

ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПОЛОСТИ РТА

И.С. Романов, к.м.н.; Л.П. Яковлева
РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Статья посвящена проблеме выбора лечения при плоскоклеточном раке слизистой оболочки полости рта. Если ранние стадии заболевания лечатся достаточно успешно с применением только хирургического или лучевого лечения, то местно-распространенные опухоли требуют комплексного подхода. Современная хирургия, лучевая и полихимиотерапия, по данным литературы, дают большие возможности для успешного лечения пациентов. Сложным является вопрос выбора очередности этапов комбинированного лечения. Многочисленные публикации на эту тему не дают однозначного ответа, насколько оправданно применение лучевой терапии на первом этапе, как это распространено в России. Дан обзор введения в схемы лечения таргетных препаратов при комплексной терапии как местно-распространенных, так и рецидивных процессов.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта, лучевая терапия, индукционная полихимиотерапия, шейная лимфодиссекция, цетуксимаб

The article is dedicated to the choice of treatment for squamous cell carcinoma of the oral mucosa. The early stages of the disease are quite successfully treated using only surgery or radiation treatment, whereas locally advanced tumors require an integrated approach. According to the literature data, modern surgery, radiotherapy and chemotherapy provide great potentials for the successful treatment of patients. The choice of the sequence of stages of the combined treatment is a difficult question. Numerous publications on the subject are inconclusive, and have not justified the use of radiation therapy in the first stage of disease, although it is conventional in Russia. A review of the introduction of targeted therapies in the schemes for the treatment of the both locally advanced and recurrent processes is presented.

Key words: squamous cell carcinoma of the oral mucosa, radiation therapy, induction polychemotherapy, cervical lymph node dissection, cetuximab

Полость рта – это область слизистой оболочки от красной каймы губ до входа в ротоглотку. Вход в ротоглотку ограничен сверху переходом твердого неба в мягкое, латерально – передними небными дужками и снизу – желобоватыми сосочками на границе подвижной части и корня языка. Подслизистая оболочка богата малыми слюнными железами с высокой их концентрацией в области твердого неба. Полость рта разделена на отделы, включающие слизистую оболочку преддверия рта, слизистую оболочку щек, дна полости рта, ретромолярной области, языка, альвеолярного отростка нижней челюсти, альвеолярного отростка верхней челюсти и твердого неба (рис. 1).

Проблема лечения плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта заключается в том, что с данной патологией зачастую сталкиваются врачи достаточно узких специальностей, например стоматологи, челюстно-лицевые хирурги. Отсутствие достаточной онкологической настороженности среди этих специалистов, а также слабая информированность самого населения приводят к тому, что зачастую больные

обращаются к врачу-терапевту, а затем направляются к онкологу с запущенными стадиями заболевания. Так, по данным статистики, с 1997 по 2007 г., например, опухоли полости рта и глотки III–IV стадий составили почти 70 % от всех выявленных опухолей этой локализации, при этом летальность на 1-м году после выявления этого заболевания в 2007 г. составила 39,1 % [1].

Тактика лечения рака полости рта

Лечение рака полости рта является комплексной проблемой и требует участия в решении судьбы пациента нескольких основных специалистов-онкологов: хирурга по опухолям головы и шеи, специалиста по лучевой терапии и химиотерапевта (рис. 2). В этой работе мы разберем основные вопросы комплексного подхода к лечению данной патологии на разных этапах развития опухолевого процесса. Это вопросы лечения первичных опухолевых процессов как на ранней стадии, так и местно-распространенных, лечения регионарных метастазов и рецидивов.

