, ЛЕ – лімфаденектомія, ПТ – променева терапія, ХТ – хіміотерапія

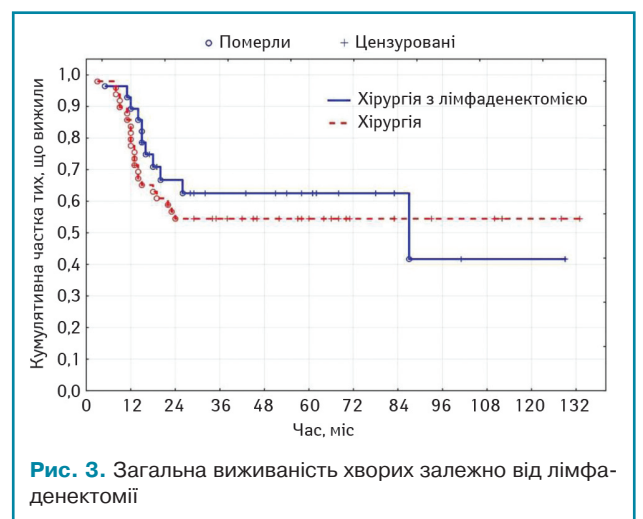
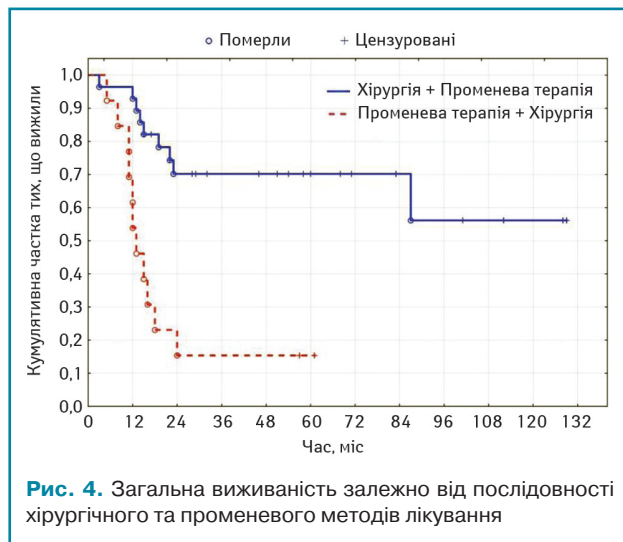


Рис. 3. Загальна виживаність хворих залежно від лімфаденектомії



профілактичну променеву терапію на зони регіонарного метастазування, протягом 3 років після закінчення лікування було виявлено метастази в регіонарні лімфатичні вузли.

Загальний рівень виживаності при комбінованому лікуванні становив $39,3 \pm 4,9$ міс. Суттєву різницю встановлено при порівнянні показників 5-річної загальної виживаності залежно від послідовності проведення променевого та хірургічного етапів лікування ($\chi^2=14,8$; $p=0,0001$). Так, якщо променева терапія проводилася перед операцією ($n=13$) загальний рівень виживаності становив $20,2 \pm 4,9$ міс, водночас при проведенні опромінення в ад'ювантному режимі ($n=28$) цей показник досягав $49,2 \pm 7,0$ міс (рис. 4).

Якщо хворі отримували лише променеву терапію без хірургічного втручання, загальна 5-річна виживаність складала 50% (95% ДІ 32,3–67,7).

ВИСНОВКИ

При ранній стадії раку язика (I–II) перевагу надають первинному хірургічному лікуванню, що покращує показники загальної 5-річної виживаності. Навіть за відсутності ураження регіонарних лімфатичних вузлів (N0) доцільним є проведення курсу ад'ювантної променевої терапії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Марголін, Г., Мудунов, А. М., Гельфанд, І. М., Алымов, Ю. В., Ахундов, А. А., Подвизников, С. О., ... Захарова, Е. Н. (2018). Необходимость и преимущества персонифицированной шейной лимфодиссекции при раке слизистой оболочки полости рта T1–2N0M0. Путь к радикальной операции. *Опухоли головы и шеи*, 8(4), 26–31.
2. Ikram, M., Jafferbhoy, S. F., & Onali, M. A. (2006). Neck recurrence in early carcinoma tongue. *Journal of Pakistan Medical Association*, 56(10), 448–51.
3. National Comprehensive Cancer Network. *NCCN clinical practice guidelines in oncology. Head and neck cancers*. Version 1. 2020. Retrieved from: <http://oncolife.com.ua/doc/nccn/Head and Neck Cancers.pdf>.
4. Diaz, E. M. Jr, Holsinger, F. C., Zuniga, E. R., Roberts, D. B., & Sorensen, D. M. (2003). Squamous cell carcinoma of the buccal mucosa: one institution's experience with 119 previously untreated patients. *Head Neck*, 25, 267–273. doi: 10.1002/hed.10221.
5. Lee, K. H., Veness, M. J., & Pearl-Larson, T. (2005). Role of combined modality treatment of buccal mucosa squamous cell carcinoma. *Australian Dental Journal*, 50(2), 108–113. doi: 10.1111/j.1834-7819.2005.tb00349.x.
6. Trigo, J., Hitt, R., & Koralewski, P. (2004). Cetuximab monotherapy is active in patients with platinum-refractory recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCH): results of a phase II study. *Journal of Clinical Oncology*, 22(14), 487.
7. Ganly, I., Goldstein, D., & Carlson, D. L. (2013). Long-term regional control and survival in patients with «low-risk» early stage oral tongue cancer managed by partial glossectomy and neck dissection without postoperative radiation tumor thickness in oral tongue cancer. *Cancer*, 119(6), 1168–1176. doi: 10.1002/cncr.27872.
8. Jing, J., Li, L., & Sun, G. (2006). Prognostic predictors of squamous cell carcinoma of the buccal mucosa with negative surgical margins. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 64(6), 896–901. doi: 10.1016/j.joms.2006.02.007.
9. Amin, M. B., Gress, D. M., Vega, L. R., Edge, S. B., Greene, F. L., Byrd, D. R., ... Compton, C. C. (2018). *AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition*. Springer: NY.
10. Ferlito, A., Rinaldo, A., Devaney, K. O. (2008). Detection of lymph node micro-metastases in patients with squamous carcinoma of the head and neck. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 265(10), 1147–1153. doi: 10.1007/s00405-008-0715-8.