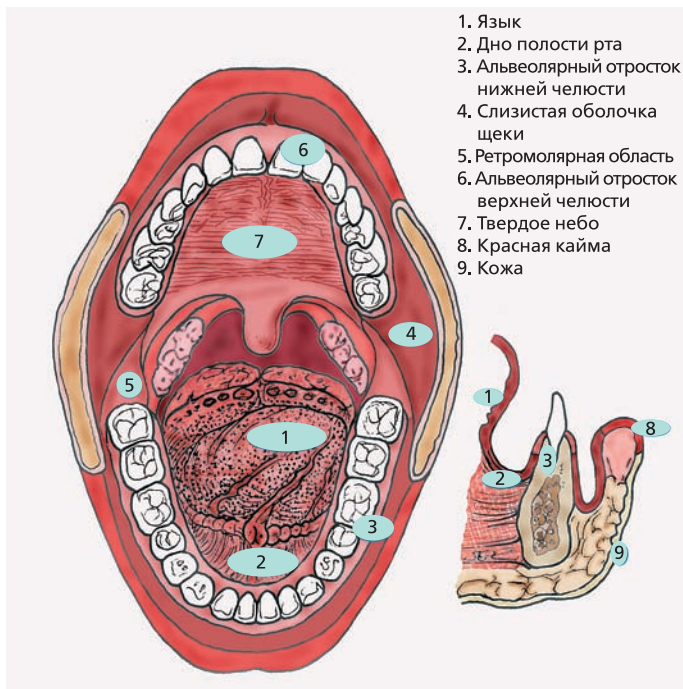
При выборе того или иного метода лечения или их комбинации необходимо определить первичные опухоли

полости рта по классификации TNM с учетом распространенности опухолевого процесса.

Ранние стадии: T1 или T2 (экзофитные формы), N0, M0.

На ранних стадиях развития заболевания возможно применение одного из методов лечения – либо хирургического, либо лучевого. Лучевая терапия (ЛТ) – достаточно распространенный метод лечения опухолей данной стадии. Так, при опухолях, соответствующих стадиям T1 и T2, при использовании различных методик лучевого лечения, в частности сочетанной ЛТ (дистанционной гамма-терапии и внутрисполостной), получена пятилетняя безрецидивная выживаемость 80–85 % и 40–60 % больных соответственно [2, 3]. Хирургическое лечение в самостоятельном варианте позволяет достигать результатов, сравнимых с таковыми после лучевого лечения. Так, O'Brien и соавт. в 1986 г. представили данные о хирургическом лечении рака полости рта стадий T1 и T2 с 2-летней безрецидивной выживаемостью 95 и 87 % соответственно [4]. Spigo и соавт., предоставив свой опыт самостоятельного хирургического лечения рака языка и дна полости рта и получив

Рис. 1. Отделы слизистой оболочки полости рта



Взято из Lip and oral cavity. In: Greene FL, Page DL, Fleming ID, eds. AJCC Cancer Staging Manual, 6th ed. New York: Springer-Verlag, 2002: 23-32.

уровень локальных рецидивов в 12 %, также сделали вывод о преимуществах самостоятельного хирургического лечения.

Умеренные стадии: T2 (инфильтративные формы) или T3 (экзофитные формы), N0 или N1, M0.

Распространенные стадии: T3 (инфильтративные формы), T4, N2 или N3, M0.

Лечение процессов такой распространенности требует комбинированного или комплексного подхода. Применение в самостоятельном варианте ЛТ обеспечивает безрецидивное

течение процесса менее чем у половины пациентов [6, 7]. Необходимо применять комбинированный метод лечения. Обычно это комбинация радикального хирургического вмешательства и лучевого лечения. Это показано в многочисленных публикациях как в России, так и за рубежом. Так, по рекомендациям ESMO [8] при плоскоклеточном раке полости рта умеренных и распространенных стадий с регионарными метастазами (III–IV стадий) рекомендовано комбинированное воздействие с хирургическим вмешательством на первом этапе. С этим

спорят отечественные специалисты [9], а также ряд зарубежных [10–12], которые рекомендуют на первом этапе проведение конкурентного химиолучевого лечения, а отечественные – самостоятельного лучевого [9]. При использовании предоперационной ЛТ суммарная очаговая доза (СОД) обычно составляет 40–50 Гр в зависимости от принятых стандартов клиники [9, 10]. Авторы, рекомендующие послеоперационную ЛТ, подчеркивают, что при этом возможно проведение ЛТ до СОД 66–70 Гр. Выполнение на первом этапе хирургического вмешательства на первичном очаге и лимфоузлах шеи позволяет детально изучить морфологический материал с оценкой краев резекции первичной опухоли, числа пораженных метастазами регионарных лимфатических узлов шеи, наличие экстракапсулярного распространения метастатического процесса. Эта информация позволяет оценить прогноз заболевания, выявив неблагоприятные в отношении рецидивирования и метастазирования факторы. При их наличии предлагается сочетание послеоперационной ЛТ и лекарственного лечения. Так, по данным проспективного рандомизированного исследования Bernier и соавт. [13], проведение в послеоперационном периоде конкурентной химиолучевой терапии (ХЛТ) с включением цисплатина в дозе 100 мг/м² каждые три недели облучения обеспечивало статистически достоверное улучшение отдаленных результатов лечения по сравнению с группой послеоперационной ЛТ в самостоятельном варианте. Безрецидивная выживаемость в группе ХЛТ и ЛТ составила 47 и 36 % соответственно (p = 0,04), а общая выживаемость 53 и 40 % соответственно (p = 0,02). Общеизвестно, что применение радикальных доз ЛТ (СОД до 66–70 Гр) на дооперационном этапе значительно ухудшает заживление раны, увеличивает частоту послеоперационных осложнений. Применение же предоперационной ЛТ в СОД 40–46 Гр ограничивает возможности клиницистов в лечении больного, особенно если хирургическое вмешательство на втором этапе лечения носило условно-радикальный характер.

Рис. 2. Схема полидисциплинарного подхода к лечению рака полости рта



При неоперабельных местно-распространенных опухолевых процессах рекомендуется начинать лечение с индукционной полихимиотерапии (ПХТ). Применение системной ПХТ преследует несколько целей: уменьшить размеры опухоли, снизить вероятность развития отдаленных метастазов и оценить чувствительность опухолевого процесса к ХЛТ. Основной комбинацией, используемой в виде индукционной ПХТ, на сегодняшний день признана схема ТПФ (доцетаксел с цисплатином и фторурацилом). Последняя схема представляется как наиболее эффективная, но и наиболее токсичная. В рандомизированном многоцентровом исследовании V-324 было наглядно показано преимущество схемы ТПФ над таковой ПФ (цисплатин + фторурацил) в отношении как непосредственной эффективности, так и отдаленных результатов. Так, медиана общей выживаемости в группе ТПФ была значительно больше, чем в группе ПФ (71 против 35 месяцев; $p = 0,013$) [14].

Вторым этапом после применения индукционной ПХТ проводится конкурентное ХЛТ, т. е. ЛТ с одновременным применением химиопрепаратов. Применение конкурентного ХЛТ с введением цисплатина в дозе 100 мг/м^2 в 1-й, 22-й и 43-й дни ЛТ считается крайне эффективной схемой лечения, которая обеспечивает высокий локорегионарный контроль и увеличивает продолжительность жизни пациентов. Так, в мета-анализе Pignon и соавт. [15] наглядно показано, что применение конкурентного ХЛТ повышает выживаемость больных плоскоклеточным раком головы и шеи до 8 %. При этом можно заметить, что в настоящее время при невозможности применения платиносодержащих препаратов при конкурентном ХЛТ возможно включение в эту схему лечения таргетного препарата цетуксимаба, который вводят за неделю до начала лучевого лечения в дозе 400 мг/м^2 и в последующем — еженедельно в процессе облучения в дозе 250 мг/м^2 . Эффективность такой замены доказана в исследовании TREMPIN [16]. Группы с применением цетуксимаба имели те же результаты локорегионар-

ного контроля и выживаемости, как и группа с применением цисплатина.

Лечение зон регионарного метастазирования

Важным аспектом лечения больных раком полости рта является вопрос воздействия на зоны регионарного метастазирования. Лечение выявленного метастатического поражения лимфатических узлов шеи не вызывает вопросов и осуществляется либо хирургическим путем, либо комбинированным методом (шейная диссекция и ЛТ). Метастазирование в регионарные лимфатические узлы для больных плоскоклеточным раком полости рта, бесспорно, важнейший фактор прогноза. Оценка вероятности развития этих метастазов является достаточно сложной задачей. Именно поэтому многие ученые считают очень важным распознавание клинически скрытых регионарных метастазов.