11. Van den Brekel, M. W., Stel, H. V., & van der Valk, P. (1992). Micrometastases from squamous cell carcinoma in neck dissection specimens. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 249(6), 349–353. doi: 10.1007/BF00179388.

12. Van den Brekel, M. W., van der Waal, I., & Meijer, C. J. (1996). The incidence of micrometastases in neck dissection specimens obtained from elective neck dissections. *Laryngoscope*, 106(8), 987–991. doi: 10.1097/00005537-199608000-00014.

13. D'Cruz, A. K., Vaish, R., & Kapre, N. (2015). Elective versus therapeutic neck dissection in node-negative oral cancer. *The New England Journal of Medicine*, 373(6), 521–529. doi: 10.1056/NEJMoa1506007.

14. Huang, S. F., Kang, C. J., & Lin, C. Y. (2008). Neck treatment of patients with early stage oral tongue cancer: comparison between observation, supraomohyoid dissection, and extended dissection. *Cancer*, 112(5), 1066–1075. doi: 10.1002/cncr.23278.

15. Shim, S. J., Cha, J., & Koom, W. S. (2010). Clinical outcomes for T1–2N0–1 oral-tongue cancer patients underwent surgery with and without postoperative radiotherapy. *Journal of Radiation Oncology*, 5, 43. doi: 10.1186/1748-717X-5-43.

16. So, Y. K., Oh, D., & Choi, N. (2018). Efficacy of postoperative neck irradiation for regional control in patients with pN0 oral tongue cancer: propensity analysis. *Head Neck*, 40(1), 163–9. doi: 10.1002/hed.24980.

17. Nair, M. K., Sankaranayan, R., & Padmanabhan, T. K. (1988). Evaluation of the role of radiotherapy in the management of carcinoma of the buccal mucosa. *Cancer*, 61, 1326–1331. doi: 10.1002/1097-0142(19880401)61:7<1326::aid-cncr2820610709>3.0.co;2-z.

View on the problem of treatment T1–2N0M0 squamous cell carcinoma of tongue

O. O. Halay^{1,2}, B. T. Bilynskiy², S. G. Bondarenko¹,
O. R. Duda¹, O. V. Druzuk¹, S. U. Karp¹, V. Y. Ludchak¹, I. M. Sendega¹,
R. R. Sliptetsky², M. R. Shmidt¹, T. R. Colko¹

¹Lviv State Oncological Regional Treatment and Diagnostic Center

²Danylo Halatsky Lviv National Medical University

Abstract. Aim. To consider the reasons of insufficient efficiency of treatment of patients with cancer of language T1–2N0M0. **Materials and methods.** We performed a retrospective analysis of 97 patients with T1–2N0M0 squamous cell carcinoma of the tongue treated in the Department of Head and Neck Tumors in the Lviv Oncology Center. We divided patients to 6 groups depending on the method of treatment. 29 (29.9%) patients had only surgical treatment, in 41 (42.3%) cases — surgery+radiation therapy, in 7 (7.2%) — chemoradiotherapy after surgery. Eight (8.2%) patients had only a course of radiation therapy, in 4 (4.1%) cases — only chemoradiotherapy, and 8 (8.2%) patients refused treatment. 77 patients received surgery, of which 29 (37.7%) underwent selective lymphadenectomy of I–III levels in addition to the removal of the primary tumor. **Results.** The median survival rate of patients who received treatment was 87 months, and in patients who refused it reached only 5 months (95% CI 4.2–5.7). Five-year survival rate in patients with category T1 was 71.4%, and was significantly better than in patients with cancer of the tongue T2, in which it was 48.8% ($\chi^2=30.1$; $p=0,00042$). Five-year overall survival rate in the subgroup without lymphadenectomy (54.5% [95% CI 47.3–61.7]) was lower than in the subgroup with lymphadenectomy (62.6% [95% CI 53.1–72.1]). If radiation therapy was used before surgery ($n=13$), the overall survival rate was 20.2 ± 4.9 months, while when exposed to adjuvant radiation ($n=28$), this rate reached 49.2 ± 7.0 months. **Conclusions.** In stage I–II of tongue cancer, primary surgical treatment is preferred, which improves the overall 5-year survival rate. Even in the absence of pathological regional lymph nodes (N0) it is advisable to conduct a course of adjuvant radiation therapy.

Key words: tongue cancer; I–II stages; treatment effectiveness.

Адреса:

Галай Олег Орестович

79031, Львів, вул. Гашека, 2А

Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр

Тел.: (067) 960-62-28; (032) 295-41-02

E-mail: ohalay@gmail.com

Correspondence:

Halay Oleh

2А Hashek Str., Lviv 79031

Lviv State Oncological Regional Treatment and Diagnostic Center

Phone: (067) 960-62-28; (032) 295-41-02

E-mail: ohalay@gmail.com