По мнению некоторых авторов, вероятность наличия скрытых регионарных метастазов, превышающая 20 %, сама по себе является показанием к проведению профилактической шейной лимфодиссекции. Профилактическая шейная диссекция, которая ранее проводилась в большинстве случаев, теперь же все больше считается некоей процедурой, определяющей стадию опухолевого процесса (N). Большинство онкологов рекомендуют проводить послеоперационную ЛТ или ХЛТ в том случае, когда в удаленном макропрепарате клетчатки шеи обнаруживаются метастазы [17, 18]. С другой стороны, профилактическую шейную диссекцию выполняют с лечебной целью, когда онколог ставит перед собой задачу подбора необходимого лечения для зон регионарного лимфатического коллектора [19–21].

Несмотря на лечебные и диагностические показания к выполнению профилактической шейной диссекции у больных с шейными лимфатическими узлами в статусе N0, многих пациентов (50–70 %) оперируют не совсем обоснованно. Данное мнение является основой для использования некоторыми специалистами т. н. методики динамического наблюдения

или, как она называется в зарубежной литературе, методики “наблюдать и ждать” (watch and wait) [22]. Однако в настоящее время нельзя игнорировать исследования, демонстрирующие улучшение показателей выживаемости больных, которым была выполнена профилактическая шейная диссекция, по сравнению с большими групп динамического наблюдения [23–25]. В этих результатах нет ничего удивительного, т. к., по данным различных авторов, при профилактической шейной диссекции скрытые метастазы выявляются в 25–45 % случаев даже на ранних стадиях опухолевых процессов [22, 26–29].

Таким образом, главнейшим аргументом для выполнения профилактической шейной диссекции по сравнению с методикой динамического наблюдения является значительное снижение показателей продолжительности жизни больных, у которых регионарные метастазы выявляются после проведенного лечения по поводу первичной опухоли [30–33].

Схемы лечения рецидивов рака органов головы и шеи

Хирургическое лечение местного рецидива или регионарного метастаза плоскоклеточного рака органов головы и шеи после предшествующего радикального ХЛТ может быть предложено от 15 до 30 % пациентов с каким-либо шансом на длительную выживаемость. Пациентам, которые не подходят для хирургического лечения, обычно предлагается химиотерапия как лечение первой линии. Есть много препаратов, показавших свою активность в режимах монокимиотерапии, с уровнем объективного ответа около 15 % (цисплатин, карбоплатин, метотрексат, фторурацил, блеомицин и таксаны). Цисплатин является наиболее важным препаратом этой линии, и он является основой многих комбинаций химиопрепаратов, применяющихся в лечении пациентов с этой патологией [34]. В настоящее время комбинация цисплатина с фторурацилом или таксанами стала наиболее часто применяемым режимом, который дает уровень объективных ответов от 30 до 40 %. Однако в общем средняя

продолжительность жизни не повышается по сравнению с применением монотерапевтических режимов и остается на уровне от 6 до 9 месяцев [34]. Проявления токсичности, связанные с применением цисплатина (гемо-, нефро-, нейро- и ототоксичность), хорошо известны и ограничивают попытки применять более высокие дозы цисплатина.

С точки зрения ограниченных возможностей лечения эти категории пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи нуждаются в разработке более современных химиотерапевтических средств. Однако за последние 25 лет не появилось комбинаций химиопрепаратов, хоть как-нибудь улучшавших показатели средней продолжительности жизни этих больных.

Проведено несколько крупных рандомизированных международных

клинических исследований по оценке эффективности включения цетуксимаба в схемы лечения больных рецидивным и/или метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи. Основные достижения прибавления цетуксимаба к ПХТ с использованием цисплатина и фторурацила были продемонстрированы в недавно завершеном европейском исследовании III фазы (EXTREME): цетуксимаб в комбинации с цисплатином или карбоплатином и фторурацилом в лечении 1-й линии пациентов с рецидивным и/или метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи. Всего в исследование были включены 442 пациента для проведения ПХТ с использованием цисплатина или карбоплатина и фторурацила с добавлением цетуксимаба или без него [35]. Исследование дало самый главный ответ: средняя общая продолжитель-

ность жизни была значительно больше у пациентов, леченных с применением цетуксимаба и ПХТ, по сравнению с группой, где применялась только ПХТ (10,1 против 7,4 месяца; $p = 0,036$). Анализ безопасности показал, что добавление цетуксимаба не увеличивало числа характерных побочных эффектов, свойственных стандартной ПХТ (цисплатин + фторурацил) [35]. На основании этих убедительных данных можно сказать, что в химиотерапевтические схемы, применяемые при лечении рецидивов и метастазов рака полости рта, необходимо включать цетуксимаб.

Итак, мы можем еще раз подчеркнуть, что лечение рака слизистой оболочки полости рта — крайне сложная задача в основном из-за необходимости взвешенного полидисциплинарного подхода к лечению данных пациентов на всех этапах развития болезни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2009. Т. 20. № 3. Прил. 1. 158 с.
2. Гарбузов М.И. Лучевая терапия первичных злокачественных опухолей слизистой оболочки полости рта. Дисс. докт. мед. наук. М., 1982. 47 с.
3. Mendenhall WM, Van Cise WS, Bova FJ, Million RR. Analysis of time-dose factors in squamous cell carcinoma of the oral tongue and floor of mouth treated with radiation therapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981;7:1005–11.
4. O'Brien CJ, Lahr CJ, Soong SJ, et al. Surgical treatment of early-stage carcinoma of the oral tongue – wound adjuvant treatment be beneficial? *Head Neck Surg* 1986;8:401–8.
5. Spiro RH, Spiro JD, Strong EW. Surgical approach to squamous carcinoma confined to the tongue and the floor of the mouth. *Head Neck Surg* 1986;9:27–31.
6. Pernot M, Hoffstetter S, Peiffert D, et al. Epidermoid carcinomas of the floor of mouth treated by exclusive irradiation: statistical study of a series of 207 cases. *Radiother Oncol* 1995;35:177–85.
7. Fein DA, Mendenhall WM, Parsons JT, 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.
8. Gregoire V, Lefebvre J-L, Licitra L, Felip E. Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при плоскоклеточном раке головы и шеи. В сб.: Минимальные клинические рекомендации европейского общества медицинской онкологии (ESMO) / Под редакцией русского перевода С.А. Тюляндина, Д.А. Носова, Н.И. Переводчиковой. М., 2010. С. 279–87.
9. Современные методы диагностики и лечения рака слизистой оболочки полости рта / Материалы научной конференции Самара, 16–17 апреля 2010 г. М., 2011. 47 с.
10. Klug C, Wutzl A, Kermer C, et al. Preoperative radiochemotherapy and radical resection for stages II-IV oral and oropharyngeal cancer: outcome of 222 patients. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2005;34(2):143–48.
11. Klug C, Berzaczy D, Voracek M, Millesi W. Preoperative chemoradiotherapy in the management of oral cancer: a review. *J Craniomaxillofac Surg* 2008;36(2):75–8.
12. Eckardt A, Wegener G, Karstens JH. Praoperative Radio-Chemo-Therapie fortgeschrittener, resektabler Mundhöhlenkarzinome mit Cisplatin vs. Paclitaxel/Carboplatin Analyse zweier multimodaler Therapiekonzepte [Preoperative radiochemotherapy of advanced resectable cancer of the oral cavity with cisplatin vs paclitaxel/carboplatin. Analysis of two multimodality treatment concepts] *Mund Kiefer Gesichtschir* 2006;10(1):30–6.
13. Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004;350(19):1945–52.
14. Lorch JH, Posner MR et al. Long-term results from TAX324: A phase III trial of sequential therapy comparing TPF to PF in locally advanced (LA) squamous cell cancer of the head and neck (HNC), *J Clin Oncol* 2010 ASCO Annual Meeting Proceedings, 28(155), Abstr. 5512.
15. Pignon JP, le Ma tre A, Maillard E, Bourhis J. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009;92(1):4–14.
16. Lefebvre J, Pointreau Y, Rolland F, et al: Results of the randomized phase II TREMPIN study. 2011 ASCO Annual Meeting. Abstract 5501, Presented June 6, 2011.
17. Zelefsky MJ, Harrison LB, Fass DE, et al. Postoperative radiation therapy for squamous cell carcinomas of the oral cavity and oropharynx: impact of therapy on patients with positive surgical margins. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25:17–21.
18. Bernier J, Cooper JS. Chemoradiation after surgery for high-risk head and neck cancer patients: how strong is the evidence? *Oncologist*

- 2005;10:215–24.
19. Mira E, Benazzo M, Rossi V, Zanoletti E. Efficacy of selective lymph node dissection in clinically negative neck. *Otolaryngol Head Neck surg* 2002;127:279–83.
 20. Buckley JG, Feber T. Surgical treatment of cervical node metastases from squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: evaluation of the evidence from modifications of neck dissection. *Head Neck* 2001;3:907–15.
 21. Pitman KT, Johnson JT, Myers EN. Effectiveness of selective neck dissection for management of the clinically negative neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123:917–22.
 22. Vandebrouck C, Sancho-Garnier H, Chassagne D, et al. Elective versus therapeutic radical neck dissection in epidermoid carcinoma of the oral cavity: results of a randomized clinical trial. *Cancer* 1980;46(2):386–90.
 23. Fakhri AR, Rao RS, Borges AM, et al. Elective versus therapeutic neck dissection in early carcinoma of the oral tongue. *Am J Surg* 1989;158(4):309–13.
 24. Piedbois P, Mazon JJ, Haddad E, et al. Stage I-II squamous cell carcinoma of the oral cavity treated by iridium-192: is elective neck dissection indicated? *Radiother Oncol* 1991;21(2):100–6.
 25. Haddadin KJ, Soutar DS, Oliver RJ, et al. Improved survival for patients with clinically T1/T2, N0 tongue tumors undergoing a prophylactic neck dissection. *Head Neck* 1999;21(6):517–25.
 26. Hosal AS, Carrau RL, Johnson JT, Myers EN. Selective neck dissection in the management of the clinically node-negative neck. *Laryngoscope* 2000;110:2037–40.
 27. Shah JP, Candela FC, Poddar AK. The patterns of cervical lymph node metastases from squamous carcinoma of the oral cavity. *Cancer* 1990;66(1):109–13.
 28. Teichgraber JF, Clairmont AA. The incidence of occult metastases for cancer of the oral tongue and floor of the mouth: treatment rationale. *Head Neck* 1984;7:15–21.
 29. van den Brekel MW, van Waal I, Meijer CJ, Freeman JL, Castelijns JA, Snow GB. The incidence of micrometastases in neck dissection specimens obtained from elective neck dissections. *Laryngoscope* 1996;106:987–91.
 30. Ogura JH, Biller HF, Wette R. Elective neck dissection for pharyngeal and laryngeal cancers. *Ann Otol* 1971;80:646–51.
 31. Lee JG, Krause CJ. Radical neck dissection: elective, therapeutic, and secondary. *Arch Otolaryngol* 1975;101:656–59.
 32. McGuirt WF Jr, Johnson JT, Myers EN, et al. Floor of mouth carcinoma in management of the clinically negative neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;121:278–82.
 33. Yuen APW, Wei WI, Wong YM, et al. Elective neck dissection versus observation in the treatment of early oral tongue carcinoma. *Head Neck* 1997;19:583–88.
 34. Schantz SP, Harrison LB, Forastiere A. Tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses, nasopharynx, oral cavity, and oropharynx. In: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. DeVita VT, Hellman SA, Rosenberg SA (Eds). Lippincott Williams & Wilkins, PA, USA 2001:797–860.
 35. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1116–27.